



Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
Katedra i Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,
Centrum Onkologii – Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Przerzuty do mózgu

Teri D. Nguyen, MD, Lisa M. DeAngelis, MD

Department of Neurology,
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center, New York,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Lisa M. DeAngelis, MD
Department of Neurology,
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center, 1275 York
Avenue, New York, NY 10021,
USA

e-mails: deangell@mskcc.org

Neurol Clin 25 (2007) 1173-1192

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (6): 68-80

Przerzuty do mózgu są częstym powikłaniem choroby nowotworowej i mogą dotyczyć 20-40% chorych na nowotwory.¹ Te często przytaczane oszacowania pochodzą przede wszystkim z prowadzonych trzy dekady temu dużych serii badań autopsyjnych i prawdopodobnie nie oszacowują obecnego rzeczywistego rozpowszechnienia. Poprawa skuteczności leczenia onkologicznego miała w tym czasie korzystny wpływ na czas przeżycia chorych na nowotwory i jednocześnie zwiększyła populację zagrożoną tym późnym powikłaniem. Przerzuty do mózgu występują 10 razy częściej niż pierwotne nowotwory mózgu i nierzadko podejście do ich leczenia jest mało optymistyczne. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wyróżniają się wśród innych przerzutów ze względu na występowanie zaburzeń neurologicznych oraz konieczność przerywania leczenia systemowego w celu przeprowadzenia leczenia paliatywnego. Nielezione przerzuty do OUN prowadzą do stopniowego pogorszenia sprawności i zgonu w ciągu 1-2 miesięcy w następstwie wzrostu ciśnienia śródczaszkowego.^{2,3} Uniknięcie lub opóźnienie wystąpienia tych powikłań wymaga wiedzy na temat leczenia wspomagającego i radykalnego przerzutów do mózgu.

Mechanizm powstawania przerzutów do mózgu jest podobny jak w przypadku innych lokalizacji i jest następstwem mutacji prowadzących do odłączania się komórek nowotworowych od błon podstawnych, przenikania do naczyń krwionośnych i przylegania do komórek śródbłonna. Komórki nowotworowe docierają z prądem krwi do różnych narządów w proporcjach zależnych od jej przepływu, jednak niektóre nowotwory częściej dają przerzuty do określonych narządów. W 1889 roku patolog Stephen Paget jako pierwszy wskazał na możliwość tropizmu pewnych typów histologicznych do określonych lokalizacji przerzutów odległych. Jego hipoteza „ziarna i gleby” pasuje do przerzutów do mózgu. Nowotwory takie jak czerniak czy drobnokomórkowy rak płuca (small cell lung cancer, SCLC) charakteryzują się nieproporcjonalnie dużą częstością przerzutów do mózgu (tab. 1).⁴⁻⁸

Nawet lokalizacja przerzutów w obrębie mózgu różni się w zależności od ogniska pierwotnego. Przerzuty czerniaka częściej występują w płatach czołowych i skroniowych, raka piersi w mózdzku i zwojach podstawy, a niedrobnokomórkowego raka płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) w płatach potylicznych.⁹ Oczywiście swoiste interakcje guza z tkanką nerwową mózgu mają wpływ na powstawanie i rozwój przerzutów do mózgu. Dopiero w ostatnim czasie przeprowadzono badania mające na celu wyjaśnienie tych mechanizmów molekularnych, m.in. wykazując, że status receptorów hormonalnych i receptora typu 2 dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) u chorych na raka piersi jest czynnikiem predyktującym wystąpienia przerzutów do mózgu, oraz opisując rolę astrocytów w procesie inwazji.^{10,11} Badania w tej dziedzinie zmierzają w kierunku analizy rozpoznania histopatologicznego, słusznie uznając, że przerzuty do mózgu należy analizować osobno, podobnie jak guzy pierwotne.

TABELA 1. PRZERZUTY DO MÓZGU W ZALEŻNOŚCI OD OGNISKA PIERWOTNEGO

Guz pierwotny	Chason i wsp. ⁴ (n=200)	Hunter i Newcastle ⁵ (n=393)	Posner i Chernik (n=572)	Nussbaum i wsp. ⁷ (n=729)	Zimm i wsp. ⁸ (n=191)
Płuco	61%	34%	18%	39%	64%
Pierś	16%	19%	17%	17%	14%
Jelito grube	4%	6%	2%	–	3%
Czerniak	5%	6%	16%	11%	4%
Nerka	4%	4%	2%	6%	2%
Tarczycza	<1%	2%	–	–	–
Białaczka	–	–	12%	–	–
Chłoniak	–	–	10%	–	–
Nieznane	1%	4%	–	5%	8%

Rozpoznanie

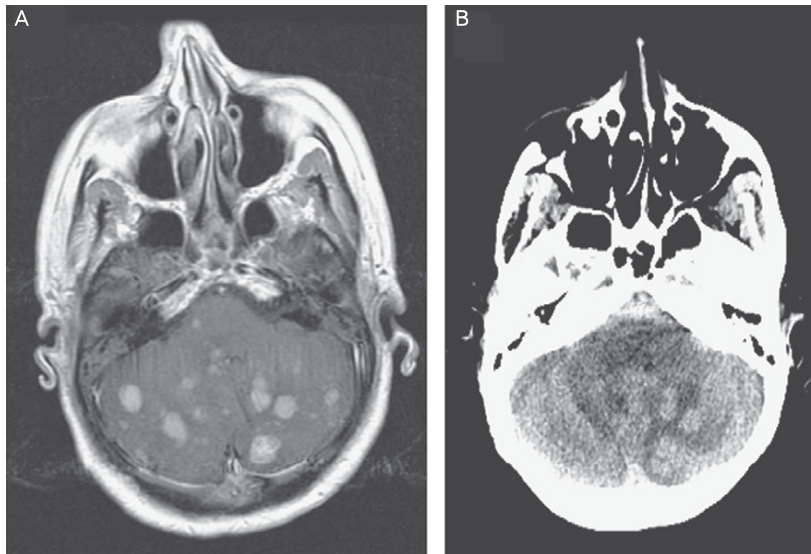
Przerzuty do mózgu objawiają się podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (ból głowy, nudności i wymioty), zmianami stanu psychicznego, drgawkami lub objawami ogniskowymi. Najczęstszymi objawami ogniskowymi są niedowłady połowicze, jednak często występują również afazja i ataksja. Podobne objawy mogą towarzyszyć rozsiewowi do opon mózgowych, jednak częściej obserwuje się wtedy deficyty ze strony nerwów czaszkowych. Przerzuty do trzonów kręgow, chociaż nie są traktowane jako patologia ośrodkowego układu nerwowego, mogą jednak szerzyć się do przestrzeni zewnątrzoponowej i uciskać rdzeń kręgowy, co objawia się bólem pleców, zaburzeniami chodu i mielopatią. Masywne, guzkowe przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych (rakowatość opon – leptomeningeal disease, LMD) mogą naciekać rdzeń kręgowy i również powodować mielopatię. Przerzuty śródrdzeniowe są rzadkie.

Wystąpienie nowych objawów neurologicznych jest wskazaniem do natychmiastowego wykonania badań obrazowych. W ostrej fazie (gwałtowna zmiana obrazu w ciągu 24 godzin), właściwe jest wykonanie tomografii komputerowej (TK) mózgu bez kontrastu w celu szybkiej identyfikacji stanów bezpośredniego zagrożenia życia, takich jak krwawienia śródmózgowe lub podpajęczynówkowe, ostre wodogłowie, wklonowanie związane z obecnością guza i towarzyszącym mu efektem masy. U potencjalnie niestabilnych chorych nie należy wykonywać MR ze względu na długi, przekraczający 30 minut, czas badania w warunkach utrudniających monitorowanie jego funkcji życiowych. Niektóre zmiany mogą mieć charakter hiperdensyjny w badaniu TK bez kontrastu, co może być związane z ostrym krwawieniem do guza lub zwiększeniem gęstości tkankowej samego guza. Guzy przerzutowe zwykle prowadzą do zaburzenia bariery krew-mózg i najlepiej różnicuje się je w badaniu TK lub MR z kontrastem. Badanie MR charakteryzuje się znacznie większą czułością i jest metodą diagnostyczną z wyboru.¹² MR umożliwia różnicowanie przerzutów i innych zmian np. udarów. Do diagnostyki prze-

rzutów do opon lub tylnego dołu czaszki należy wykorzystywać MR z kontrastem. Obrazy TK mózgu są często zakłócone artefaktami z kości czaszki (szczególnie w obrębie tylnej jamy czaszki), co utrudnia diagnostykę niewielkich zmian w obrębie mózdzku nawet po podaniu kontrastu (ryc. 1).

W przypadku rozsiewu do innych narządów wykrycie licznych zmian wewnątrzczaszkowych w badaniu MR zwykle nie pozostawia wątpliwości co do rozpoznania. Należy jednak pamiętać, że w przypadku leczenia immunosupresyjnego lub posocznicy mogą wystąpić ropnie mózgu, które w badaniach obrazowych mogą dawać obraz podobny do przerzutów. Pojedyncze zmiany mogą stwarzać większe trudności diagnostyczne, ponieważ u chorych na nowotwory układowe mogą występować pierwotne guzy mózgu. W jednym z badań retrospektywnych u około 3% chorych na glejaki o dużym stopniu złośliwości rozpoznano nowotwór układowy.¹³ Pacjenci mogą chorować na więcej niż jeden nowotwór złośliwy i różnicowanie, który z nich dał przerzuty do mózgu, nie może opierać się wyłącznie na badaniach obrazowych, a w przypadku konieczności uzyskania rozpoznania histopatologicznego choroby ci mogą wymagać resekcji chirurgicznej. W jednym z badań prospektywnych oceniających wyniki leczenia chirurgicznego pojedynczych przerzutów do mózgu wynik badania histopatologicznego u 11% chorych wykazał pierwotny guz mózgu, chorobę zapalną lub zakażenie.¹⁴

Podjęzrenie LMD wymaga potwierdzenia radiologicznego w badaniu MR z kontrastem lub uzyskania dodatniego wyniku badania cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego. Czułość obu metod sięga 75%, ale kilkakrotne nakłucia łądźwiowe mogą ją zwiększać do ponad 90% w trzeciej próbie.^{15,16} Swoistość badań cytologicznych (100%) jest znacznie większa niż MR, w którym choroby zakaźne lub zapalenie mogą dać wynik fałszywie dodatni. Obniżenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego po punkcji łądźwiowej może spowodować wzmocnienie opon mózgowych w badaniu obrazowym, dlatego, jeśli to możliwe, należy je wykonywać przed pobieraniem płynu mózgowo-rdzeniowego. Badanie radiologiczne zwiększa również bezpieczeństwo wykonania punkcji



RYCINA 1. Wyższa rozdzielczość badania MR przerzutów do mózgu. (A) Przerzuty do tylnego dołu czaszki w badaniu MR w czasie T1 zależnym z podaniem gadolinium. (B) TK bez kontrastu ze zmianami hiperdensyjnymi i znacznymi artefaktami.

łędźwiowej w przypadku ryzyka wklonowania. Podejrzenie LMD w rdzeniu kręgowym lub mózgu jest wskazaniem do wykonania badań obrazowych pozostałej części osi mózgowo-rdzeniowej.

Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego – leczenie wspomagające

Leczenie chorych z przerzutami do OUN obejmuje postępowanie objawowe i radykalne. Decydującą rolę w postępowaniu objawowym odgrywają kortykosteroidy zmniejszające obrzęk mózgu, leki przeciwpadaczkowe (LPP) w przypadku napadów oraz różne metody łagodzące niesprawność wynikającą z deficytów neurologicznych.

Kortykosteroidy stabilizują integralność sieci naczyniowej guza, która charakteryzuje się zwiększoną przepuszczalnością w porównaniu do prawidłowej bariery krew-mózg. Obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego może złagodzić objawy, takie jak bóle głowy, nudności, osłabienie i splątanie w ciągu kilku godzin po podaniu kortykosteroidów. Obniżenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego ułatwia penetrację cytostatyków, która zależy od ciśnienia hydrostatycznego. Ze względu na małą aktywność mineralokortykoidową preferowanym lekiem jest deksametazon. Farmakokinetyka leku umożliwia podawanie dwa razy na dobę. Takie dawkowanie jest optymalne dla chorych, ponieważ podawanie w godzinach wieczornych może zaburzać sen. Niektóre działania niepożądane leku mogą być korzystne, np. poprawa apetytu u wyniszczonych pacjentów, zwiększenie energii w przypadku uczucia zmęczenia czy wpływ przeciwwymiotny. Duże dawki stosowane w ostrym okresie (8-24 mg na dobę) powinny być jed-

nak jak najszybciej zredukowane do najmniejszej skutecznej dawki, aby zminimalizować działania niepożądane. Szybkość zmniejszania dawki powinna być mniejsza po osiągnięciu mniejszych dawek (4-6 mg na dobę) w celu uniknięcia ponownego obrzęku mózgu, którego ryzyko jest większe zwłaszcza u chorych z pierwotnie rozległym obrzękiem lub po długotrwałej korytkoterapii. Chorzy zakwalifikowani do radioterapii mogą otrzymywać umiarkowane dawki kortykosteroidów co najmniej dwa dni przed rozpoczęciem leczenia oraz w początkowym okresie napromieniania, ponieważ promieniowanie jonizujące może nasilać obrzęk wokół guza.

Stosowanie kortykosteroidów w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu często wymaga dodatkowych środków zmniejszających nasilenie działań niepożądanych. Ryzyko zapalenia płuc wywołanego *Pneumocystis jiroveci* wzrasta, gdy leczenie trwa co najmniej 6 tygodni, a w jego profilaktyce wykorzystuje się sulfametoksazol i trimetoprim, pentamidynę lub dapson. Postępowanie profilaktyczne jest wskazane w przypadku objawowej nadkwaśności lub refluksu, ale nie jest konieczne u chorych bez objawów. W przypadku psychoz lub zaburzeń nastroju najlepsze efekty przynosi zmniejszenie dawki, ale czasami konieczna jest krótkotrwała terapia neuroleptykami. Objawy miopatii posteroideowej, które mogą rozwinąć się już po kilku tygodniach leczenia można odwrócić jedynie poprzez zmniejszenie dawki. Zwiększona aktywność fizyczna i dieta wysokobiałkowa mogą złagodzić skutki miopatii. Współistniejące nadciśnienie tętnicze i cukrzyca wymagają odpowiedniego monitorowania i ewentualnej modyfikacji leczenia farmakologicznego.

Profilaktyczne stosowanie LPP u pacjentów bez napadów nie jest uzasadnione, ponieważ nie zmniejsza częstości występowania pierwszego napadu drgawek i wiąże się z większym ryzykiem powikłań spowodowanych interakcjami

z innymi lekami.¹⁷ Neurochirurdzy stosują niekiedy LPP w okresie okołoperacyjnym, jednak nie ma wskazań do kontynuowania tego leczenia, jeśli nie wystąpiły epizody drgawek. Wystąpienie napadu bezpośrednio po operacji nie jest bezwzględnie wskazaniami do przewlekłego leczenia, jeśli zdarzenie to można przypisać obniżeniu progu drgawkowego po kraniotomii.

Napady padaczkowe występują u około 20% chorych z przerzutami do mózgu. Najczęściej stosowanym LPP w tej grupie chorych jest fenytoina. Niestety indukuje ona enzymy mikrosomalne wątroby, co prowadzi do niekorzystnych interakcji z innymi lekami, np. cytostatykami i glikokortykosteroidami. Obecnie coraz częściej (i z dobrym efektem) stosuje się nowsze leki przeciwpadaczkowe, takie jak lewetiracetam i topiram, które nie są metabolizowane w wątrobie przez cytochrom P450.

Istotnym aspektem opieki nad chorymi z przerzutami do mózgu jest zapewnienie im opieki w przypadku wystąpienia deficytów neurologicznych. Najczęstszymi problemami, które wymagają specjalnej uwagi w tej grupie chorych, są niedowłady, zaburzenia chodu, nietrzymanie moczu i zaburzenia funkcji poznawczych. W odróżnieniu od progresji lub pojawienia się nowych zmian trzewnych, progresja choroby w mózgu lub rdzeniu kręgowym może prowadzić do konieczności przewlekłego cewnikowania pęcherza moczowego, fizykoterapii, 24-godzinnej opieki lub zaopatrzenia w odpowiedni sprzęt medyczny do używania w domu. Bez rozpoznania tych potrzeb chorzy po wizycie u lekarza mogą mieć plan leczenia przerzutów, ale nie mieć możliwości radzenia sobie ze zmienionym stanem funkcjonalnym.

Bezobjawowe przerzuty do mózgu

Obecnie coraz częściej przed wdrożeniem leczenia przeciwnowotworowego wykonuje się badania obrazowe mózgu u chorych bez objawów neurologicznych w celu wykrycia przerzutów. W niektórych przypadkach są one wymagane przed włączeniem do badania klinicznego. W większości badań klinicznych obecność przerzutów do mózgu jest jednym z głównych kryteriów wykluczenia, ponieważ jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a w przypadku niektórych badanych leków, takich jak nowe inhibitory angiogenezy, może teoretycznie zwiększać ryzyko krwawienia.

Rozpoznanie niemych przerzutów do mózgu stanowi istotny problem terapeutyczny, ponieważ wiedza na temat odpowiedniego leczenia tej grupy chorych jest nadal niewielka. W jednym z badań Miller i wsp.¹⁸ przeprowadzili retrospektywną analizę 155 badań TK i MR mózgu wykonanych przed włączeniem do czterech badań klinicznych z udziałem chorych na raka piersi, w których jednym z kryteriów włączenia było wykluczenie rozsiewu do OUN. Nieme przerzuty do OUN wykryto u dwudziestu trzech chorych (14,8%), a wyniki były zbliżone do uzyskanych w innych badaniach z udziałem chorych na raka piersi (14-20%).¹⁹⁻²¹ Kohortę tę porównano z grupą chorych z objawami przerzutów do

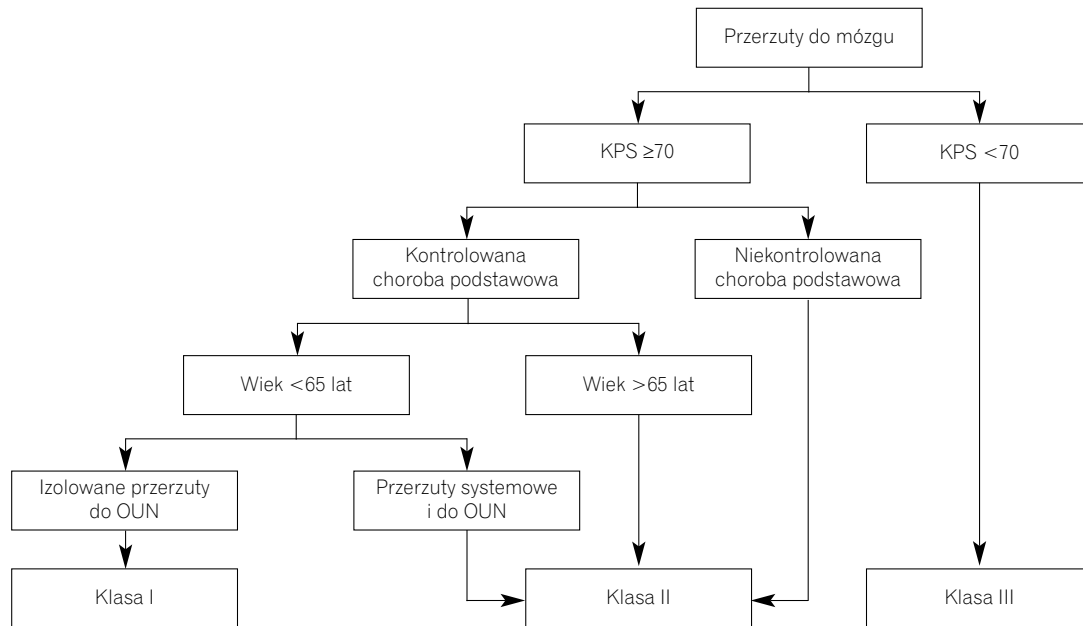
mózgu, u których przeprowadzono w tym samym czasie radioterapię całego mózgu (whole-brain radiation therapy, WBRT). Badacze wykazali, że rozsiew do OUN, zarówno niemy klinicznie, jak i objawowy, jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a czas przeżycia w obu grupach był zbliżony. Taki wynik nie jest zaskoczeniem, ponieważ zaawansowanie choroby było podobne w obu grupach (wykryte jedynie w różnych punktach czasowych), a większość pacjentów leczono WBRT. Badanie to nasuwa pytanie, czy leczenie zmian niedających objawów za pomocą WBRT czy innymi metodami jest właściwe lub konieczne. Może odroczenie leczenia do czasu wystąpienia progresji klinicznej lub radiologicznej ma podobną skuteczność, ale opóźnia wystąpienie powikłań po radioterapii i umożliwia większą dowolność w planowaniu leczenia systemowego.

Leczenie radykalne przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego

Leczenie przerzutów do OUN i rokowanie zależy od stanu chorego, lokalizacji oraz stopnia zaawansowania rozsiewu do OUN i innych narządów odległych. W leczeniu radykalnym wykorzystuje się radioterapię, chirurgię i chemioterapię. Wybór metody terapeutycznej zależy od wieku i stopnia sprawności, nasilenia zmian przerzutowych oraz lokalizacji przerzutów w obrębie OUN. W 1997 r. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) na podstawie analizy danych 1200 chorych leczonych napromienianiem w kilku badaniach RTOG zaproponowała klasyfikację chorych z przerzutami do mózgu w zależności od czynników prognostycznych (RPA) (ryc. 2).²² Ten schemat został potwierdzony w kolejnych badaniach i autorzy wielu publikacji stratyfikują chorych zgodnie z klasyfikacją RPA.

NAPROMIENIANIE CAŁEGO MÓZGU

Podstawowym sposobem leczenia przerzutów do mózgu było WBRT do dawki całkowitej 30 Gy w 10 frakcjach. Metoda ta nadal jest postępowaniem z wyboru w przypadku mnogich, objawowych przerzutów do mózgu. Chorzy zakwalifikowani do klasy II lub III według RPA, u których choroba nie jest kontrolowana, powinni być poddani WBRT w celu szybkiego złagodzenia objawów. Masywna, potwierdzona radiologicznie LMD mózgu, powodująca deficyty ze strony nerwów czaszkowych, wodogłowie lub zwiększająca ciśnienie śródczaszkowe jest również wskazaniem do WBRT, które może obejmować wszystkie lokalizacje nowotworu. WBRT skutecznie łagodzi objawy u 50-60% chorych. Czas leczenia wynosi dwa tygodnie, co zmniejsza opóźnienie leczenia systemowego, które często wymaga modyfikacji wobec progresji choroby.^{22,23} Mediana czasu przeżycia po zastosowaniu wyłącznie WBRT wynosi 3-5 miesięcy.²⁴⁻²⁶ Czas przeżycia zależy od klasy RPA (8,3 vs 2,4 miesiąca odpowiednio dla klasy I i III).²⁷ Objawami wczesnej toksyczności WBRT są m.in. splątanie, ból głowy, zmęczenie, nudności, zaczerwienie-



RYCINA 2. Klasyfikacja RTOG przerzutów do mózgu. KPS – stopień sprawności według Karnofsky'ego.

nienie skóry głowy i utrata włosów. W przypadku dłuższego przeżycia obserwuje się zwiększone ryzyko otępienia i martwicy popromiennej mózgu, zwłaszcza w przypadku napromieniania do wyższych dawek.²⁸ U około połowy chorych obserwuje się progresję w OUN po leczeniu.

W przypadku progresji można rozważyć powtórne WBRT (zwykle w niższych dawkach), która pozwala na uzyskanie poprawy klinicznej u 27-70% chorych. Mediana czasu przeżycia po powtórnej radioterapii wynosi 1,8-5,5 miesiąca i ryzyko wystąpienia późnych powikłań popromiennych ma mniejsze znaczenie.²⁹⁻³³ Chociaż WBRT pozostaje użyteczną opcją terapeutyczną, niektórzy chorzy mogą odnieść korzyść np. z leczenia chirurgicznego lub radiochirurgii stereotaktycznej (SRS).

LECZENIE CHIRURGICZNE

U niewielkiej liczby chorych stwierdza się jeden lub kilka przerzutów zlokalizowanych w miejscach dostępnych chirurgicznie, a ich stopień sprawności daje nadzieję na dobrą tolerancję zabiegu. Obecność pojedynczej zmiany zwiększa prawdopodobieństwo alternatywnego rozpoznania u chorych z więcej niż jednym nowotworem lub w przypadku braku klasycznych cech rozsiewu w badaniach obrazowych. W takich przypadkach resekcja umożliwia ustalenie rozpoznania oraz usunięcie masy guza. W wielu sytuacjach operacja jest potrzebna w przypadku dużych guzów ze względu na ostre objawy neurologiczne spowodowane efektem masy, zwłaszcza w przypadku dużych zmian w obrębie tylnej jamy czaszki, gdzie usunięcie guza zmniejsza ryzyko wodogłowia i ostrej dekomensacji. Niektóre guzy tylnej jamy czaszki mo-

gą wymagać usunięcia, nawet jeżeli stwierdza się również obecność licznych mniejszych przerzutów. Patchell i wsp. przedstawili wyniki przełomowego randomizowanego prospektywnego badania klinicznego z leczeniem chirurgicznym pojedynczych przerzutów do mózgu.¹⁴ Do badania włączono 48 chorych w stopniu sprawności powyżej 70 punktów w skali Karnofsky'ego i z potwierdzonymi przerzutami guzów litych o umiarkowanej promieniowrażliwości, i oceniono wpływ resekcji na skuteczność późniejszej WBRT. W grupie leczonej chirurgicznie przed WBRT obserwowano mniejszą częstość wznów miejscowych, wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (40 vs 15 tygodni, $p < 0,01$) oraz dłuższą niezależność funkcjonalną (38 vs 8 tygodni, $p < 0,005$). W obu grupach wiek i znaczne zaawansowanie choroby wywierało niekorzystny wpływ na całkowity czas przeżycia, ale przeżycie w dobrym stanie neurologicznym istotnie zależało od zabiegu chirurgicznego. Wydłużenie czasu przeżycia obserwowali w podobnym badaniu również Vecht i wsp.,³⁴ ale ich wyników nie potwierdzili Mintz i wsp.,³⁵ który przyjęli bardziej liberalne kryteria włączenia. W tym ostatnim badaniu 23% pacjentów otrzymujących wyłącznie WBRT wymagało później leczenia operacyjnego, które mogło zamaskować poprawę przeżyć w grupie leczonej pierwotnie chirurgicznie. W drugim badaniu przeprowadzonym przez Patchella i wsp.³⁶ przydzielono losowo chorych po radykalnym usunięciu pojedynczego przerzutu do ramienia z lub bez WBRT. Radioterapia istotnie zmniejszyła częstość miejscowych (10 vs 46%, $p < 0,001$) i odległych nawrotów w mózgu (14 vs 37%, $p < 0,01$), a także zgonu z przyczyn neurologicznych (14 vs 44%, $p = 0,003$). Wyniki badania uzasadniają przeprowadzenie

WBRT po resekcji pojedynczego przerzutu do mózgu, chociaż czas przeżycia całkowitego oraz czas zachowania sprawności nie różniły się istotnie między grupami. Mimo że opóźnienie wystąpienia towarzyszącej nawrotowi niepełnosprawności ma istotne znaczenie, to pewna grupa chorych z prognozowanym długim czasem przeżycia może odnieść korzyść z odroczenia WBRT, a tym samym uniknąć niekorzystnych następstw napromieniania mózgu.

RADIOCHIRURGIA STEREOTAKTYCZNA

Niestety u wielu chorych z pojedynczym lub kilkoma przerzutami lokalizacja zmian uniemożliwia resekcję. Alternatywą dla tych chorych jest SRS, metoda leczenia promieniami, która umożliwia podanie na bardzo ograniczoną objętość dawki od 14 do 20 Gy w jednej lub kilku frakcjach. Zmiany mnogie mogą być leczone w jednym czasie. Do leczenia wykorzystuje się przyspieszacz liniowy lub noż gamma. Ta nieinwazyjna metoda terapeutyczna może być przeprowadzana w warunkach ambulatoryjnych, co czyni ją atrakcyjną zarówno dla chorych, jak i lekarzy. Ponieważ maksymalna dawka tolerancji jest odwrotnie proporcjonalna do wielkości zmiany, do leczenia kwalifikują się guzy o średnicy nieprzekraczającej 3-4 cm. Większe dawki podawane w trakcie jednej frakcji zwiększają ryzyko wystąpienia martwicy popromiennej (20 *vs* 5% dla WBRT). Ryzyko wystąpienia powikłań jest największe u chorych zakwalifikowanych do SRS po wcześniejszej WBRT lub do WBRT z powodu progresji po SRS. Martwica popromienna może być trudna do różnicowania (nawet w przypadku zastosowania pozytonowej tomografii emisyjnej lub spektroskopii MR) z rzeczywistą progresją guza. Leczenie martwicy popromiennej często wymaga obciążonego działaniem niepożądanymi długotrwałego stosowania kortykosteroidów lub resekcji w celu weryfikacji histopatologicznej i zmniejszenia objawów.

Obecnie coraz częściej wykorzystuje się SRS zamiast leczenia chirurgicznego nawet w przypadku zmian operacyjnych. Należy jednak podkreślić, że nie ma badań bezpośrednio porównujących obie te metody. Badania retrospektywne sugerują, że są one porównywalne. SRS można stosować w leczeniu mnogich przerzutów do mózgu, jednak wydłużenie czasu przeżycia obserwowano jedynie w połączeniu z WBRT u chorych z pojedynczymi przerzutami do mózgu (6,5 miesiąca dla WBRT i SRS *vs* 4,9 miesiąca dla wyłącznie WBRT, $p=0,0393$).³⁷ Najnowsze badanie prospektywne porównujące wyłączną SRS z WBRT + SRS nie wykazało poprawy przeżyć (8,0 *vs* 7,5 miesiąca, $p=0,42$) i potwierdziło wnioski z poprzednich dużych badań retrospektywnych. Podobnie jak leczenie operacyjne, WBRT w połączeniu z SRS zmniejsza częstość wznów miejscowych i odległych. Należy podkreślić, że nie ma ono wpływu na zgon z przyczyn neurologicznych lub stopień sprawności, co uzasadnia tezę, że WBRT można odroczyć i traktować ją jako postępowanie ratunkowe, opóźniając ryzyko wystąpienia martwicy popromiennej.³⁸ U większości włączonych do tych badań chorych rozpoznano raka płuca i nie wiadomo, czy uzyskane wyniki można ekstrapolować na chorych z przerzutami z innych narządów.

CHEMIOTERAPIA

W przeszłości chemioterapia uznawana była za nieskuteczną metodę leczenia przerzutów do mózgu i brakowało dowodów klasy I na poparcie jakiegokolwiek schematu. Istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na wiele leków stosowanych w leczeniu choroby systemowej do czasu wystąpienia przerzutów do mózgu. Bariera krew-mózg stanowi nie tylko fizyczną przeszkodę dla większości substancji (dzięki ścisłym połączeniom między komórkami śródbłonka), ale dzięki p-glikoproteinie i białkom oporności wielolekowej także aktywnie usuwa leki. Mimo że obecności wzmacniających się po podaniu kontrastu przerzutów do mózgu towarzyszy uszkodzenie bariery krew-mózg, ciśnienie śródczaszkowe utrudnia penetrację leku do guza, a niekontrastujące się komórki nowotworowe są niedostępne dla większości leków.

Chemioterapia jest zwykle stosowana po wyczerpaniu możliwości radioterapii i leczenia chirurgicznego, dlatego przerzuty do OUN mogą być odporne na leczenie zanim podejmie się próbę chemioterapii. Pacjenci z nawrotami w mózgu mają często aktywny układowy proces nowotworowy i wymagają leczenia skutecznego wobec wszystkich lokalizacji. W tabeli 2³⁹⁻⁵⁴ przedstawiono kilka ostatnich badań z chemioterapią w grupach, które obejmują chorych z nawrotem choroby, z progresją po leczeniu chirurgicznym lub po radioterapii przerzutów do mózgu.

Chorzy z nowo rozpoznanymi przerzutami do mózgu mogą nie mieć objawów, które wymagałyby pilnego leczenia miejscowego lub WBRT. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których przerzuty wykryto przypadkowo podczas obrazowych badań przesiewowych. W przypadku bezobjawowych przerzutów do OUN oraz aktywnej choroby systemowej istnieje nadzieja, że chemioterapia będzie skuteczna wobec obu tych lokalizacji i pozwoli odroczyć radioterapię i operację. Tacy chorzy są idealnymi kandydatami do badań nowych schematów leczenia systemowego o oczekiwanej aktywności wobec guza pierwotnego. W tabeli 3⁵⁵⁻⁶⁸ przedstawiono najnowsze badania z wyłączną chemioterapią przerzutów do mózgu, a w tabeli 4⁶⁹⁻⁷⁸ opisano wyniki zastosowania chemioterapii w skojarzeniu z WBRT.

Niektóre schematy okazały się skuteczne wobec przerzutów do OUN o określonej budowie histologicznej. Przerzuty NSCLC do mózgu odpowiadają na schematy oparte na cisplatinie, temozolomidzie oraz inhibitorach kinazy tyrozynowej. Odsetek odpowiedzi przerzutów raka piersi na różne schematy terapeutyczne sięga 30-60%, a największą skutecznością charakteryzują się programy oparte na cyklofosfamidzie i metotreksacie. U niektórych chorych uzyskano odpowiedź na schematy zawierające kapecytabinę i gemcytabinę, natomiast temozolomid okazał się mniej skuteczny niż u chorych na NSCLC. Odpowiedź terapeutyczną na wiele schematów chemioterapii uzyskano u chorych z rozsiewem SCLC do mózgu, a najpopularniejszy jest program cisplatyna-etopozyd. Chemioterapia jest zwykle leczeniem z wyboru w przypadku rozsiewu guzów zarodkowych lub chłoniaka niezłaznicznego do mózgu. Na drugim biegunie znajdują się chorzy na czer-

niaka czy raka nerwowokomórkowego, u których często dochodzi do rozsiewu do OUN, jednak skuteczność leczenia systemowego jest bardzo ograniczona. Mimo że temozolomid zmniejsza ryzyko rozsiewu zaawansowanego czerniaka do mózgu, to w przypadku wystąpienia przerzutów odsetek odpowiedzi nie jest zachęcający.⁷⁹

Oceniano również potencjalną synergię między radioterapią i lekami promienioczułymi. Efavoxirax jest syntetycznym modyfikatorem hemoglobiny, który w skojarzeniu z WBRT istotnie zwiększa odsetek odpowiedzi u chorych na NSCLC (24 vs 13%) i raka piersi (45 vs 18%) jednak bez wpływu na przeżycie.⁸⁰ Obecnie prowadzone jest badanie III fazy z udziałem chorych z przerzutami raka piersi do mózgu. Dodanie moteksafin gadolinium do WBRT nie poprawiło przeżycia całkowitego w badaniu z udziałem 401 chorych, jednak analiza podgrup wykazała poprawę stanu neurologicznego u chorych na NSCLC.⁸¹

Leczenie przerzutów do opon

W przypadku LMD (izolowanej lub z towarzyszącymi zmianami w mózgu) można zastosować radioterapię lub chemioterapię. Przeżycie w tej populacji chorych jest bardzo krótkie, dlatego istotną rolę odgrywają próby zapobiegania niesprawności neurologicznej i zachowania jakości życia. Kortykosteroidy skutecznie łagodzą bóle głowy, jednak nie wpływają na sprawność chorych z LMD tak jak w przypadku przerzutów do mózgu. Radioterapia pozwala złagodzić objawy rozsiewu. Czasem chorzy z wtórnym wodogłowiem szybko odpowiadają na WBRT, eliminując konieczność założenia zastawki komorowo-otrzewnowej. LMD z obszarami wzmocnienia kontrastowego jest zwykle określana jako „masywna” i najsukuteoczniej leczona napromienianiem mózgu albo kręgosłupa. Napromienianie na duże pola zwiększa ryzyko mie-

TABELA 2. WYŁĄCZNA CHEMIOTERAPIA PRZERZUTÓW DO MÓZGU

Badanie	Wielkość próby (n)	Rozpoznanie histopatologiczne	Chorzy z nawrotami przerzutów ^a	Chemioterapia	Odsetek odpowiedzi (CR + PR)	Mediana czasu przeżycia całkowitego	TTP/PFS
Boogerd i wsp. ³⁹	22	Pierś	32%	CMF CAF	12/16 (75%)	6,3 miesiąca	–
Rivera i wsp. ⁴⁰	24	Pierś	42%	Temozolomid + kapecytabina	4/14 (18%)	–	3,0 miesiące ^b
Lassman i wsp. ⁴¹	23	Pierś (91%)	83%	Metotreksat	5/23 (22%)	5,0 miesiące	–
Christodoulou i wsp. ⁴²	32	Pierś (47%) NSCLC (38%)	53%	Temozolomid + cisplatyna	10/32 (31%)	5,5 miesiąca	2,9 miesiąca ^b
Ceresoli i wsp. ⁴³	41	NSCLC	44%	Gefitinib	4/41 (10%)	5,0 miesiące	3,0 miesiące ^c
Hotta i wsp. ⁴⁴	14	NSCLC	43%	Gefitinib	6/14 (43%)	–	8,8 miesiąca ^b
Namba i wsp. ⁴⁵	15	NSCLC	60%	Gefitinib	9/15 (60%)	8,3 miesiąca	–
Giorgio i wsp. ⁴⁶	30	NSCLC	100%	Temozolomid	3/30 (10%)	6,0 miesiące	3,6 miesiąca ^b
Boogerd i wsp. ⁴⁷	13	NSCLC	46%	Tenipozyd	3/13 (23%)	–	–
Abrey i wsp. ⁴⁸	41	NSCLC (54%) Pierś (24%)	100%	Temozolomid	2/34 (6%)	6,6 miesiąca	2,0 miesiące ^b
Kaba i wsp. ⁴⁹	115	NSCLC (42%) Pierś (24%) SCLC (8%) Czerniak (8%)	100%	TPDC-FuHu	27/97 (28%)	6,3 miesiąca	3,0 miesiące ^b
Omuro i wsp. ⁵⁰	21	NSCLC (48%) Pierś (29%) SCLC (14%)	100%	Temozolomid + winorelbina	2/18 (11%)	4,3 miesiąca	–
Caraglia i wsp. ⁵¹	19	NSCLC (60%) SCLC (40%)	68%	Temozolomid + pegylowana doksorubicyna lizosomalna	7/19 (37%)	10 miesięcy	5,5 miesiąca ^c
Korfel i wsp. ⁵²	30	SCLC	100%	Topotekan	10/30 (33%)	3,6 miesiąca	3,1 miesiąca ^b
Hwu i wsp. ⁵³	26	Czerniak	100%	Temozolomid + talidomid	3/15 (20%)	5,0 miesiące	–
Jacquilat i wsp. ⁵⁴	36	Czerniak	14%	Fotemustyna	9/36 (25%)	–	–

CAF – cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl, CMF – cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl, CR – całkowita regresja, PFS – mediana przeżycia wolnego od progresji, PR – odpowiedź częściowa, TPDC-FuHu – tioguanina, dibromodulcytol, lomustna, fluorouracyl, hydroksymocznik, TTP – mediana czasu do progresji.

^aChory otrzymał wcześniejsze leczenie z powodu przerzutów do mózgu (chirurgia lub radioterapia).

^bTTP.

^cPFS.

TABELA 3. WYŁĄCZNA CHEMIOTERAPIA NOWO ZDIAGNOZOWANYCH PRZERZUTÓW DO MÓZGU

Badanie	Wielkość próby (n)	Rozpoznanie histopatologiczne	Chemoterapia	Odsetek odpowiedzi (CR+PR)	Mediana czasu przeżycia całkowitego	TTP/PFS
Rosner i wsp. ⁵⁵	100	Pierś	CFP CFP-M FP CFP-MV MVP CA	50/100 (50%)	CR 39,5 miesiąca PR 10,5 miesiąca PD 1,5 miesiąca Wszystkie 5,5 miesiąca	–
Oberhoff i wsp. ⁵⁶	24	Pierś	Topotekan	6/16 (38%)	6,3 miesiąca	–
Franciosi i wsp. ⁵⁷	116	Pierś (52%) NSCLC (40%) Czerniak (8%)	Cisplatyna + etopozyd	21/56 (38%) 13/43 (30%) 0% Czerniak	7,8 miesiąca 8 miesięcy 4,3 miesiąca	Pierś – NSCLC – Czerniak –
Agarwala i wsp. ⁵⁸	151	Czerniak	Temozolomid	9/151 (6%)	3,2 miesiąca	–
Boogerd i wsp. ⁵⁹	13	Czerniak (z odpowiedzią systemową na temozolomid)	Temozolomid	5/13 (38%)	5,6 miesiąca	7,0 miesięcy ^a
Fujita i wsp. ⁶⁰	30	NSCLC	Cisplatyna + ifosfamid + irinotekan	14/28 (50%)	12,5 miesiąca	–
Minotti i wsp. ⁶¹	23	NSCLC	Cisplatyna + tenipozyd	8/23 (35%)	5,2 miesiąca	–
Bernardo i wsp. ⁶²	22	NSCLC	Winorelbina + gemcytabina + karboplatyna	9/20 (45%)	8,5 miesiąca	–
Colleoni i wsp. ⁶³	28	NSCLC (71%) Pierś (21%)	Lomustyna + karboplatyna + winorelbina + l-leukoworyna + fluorouracyl	9/26 (35%)	7,4 miesiąca	3,7 miesięcy ^a
Vinolas i wsp. ⁶⁴	14	NSCLC (57%) Pierś (29%)	Cisplatyna + etopozyd	2/14 (14%)	6,0 miesięcy	–
Lorusso i wsp. ⁶⁵	19	NSCLC (42%) Pierś (32%) SCLC (16%) Jelito grube (12%)	Topotekan	2/19 (10%) Wszystkie SCLC	–	–
Tummarello i wsp. ⁶⁶	23	NSCLC (61%) SCLC (39%)	Cisplatyna + winblastyna + mitomycyna lub cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna	2/14 (14%) 5/9 (55%)	NSCLC – SCLC –	–
Malacarne i wsp. ⁶⁷	30	NSCLC (60%) SCLC (40%)	Karboplatyna + etopozyd	3/18 (17%) 7/12 (58%)	7,5 miesiąca 5,8 miesiąca	NSCLC – SCLC –
Seute i wsp. ⁶⁸	22	SCLC	Cyklofosfamid + doksorubicyna + etopozyd	6/22 (27%)	8,3 miesiąca	2,3 miesięcy ^b

CA – cyklofosfamid, doksorubicyna, CFP – cyklofosfamid, fluorouracyl, prednizon, CFP-M – cyklofosfamid, fluorouracyl, prednizon, metotreksat, CFP-MV – cyklofosfamid, fluorouracyl, prednizon, metotreksat, winkrystyna, CR – całkowita regresja, FP – fluorouracyl, prednizon, MVP – metotreksat, winkrystyna, prednizon, PD – progresja choroby nowotworowej, PFS – mediana czasu wolnego od progresji, PR – odpowiedź częściowa, TTP – mediana czasu do progresji.

^aTTP.

^bPFS.

losupresji, które jest szczególnie duże u chorych poddanych uprzednio intensywnemu leczeniu onkologicznemu. Penetracja leków podawanych dokanałowo sięga jedynie kilka milimetrów w głąb guza i nie są one skuteczne w przypadku grubych nacieków lub zmian guzkowych. Ponadto, wzmacniające się po podaniu kontrastu zmiany w mózgu lub rdzeniu kręgowym mogą zaburzać przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego, co zwiększa ryzyko leukoencefalopatii po leczeniu dokanałowym. Przed rozpoczęciem leczenia

dokanałowego u chorych z masywną, widoczną radiologicznie LMD należy przeprowadzić ocenę przepływu. Najbardziej skutecznym i wygodnym sposobem podawania leków jest zbiornik Ommaya. Profilaktyczne podawanie kortykosteroidów jest wymagane w przypadku leczenia lizosomalną cytarabiną, natomiast nie jest konieczne w przypadku podawania innych leków. Agresywne leczenie powinno być zarezerwowane dla chorych z niezaawansowaną chorobą systemową i dużą sprawnością.

TABELA 4. CHEMIOTERAPIA ± NAPROMIENIANIE CAŁEGO MÓZGU W PRZYPADKU NOWO ZDIAGNOZOWANYCH PRZERZUTÓW DO MÓZGU

Badanie	Wielkość próby (n)	Rozpoznanie histopatologiczne	Program lub programy	Odsetek odpowiedzi (CR+PR)	Mediana OS	TTP/PFS
Kollmannsberger i wsp. ⁶⁹	22	Komórki zarodkowe	Cisplatyna/etopozyd/ ifosfamid z przeszczepieniem komórek macierzystych (WBRT u 12 chorych)	20/22 (91%) 100% wyłącznie leczenia cytostatykami	2 lata OS=81%	2 lata PFS=72%
Cocconi i wsp. ⁷⁰	22	Pierś	Platyna/etopozyd (WBRT u 5 chorych)	12/22 (55%)	14,5 miesiąca	–
Verger i wsp. ⁷¹	82	NSCLC (53%) Pierś (17%) Inne (29%)	A: WBRT B: WBRT + temozolomid	A: 13/31 (42%) B: 13/35 (37%)	A: 31 miesiący B: 4,5 miesiąca	–
Robinet i wsp. ⁷²	174	NSCLC	A: Cisplatyna/winorelbina + WBRT B: WBRT po 2–6 cyklach cisplatyny/winorelbiny	A: 23/76 (30%) B: 28/73 (38%) $p=0,12$	A: 6,0 miesiący B: 5,3 miesiąca $p=0,83$	A: 3,3 miesiąca ^a B: 2,8 miesiąca ^a $p=0,92$
Guerrieri i wsp. ⁷³	42	NSCLC	A: WBRT B: WBRT + karboplatyna	A: 10% B: 29% $p=0,24$	A: 4,4 miesiąca B: 3,7 miesiąca $p=0,64$	–
Cortot i wsp. ⁷⁴	50	NSCLC	Temozolomid/cisplatyna (≤6 cykli), a następnie WBRT	8/50 (16%)	5,0 miesiący	2,3 miesiąca ^a
Pronzato i wsp. ⁷⁵	20	NSCLC	WBRT + karboplatyna/tenipozyd	3/20 (15%)	7,0 miesiący	–
Moscetti i wsp. ⁷⁶	156	NSCLC	A: Wyłączna chemioterapia oparta na platynie (110 chorych) B: WBRT, a następnie chemioterapia oparta na platynie (46 chorych)	A: 30/107 (28%) B: 16/46 (35%)	A: 10,0 miesiący B: 14,0 miesiący $p=0,07$	A: 6,0 miesiący ^b B: 6,0 miesiący ^b
Ushio i wsp. ⁷⁷	88	NSCLC (75%) SCLC (11%)	A: Wyłączna WBRT B: WBRT + nitrozomocznik C: WBRT + nitrozomocznik/tegafur	A: 5/14 (36%) B: 11/16 (69%) C: 14/19 (74%)	A: 6,8 miesiąca B: 7,6 miesiąca C: 7,3 miesiąca	–
Postmus i wsp. ⁷⁸	120	SCLC	A: Tenipozyd B: Tenipozyd + WBRT	A: 22% B: 57% $p < 0,001$	A: 3,2 miesiąca B: 3,5 miesiąca $p=0,087$	A: 1,7 miesiąca ^a B: 2,9 miesiąca ^a $p=0,005$

CR – całkowita regresja, OS – przeżycie całkowite, PFS – mediana czasu przeżycia wolnego od progresji, PR – odpowiedź częściowa, TTP – mediana czasu do progresji.

^aTTP.

^bPFS.

Podsumowanie

Przerzuty do mózgu są częstym powikłaniem choroby nowotworowej i bardziej niż inne lokalizacje przerzutów wpływają na dalsze leczenie chorych. W przypadku pojedynczych przerzutów u chorych w dobrym stanie ogólnym należy rozważyć leczenie operacyjne z lub bez WBRT, natomiast przerzuty mnogie należy poddać WBRT. Jeden lub kilka przerzutów nieoperacyjnych można skutecznie leczyć SRS. Nie wykazano, aby SRS była metodą równoważną leczeniu operacyjnemu i towarzyszy jej ryzyko martwicy popromiennej lub niecałkowitej regresji. SRS charakteryzuje się mniejszym ryzykiem niż leczenie chirurgiczne, ale jest najskuteczniejsza w przypadku mniejszych zmian. Chemioterapia odgrywa większą rolę jedynie w przypadku nawrotów przerzutów do mózgu i wymaga dalszych badań. Zajmują

ona znaczące miejsce w leczeniu przerzutów do mózgu nowotworów chemiowrażliwych, szczególnie w przypadku braku objawów klinicznych. Badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia przerzutów do mózgu powinny oceniać opóźnienie lub zmniejszenie częstości zgonów lub niesprawności z przyczyn neurologicznych. Podczas badań nowych strategii terapeutycznych nie należy zapominać o leczeniu wspomagającym, które łagodzi objawy i wywiera korzystny wpływ na jakość życia chorych.

Artykuł z Neurologic Clinics of North America (Volume 25, Number 4, November 2007, Teri D. Nguyen, MD, Lisa M. DeAngelis, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999; 49 (1): 8–3131.
2. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer*. 1979; 44 (5): 1913–1918.
3. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, et al. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol*. 1978; 35 (11): 754–756.
4. Chason JL, Walker FB, Landers JW. Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia. A prospective autopsy study. *Cancer*. 1963; 16: 781–787.
5. Hunter KM, Newcastle NB. Metastatic neoplasms of the brain stem. *Can Med Assoc J*. 1968; 98 (1): 1–7.
6. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978; 19: 579–592.
7. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996; 78 (8): 1781–1788.
8. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981; 48 (2): 384–394.
9. Graf AH, Buchberger W, Langmayr H, et al. Site preference of metastatic tumors of the brain. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988; 412 (5): 493–498.
10. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (36): 5658–5663.
11. Sierra A, Price JE, Garcia-Ramirez M, et al. Astrocyte-derived cytokines contribute to the metastatic brain specificity of breast cancer cells. *Lab Invest*. 1997; 77 (4): 357–368.
12. Sze G, Milano E, Johnson C, et al. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990; 11 (4): 785–791.
13. Maluf FC, DeAngelis LM, Raizer JJ, et al. High-grade gliomas in patients with prior systemic malignancies. *Cancer*. 2002; 94 (12): 3219–3224.
14. 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 (8): 494–500.
15. Straathof CS, de Bruin HG, Dippel DW, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid cytology in leptomeningeal metastasis. *J Neurol*. 1999; 246 (9): 810–814.
16. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982; 49 (4): 759–772.
17. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000; 54 (10): 1886–1893.
18. Miller KD, Weathers T, Haney LG, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol*. 2003; 14 (7): 1072–1077.
19. Amer MH. Chemotherapy and pattern of metastases in breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 1982; 19 (2): 101–105.
20. Hagemaster FB, Buzdar AU, Luna MA, et al. Causes of death in breast cancer: a clinicopathologic study. *Cancer*. 1980; 46 (1): 162–167.
21. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, et al. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983; 52 (12): 2349–2354.
22. 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 (4): 745–751. Full-Text PDF (763 KB) |
23. Gaspar LE, Scott C, Murray K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47 (4): 1001–1006.
24. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. 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): 1–9.
25. Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1971; 111 (2): 334–336.
26. Kurtz JM, Gelber R, Brady IW, et al. 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 (7): 891–895.
27. Pease NJ, Edwards A, Moss LJ. Effectiveness of whole brain radiotherapy in the treatment of brain metastases: a systematic review. *Palliat Med*. 2005; 19 (4): 288–299.
28. DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, et al. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery*. 1989; 24 (6): 798–805.
29. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology*. 1990; 174 (3 Pt 1): 883–885.
30. Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988; 15 (2): 433–437.
31. Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. Results of re-irradiation for cerebral metastases. *Cancer*. 1980; 46 (12): 2587–2589.
32. Shehata WM, Hendrickson FR, Hindo WA. Rapid fractionation technique and re-treatment of cerebral metastases by irradiation. *Cancer*. 1974; 34 (2): 257–261.
33. Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, et al. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 34 (3): 585–590.
34. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. *Ann Neurol*. 1993; 33 (6): 583–590.
35. 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 (7): 1470–1476.
36. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998; 280 (17): 1485–1489.
37. 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 (9422): 1665–1672.
38. 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 (21): 2483–2491.
39. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer*. 1992; 69 (4): 972–980.
40. Rivera E, Meyers C, Groves M, et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2006; 107 (6): 1348–1354.
41. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD, et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol*. 2006; 78 (3): 255–260.
42. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) phase II study. *J Neurooncol*. 2005; 71 (1): 61–65.
43. Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol*. 2004; 15 (7): 1042–1047.
44. Hotta K, Kiura K, Ueoka H, et al. Effect of gefitinib ('Iressa', ZD1839) on brain metastases in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004; 46 (2): 255–261.
45. Namba Y, Kijima T, Yokota S, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: review of 15 clinical cases. *Clin Lung Cancer*. 2004; 6 (2): 123–128.
46. Giorgio CG, Giuffrida D, Pappalardo A, et al. Oral temozolomide in heavily pre-treated brain metastases from non-small cell lung cancer: phase II study. *Lung Cancer*. 2005; 50 (2): 247–254.
47. Boogerd W, van der Sande JJ, van Zandwijk N. Teniposide sometimes effective in brain metastases from non-small cell lung cancer. *J Neurooncol*. 1999; 41 (3): 285–289.
48. Abrey LE, Olson JD, Raizer JJ, et al. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J Neurooncol*. 2001; 53 (3): 259–265.
49. Kaba SE, Kyritsis AP, Hess K, et al. TPDC-FuHu chemotherapy for the treatment of recurrent metastatic brain tumors. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (3): 1063–1070.
50. Omuro AM, Raizer JJ, Demopoulos A, et al. Vinorelbine combined with a protracted course of temozolomide for recurrent brain metastases: a phase I trial. *J Neurooncol*. 2006; 78 (3): 277–280.
51. Caraglia M, Addeo R, Costanzo R, et al. Phase II study of temozolomide plus pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of brain metastases from solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006; 57 (1): 34–39.
52. Korfel A, Oehm C, von Pawel J, et al. Response to topotecan of symptomatic brain metastases of small-cell lung cancer also after whole-brain irradiation. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer*. 2002; 38 (13): 1724–1729.
53. Hwu WJ, Lis E, Menell JH, et al. Temozolomide plus thalidomide in patients with brain metastases from melanoma: a phase II study. *Cancer*. 2005; 103 (12): 2590–2597.

54. Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer*. 1990; 66 (9): 1873–1878.
55. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer*. 1986; 58 (4): 832–839.
56. Oberhoff C, Kieback DG, Wurstein R, et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. *Onkologie*. 2001; 24 (3): 256–260.
57. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer*. 1999; 85 (7): 1599–1605.
58. Agarwala SS, Kirkwood JM, Gore M, et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (11): 2101–2107.
59. Boogerd W, de Gast GC, Dalesio O. Temozolomide in advanced malignant melanoma with small brain metastases: can we withhold cranial irradiation?. *Cancer*. 2007; 109 (2): 306–312.
60. Fujita A, Fukuoka S, Takabatake H, et al. Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *Oncology*. 2000; 59 (4): 291–295.
61. Minotti V, Crino L, Meacci ML, et al. Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1998; 20 (2): 93–98.
62. Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR, et al. First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Cancer Invest*. 2002; 20 (3): 293–302.
63. Colleoni M, Graiff C, Nelli P, et al. Activity of combination chemotherapy in brain metastases from breast and lung adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1997; 20 (3): 303–307.
64. Vinolas N, Graus F, Mellado B, et al. Phase II trial of cisplatin and etoposide in brain metastases of solid tumors. *J Neurooncol*. 1997; 35 (2): 145–148.
65. Lorusso V, Galetta D, Giotta F, et al. Topotecan in the treatment of brain metastases. A phase II study of GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale). *Anticancer Res*. 2006; 26 (3B): 2259–2263.
66. Tummarello D, Lippe P, Bracci R, et al. First line chemotherapy in patients with brain metastases from non-small and small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 1998; 5 (4): 897–900.
67. Malacarne P, Santini A, Maestri A. Response of brain metastases from lung cancer to systemic chemotherapy with carboplatin and etoposide. *Oncology*. 1996; 53 (3): 210–213.
68. Seute T, Leffers P, Wilmink JT, et al. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (13): 2079–2083.
69. Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M, et al. First-line high-dose chemotherapy ± radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. *Ann Oncol*. 2000; 11 (5): 553–559.
70. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G, et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest*. 1990; 8 (3–4): 327–334.
71. Verger E, Gil M, Yaya R, et al. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 61 (1): 185–191.
72. Robinet G, Thomas P, Breton JL, et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Francais de Pneumo-Cancerologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol*. 2001; 12 (1): 59–67.
73. Guerrieri M, Wong K, Ryan G, et al. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer*. 2004; 46 (1): 107–111.
74. Cortot AB, Geriniere L, Robinet G, et al. Phase II trial of temozolomide and cisplatin followed by whole brain radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: a GLOT-GFPC study. *Ann Oncol*. 2006; 17 (9): 1412–1417.

ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 18

Komentarz

Dr hab. n. med. Romuald Krajewski
Katedra i Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Warszawa

Wzrastająca częstość występowania przerzutów nowotworów do mózgu wymagających nie tylko objawowego leczenia jest jednym z przejawów sukcesów medycyny. Względnie długie życie (przeżycie) z nowotworem jest uznany i coraz częściej osiąganym celem leczenia. W rezultacie prawdopodobieństwo wykrycia przerzutu jest coraz większe, a wykonywanie przesiewowych badań obrazowych mózgu dodaje do tego sporą liczbę chorych, u których przerzuty nie dają objawów i prawdopodobnie u części nigdy nie spowodowałyby istotnych objawów. Takie obserwacje poczyniono najwcześniej w raku piersi, w którym nawet mówi się, że leczenie (szczególnie herceptyną) wskazuje chore z przerzutami do mózgu.

Z powodu objawów związanych z przerzutami do mózgu i rdzenia kręgowego, wywierających bardzo duży wpływ na funkcjonowanie chorych i szybko stanowiących zagrożenie życia stale powiększa się grupa pacjentów, u których wskazane jest agresywne leczenie przerzutów. Wykazano, że wiąże się ono z niewielkim ryzykiem, poprawia jakość przeżycia i przedłuża je o ponad rok. Autorki przeglądu bardzo dobrze przedstawiły wybór dostępnych obecnie metod leczenia. Osobiście szczególnie zgadzam się z pozostawianiem WBRT jako opcji terapeutycznej na wypadek pojawienia się w OUN nowych przerzutów lub wznowy miejscowej, zwłaszcza u chorych po radykalnym usunięciu lub po leczeniu radiochirurgicznym pojedynczego przerzutu. Chemioterapia w większości rozpoznań histopatologicznych jest stosowana na etapie leczenia paliatywnego przeciwnowotworowego (przed leczeniem

paliatywnym objawowym) i z założenia ma ograniczoną skuteczność.

Przedstawione w artykule możliwości agresywnego leczenia niestety niezbyt zmieniają znany od dawna w onkologii fakt, że wystąpienie objawowych przerzutów do mózgu wiąże się z niekorzystnym rokowaniem i nawet u chorych kwalifikujących się do takiego leczenia pięcioletnie przeżycie możemy uzyskać tylko u kilku procent chorych leczonych z zamiarem radykalnym. Dlatego szczególnie ważne jest ustalanie wskazań do operacji, SRS czy chemioterapii. Powszechnie przyjmuje się zasady sformułowane przez RTOG, ale pojawiają się także szczególne sytuacje, w których aktywne leczenie jest celowe. Jedną z nich jest tzw. krytyczny przerzut do mózgu, czyli duży przerzut stanowiący zagrożenie dla życia u chorych z mnogimi przerzutami. Zastosowanie SRS w takiej sytuacji jest niemożliwe, WBRT jest bardzo mało skuteczna, a obie metody są nawet niebezpieczne z powodu nasilania obrzęku mózgu i celowe może być pilne usunięcie dużego ogniska przerzutowego, aby zapewnić czas na dalsze leczenie. Jest to szczególnie wskazane w przypadku nowotworów wrażliwych na radio- i chemioterapię.

W Polsce możliwości zastosowania SRS ciągle się zwiększają, co wpływa na dostępność aktywnego leczenia przerzutów, ale leczenie chirurgiczne również pełni dużą rolę jako element wieloetapowego leczenia chorych z nowotworem. Przedłużenie przeżycia o około rok jest ważnym i powszechnie uznawanym celem leczenia.

W artykule poruszono również trudny problem przerzutów bezobjawowych. Nie można przyjąć jednej zasady postępowania w takich sytuacjach, ponieważ będzie ono zależało od rozpoznania histopatologicznego, radio- i chemiowrażliwości nowotworu, zaawansowania guza pierwotnego, obecności innych przerzutów. Podobnie jak w przypadku przerzutów w innych narządach, jeżeli nie ma możliwości skutecznego leczenia radykalnego, najwłaściwszym postępowaniem wydaje się obserwacja do czasu wystąpienia objawów.