

Wydłużenie przeżycia chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych oraz wzrost dostępności technik obrazowania ośrodkowego układu nerwowego doprowadziły do zwiększenia wykrywalności przerzutów do mózgu. Najczęściej stwierdza się je w raku płuca (50%), piersi (15–20%), czerniaku (10–15%), raku z nieznanego ogniska pierwotnego (10–15%), raku jelita grubego i nerki. Rokowanie u chorych z przerzutami do mózgu zależy od stanu sprawności, stanu neurologicznego, wieku, liczby przerzutów w mózgu, opanowania ogniska pierwotnego oraz liczby i lokalizacji przerzutów pozaczaszkowych. O przeżyciu chorych decyduje także właściwy dobór leczenia miejscowego i systemowego – obecnie zbyt często stosuje się leczenie suboptymalne, co w części przypadków pozbawia chorych szans na dłuższe przeżycie. Najbardziej użytecznym sposobem doboru właściwego leczenia u chorych z nowo rozpoznanymi przerzutami do mózgu jest kwalifikacja do klasy prognostycznej RPA RTOG. W pracy przedstawiono rolę napromieniania całego mózgowia, radioterapii stereotaktycznej i profilaktycznego napromieniania mózgu z uwzględnieniem wskazań i skuteczności poszczególnych metod leczenia w różnych nowotworach.

Słowa kluczowe: przerzuty do mózgu, radioterapia, radiochirurgia, profilaktyczne napromienianie mózgu.

Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do mózgu

The role of radiotherapy in the treatment of brain metastases

Anna Niwińska, Katarzyna Pogoda

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Wstęp

Wydłużenie przeżycia chorych leczonych z powodu chorób nowotworowych oraz wzrost dostępności technik obrazowania ośrodkowego układu nerwowego (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) doprowadziły do zwiększenia wykrywalności przerzutów do mózgu. Częstość występowania przerzutów do mózgu różni się w zależności od typu nowotworu. Najczęściej stwierdza się je w raku płuca (50%), raku piersi (15–20%), czerniaku (10–15%), raku z nieznanego ogniska pierwotnego (10–15%), raku jelita grubego i nerki [1–7]. Odsetek przerzutów pojedynczych i mnogich w poszczególnych jednostkach chorobowych różni się (liczne zmiany w raku płuca, czerniaku, raku piersi; pojedyncze przerzuty w raku jelita grubego, nerki, piersi) [2], ale w części przypadków o liczbie przerzutów decyduje nie typ nowotworu, lecz odpowiednio czułe i wcześniej wykonane badanie obrazowe [8].

Na rokowanie u chorych z przerzutami do mózgu składa się wiele czynników zależnych od pacjenta, nowotworu i metody leczenia. Czynniki zależnymi od chorego są: stan sprawności, stan neurologiczny i wiek. Spośród czynników zależnych od nowotworu wymienia się liczbę przerzutów w mózgu, opanowanie ogniska pierwotnego oraz liczbę i lokalizację przerzutów pozaczaszkowych. O przeżyciu chorych decyduje także właściwy dobór leczenia miejscowego i systemowego. Obecnie zbyt często stosuje się suboptymalne metody leczenia, co w części przypadków przekłada się na pozbawienie chorego szans na dłuższe przeżycie. Najbardziej użytecznym systemem oceny rokowania u chorych z nowo rozpoznanymi przerzutami do mózgu jest kwalifikacja do jednej z trzech klas prognostycznych RPA RTOG [9, 10]. Na podstawie analizy przeżyć ok. 1200 chorych z przerzutami do mózgu z różnych narządów wykazano, że największe szanse na przeżycie mają chorzy przed 65. rokiem życia, w dobrym stanie sprawności (KPS \geq 70), z opanowanym ogniskiem pierwotnym i bez przerzutów poza mózgiem (I klasa prognostyczna). Najgorsze rokowanie stwierdza się u chorych o złym stanie sprawności (KPS < 70), niezależnie od innych czynników (III klasa prognostyczna). Do II klasy prognostycznej kwalifikują się wszystkie pozostałe przypadki.

Mediana przeżycia chorych z przerzutami do mózgu bez leczenia wynosi miesiąc, po leczeniu objawowym steroidami 2,5 mies., po radioterapii na całe mózgowie (*whole brain radiotherapy* – WBRT) 4–6 mies., a u 15% chorych, u których jest możliwe leczenie neurochirurgiczne przerzutu z pooperacyjnym napromienianiem mózgu, wynosi 12–24 mies. [11–18].

Napromienianie całego mózgowia – wskazania, dawki frakcyjne, odpowiedź na leczenie, neurotoksyczność

Napromienianie całego mózgowia stanowi podstawę leczenia przerzutów do mózgu od 50 lat. To jedyna metoda leczenia miejscowego wskazana u chorych z licznymi przerzutami do mózgu oraz osób z 1–3 przerzutami, z przeciwwskazaniami do metastazektomii i radioterapii stereotaktycznej, w złym stanie sprawności czy z nieopanowaną chorobą przerzutową poza mózgiem [19].

Life extension in cancer patients and wide availability of neuroimaging modalities of the brain led to increase of the brain metastases detection. The most common sources of brain metastases are lung cancer (50%), breast cancer (15-20%), melanoma (10-15%), colon cancer and renal cancer; although in 10-15% of patients the primary site is unknown. The prognosis in patients with brain metastases depends on performance status, neurological symptoms, age, number of tumors in the brain, status of the primary tumor and extracranial metastases. Optimal local and systemic treatment have additional impact on prognosis. Currently suboptimal treatment of brain metastasis is observed. This approach deprives some patients longer survival. RPA RTOG classification is the most useful method of selection of patients for optimal treatment. In the present review, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery and prophylactic cranial irradiation are presented. The indications and the efficacies of these treatment methods are discussed.

Key words: brain metastases, whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery, prophylactic cranial irradiation.

Odpowiedź całkowitą (*complete response* – CR) i częściową (*partial response* – PR) stwierdza się u 60% chorych, ale rzeczywista odpowiedź różni się w zależności od typu nowotworu. Odsetek CR + PR wynosi w raku drobnokomórkowym płuca 81%, raku piersi 65%, raku niedrobnokomórkowym płuca 50–56%, raku nerki 46%, a w czerniaku 0% [20]. Na podstawie obserwacji własnych, odsetek CR + PR w raku piersi z nadekspresją receptora HER2 wynosi 90% [21]. Napromienianie całego mózgowia łagodzi objawy neurologiczne, poprawia funkcje poznawcze, zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotów w mózgu, wydłuża przeżycie w stanie niezależności od opieki osób drugich (*functionally independent survival*) oraz wydłuża przeżycie od rozpoznania przerzutów [19, 22–25]. Wydaje się jednak, że chorzy w złym stanie sprawności (w III klasie prognostycznej RPA RTOG) nie odnoszą korzyści w przeżyciu po WBRT w stosunku do chorych leczonych objawowo [9, 26]. Dotychczas zbadano skuteczność licznych sposobów frakcjonowania dawki oraz dawek całkowitych stosowanych w WBRT. W kilku badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 70–445 chorych, przetestowano przeżycie w zależności od dawki frakcyjnej: 1,6 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 3 Gy, 4 Gy, 6 Gy i 10 Gy. Mediana przeżycia od rozpoznania przerzutów do mózgu wynosiła 2,4–5,5 mies. i nie różniła się statystycznie istotnie w zależności od dawki frakcyjnej, całkowitej ani czasu leczenia [27–36].

Obecnie w Polsce najczęściej stosuje się 2 schematy radioterapii paliatywnej przerzutów do mózgu: 20 Gy w 5 frakcjach po 4 Gy lub 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy. W Stanach Zjednoczonych rekomenduje się napromienianie całego mózgowia w dawce całkowitej 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy lub w dawce 40 Gy w 20 frakcjach po 2 Gy. W ośrodkach amerykańskich unika się stosowania radioterapii mózgowia w dawkach frakcyjnych przekraczających 3 Gy z uwagi na nasilenie ryzyka wystąpienia neurotoksyczności. Została ona bowiem potwierdzona w badaniach sprzed ponad 15 lat, w których oceniono powikłania po napromienianiu mózgowia w dawkach frakcyjnych 3–6 Gy [37]. W nowszych badaniach, zwłaszcza opartych na analizie chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, 2 lata po profilaktycznym napromienianiu nie stwierdzono znaczących różnic w nasileniu zmian neuropsychologicznych u chorych poddanych i niepoddanych napromienianiu mózgu [38, 39]. Niezależnie od tego, że napromienianie mózgu jest niezaprzeczalnym czynnikiem wywołującym neurotoksyczność, należy mieć na uwadze wieloczynnikową przyczynę tego zjawiska. U 67–90% chorych z przerzutami do mózgu już przed rozpoczęciem leczenia stwierdza się zaburzenia poznawcze, objawy neurologiczne i pogorszenie jakości życia wywołane samym nowotworem [40–42]. Ponadto, objawy neurotoksyczności odnotowano u osób z drobnokomórkowym rakiem płuca przed rozpoczęciem profilaktycznego napromieniania mózgu, jako skutek leczenia cytostatykami [43]. Neurotoksyczność może ulec nasileniu także w wyniku przyjmowania leków przeciwdrgawkowych [44]. Nie bez znaczenia jest także wiek chorych oraz choroby współistniejące: miażdżyca, cukrzyca i nadciśnienie tętnicze [28].

W większości dotychczas opublikowanych badań dotyczących roli poszczególnych leków jako radiouczulaczy przy WBRT (lonidamina, metronidazol, mizonidazol, bromodezoksyurydyna, efaprosiral) nie wykazano poprawy miejscowej i wydłużenia przeżycia w porównaniu z samym napromienianiem [37, 41, 45–47]. Jednakże ostatnio opublikowane badania dotyczące stosowania efaprosiralu w raku piersi wykazały, że dodanie tego leku do WBRT wydłuża przeżycie z 4,6 do 8,7 mies. [48]. Zastosowanie radiouczulaczy wiąże się z większą toksycznością leczenia.

Radioterapia stereotaktyczna – radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna frakcjonowana

Postępy w radioterapii nowotworów, szczególnie dokładne unieruchomienie pacjenta, zdefiniowanie obszaru do napromieniania za pomocą badań obrazowych i precyzyjne dopasowanie wiązki promieniowania do kształtu guza nowotworowego w 3 wymiarach (radioterapia konformalna), umożliwiły po-

danie wysokich dawek promieniowania na guz i niskich dawek na otaczające tkanki zdrowe. W rezultacie uzyskano lepszą kontrolę miejscową oraz mniejszą toksyczność leczenia. Stereotaksja jest przykładem precyzyjnego napromieniania niewielkiego obszaru wysokimi dawkami, z możliwością ochrony otaczających tkanek zdrowych. Charakteryzuje się napromienianiem małego obszaru za pomocą kilku zbieżnych wiązek promieniowania, padających pod różnymi kątami i przecinających się na obszarze nieprzekraczającym średnicy 3 cm. W obszarze przecięcia się wiązek promieniowania kumulowana jest wysoka dawka promieniowania, a tuż poza nim następuje szybki jej spadek do wartości nieistotnych klinicznie. Cechą charakterystyczną i warunkiem poprawnie przeprowadzonej radioterapii stereotaktycznej jest konieczność bardzo dokładnego unieruchomienia pacjenta (inwazyjna rama stereotaktyczna lub termoplastyczna maska unieruchamiająca) w celu dokładnego określenia obszaru do napromieniania i precyzyjnego skierowania wiązki promieniowania na ten obszar. Z punktu widzenia techniki leczenia, przerzuty do mózgu stanowią dobry cel dla stereotaksji, gdyż są małe, okrągłe i dobrze odgraniczone w badaniach obrazowych i w badaniu histopatologicznym.

Z punktu widzenia rodzaju i źródła promieniowania, istnieją 3 sposoby stereotaksji: fotonami o wysokiej energii generowanymi z akceleratora, promieniami γ z bomby kobaltowej (γ knife) oraz protonami z cyklotronu [23].

Z punktu widzenia sposobu frakcjonowania dawki należy odróżnić radiochirurgię stereotaktyczną od radioterapii stereotaktycznej frakcjonowanej. Radiochirurgia stereotaktyczna (*stereotactic radiosurgery* – SRS) polega na podaniu wysokiej dawki w jednej frakcji, natomiast radioterapia stereotaktyczna frakcjonowana (*stereotactic radiotherapy*) wymaga zastosowania większej liczby frakcji. W obu metodach wykorzystuje się tę samą, skomplikowaną technikę napromieniania. W leczeniu przerzutów do mózgu stosuje się częściej radiochirurgię.

Wskazaniem do radioterapii stereotaktycznej są pojedyncze (1–3) przerzuty do mózgu, zwłaszcza zlokalizowane w strukturach głębokich mózgu (trudno dostępne dla chirurga), u chorych z opanowanym procesem nowotworowym poza mózgiem.

Stereotaksja jest stosowana:

- jako wyłączna metoda leczenia przerzutów do mózgu u chorych, u których nie można przeprowadzić napromieniania całego mózgowia ze względu na przewidywaną toksyczność (choroby demielinizacyjne czy naczyniowe mózgu, podeszły wiek pacjenta),
- w celu zwiększenia dawki na guz po napromienianiu całego mózgowia u chorych w I klasie prognostycznej RPA RTOG,
- w leczeniu wznów: zwykle do 3 zmian o średnicy do 3,5 cm, przy braku innych zmian poza mózgiem [50].

W warunkach jednakowego dostępu do neurochirurgii i radiochirurgii, radiochirurgię wybiera się przy zmianach do 3 cm średnicy, zlokalizowanych we wszystkich obszarach mózgu (struktury głębokie, pień mózgu), u chorych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego. Zabieg neurochirurgiczny stosuje się natomiast w przypadkach zmian pojedynczych, dużych, z efektem masy, umiejscowionych

poza obszarami ruchowymi, u chorych bez przeciwwskazań do leczenia chirurgicznego.

Dawki ustalone wg protokołu RTOG 09-05 zależą od wielkości przerzutu. Maksymalna tolerowana dawka dla guza o średnicy 31–40 mm wynosi 15 Gy, dla zmiany 21–30 mm – 18 Gy, a dla zmiany mniejszej niż 20 mm – 24 Gy [49]. Napromienianie frakcjonowane stosuje się w sytuacjach, gdy nowotwór jest położony w pobliżu narządów krytycznych. Niższe dawki frakcyjne zmniejszają ryzyko wystąpienia ich uszkodzenia.

Odpowiedź po radiochirurgii wynosi 80–90% na 6–12 mies. [51–53]. Do wczesnych objawów ubocznych SRS zalicza się obrzęk tkanki nerwowej, drgawki i krwawienie do guza. Późnym powikłaniem SRS jest martwica popromienna. Obrzęk pojawia się w ciągu 1–2 tyg. po radioterapii i występuje u 4–6% chorych. Drgawki występują u podobnego odsetka chorych i pojawiają się 1–2 dni po radioterapii. Martwica tkanki mózgowej występuje u 2–17% chorych i zależy od objętości napromienianej, wysokości dawki i uprzedniej radioterapii [49, 52, 54, 55].

Ocena skuteczności radioterapii skojarzonej – napromieniania całego mózgowia i radiochirurgii

Dotychczasowe wyniki leczenia przerzutów do mózgu nie są zadowalające, dlatego ocena kojarzenia poszczególnych sposobów radioterapii jest przedmiotem intensywnych badań.

Porównanie skuteczności napromieniania całego mózgowia z napromienianiem całego mózgowia i podwyższeniem dawki na guz metodą radiochirurgii

Badania porównujące skuteczność WBRT z WBRT z radiochirurgią (WBRT + *radiosurgical boost* SRS) w leczeniu 1–3 przerzutów w I i II klasie prognostycznej oceniono w 3 badaniach z randomizacją i jednym badaniem retrospektywnym [56–60]. We wszystkich badaniach potwierdzono lepszą kontrolę miejscową po podwyższeniu dawki na guz metodą SRS. W badaniu RTOG 95-08 wykazano, że u chorych z 1 przerzutem do mózgu, podwyższenie dawki metodą radiochirurgii poprawia kontrolę miejscową i wydłuża przeżycie (mediana WBRT + SRS vs WBRT odpowiednio 6,9 vs 4,9 mies., $p = 0,04$). U chorych z 2–3 przerzutami wykazano poprawę miejscową, jednak bez wpływu na przeżycie całkowite [56]. Wynik ten nie został potwierdzony w innych badaniach [57, 59]. Ostatecznie uważa się, że radiochirurgia stosowana w celu podwyższenia dawki na przerzut po WBRT poprawia przeżycie u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu. U chorych z 2–4 przerzutami stwierdza się lepszą kontrolę miejscową, jednak bez wpływu na przeżycie.

Porównanie skuteczności radiochirurgii z radiochirurgią i napromienianiem całego mózgowia

Leczenie kilku przerzutów do mózgu wyłącznie metodą radiochirurgii jest przedmiotem kontrowersji, z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo pojawienia się kolejnych zmian w mózgu poza obszarem leczonym. Dotychczas opublikowano jedno badanie z randomizacją [61] i kilka badań

retrospektywnych dotyczących powyższego zagadnienia [62–66]. W badaniu z randomizacją oceniono 132 chorych z 1–4 przerzutami do mózgu, u których porównano SRS z SRS + WBRT. Wykazano, że dodanie WBRT zmniejsza liczbę nawrotów w mózgu (SRS vs SRS + WBRT odpowiednio 53 vs 23% po roku, $p < 0,001$), ale nie wydłuża przeżycia chorych (7,5 mies. dla WBRT + SRS vs 8 mies. dla SRS, $p = 0,42$). W badaniu nie analizowano osobno podgrupy chorych z 1 przerzutem. Nie zaobserwowano neurotoksyczności w ramieniu z WBRT. Ostatecznie uważa się, że radiochirurgia uzupełniona WBRT w porównaniu z samą radiochirurgią zmniejsza ryzyko wystąpienia nawrotu miejscowego, jednak bez wpływu na przeżycie.

Radiochirurgia w leczeniu nawrotów po napromienianiu całego mózgowia

Wartość radiochirurgii w leczeniu nawrotów w mózgu nie jest dobrze poznana [53]. W przypadkach nawrotów miejscowych po WBRT radiochirurgię stosuje się szczególnie u chorych w dobrym stanie sprawności, bez aktywnej choroby przerzutowej poza mózgiem. Odsetek odpowiedzi wynosi 57–100%, ale u 7–33% chorych stwierdza się objawy uboczne: drgawki, nudności, bóle głowy, obrzęk, krwawienie i martwicę tkanki mózgowej [23, 53]. Należy również brać pod uwagę koszty takiego leczenia.

Profilaktyczne napromienianie mózgu

Decyzja o profilaktycznym napromienianiu mózgu (*prophylactic cranial irradiation* – PCI) wynika z faktu, że ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu w raku płuca wynosi ponad 50% w ciągu 2 lat obserwacji [23]. Celem PCI jest zniszczenie mikroognisk raka w tkance mózgowej, a przez to zwiększenie kontroli wewnątrzczaszkowej i wydłużenie życia chorych. Profilaktyczne napromienianie mózgu jest obecnie standardem postępowania u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby ograniczonej oraz w stadium choroby rozległej po uzyskaniu całkowitej lub prawie całkowitej remisji po chemioterapii. Może być również rozważane u pacjentów ze znaczną częściową odpowiedzią na leczenie systemowe (*excellent partial remission*). Na podstawie metaanalizy 7 badań klinicznych, obejmujących grupę 987 chorych w stadium choroby ograniczonej drobnokomórkowego raka płuca, którzy uzyskali całkowitą remisję po chemioterapii, wykazano zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych przerzutów w mózgu o 50% oraz zwiększenie odsetka 3-letnich przeżyć o 5,4% [67]. Podobne wyniki uzyskano w metaanalizie 12 badań z randomizacją [68]. Niedawno opublikowano wyniki badania RTOG-0212, którego celem było ustalenie optymalnych dawek frakcyjnych i całkowitych PCI. Porównano skuteczność radioterapii w dawkach 25 Gy w 10 frakcjach, 36 Gy w 18 frakcjach i 36 Gy w 24 frakcjach podawanych 2 razy dziennie po 1,5 Gy. Wyniki wskazują, że napromienianie 25 Gy w 10 frakcjach powinno pozostać standardem leczenia w tej grupie chorych [69].

W ostatnio opublikowanym badaniu klinicznym, dotyczącym 286 chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby rozległej, u których uzyskano odpowiedź po chemioterapii, wykazano, że PCI zmniejsza częstość występowania

objawowych przerzutów do mózgu i wydłuża przeżycie chorych [70]. Na podstawie tego badania PCI jest rekomendowane również u chorych w stadium choroby rozległej drobnokomórkowego raka płuca, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię. Dotyczy to chorych w dobrym stanie sprawności, bez chorób współistniejących oraz zaburzeń funkcji poznawczych mózgu (ryzyko wystąpienia neurotoksyczności) [71]. Profilaktyczne napromienianie mózgu powinno być wykonane w ciągu 3–5 tyg. po zakończeniu chemioterapii.

Profilaktyczne napromienianie mózgu w niedrobnokomórkowym raku płuca nie jest standardem postępowania. W badaniach wykazano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nawrotów choroby w mózgu oraz wydłużenie czasu do wystąpienia przerzutów do mózgu, lecz bez wpływu na przeżycia całkowite chorych [72]. Badanie kliniczne RTOG-0214, dotyczące chorych w stopniu zaawansowania IIIA i IIIB po chemioterapii, u których stosowano PCI w dawce 30 Gy w 15 frakcjach, nie wykazało poprawy w przeżyciu [73].

Jak do tej pory nie ma analiz wpływu PCI na jakość życia. Powoduje to, iż w przyszłości wskazania do PCI mogą zostać zweryfikowane.

Ostatnio poddaje się pod dyskusję profilaktyczne napromienianie mózgu w podgrupie chorych na raka piersi z nadekspresją receptora HER2. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu w podtypach biologicznych raka piersi HER2+ i ER-PR-HER2– wynosi ok. 35% i jest mniejsze niż ryzyko wystąpienia przerzutów w raku płuca, zatem ok. 65% chorych byłoby napromienionych bez potrzeby. Ponadto, dawka całkowita powinna być wyższa niż przy napromienianiu mózgu w drobnokomórkowym raku płuca, co może wiązać się z większą neurotoksycznością takiego leczenia. Dotychczasowe doświadczenia z ośrodka w Kanadzie, w którym napromieniano profilaktycznie mózg u chorych na raka piersi w dawce 36 Gy frakcjami po 1,8 Gy nie potwierdzają skuteczności takiego postępowania. Stwierdzono pojawienie się nowych przerzutów do mózgu po WBRT oraz znaczną neurotoksyczność leczenia [74].

Rola radioterapii całego mózgowia po operacyjnym usunięciu przerzutów do mózgu

Leczenie neurochirurgiczne przerzutów do mózgu nie jest przedmiotem niniejszej publikacji. Należy jednak wspomnieć, że wyniki 2 spośród 3 badań z randomizacją wykazały dłuższe przeżycie i mniejszy odsetek wznów po chirurgii z WBRT w stosunku do samej WBRT. Dotyczy to wyłącznie chorych z pojedynczymi przerzutami do mózgu, w dobrym stanie sprawności, z opanowaną chorobą nowotworową poza mózgiem [75, 76]. Na podstawie powyższych badań ustalono, że leczenie chirurgiczne z następową radioterapią u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu spełniających powyższe kryteria ma ustaloną wartość i powinno być rozważane w każdym takim przypadku.

Rola neurochirurgii w leczeniu kilku przerzutów do mózgu jest mniej jasna zwłaszcza, że jest oparta wyłącznie na wynikach badań retrospektywnych [77, 78]. Obecnie uważa się, że leczeniem z wyboru 2 i więcej przerzutów do mózgu nadal jest WBRT lub radioterapia i stereotaksja, a leczenie chirurgiczne może być przeprowadzone w szczególnie uzasadnionych przypadkach.

Innym zagadnieniem wymagającym omówienia jest rola WBRT jako leczenia uzupełniającego po operacji pojedynczych przerzutów do mózgu. Wartość WBRT nie jest do końca ustalona, ale większość przesłanek przemawia za jej stosowaniem. W jedynym badaniu z randomizacją wykazano, że zastosowanie radioterapii po operacji pojedynczego przerzutu do mózgu zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej i nowych przerzutów w mózgu (18 vs 70%) oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn mózgowych (14 vs 44%), jednak bez wpływu na przeżycie całkowite [79]. W badaniach retrospektywnych wykazano, że napromienianie pooperacyjne mózgu zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej z 45–85% do 20% oraz wydłuża medianę przeżycia z 11,5 do 21 mies. [80, 81].

Mimo powyższych wyników, w których dowiedziono zmniejszenia ryzyka wystąpienia nawrotu miejscowego, rola WBRT po zabiegu chirurgicznym nadal pozostaje przedmiotem dyskusji z uwagi na ryzyko wystąpienia neurotoksyczności. Wydaje się jednak, że skutki neurologiczne wznowy miejscowej są gorsze niż efekty uboczne radioterapii profilaktycznej. Istotne jest jednak, żeby u chorych w dobrym stanie ogólnym, bez aktywnej choroby poza mózgiem, radioterapia po operacji neurochirurgicznej była stosowana w niskich dawkach frakcyjnych, po 2 Gy, do dawki łącznej 40 Gy. Wyniki własnych obserwacji autorów niniejszej pracy potwierdzają to stanowisko.

Podsumowując:

1. Liczba przerzutów w mózgu, kontrola choroby poza mózgiem, wiek i stan sprawności decydują o wyborze optymalnej metody leczenia. Jest to istotne szczególnie w I klasie prognostycznej RPA RTOG, w której skojarzenie leczenia miejscowego (chirurgia + WBRT lub SRS + WBRT) wydłuża przeżycie w stosunku do samej WBRT.
2. Napromienianie całego mózgowia jest leczeniem z wyboru u chorych z licznymi przerzutami oraz u chorych z 1–3 przerzutami ze złymi czynnikami rokowniczymi; WBRT znajduje zastosowanie również w leczeniu uzupełniającym po zabiegach chirurgicznych.
3. Radiochirurgia stereotaktyczna jest wskazana u chorych z 1–3 przerzutami do mózgu z dobrymi czynnikami rokowniczymi. U chorych z 1 przerzutem do mózgu z korzystnymi czynnikami rokowniczymi WBRT + SRS poprawia przeżycie chorych. U chorych z 2–3 przerzutami wykazano kontrolę miejscową bez poprawy przeżycia.
4. Profilaktyczne napromienianie mózgu jest rekomendowane u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby ograniczonej oraz w stadium choroby rozległej po uzyskaniu całkowitej lub prawie całkowitej remisji po chemioterapii. Może być również rozważane u pacjentów ze znaczną częściową odpowiedzią na leczenie systemowe.

Piśmiennictwo

1. Yawn BP, Wollan PC, Schroeder C, Gazzuola L, Mehta M. Temporal and gender-related trends in brain metastases from lung and breast cancer. *Minn Med* 2003; 86: 32-7.
2. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45: 741-4.

3. Altaba R, Crowell E, Hobbs G, Higa G, Abraham J. Increased risk of brain metastases in patients with HER2/neu-positive breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 442-3.
4. Shueli E, Wigler N, Inbar M. Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40: 379-82.
5. Schouten LJ, Rutten J, Huvenciers HA, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-705.
6. Khansur T, Routh A, Hickman B. Brain metastases from unknown primary site. *J Miss State Med Assoc* 1997; 38: 238-42.
7. Polyzoidis KS, Miliaras G, Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 247-55.
8. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer. Consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer* 2008; 112: 1827-33.
9. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. 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: 745-51.
10. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1001-6.
11. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981; 48: 384-94.
12. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
13. Coia LR, Aaronson N, Linggood R, Loeffler J, Priestman TJ. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 223-7.
14. Sneed PK, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 505-15.
15. Lohr F, Pirzkall A, Hof H, Fleckenstein K, Debus J. Adjuvant treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 50-6.
16. Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 481-90.
17. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795-803.
18. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3608-17.
19. Soffietti R, Ruda R, Trevisan E. Brain metastases: current management and new developments. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 676-84.
20. Nieder C, Berberich W, Schnabel K. Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 25-30.
21. Niwińska A, Tacikowska M, Pieńkowski T. Occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients: frequency and response to radiotherapy. *Acta Oncologica* 2007; 46: 1027-9.
22. Soffietti R, Costanza A, Laguzzi E, Nobile M, Rudí R. Radiotherapy and chemotherapy of brain metastases. *J Neurooncol* 2005; 75: 31-42.
23. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007; 12: 884-98.
24. Bezjak A, Adam J, Barton R, et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38: 487-96.
25. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1260-6.
26. Komosińska K, Kępka L, Niwińska A i wsp. Napromienianie całego mózgu (WBRT) u chorych z przerzutami do mózgu z trzeciej klasy prognostycznej wg RTOG RPA – wyniki badania prospektywnego. Konferencja „Jakość Leczenia Onkologicznego”, IV Zjazd Polskiego Towarzystwa Radioterapii. Zeszyty Naukowe Wielkopolskiego Centrum Onkologii 2008; 5: 63-4.

27. Tsao MN, Lloyd N, Wong R, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003869.
28. Patel RR, Mehta MP. Targeted therapy for brain metastases: Improving the therapeutic ratio. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1675-83.
29. Harwood AR, Simson WJ. Radiation therapy of cerebral metastases: a randomized prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 1091-4.
30. Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 891-5.
31. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
32. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1633-8.
33. Chatani M, Teshima T, Hata K, Inoue T. Prognostic factors in patients with brain metastases from lung carcinoma: preliminary result of the second trial. *Strahlenther Onkol* 1986; 162: 157-61.
34. Haie-Meder C, Pellae-Cosset B, Laplanche A, Lagrange JL, Tuchais C, Nagues C, Arriagada R. Results of a randomized clinical trial comparing two radiation schedules in the palliative treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 1993; 26: 111-6.
35. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N, Inoue T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlenther Onkol* 1994; 170: 155-61.
36. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM i wsp. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 571-4.
37. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39: 789-96.
38. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 183-90.
39. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol* 2004; 31: 702-13.
40. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 157-65.
41. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2529-36.
42. Chang EL, Wefel JS, Maor MH, et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery* 2007; 60: 277-83.
43. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer. Results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1997; 33: 1752-8.
44. Nieder C, Leicht A, Motaref B, Nestle U, Niewald M, Schnabel K. Late radiation toxicity after whole brain radiotherapy: the influence of the antiepileptic drugs. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 573-9.
45. Eyre HJ, Ohlsen JD, Frank J, LoBuglio AF, McCracken JD, Weatherall TJ, Mansfield CM. Randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus metronidazole for the treatment metastatic cancer to brain. A Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol* 1984; 2: 325-330.
46. Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K, Asbell S, Isaacson S, Urtasun R. A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 53-8.
47. Phillips TL, Scott CB, Leibel SA, Rotman M, Weigensberg JJ. Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: Report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 339-48.
48. Suh JH, Stea B, Nabid A, et al. Phase III study of efaproxiral as an adjunct to whole-brain radiation therapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 106-14.
49. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 291-8.
50. Kanner AA, Bokstein F, Blumenthal DT, Ram Z. Surgical therapies in brain metastasis. *Semin Oncol* 2007; 34: 197-205.
51. Flitzinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 797-802.
52. Alexander E 3rd, Moriarty TM, Davis RB, Wen PY, Fine HA, Black PM, Kooy HM, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 34-40.
53. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 37-46.
54. Breneman JC, Warnick RE, Albright RE Jr, Kukiatiinant N, Shaw J, Armin D, Tew J Jr. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. *Cancer* 1997; 79: 551-7.
55. Joseph J, Adler JR, Cox RS, Hancock SL. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases: the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1085-92.
56. 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: 1665-72.
57. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427-34.
58. Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al. Randomised treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 114a.
59. Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 426-34.
60. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 203-13.
61. 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: 2483-91.
62. Chidel MA, Suh JH, Reddy CA, Chao ST, Lundbeck MF, Barnett GH. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 993-9.
63. Shehata MK, Young B, Reid B, et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases < or = 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 87-93.
64. Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al. Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 549-58.
65. Varlotto JM, Flickinger JC, Niranjan A, Bhatnagar A, Kondziolka D, Lunsford LD. The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 1125-32.

66. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, Fuss M, Rhein B, Engenhart-Cabillic R, Wannemacher M. Radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy for brain metastases. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3563-9.
67. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Eng J Med* 1999; 341: 476-84.
68. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer* 2001; 1: 5.
69. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 467-74.
70. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 2007; 357: 664-72.
71. Kalemkerian GP, et al. Small Cell Lung Cancer. NCCN Practise Guidelines in Oncology v.2.2009: MS7-8.
72. Lester JF, MacBeth FR, Coles B. Prophylactic cranial irradiation for preventing brain metastases in patients undergoing radical treatment for nonsmall – cell lung cancer: a Cochrane Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 690-4.
73. Pugh TJ, Gaspar LE. Prophylactic cranial irradiation for patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2007; 8: 365-8.
74. Huang F, Alrefae M, Langleben A, Roberge D. Prophylactic cranial irradiation in advanced breast cancer: a case for caution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73: 752-8.
75. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
76. Vecht CJ, Haaxma-Reiche EM, Noordijk GW, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 83: 583-90.
77. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-6.
78. Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN, Leonard CE, Lillehei KO, Kinzie JJ. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 369-73.
79. Sause WT, Crowley JJ, Morantz R, Rotman M, Mowry PA, Bouzaglou A, Borst JR, Selin H. Solitary brain metastasis: results of an RTOG/SWOG protocol evaluation surgery + RT versus Rt alone. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 427-32.
80. Smalley SR, Schray MF, Laws ER Jr, O'Fallon JR. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1611-6.
81. DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmel DW, Galicich JH, Fuks Z, Posner JB. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989; 24: 798-805.

Adres do korespondencji

dr med. **Anna Niwińska**
Centrum Onkologii
– Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa
e-mail: alphaonetau@poczta.onet.pl