

Radioterapia u chorych z przerzutami nowotworowymi do mózgu – stan obecny

Radiotherapy in patients with brain metastases – state of the art

Adam Kluska¹, Anna Stanisławek², Wojciech Kapuściński³, Karolina Loga¹, Natalia Tracz⁴, Leszek Marcin Gottwald¹

¹Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Planowania Radioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

³Zakład Teleradioterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

⁴Oddział Brachyterapii, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

Streszczenie

Przerzuty do mózgu są rozpoznawane u 10–30% chorych na nowotwory złośliwe. Są to najczęstsze guzy wewnątrzczaszkowe. Objawy kliniczne przerzutów do mózgu to bóle i zawroty głowy, osłabienie, nudności, wymioty, napady padaczkowe, zmiany zachowania i ogniskowe ubytki neurologiczne. Najczęstszym ogniskiem pierwotnym u kobiet jest rak piersi, a u mężczyzn rak płuca. Największą czułość w diagnozowaniu przerzutów do mózgu wykazuje badanie rezonansu magnetycznego. Wybór optymalnej metody leczenia zależy od czynników prognostycznych, takich jak stan ogólny chorego, liczba przerzutów, wiek oraz stopień kontroli choroby pozaczaszkowej. Najlepsze efekty przynosi połączenie leczenia chirurgicznego oraz radiochirurgii stereotaktycznej (*stereotactic radiosurgery* – SRS) lub radioterapii stereotaktycznej frakcjonowanej (*fractionated stereotactic radiotherapy* – FSRT) oraz napromieniania całego mózgu (*whole brain radiotherapy* – WBRT). Samodzielna WBRT jest ważną metodą leczenia paliatywnego u pacjentów z mnogimi zmianami w mózgowiu i przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego lub SRS. Napromienianie całego mózgu jest metodą skuteczną i poprawiającą jakość życia u chorych z przerzutami do mózgu.

Słowa kluczowe: radioterapia paliatywna, przerzuty do mózgu.

Abstract

Brain metastases are often a complication of advanced systemic cancer and remain the most common intracranial tumour type. In patients with previously diagnosed cancer, 10-30% will develop brain metastases. While patients typically present with non-specific symptoms, the most frequently findings include weakness, impaired balance, headaches, and seizures. Breast cancer is the most common source of brain metastases in women, and lung cancer in men. MRI has high sensitivity to detect secondary brain tumours. Current approaches to the management of brain metastases are driven by prognostic factors, including patients' performance status, number of metastases, patients' age, and status of systemic disease. A combination of surgery, stereotactic radiosurgery (SRS), and whole brain radiotherapy (WBRT) offer the best outcomes. The only palliative WBRT is an important treatment modality for patients with multiple brain metastases and contraindications to surgery and SRS. Palliative WBRT is effective and improves quality of life of patients with brain metastasis.

Key words: palliative radiotherapy, brain metastases.

Adres do korespondencji

dr hab. Leszek Marcin Gottwald, Zakład Radioterapii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź, e-mail: leszek.gottwald@umed.lodz.pl

WSTĘP

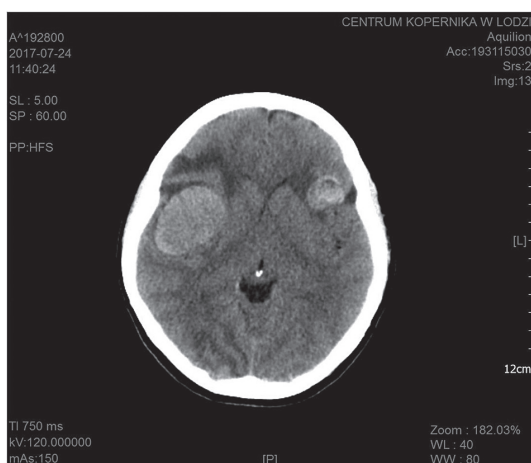
Wzrost zachorowalności na nowotwory złośliwe oraz postęp w diagnostyce i leczeniu spowodowały, że przerzuty do mózgu stanowią coraz bardziej istotny problem kliniczny. Przerzuty nowotworowe, obecnie uznawane za najczęstsze guzy wewnątrzczaszkowe u osób dorosłych, są rozpoznawane w 80% przypadków w półkulach mózgu, w 15% w mózdzku i w 5% w pniu mózgu [1]. Szacuje się, że zmiany te rozwijają się u 10–30% pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego. U osób dorosłych najczęściej nowotworami pierwotnymi są w tych przypadkach rak płuca (39–56%), rak piersi (13–30%), czerniak (6–11%), rak nerki (2–6%) oraz rak jelita grubego (3–8%) [1]. U kobiet naj-

częstszą lokalizacją pierwotnego nowotworu jest piersć, a u mężczyzn płuco. W wieku dziecięcym większość przerzutów do mózgu obserwuje się w przebiegu białaczek, rzadziej chłoniaków i mięsaków. Zaobserwowano, że częstość występowania przerzutów do mózgu jest największa między piątą i siódmą dekadą życia [1].

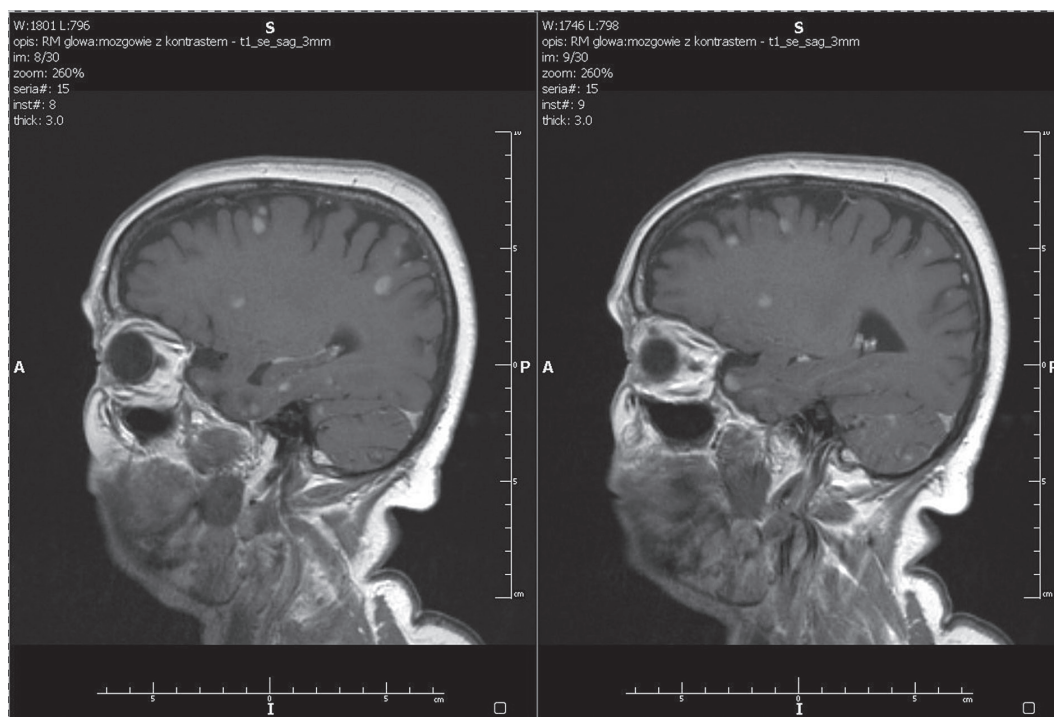
U części chorych z przerzutami nowotworowymi do mózgu przez długi czas nie występują objawy, a gdy już się pojawiają, to najczęściej są to bóle i zawroty głowy, osłabienie, nudności, wymioty, napady padaczkowe, zmiany zachowania i ogniskowe ubytki neurologiczne, których charakterystyka zależy od umiejscowienia zmian w mózgu [1].

W diagnostyce przerzutów nowotworowych do mózgu podstawowe znaczenie mają badania obrazowe. Rezonans magnetyczny (RM) i tomografia komputerowa (TK) pozwalają na ocenę charakteru guzów, wykluczenie zmian pochodzenia naczyniowego i podjęcie decyzji o optymalnym sposobie leczenia (ryc. 1–3). W diagnostyce przerzutów do mózgu badaniem referencyjnym jest RM, w którym charakterystyczny obraz przerzutu nowotworowego to okrągła, dobrze odgraniczona i otoczona strefą obrzęku zmiana wzmacniająca się po podaniu kontrastu gadolinowego [1, 2].

Mediana czasu przeżycia nieleczonych chorych z rozpoznanymi przerzutami nowotworowymi do mózgu wynosi ok. miesiąca, a po zastosowaniu steroidoterapii wydłuża się do 2–3 miesięcy [1]. Leczenie chorych z przerzutami do mózgu ma na celu poprawę jakości życia, zmniejszenie dolegliwości i wydłużenie przeżycia. Postępowanie zależy od wielu czynników, w tym od stanu ogólnego, liczby, umiejscowienia i wielkości



Ryc. 1. Przerzuty czerniaka do mózgu – tomografia komputerowa



Ryc. 2. Mnogie przerzuty raka płuca do mózgu – rezonans magnetyczny

przerzutów, współistnienia i lokalizacji pozaczaszkowych ognisk nowotworu i kontroli ogniska pierwotnego [2]. Problematyka przerzutów do mózgu jest obecnie przedmiotem licznych badań klinicznych.

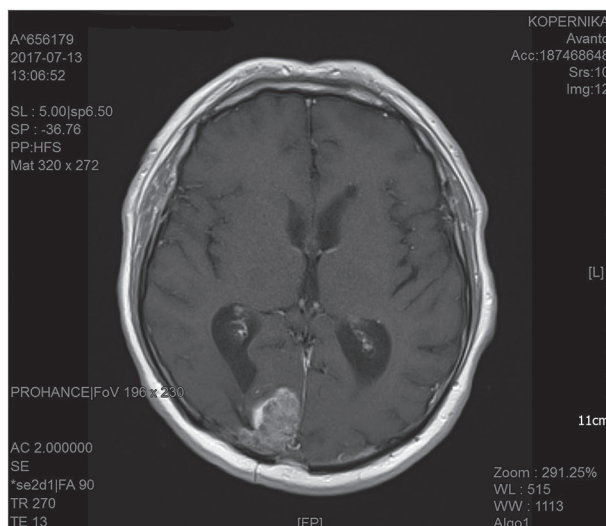
WYBÓR METODY LECZENIA

Na podstawie badań prowadzonych w latach 1979–1993 *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) wyodrębniła 3 klasy chorych z przerzutami do mózgu różniące się medianą całkowitego przeżycia. Klasa I RPA (*recursive partitioning analysis*) obejmuje chorych w dobrym stanie ogólnym [*Karnofsky performance status* (KPS) > 70] poniżej 65. roku życia, z dobrą kontrolą ogniska pierwotnego i bez przerzutów pozaczaszkowych. Klasa II RPA to chorzy w stanie ogólnym KPS > 70, jednak niespełniający pozostałych kryteriów klasy I. Do klasy III RPA zaliczono chorych w stanie ogólnym KPS < 70. Szacuje się, że mediana całkowitego przeżycia w poszczególnych klasach RPA wynosi: klasa I – 15–29 miesięcy, klasa II – 5,5–11 miesięcy i klasa III – 1,4–9 miesięcy [1, 3]. W związku z różnym spodziewanym czasem przeżycia zalecane postępowanie w poszczególnych klasach chorych jest odmienne. U chorych w dobrym stanie ogólnym zalecane jest agresywniejsze leczenie – resekcja chirurgiczna z uzupełniającą radioterapią stereotaktyczną (*stereotactic radiotherapy* – SRT) lub uzupełniającym napromienianiem całego mózgu (*whole brain radiotherapy* – WBRT). U osób w złym stanie ogólnym (KPS < 70, klasa RPA III) preferowana jest obserwacja i leczenie objawowe, u wybranych chorych WBRT [4, 5]. W większości przypadków przerzutów do mózgu nie ma obecnie skutecznej chemioterapii [1].

Oprócz klas RPA inną klasyfikacją, która pozwala na prognozowanie spodziewanego czasu przeżycia i może być pomocna w podejmowaniu decyzji o wyborze optymalnej metody leczenia, jest skala GPA (*graded prognostic assessment*). W zależności od pierwotnego rozpoznania brane są pod uwagę wiek i stan ogólny chorych, liczba przerzutów do mózgu i występowanie ognisk pozaczaszkowych. Skala GPA ma zakres od 0 do 4 punktów. Punkcją 4 oznacza najdłuższy prognozowany czas przeżycia (od 13,2 miesiąca w czerniaku do 25,3 miesiąca w raku piersi), a 0 – najkrótszy (3–3,5 miesiąca w zależności od ogniska pierwotnego) [6].

LECZENIE CHIRURGICZNE

Wskazania do leczenia chirurgicznego obejmują pacjentów w dobrym stanie ogólnym (KPS > 70), optymalnie z pojedynczą resekcyjną zmianą przerzutową i brakiem pozaczaszkowego rozsiewu no-



Ryc. 3. Wznowa w łoży po resekcji przerzutu do mózgu – rezonans magnetyczny

wotworu. Radykalna resekcja guza powoduje całkowite lub częściowe ustąpienie objawów klinicznych oraz pozwala na ustalenie rozpoznania histologicznego u chorych, u których ognisko pierwotne nie było zdefiniowane przed zabiegiem. Napromienianie całego mózgu po chirurgicznym usunięciu przerzutu zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej oraz ryzyko śmierci z przyczyn neurologicznych, jednak nie wydłuża całkowitego czasu przeżycia (*overall survival* – OS) [1, 7].

W związku z rozwojem technik radioterapii przedmiotem zainteresowania jest obecnie pooperacyjna frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna (*fractionated stereotactic radiotherapy* – FSRT) i radiochirurgia stereotaktyczna (*stereotactic radiosurgery* – SRS) na obszar łoży po usuniętym guzie przerzutowym. Zastosowanie tej metody po zabiegu usunięcia przerzutu pozwala na osiągnięcie 12-miesięcznego czasu wolnego od wznowy w 72% przypadków w porównaniu z 43% przy wyłącznej obserwacji [8]. W badaniu III fazy z randomizacją NCCTG N107C wykazano, że u chorych leczonych operacyjnie mediana OS po uzupełniającej SRS na łożę po usuniętym przerzucie i SRS nieusuniętych przerzutów nie różni się istotnie od mediany OS przy uzupełniającym WBRT i SRS nieusuniętych przerzutów (12,2 vs 11,6 miesiąca, $p = 0,70$). Ponadto w grupie chorych poddanych SRS wykazano wolniejszy ubytek funkcji poznawczych po leczeniu w porównaniu z chorymi poddanymi WBRT – pogorszenie funkcji poznawczych wystąpiło u 52% chorych z grupy SRS oraz u 85% chorych z grupy WBRT ($p = 0,00031$). Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były raportowane u 51% pacjentów poddanych SRS oraz u 71% pacjentów poddanych WBRT. Kontrola miejscowa po 6 miesiącach w grupie SRS była gorsza niż w grupie WBRT: 80,4% vs 87,1% [9].

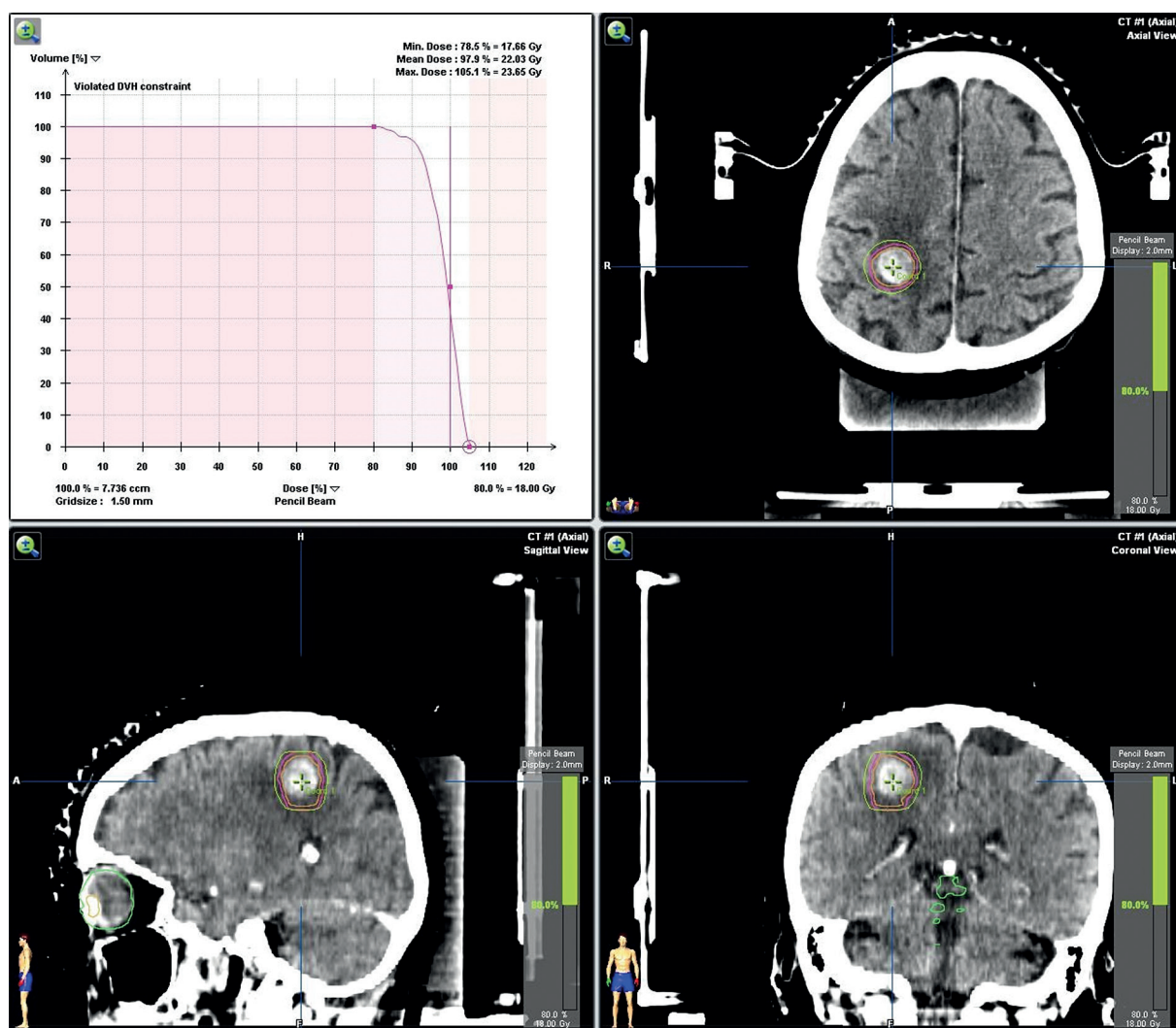
Podobny całkowity czas przeżycia przy lepszej jakości życia, mniejszej toksyczności oraz krótszym czasie leczenia wskazuje, że przy ustalaniu postępowania u chorych po resekcji przerzutu do mózgu SRS łączy powinna być rozważana jako metoda skuteczna i bezpieczna [8, 9].

FRAKCYJONOWANA RADIOTERAPIA STEREOTAKTYCZNA I RADIOCHIRURGIA STEREOTAKTYCZNA

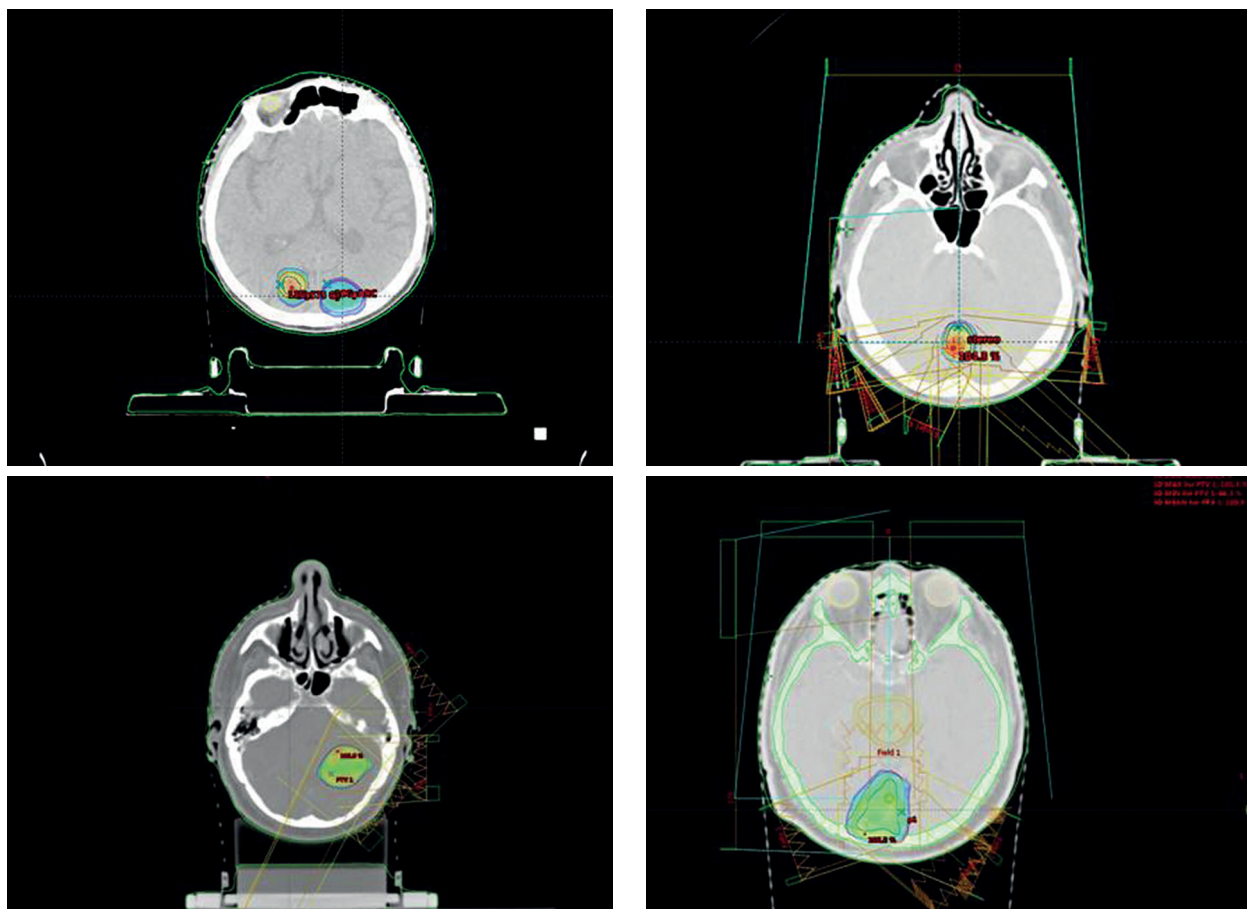
Radioterapia stereotaktyczna jest precyzyjną techniką napromieniania, w której używając wielu wiązek, osiąga się wysoką dawkę w obszarze tarczowym (obszar guza z marginesem 1–2 mm) z szybkim spadkiem dawki w otaczającym guz obszarze zdrowych tkanek. Pozwala to na zastosowanie wysokiej dawki, dającej szansę na kontrolę miejscową guzów położonych wewnątrzczaszkowo (ryc. 4, 5). Napromienianie stereotaktyczne wymaga bardzo

precyzyjnego unieruchomienia pacjenta (maski stereotaktyczne) oraz zaawansowanego technologicznie sprzętu (*cyberknife*, *gamma knife* lub akcelerator liniowy z kolimatorem HD) [10].

Radioterapia stereotaktyczna jest stosowana w leczeniu niewielkich (do 3 cm, w przypadku większych zmian do rozważenia leczenie frakcjonowane), pojedynczych lub mnogich (do 3–4) przerzutów do mózgu, w części przypadków alternatywną do klasycznej chirurgii, wykorzystywaną także u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego lub gdy położenie przerzutu wyklucza możliwość operacji. Dawka promieniowania jonizującego zależy od wielkości ogniska przerzutowego (lub ognisk przerzutowych) i jego położenia. Zwykle stosuje się jedną frakcję. W tych przypadkach wskazana jest SRS. Napromienianie metodą SRS pojedynczych przerzutów wewnątrzczaszkowych umożliwia kontrolę miejscową po roku w 80–95% przypadków, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia późnych działań niepożądanych i poważnych powikłań



Ryc. 4. Planowanie radioterapii stereotaktycznej przerzutu do mózgu – konturowanie i histogram



Ryc. 5. Planowanie radioterapii stereotaktycznej przerzutu do mózgu – układ wiązek promieniowania jonizującego

neurologicznych (< 10%) w porównaniu z WBRT [1, 10]. W piśmiennictwie pojawiają się nowe doniesienia o coraz większej liczbie współistniejących ze sobą przerzutów do mózgu napromienianych tą metodą [11].

Poprawę kontroli miejscowej w przypadku zastosowania SRS po WBRT udowodniono w badaniu III fazy z randomizacją RTOG 9508 [12]. Wykazano w nim także wydłużenie OS w grupie chorych z pojedynczym przerzutem (6,5 vs 4,9 miesiąca) oraz lepszy stan ogólny 6 miesięcy po leczeniu oceniany w skali KPS w grupie poddanej SRS po WBRT. Brak zmian lub poprawę w KPS 6 miesięcy po leczeniu zaobserwowano u 43% chorych w grupie WBRT z SRS vs 27% chorych poddanych wyłącznie WBRT [12]. Również w badaniu Kondziolka i wsp. dodanie uzupełniającej SRS do WBRT u pacjentów z mnogimi (2–5) przerzutami do mózgu poprawiało kontrolę miejscową [13]. Największą korzyść z SRS po WBRT odnoszą chorzy w dobrym stanie ogólnym ze wskaźnikiem GPA 3,5–4,0, u których mediana OS wynosi 21 miesięcy w porównaniu z 10 miesiącami u chorych z GPA 3,5–4,0 poddanych wyłącznie WBRT [3]. Podobne wyniki uzyskiwali także inni autorzy [14].

Po niepowodzeniu WBRT (dawka całkowita 30 Gy, dawka frakcyjna 3 Gy) zgodnie z badaniem RTOG

9005 zaleca się następujące dawki w ramach radiochirurgii:

- dla guzów przerzutowych o wielkości ≤ 2 cm – 24 Gy,
- dla guzów przerzutowych o wielkości > 2 –3 cm – 18 Gy,
- dla guzów przerzutowych o wielkości > 3 –4 cm – 15 Gy.

Dawka była przypisywana na izodozę 50–90% [15].

NAPROMIENIANIE CAŁEGO MÓZGU

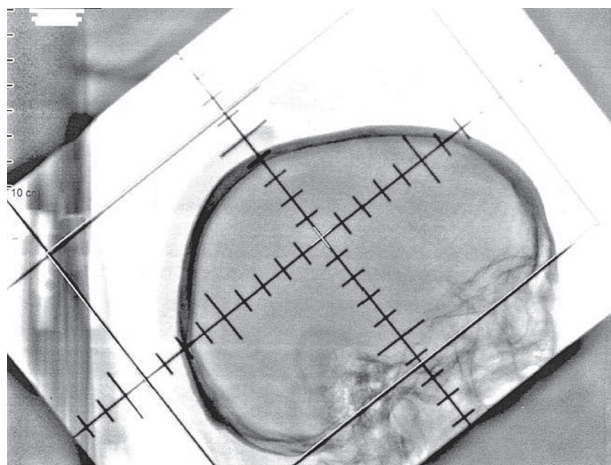
Paliatywne napromienianie WBRT wiązkami zewnętrznymi stosuje się u chorych z licznymi przerzutami wewnątrzczaszkowymi i przy dużej objętości przerzutów, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego lub SRS. Mediana czasu przeżycia pacjentów z przerzutami do mózgu, u których zastosowano jedynie radioterapię WBRT, wynosi 3–6 miesięcy [1].

U pacjentów w złym stanie ogólnym (KPS < 70) można rozważyć zastosowanie WBRT, ponieważ wg większości opracowań poprawia kontrolę objawów neurologicznych [3, 16–18]. Jednak u chorych z krótkim spodziewanym czasem przeżycia zastosowanie leczenia objawowego będzie równie skutecz-

ne. W badaniu III fazy QUARTZ porównującym OS i jakość życia w zależności od dołączenia do leczenia objawowego (deksametazon) napromieniania WBRT u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie [19].

Obszar napromieniania w technice WBRT wyznacza się w symulacji 2D – napromienianie dwoma polami przeciwległymi, lub 3D po wcześniejszym wykonaniu TK (ryc. 6). W celu zapewnienia powtarzalności ułożenia pacjenta podczas leczenia stosuje się unieruchomienie w masce orfitowej. Wykorzystywane schematy frakcjonowania to 20 Gy w 5 frakcjach po 4 Gy przez tydzień oraz 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy przez dwa tygodnie. Badania nad innymi schematami frakcjonowania (np. 40 Gy w 20 frakcjach po 2 Gy, 10 Gy w jednej frakcji, 12 Gy w 2 frakcjach po 6 Gy) nie wykazały wydłużenia przeżycia, lepszej kontroli miejscowej i poprawy jakości życia w porównaniu z konwencjonalnymi schematami frakcjonowania. U chorych z dłuższym spodziewanym czasem przeżycia zwykle stosuje się niższą dawkę frakcyjną (30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy w ciągu dwóch tygodni) ze względu na mniejsze ryzyko wystąpienia późnych odczynów popromiennych [20].

Trwają badania III fazy (NRG CC03, PREMER, NCT01780675) nad możliwością zmniejszenia neurotoksyczności u pacjentów elektywnie napromienianych WBRT (profilaktyczne napromienianie czaszki 25 Gy w 10 frakcjach). W badaniu II fazy RTOG 0933 potwierdzono, że oszczędzenie hipokampa podczas napromieniania całego mózgu (WBRT 30 Gy w 10 frakcjach) pozwala uzyskać lepsze wyniki w zakresie funkcji neuropoznawczych [21]. Pierwsze wyniki badania NRG-CC001 przedstawione na ASTRO w 2018 r. również wskazują na poprawę w zakresie funkcji neuropoznawczych u pacjentów z przerzutami do mózgu po zastosowaniu WBRT (30 Gy w 10 frakcjach) z ochroną hipokampa i podaniem



Ryc. 6. Planowanie radioterapii WBRT w przerzutach do mózgu – wyznaczanie obszaru napromieniania

memantyny, jednak bez wpływu na przeżycia wolne od nawrotów i OS [22]. Nowoczesne metody radioterapii (*intensity modulated radiation therapy* – IMRT) pozwalają na zmniejszenie dawki w hipokampie bez negatywnego wpływu na wyniki leczenia. Skuteczność tej metody zapobiegania neurotoksyczności jest oceniana w trwających badaniach III fazy z randomizacją.

SKOJARZENIE RADIOTERAPII Z ZASTOSOWANIEM LEKÓW UKIERUNKOWANYCH MOLEKULARNIE

Część pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor* – EGFR-TKI), wymaga również radioterapii na obszar mózgowia z powodu przerzutów. Niektóre badania udowadniają rolę EGFR-TKI jako radiouwrażliwiacza [23, 24]. Nie opracowano standardów zastosowania ww. sposobów leczenia. Niektóre doniesienia [25–27] wskazują jednak na korzyść ze skojarzenia radioterapii na obszar mózgowia (WBRT lub SRS) z terapią EGFR-TKI. W retrospektywnej analizie Wanga i wsp. wykazano, że opóźnienie radioterapii na obszar mózgowia skraca czas wolny od progresji wewnątrzczaszkowej [28]. Autorzy opisali 181 pacjentów z pierwotnym rozpoznaniem przerzutów raka niedrobnokomórkowego płuca do mózgu i mutacją genu EGFR, u których zastosowano chemioterapię i/lub terapię EGFR-TKI w połączeniu z WBRT (do dawki 30 Gy w 10 frakcjach) lub SRS – mediana obwodowej dawki 18,2 Gy (zakres: 15,5–20,5 Gy, zakres izodozy 4–70%). W grupie chorych, u których zastosowano radioterapię przed lub w trakcie terapii EGFR-TKI, w porównaniu z osobami otrzymującymi najpierw terapię EGFR-TKI, OS było znamienne statystycznie wyższe (23,2 vs 17,4 miesiąca, $p = 0,042$). Czas wolny od progresji wewnątrzczaszkowej (*intracranial progression free survival* – iPFS) wynosił odpowiednio 11,7 i 9,7 miesiąca ($p = 0,037$) [28]. Konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań z randomizacją nad skojarzonym leczeniem chorych z przerzutami do mózgu niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacjami genu EGFR w celu ustalenia optymalnego schematu postępowania w tej grupie.

POWTÓRNE NAPROMIENIANIE

U pacjentów uprzednio paliatywnie napromienianych WBRT z powodu przerzutów wewnątrzczaszkowych lub elektywnie na obszar mózgu (*prophylactic cranial irradiation* – PCI; dawka 25 Gy we frakcjach po

2,5 Gy przez dwa tygodnie), u których stwierdzono nowe przerzuty bądź progresję wcześniej rozpoznanych przerzutów, istnieje możliwość ponownego zastosowania WBRT lub napromieniania samych przerzutów w technice SRS [14, 15, 29]. Ponowne napromienianie jest dyskusyjne ze względu na wątpliwą skuteczność oraz możliwą toksyczność leczenia. W piśmiennictwie są jedynie retrospektywne doniesienia dotyczące grup o niskiej liczebności [14, 15, 21, 29–31]. Powszechnie stosowanym schematem frakcjonowania w przypadku ponownego WBRT u chorych, którzy otrzymali wcześniej dawkę paliatywną, jest 20 Gy we frakcjach po 2 Gy w ciągu dwóch tygodni. Korzyść z takiego postępowania mogą odnieść chorzy w dobrym stanie ogólnym pomimo progresji wewnątrzczaszkowej oraz pacjenci, u których nie stwierdzono progresji pozaczaszkowej. U osób poddanych wcześniej SRS bez WBRT z powodu pojedynczego przerzutu, u których pojawił się kolejny przerzut, można ponownie zastosować SRS, o ile pozwala na to lokalizacja, lub WBRT dawką paliatywną (30 Gy po 3 Gy lub 20 Gy po 4 Gy) [32]. Podobnie u chorych, u których zastosowano wcześniej tylko WBRT, a liczba i wielkość przerzutów na to pozwala, możliwe jest napromienianie SRS [3, 15, 29].

POSTĘPOWANIE TOWARZYSZĄCE RADIOTERAPII U CHORYCH Z PRZERZUTAMI NOWOTWOROWYMI DO MÓZGU

U chorych z przerzutami nowotworowymi do mózgu najczęściej występują objawy kliniczne, a ich charakterystyka zależy od wielu czynników, w tym rodzaju i lokalizacji nowotworu, chorób współistniejących, wieku i stanu ogólnego. Dodatkowo możliwe są wczesne odczyny towarzyszące napromienianiu. U większości pacjentów sytuacja ta wymusza jednoczesne profilaktyczne (sterydy, leki moczopędne) i/lub objawowe stosowanie farmakoterapii, często wielolekowej.

Wystąpienie przerzutów nowotworowych do mózgu wiąże się ze złym rokowaniem, a dalsze przeżycie większości chorych nie przekracza jednego roku. Sytuacja ta wskazuje na zasadność rozważenia objęcia tych chorych opieką paliatywną w niedalekiej przyszłości lub już w trakcie stosowania leczenia.

PODSUMOWANIE

U chorych w dobrym stanie ogólnym przy braku przeciwwskazań do zabiegu chirurgicznego pojedynczy resekcyjny przerzut do mózgu powinien być leczony operacyjnie z następczą radioterapią SRS.

U chorych z pojedynczym (do 3 cm) nieresekcyjnym przerzutem lub mnogimi (do 4 ognisk) niewiel-

kimi przerzutami wewnątrzczaszkowymi skuteczną metodą kontroli miejscowej jest SRS.

Paliatywna WBRT poprawia kontrolę miejscową u chorych w dobrym stanie ogólnym i może być stosowana po leczeniu chirurgicznym oraz SRS. Preferowane schematy frakcjonowania to 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy oraz 20 Gy w 5 frakcjach po 4 Gy.

U pacjentów w dobrym stanie ogólnym z dobrze kontrolowaną chorobą pozaczaszkową napromienianych uprzednio paliatywnie na obszar mózgu, u których doszło do progresji wewnątrzczaszkowej, można rozważyć powtórne napromienianie – SRS lub WBRT.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Strong MJ, Garces J, Vera JC i wsp. Brain tumours. *Neurooncol* 2015; 1: 1000102.
- Soffiotti R, Abacioglu U, Baumert B i wsp. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol* 2017; 19: 162-174.
- Gaspar L, Scott C, Rotman M i wsp. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int Radiat Oncol Biol Psych* 1997; 37: 745-751.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancers Version 1.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
- Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS i wsp. Clinical practice guideline on the optimal radiotherapeutic management of brain metastases. *BMC Cancer* 2005; 5: 34.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D i wsp. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: 419-425.
- Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF i wsp. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. *JAMA* 1998; 280: 1485-1489.
- Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF i wsp. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1040-1048.
- Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH i wsp. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 18: 1049-1060.
- Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV i wsp. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 401-409.
- Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T i wsp. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet* 2014; 15: 387-395.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW i wsp. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III

- results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1665-1672.
13. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD i wsp. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427-434.
 14. Suzuki R, Wei X, Allen PK i wsp. Outcomes of re-irradiation for brain recurrence after prophylactic or therapeutic whole-brain irradiation for small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Radiat Oncol* 2018; 13: 258.
 15. Shaw E, Scott C, Souhami L i wsp. 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: 291-298.
 16. McPherson CM, Suki D, Feiz-Erfan I i wsp. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro Oncol* 2010; 12: 711-719.
 17. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U i wsp. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* 2011; 29:134-141.
 18. Borgelt B, Gelber R, Kramer S i wsp. 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.
 19. Mulvenna, P, Nankivell M, Barton R i wsp. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2016; 388 (10055): 2004-2014.
 20. Tsao MN, Xu W, Wong RK i wsp. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD003869.
 21. Gondi V, Pugh S, Tome W i wsp. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase ii multi-institutional trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3810-3816.
 22. Gondi V, Deshmukh S, Brown P i wsp. Preservation of neurocognitive function (NCF) with conformal avoidance of the hippocampus during whole-brain radiotherapy (HA-WBRT) for brain metastases: preliminary results of phase III trial NRG oncology CC001 [abstract]. W: ASTRO 2018 annual meeting, 2018 Oct 21-24, San Antonio, Texas, ASTRO Annual Meeting Late-breaking Abstract Selection: LBA9.
 23. Porta R, Sanchez-Torres JM, Paz-Ares L i wsp. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 2011; 37: 624-631.
 24. Weber B, Winterdahl M, Memon A i wsp. Erlotinib accumulation in brain metastases from non-small cell lung cancer: visualization by positron emission tomography in a patient harboring a mutation in the epidermal growth factor receptor. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1287-1289.
 25. Cai L, Zhu JF, Zhang XW i wsp. A comparative analysis of EGFR mutation status in association with the efficacy of TKI in combination with WBRT/SRS/surgery plus chemotherapy in brain metastasis from non-small cell lung cancer. *J Neuro-oncol* 2014; 120: 423-430.
 26. Wang F, Ning F, Liu C i wsp. Comparison of gefitinib versus VMP in the combination with radiotherapy for multiple brain metastases from non-small cell lung cancer. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71: 1261-1265.
 27. Zhuang HZ, Yuan JW, Zhao L i wsp. Phase II study of whole brain radiotherapy with or without erlotinib in patients with multiple brain metastases from lung adenocarcinoma. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 1179-1186.
 28. Wang W, Song Z, Zhang Y. Efficacy of brain radiotherapy plus EGFR-TKI for EGFR-mutated NSCLC patients who develop brain metastasis. *Arch Med Sci* 2018; 14: 1298-1307.
 29. Minniti G, Scaringi C, Paloini S i wsp. Repeated stereotactic radiosurgery for patients with progressive brain metastases. *J Neurooncol* 2016; 126: 91-97.
 30. Ozgen Z, Atasoy BM, Kefeli AU i wsp. The benefit of whole brain reirradiation in patients with multiple brain metastases. *Radiat Oncol* 2013; 8: 186.
 31. Cetingoz R, Arican-Alicikus Z, Nur-Demiral A i wsp. Is re-irradiation effective in symptomatic local recurrence of non small cell lung cancer patients? A single institution experience and review of the literature. *J BUON* 2009; 14: 33-40.
 32. Churilla TM, Handorf E, Collette S i wsp. Whole brain radiotherapy after stereotactic radiosurgery or surgical resection among patients with one to three brain metastases and favorable prognoses: a secondary analysis of EORTC 22952-26001. *Ann Oncol* 2017; 28: 2588-2594.