

Rak płuca jest najczęściej spotykanym nowotworem złośliwym u mężczyzn – powoduje ok. 1/3 zachorowań i zgonów. Wśród kobiet rak płuca jest drugim co do częstotliwości występowania po raku piersi. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego powstają w 40–60 proc. wszystkich przypadków chorób nowotworowych. Średni czas przeżycia w naturalnym przebiegu choroby z przerzutami do OUN wynosi ok. 4 mies. Zastosowanie leczenia w postaci promieniowania jonizującego, chirurgii bądź radiochirurgii powoduje wydłużenie czasu przeżycia od 3 do 5 mies.

Możliwości leczenia przerzutów do mózgowia to: radioterapia całego mózgowia (WBRT), resekcja chirurgiczna z lub bez WBRT, radiochirurgia (SRS), SRS+WBRT. W pracy o retrospektywnym charakterze przedstawiono metody leczenia chorych i oceniono wpływ czynników klinicznych na czas ich przeżycia. Przedmiotem analizy w przedstawionym artykule jest grupa 114 chorych z potwierdzonym badaniem histopatologicznym rakiem płuca. U 63 chorych rozpoznano raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP), a u 51 – drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Pojedynczy przerzut wykryto u 50 chorych. 2 przerzuty zdiagnozowano u 25 chorych, natomiast 3 zmiany przerzutowe stwierdzono u 11. Wielogniskowość przerzutów powyżej 3 wystąpiła u 28 chorych. Metody leczenia, które zastosowano dla leczenia zmian przerzutowych w mózgu, to napromienianie całego mózgu (WBRT) – u 68 chorych, radiochirurgia (SRS) – u 33 chorych i połączenie obu metod (WBRT + SRS) – u 13 chorych. W pracy o retrospektywnym charakterze oceniono wpływ czynników klinicznych na czas przeżycia chorych: wysoki stopień sprawności chorego, liczbę przerzutów – (poniżej 3) i kontrolę systemową choroby. Średni czas przeżycia chorych na raka płuca z przerzutami do OUN jest zależny od ogólnego stanu chorego, liczby przerzutów w mózgowiu i ogólnego statusu choroby podstawowej.

Szansę na największe wydłużenie przeżycia mają chorzy leczeni skojarzeniem WBRT + SRS.

Słowa kluczowe: rak płuca, guzy przerzutowe do mózgowia, radioterapia całego mózgowia, radiochirurgia.

Ocena skuteczności różnych metod radioterapii przerzutów raka płuca do mózgu

Evaluation of efficiency of different radiotherapy methods for brain metastases in patients with lung cancer

Edyta Wolny¹, Leszek Miszczyk¹, Andrzej Tukiendorf²

¹Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Politechnika Opolska

Wstęp

Rak płuca jest najczęściej spotykanym nowotworem złośliwym u mężczyzn, powodującym ok. 1/3 zachorowań i zgonów z przyczyn nowotworowych. Wśród kobiet rak płuca występuje na drugim miejscu po raku piersi. Standaryzowane współczynniki zachorowalności (na 100 tys.) w 2000 r. dla mężczyzn wynosiły dla nowotworów złośliwych płuca 65,5 (w 1999 r. 63,8), a dla kobiet 13,3 (w 1999 r. 13,0). Statystyka zgonów przedstawia się podobnie [1].

Stosowanie chemo- i radioterapii poprawia przeżycia całkowite i umożliwia również kontrole miejscowe guza, ale nie wpływa znamienne na występowanie przerzutów odległych. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego powstają w 40–60 proc. wszystkich przypadków chorób nowotworowych. Częstość ujawnienia się ognisk przerzutowych jest zależna od zaawansowania choroby – (TNM) i histopatologii guza [2].

W badaniu autopsyjnym przeprowadzonym przez Posnera na grupie ponad 2 tys. osób, które zmarły z powodu raka płuca, stwierdzono przerzuty w mózgowiu w 18 proc. przypadków [3]. W czasie diagnostyki choroby podstawowej tylko u 10 proc. chorych potwierdza się przerzuty do mózgowia, natomiast częstość tych przypadków nasila się u ponad 50 proc. chorych w 2 lata po rozpoznaniu choroby [4].

Średni czas przeżycia w naturalnym przebiegu choroby z przerzutami do OUN wynosi ok. 4 mies. Zastosowanie leczenia w postaci promieniowania jonizującego, chirurgii bądź radiochirurgii powoduje wydłużenie czasu przeżycia od 3 do 5 mies. Możliwości leczenia przerzutów do mózgowia to: radioterapia całego mózgowia (WBRT), resekcja chirurgiczna z lub bez WBRT, radiochirurgia (SRS), WBRT+ SRS.

Radioterapia całego mózgowia i chemioterapia jest złotym standardem leczenia przerzutów do OUN w przypadku drobnokomórkowego raka płuca. W pracy, która ma charakter retrospektywny, przedstawiono metody leczenia grupy chorych z potwierdzonym histologicznie rakiem płuca i oceniono wpływ czynników klinicznych na czas ich przeżycia.

Materiał i metody

Przedmiotem analizy jest grupa 114 chorych (35 kobiet i 79 mężczyzn), w wieku od 32 do 71 lat (średnia wieku – 56,7) z potwierdzonym w badaniu histopatologicznym rakiem płuca, leczonych w latach 1997–2003. U 63 chorych rozpoznano raka niedrobnokomórkowego płuca (NDRP), a u 51 – drobnokomórkowego raka płuca (DRP). Charakterystykę grupy przedstawia tab. 1. W okresie rozpoznania zmian przerzutowych do mózgu stan kliniczny oce-

Lung cancer is the first most malignant cancer in men and 1/3 of cases are morbid and mortal. Lung cancer in women is second after breast cancer. Brain metastases occur in 40% to 60% of all cases. Median survival in the natural course of the cancer disease with brain metastases amounts to about 4 months. The application of treatment in the form of radiotherapy, surgery or radiosurgery causes prolongation of median survival from 3 to 5 months.

The main treatment options for the management of brain metastases include whole-brain radiotherapy (WBRT), surgical resection +/- WBRT, radiosurgery (SRS), WBRT + SRS. In this retrospective work, we presented treatment options and we evaluated the influence of clinical factors on survival.

We analyzed a group of 114 patients with lung cancer – 63 patients with non-small cell lung cancer (NSCL) and 51 patients with small-cell lung cancer (SCL). A solitary brain metastasis was detected in 50 patients. Two brain metastases were identified in 25 patients and three brain metastases were identified in 11. Multifocal brain metastases, of above 3 metastases, occurred in 28 patients. The treatment options, which were applied, in treatment of brain metastases were: WBRT – 68 patients, SRS – 33 patients and WBRT+SRS – 13 patients. In the present retrospective work, we evaluated the influence of clinical factors on patients' survival. The factors are: high Zubrod performance, the number of metastases (fewer than 3) and the local control of the lung.

Median survival of patients with lung cancer with brain metastases, is dependent on: the Zubrod performance, the number of metastases and local control of the main disease. Patients treated with the combination of WBRT and SRS have a chance of prolonging their survival.

Key words: lung cancer, brain metastases, whole-brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery.

niono wg skali Zubrod (Z), w przedziale od 0 do 4. 13 chorych w badanej grupie było w stanie Zubrod 0, 59 w Zubrod 1, 34 w Zubrod 2, 7 w Zubrod 3 i 1 w Zubrod 4.

Przy jednoczesnym rozpoznaniu raka płuca i guzów przerzutowych do mózgowia zmiany przerzutowe leczono już podczas terapii ogniska pierwotnego lub tuż po jej zakończeniu. Wszyscy chorzy leczeni byli sterydami w celu zmniejszenia obrzęku mózgowego. W okresie rozpoznania zmian przerzutowych do OUN, u 24 chorych stwierdzono przerzuty pozaczaszkowe, natomiast u pozostałej grupy 90 chorych zdiagnozowano tylko zmiany przerzutowe w mózgu. Wielkość guza przerzutowego określono na podstawie badań diagnostyki obrazowej i systemu Brain Lab (TK, MR – system do planowania stereotaktycznej radiochirurgii). Zawierała się ona w przedziale od 0,5 cm³ do 89,93 cm³. Pojedynczy przerzut wykryto u 50 chorych. Średnica tego guza wynosiła od 10 mm do 55 mm. Dwa przerzuty zdiagnozowano u 25 chorych, w tym u 2 chorych były to przerzuty w obu półkulach mózgu. Natomiast 3 zmiany przerzutowe stwierdzono u 11 chorych jako zmiany jednostronne, zlokalizowane w jednej półkuli mózgu. Wieloogniskowość przerzutów (powyżej 3) wystąpiła u 28 chorych. W trakcie leczenia choroby podstawowej 7 chorych poddawano elektywnej radioterapii mózgowia do dawki całkowitej (Dc) 30 Gy w 15 frakcjach – dawka frakcyjna (Df) 2 Gy (u chorych tych nie wykryto w tym czasie przerzutów do OUN). Metody leczenia, które zastosowano w przypadku zmian przerzutowych w mózgu, to: napromienianie całego mózgu (WBRT) – u 68 chorych, radiochirurgia (SRS) – u 33 chorych i połączenie obu metod (WBRT + SRS) – u 13 chorych. Dla wszystkich chorych, u których zastosowano WBRT, Dc wynosiła od 4 Gy do 30 Gy (modalna 20 Gy) w 1 do 10 frakcjach; u chorych, u których stosowano SRS, dawki te zawierały się w przedziale od 8 do 20 Gy; natomiast w grupie chorych, u których zastosowano skojarzone leczenie (WBRT + SRS), przedział dawek zastosowanych dla SRS wynosił od 10 do 16 Gy, a dla WBRT Dc stanowiła od 20 Gy do 30 Gy (modalna 20 Gy) w 5 do 10 frakcjach.

W grupie chorych leczonych samodzielnie WBRT u 24 chorych wykryto 1 przerzut, u 16 – 2, u 6 – 3, u 1 – 4, u 1 – 5, a u 20 – powyżej 5. Dawkę całkowitą 4 Gy otrzymało 2 chorych (niedokończone leczenie z powodu obrzęku mózgu i zgonu), dawkę 16 Gy – 1, 20 Gy – 52, 24 Gy – 2, a 30 Gy – 11 chorych. U 57 chorych zastosowano dawkę frakcyjną 4 Gy, a u 11 chorych dawkę frakcyjną 3 Gy.

Przy samodzielnej metodzie SRS stwierdzono u 19 chorych 1 przerzut o objętości leczonej od 0,5 cm³ do 30,3 cm³, u 8 – 2 przerzuty o objętości od 2,47 cm³ do 89,93 cm³, u 4 – 3 o objętości 0,82 cm³ do 11,14 cm³ a u 2 chorych – 4 przerzuty od 8,83 cm³ do 48,94 cm³. U prawie połowy grupy – 15 chorych – stwierdzono objętości guza powyżej 10 cm³.

W grupie 13 chorych, w której zastosowano leczenie obiema metodami WBRT + SRS, 1 zmiana przerzutowa była zdiagnozowana u 8 chorych, 2 i 3 zmiany – u pojedynczych chorych, a 4 zmiany – u 3 chorych.

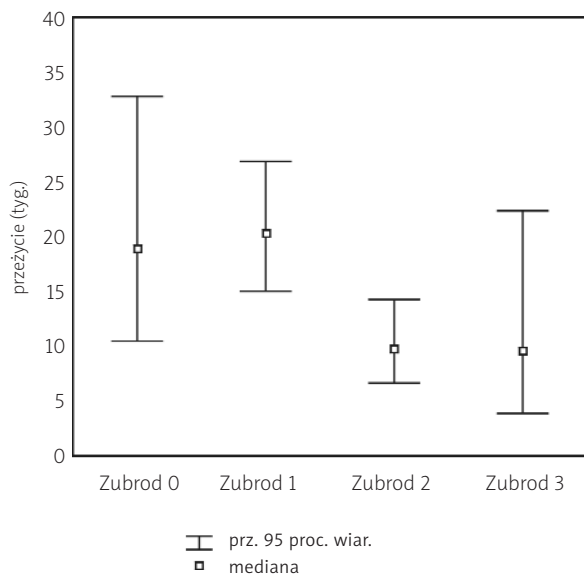
Metodyka obliczeń statystycznych

W pracy, zgodnie z procedurami obliczeniowymi i terminologią założeń pełnego modelowania bayesowskiego, wykorzystywanych za pomocą programu BUGS [5], zaadaptowano następujące typy modeli statystycznych:

- 1) do wyznaczania mediany przeżycia dla grup chorych zastosowano model regresji Weibulla [6], zakładający rozkład ryzyka zgonu jako funkcję czasu,
- 2) do wyznaczania krzywych ryzyka zgonu względem czasu przeżycia zastosowany został model proporcjonalnego ryzyka Coxa [7].

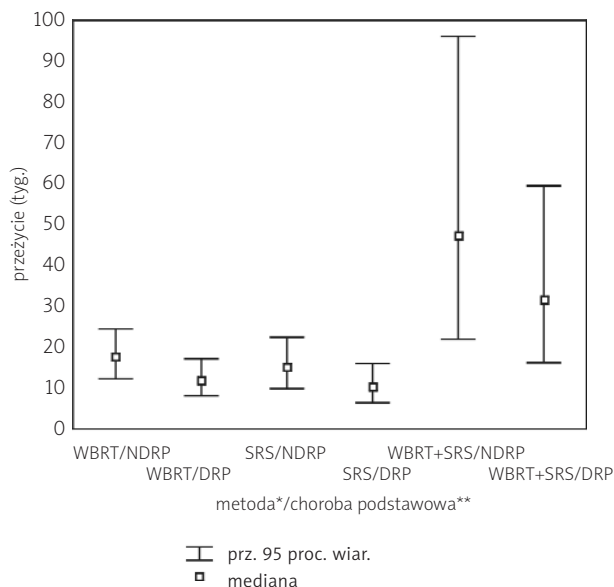
Wyniki

Analiza, oceniająca szansę przeżycia chorych na raka płuca z przerzutami do mózgowia w zależności od stanu ogólnego chorych wg skali Zubrod wskazuje na 2-krotnie wyższe średnie przeżycia – 18,95 i 20,36 tyg. (odchylenie standardowe SD – 5,7 i 3,0) dla chorych w stanie ogólnym Zubrod 0 i 1,



Ryc. 1. Przeżycie chorych (tydzień) na raka płuca z przerzutami do mózgowia w zależności od stanu ogólnego (skala Zubrod)

Fig. 1. Survival of patients (week) with brain metastases of lung cancer according to Zubrod performance



Ryc. 2. Mediana przeżycia chorych na niedrobnokomórkowy (NDRP) i drobnokomórkowego raka płuca (DRP) z przerzutami do mózgowia w zależności od zastosowanej metody leczenia

Legenda:

- * WBRT – radioterapia całego mózgowia,
- SRS – radiochirurgia
- ** NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca
- DRP – drobnokomórkowy rak płuca

Fig. 2. Median survival of patients with non-small (NDRP) and small lung cancer (DRP) with brain metastases according to treatment

Tabela 1. Charakterystyka 114 chorych z przerzutami do OUN leczonych 3 metodami – WBRT, SRS i WBRT + SRS w przebiegu NDRP i DRP

Table 1. The characteristics of 114 patients with non-small (NDRP) and small lung cancer (DRP) with brain metastases treated with 3 kinds of methods - WBRT, SRS and WBRT+SRS

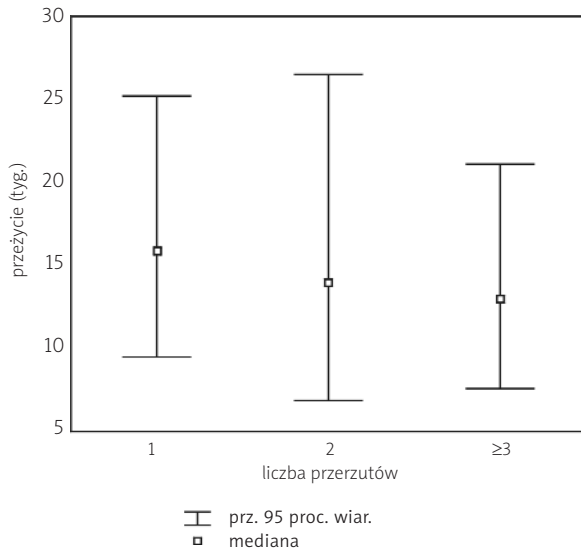
Charakterystyka	n
średnia wieku (przedział)	56,7 (32 do 71)
kobiety/mężczyźni	35/79
Zubrod (przedział)	1 (0-4)
objętość guza (przedział)	0,5–89,93 cm ³
liczba przerzutów do OUN:	
1	50
2	25
3	11
>3	28
synchroniczne guzy pozaczaszkowe:	24
kościec	9
wątroba	6
drugie płuco	3
skóra	2
wątroba i kościec	2
węzły chłonne	1
nadnercze	1
histopatologia:	
niedrobnokomórkowy niesklasyfikowany	34
ptaskonabłonkowy	16
gruczolowy	13
drobnokomórkowy	51
radioterapia zmian przerzutowych:	
WBRT	8
SRS	33
WBRT+SRS	13

w porównaniu do chorych w stanie ogólnym Zubrod 3 i 4 – odpowiednio 9,8 i 9,5 tyg. (SD 2,0 i 5,0) (ryc. 1).

Obliczono, że względne ryzyko (RR) wcześniejszego zgonu dla chorych w stanie ogólnym Z 2 jest wyższe o 100 proc. (SD 0,8), a dla Z 3 – o 150 proc. (SD 1,5), w porównaniu do chorych w stanie ogólnym określonym Z 1.

Potwierdzono, że drobnokomórkowy rak płuca z przerzutami do OUN wykazuje gorsze rokowanie w porównaniu z niedrobnokomórkowym rakiem, w przypadku którego względne ryzyko wcześniejszego zgonu wzrasta o 50 proc. (SD 0,3; przedział 95 proc. wiarygodności 0,96–2,3).

Porównano wpływ trzech zastosowanych metod leczenia przerzutów do mózgowia – WBRT, SRS i WBRT + SRS w zależności od choroby podstawowej (ryc. 2.). Mediana przeżycia dla chorych z NDRP leczonych z zastosowaniem WBRT wynosiła 17,6 tyg. (SD 3,1), a dla DRP 12 tyg. (SD 2,3). Przy samodzielnej metodzie SRS mediana przeżycia dla chorych z NDRP wynosiła 15,1 tyg. (SD 3,2), a dla DRP – 10,3 tyg. (SD 2,4). Wzrost mediany przeżycia jest znaczny w przypadku połączonych metod WBRT + SRS: dla NDRP – 47,4 tyg. (SD 19,4) a dla DRP – 31,7 tyg. (SD 11,5). Analizowano względne ryzyko wcześniejszego zgonu w zależności od zastosowanej metody leczenia i zauważono spadek tego ryzyka o 60 proc. w przypadku stosowania obu metod.



Ryc. 3. Mediana przeżycia chorych (tygodnie) na raka płuca w zależności od liczby przerzutów w mózgowiu

Fig. 3. Median survival of patients (weeks) with brain metastases from lung cancer dependent on the number of brain metastases

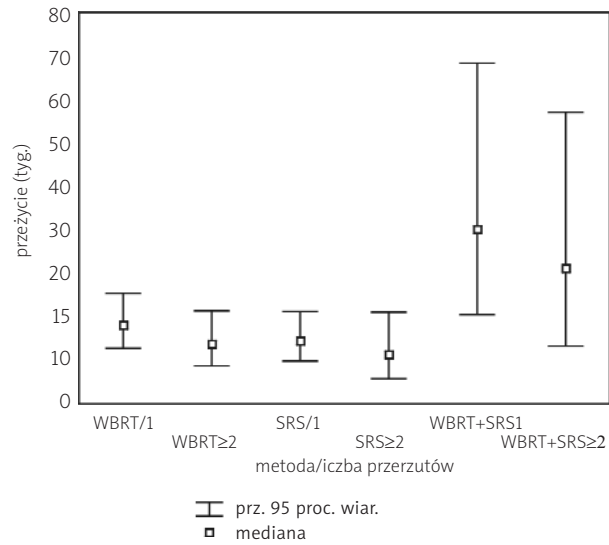
Na ryc. 3. przedstawiono, jak kształtuje się prawdopodobieństwo przeżycia chorych na raka płuca w zależności od liczby przerzutów w mózgowiu. Mediana przeżycia dla 1 przerzutu stanowi 15,9 tyg. (SD 4,0), dla 2 guzów przerzutowych 14,0 tyg. (SD 5,1), dla więcej niż 2 – 13,0 tyg. (SD 3,4). Względne ryzyko zgonu wzrasta o 24 proc. (SD 0,48) dla chorych z 2 przerzutami, w zestawieniu z grupą chorych z 1 przerzutem, a o 27 proc. (SD 0,41) dla chorych z 3 przerzutami. Medianę przeżycia w zależności od liczby guzów przerzutowych i zastosowanej metody leczenia przedstawia ryc. 4., wskazująca na wyższą skuteczność skojarzonych metod leczenia.

W czasie diagnostyki przerzutów do mózgowia w przebiegu raka płuca u 24 chorych potwierdzono przerzuty pozaczaszkowe. Oceniono czas przeżycia tych chorych w odniesieniu do grupy chorych tylko z przerzutami do mózgowia (ryc. 5.). Zaznacza się tendencja do lepszego rokowania dla tej ostatniej grupy chorych.

Dyskusja

Przerzuty do mózgowia są bezpośrednią przyczyną zgonu 1/3 bądź połowy chorych na raka płuca [8]. Celem leczenia jest poprawa jakości życia poprzez osiągnięcie stagnacji bądź zmniejszenie lub usunięcie objawów neurologicznych, powodowanych przez ogniskowe zmiany przerzutowe do OUN. W naturalnym przebiegu choroby średni czas przeżycia stanowi ok. 4 mies. [9, 10]. Po zastosowaniu metod leczniczych czas przeżycia ulega wydłużeniu od 3 do 5 mies.

Wiele badań wykazuje na możliwość wydłużenia czasu przeżycia chorych, u których zastosowano WBRT po resekcji chirurgicznej [11, 12] lub radiochirurgii [13] w porównaniu z użyciem wyłącznie WBRT. Chorzy z przerzutami pozaczaszkowymi odnoszą mniejszą korzyść z łączenia metod leczenia [14]. Dlatego ważne jest wyselekcjonowanie tych chorych,

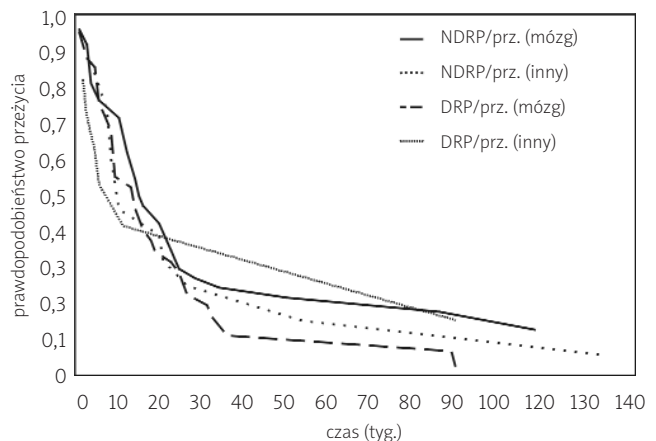


Legenda:

* WBRT – radioterapia całego mózgowia,
SRS – radiochirurgia

Ryc. 4. Mediana przeżycia chorych na raka płuca z przerzutami do mózgowia w zależności od liczby guzów przerzutowych i zastosowanej metody leczenia

Fig. 4. Median survival of patients with lung cancer with brain metastases according to the number of metastases and treatment options



Ryc. 5. Czas przeżycia chorych na raka płuca z przerzutami do mózgowia oraz chorych z przerzutami do mózgowia i pozaczaszkowymi

Fig. 5. Survival of patients with lung cancer with brain metastases and patients with brain and extracranial metastases

w przypadku których dodanie WBRT przyniesie korzyści. Dla chorych z pojedynczymi zmianami wewnątrzczaszkowymi rozstrzygnięcie co do wyłączonego zastosowania SRS czy też połączenie jej z WBRT pozostaje indywidualną decyzją.

Kondziolka i wsp. [15] w badaniu przeprowadzonym u 27 chorych stwierdza, że samodzielna WBRT nie powoduje efektywnej kontroli chorych i zaleca dodanie SRS do WBRT u chorych z 2 do 4 guzami przerzutowymi. Odsetek miej-

scowych niepowodzeń po zastosowaniu WBRT po roku wynosił 100 proc., a tylko 8 proc. po WBRT + SRS. W naszym badaniu stwierdzono podobną zależność, stwierdzającą zmniejszenie względnego ryzyka wcześniejszego zgonu o 60% proc. przy zastosowaniu obu metod. Z uwagi na miejscowe działanie radiochirurgii, użycie tej metody nie wiąże się z ryzykiem powstania nowych ognisk przerzutowych poza obszarem napromienianym. W literaturze [16, 17] odsetek powstania zmian przerzutowych w obszarze nieobjętym napromienianiem stereotaktycznym jest szacowany na 26 do 39 proc. W przywołanych pracach znaczne wydłużenie średniego czasu przeżycia potwierdza słuszność zastosowania skojarzonej metody WBRT do zniszczenia mikroognisk przerzutowych wraz z boostem radiochirurgicznym.

W analizowanej pracy chorzy po połączeniu metod – WBRT + SRS – żyli najprawdopodobniej dłużej dlatego, że nie we wszystkich przypadkach było to leczenie skojarzone, a często SRS stosowano w przypadkach guzów przerzutowych po SRS lub WBRT.

W wielowariantowej analizie w pracy Noela i wsp. [18] niezależnymi czynnikami prognostycznymi są: wysoki stopień sprawności chorego, liczba przerzutów (poniżej 3) i kontrola systemowa choroby podstawowej (nieobecność przerzutów pozaczaskowych). Nasza analiza potwierdza również ważność tych czynników przy oszacowaniu ich wpływu na czas przeżycia. Wystąpienie synchroniczne przerzutów pozaczaskowych znacznie obniża średnie przeżycia, co wykazali również w badaniu Flannery i wsp. [19], porównując grupę (chorzy z 1 przerzutem w mózgu) synchroniczną z grupą metachroniczną – mediana przeżycia odpowiednio 8,6 i 33,3 mies.

W przeprowadzonej analizie chorych zaznacza się tendencja do obniżenia mediany przeżycia grupy z synchronicznie zdiagnozowanym przerzutem pozaczaskowym w porównaniu do grupy bez ujawnienia się przerzutów. W pracy wykazano również, że pozostałe czynniki – stan kliniczny chorego i liczba przerzutów – mają istotny wpływ na średni czas przeżycia chorych.

Wnioski

Uzyskane wyniki pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

- 1) średni czas przeżycia chorych na raka płuca z przerzutami do OUN jest zależny od stanu ogólnego chorego, liczby przerzutów w mózgowiu i ogólnego statusu choroby podstawowej;
- 2) w ocenianej grupie chorych na raka płuca z przerzutami do OUN, skojarzone napromienianie całego mózgowia z radiochirurgią powstałych przerzutów pozwoliło na uzyskanie dłuższych przeżyć aniżeli samodzielna radiochirurgia lub napromienianie całego mózgowia.

Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2003.
2. Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases. Arch Neurol 1988; 45: 741-4.
3. Posner JB. Management of central nervous system metastases. Semin Oncol 1977; 4: 81-91.
4. Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, Vraa-Jensen J. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung: correlation of clinical and autopsy findings. Cancer 1982; 50: 2433-7.
5. Spiegelhalter D, Thomas A, Best N, Gilks W. BUGS: Bayesian Inference Using Gibbs Sampling. Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge 1996.
6. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. Brit J Cancer 1954; 8: 1-12.
7. Cox DR. Regression models and life-tables. J R Stat Soc 1972; 34: 187-220 (with Discussion).
8. 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: 745-51.
9. Hazra T, Mullins GM, Lott S. Management of cerebral metastasis from bronchogenic carcinoma. Johns Hopkins Med J 1972; 130: 377-83.
10. Posner JB. Diagnosis and treatment of metastases to the brain. Clin Bull 1974; 4: 47-57.
11. Patchell RA, Tibbs Pa, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322: 494-500.
12. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? Ann Neurol 1993; 33: 583-90.
13. Pirzkall A, Debus J, Lohr F, et al. Radiosurgery alone or in combination with whole-brain radiotherapy for brain metastases. J Clin Oncol 1998; 16: 3563-9.
14. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. Cancer 1996; 78: 1470-6.
15. 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: 427-34.
16. Shirato H, Takamura A, Tomita M, et al. Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 385-91.
17. Matsuo T, Shibata S, Yasunaga A, et al. Dose optimization and indication of Linac radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45: 931-9.
18. Noel G, Medioni J, Valery CA, et al. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. Lung Cancer 2003; 41: 333-43.
19. Flannery T, Suntharalingam M, Kwok Y, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 42: 327-33.

Adres do korespondencji

lek. **Edyta Wolny**
Zakład Radioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Gliwicach
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15
41-100 Gliwice
tel./faks +48 32 278 80 81
e-mail: edytafree@wp.pl