



# Radiochirurgia stereotaktyczna w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu

John H. Suh, MD

N Engl J Med 2010; 362: 1119-1127.

Artykuł rozpoczyna opis przypadku, zawierający zalecenia terapeutyczne, omówienie problemu klinicznego oraz zalety wybranego sposobu postępowania. Przedstawiono też wyniki najważniejszych badań, zastosowanie rekomendowanej metody postępowania w praktyce klinicznej oraz jej potencjalne działania niepożądane. Omówiono opracowane dotąd zasady postępowania. Artykuł kończy się zaleceniami autora.

**M**ężczyzna w wieku 50 lat, z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, zgłosił się z powodu umiarkowanie nasilonych bólów głowy i lekkiego drętwienia prawego ramienia. Funkcjonował samodzielnie i nie był obciążony chorobami współistniejącymi. Podczas badania neurologicznego nie stwierdzono nieprawidłowości poza nieznacznym osłabieniem czucia w zakresie prawego ramienia. Tomografia rezonansu magnetycznego (MR) mózgu ujawniła pojedyncze ognisko o średnicy 2,5 cm w lewej okolicy ciemieniowej z towarzyszącym umiarkowanie nasilonym obrzękiem. Badania dodatkowe nie ujawniły innych ognisk nowotworu. Po rozpoczęciu leczenia deksametazonem uzyskano szybkie złagodzenie objawów. Lekarz prowadzący chorego zalecił napromienianie całego mózgu, a następnie zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej.

## PROBLEM KLINICZNY

Przerzuty do mózgu występują u 20-40% chorych na nowotwory złośliwe.<sup>1</sup> W Stanach Zjednoczonych co roku są rozpoznawane u ponad 170 000 chorych, ale dokładna liczba jest nieznana. W badaniu populacyjnym przeprowadzonym niedawno wśród chorych przyjętych do szpitali w Szwecji wykazano dwukrotne zwiększenie skorygowanej pod względem wieku liczby pobyków w szpitalu z powodu przerzutów do mózgu (z 7 do 14 chorych na 100 000 ludności) w latach 1987-2006.<sup>2</sup>

Rokowanie u chorych z przerzutami do mózgu jest złe. Ocenia się je głównie na podstawie skali RPA (recursive partitioning analysis) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (tabela 1 w załączniku dostępnym wraz z pełną treścią artykułu na stronie NEJM.org).<sup>3</sup> Ten system klasyfikacji wyróżnia podgrupy chorych na podstawie trzech kategorii prognostycznych (klasy 1, 2 i 3 RPA, z których przynależność do wyższej klasy oznacza gorsze rokowanie) w zależności od wieku chorego w chwili ustalenia rozpoznania, współistnienia lub braku przerzutów pozaczaszkowych, stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego (zakres od 0 do 100, większa punktacja odpowiada wyższemu stopniowi sprawności, tabela 2 w załączniku) oraz stanu guza pierwotnego. Na podstawie tej analizy stwierdzono, że mediana czasu przeżycia chorych z przerzutami do mózgu waha się od 2,3 do 7,1 miesiąca. Nowszy przegląd danych chorych z przerzutami do mózgu z bazy RTOG

**Dr Suh,**  
Brain Tumor  
and Neuro-Oncology Center,  
Department  
of Radiation Oncology,  
Cleveland Clinic,  
Taussig Cancer Institute,  
Cleveland, Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Dr Suh, Cleveland Clinic,  
Taussig Cancer Institute,  
9500 Euclid Ave.,  
Cleveland, OH 44195, USA;  
suhj@ccf.org.

TABELA 1

Cechy przerzutów do mózgu stanowiące optymalny model do przeprowadzenia radiochirurgii\*

Dobre uwidocznienie w badaniach obrazowych (MR i TK)  
Kształt kulisty lub zbliżony do kuli  
Największa średnica < 4 cm  
Brak wyraźnych cech naciekania  
Umieszczenie na granicy istoty szarej i białej

\* TK – tomografia komputerowa, MR – rezonans magnetyczny.

TABELA 2

Zalety leczenia chirurgicznego i radiochirurgii stereotaktycznej u chorych z przerzutami do mózgu

#### Operacja

Możliwość leczenia większych zmian (o średnicy > 4 cm)  
Szybkie ustąpienie efektu masy i obrzęku  
Usunięcie ogniska nowotworu  
Możliwość histopatologicznego potwierdzenia rozpoznania nowotworu  
Szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidów u chorych z przerzutami wywołującymi objawy  
Rzadsze badania kontrolne  
Mniejsze ryzyko powstania martwicy popromiennej po skojarzeniu z napromienianiem całego mózgu

#### Radiochirurgia stereotaktyczna

Możliwość leczenia małych zmian położonych w strukturach głębszych lub w ważnych okolicach mózgu  
Metoda minimalnie inwazyjna lub nieinwazyjna  
Nie wymaga znieczulenia ogólnego  
Możliwość leczenia ambulatoryjnego  
Leczenie wielu zmian podczas jednego zabiegu  
Szybki powrót do wyjściowej sprawności (przed upływem tygodnia)  
Możliwość uniknięcia napromieniania całego mózgu  
Szybkie rozpoczęcie leczenia systemowego

doprowadził do opracowania poprawionej wersji skali prognostycznej nazwanej Graded Prognostic Assessment (zakres od 0 do 4, przy czym większe wartości oznaczają lepsze rokowanie, tabela 3 w załączniku).<sup>4</sup> Ocena bazy danych, na podstawie której ustalano skalę RPA RTOG, wykazała znaczenie rokownicze stanu guza pierwotnego, natomiast skala Graded Prognostic Assessment RTOG uwzględnia znaczenie prognostyczne liczby przerzutów (jeden, dwa lub trzy albo ponad trzy). Żadna z klasyfikacji nie sugeruje wpływu typu guza pierwotnego na rokowanie.

#### PATOFIZJOLOGIA I SKUTKI LECZENIA

Przyczyną 30-60% wszystkich przerzutów do mózgu jest rak płuca. Przerzuty często występują również w przebiegu raka piersi, czerniaka, raka nerkowokomórkowego, raka jelita grubego i raka o nieznanym punkcie

wyjścia (tabela 4 w załączniku). Przerzuty umiejscawiają się zwykle na granicy istoty szarej i białej w następstwie rozsiewu drogą krwionośną,<sup>5</sup> a najbardziej narażone są obszary mózgu cechujące się obfitym ukrwieniem.<sup>6</sup> Oszacowano, że około 80% przerzutów znajduje się w półkulach mózgu. Rzadziej są one rozpoznawane w móżdżku (u 15% chorych) oraz pniu mózgu (u < 5%). U większości chorych są to przerzuty mnogie. W celu wykrywania przerzutów do mózgu wykorzystuje się przede wszystkim badanie MR, które pozwala na ich lepsze uwidocznienie niż TK.

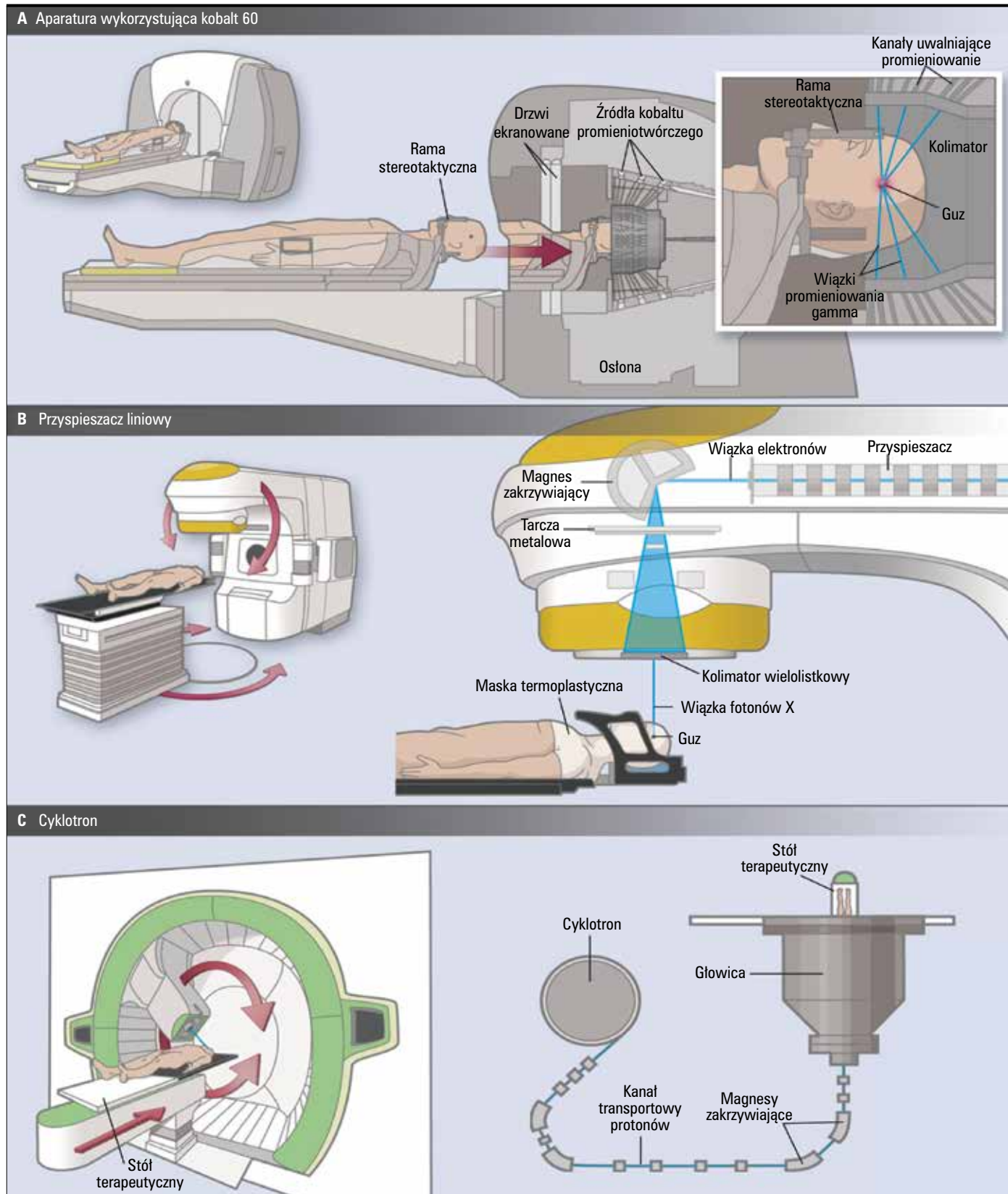
Celem radioterapii jest zniszczenie komórek nowotworowych, przy maksymalnej ochronie tkanek zdrowych. Korzystny wpływ napromieniania przerzutów do mózgu wynika z większej wrażliwości komórek nowotworowych na promieniowanie jonizujące, między innymi z powodu większej, w porównaniu do tkanek sąsiadujących, aktywności proliferacyjnej.<sup>7</sup>

Niezależnie od większej podatności komórek nowotworowych na promieniowanie radioterapia całego mózgu może się stać przyczyną powikłań neurologicznych. Wśród wczesnych powikłań wymienia się ból głowy, odczyny skórne, nudności i wymioty, a wśród późnych następstw senność, zmęczenie, zaburzenia pamięci, a niekiedy otępienie.<sup>8</sup> W przeciwieństwie do napromieniania całego mózgu radiochirurgia stereotaktyczna umożliwia podanie dużej dawki promieniowania na sam guz i jednocześnie zminimalizowanie dawki na sąsiadującą tkankę nerwową, co powinno ograniczyć występowanie i nasilenie działań niepożądanych. Zdecydowana większość przerzutów do mózgu jest odgraniczona od tkanek zdrowych.<sup>9</sup> Wyraźnie widać to w badaniach histopatologicznych i obrazowych, co ułatwia jednoznaczne określenie objętości napromienianej.

Podanie dużej dawki promieniowania na precyzyjnie określoną objętość wymaga zastosowania wielu przecinających się w obrębie guza wiązek wlotowych (ryc. 1). Ze względu na duży gradient dawki możliwe jest ograniczenie dawki promieniowania podawanej na okoliczne tkanki zdrowe. Im większe ognisko nowotworu, tym mniej możliwe jest ostre zmniejszenie dawki na tkanki otaczające i ostatecznie dawka planowana na obszar zmian przerzutowych okazuje się odwrotnie proporcjonalna do ich największego wymiaru. Z powodu konieczności ograniczania dawki w przypadku przerzutów o większych wymiarach w praktyce łatwiejsza jest eradykacja mniejszych ognisk nowotworu (o średnicy < 2 cm).

Mechanizm działania przeciwnowotworowego radiochirurgii stereotaktycznej nie jest dokładnie poznany, prawdopodobnie jednak opiera się na popromiennych uszkodzeniach DNA, a także zmianach w unaczynieniu guza. Obrazy histopatologiczne zmian usuniętych po przebytej radiochirurgii sugerują, że główną rolę w mechanizmie uszkadzającym może odgrywać śródbłonek naczyń.<sup>10</sup> Nowsze badania sugerują, że promieniowanie jonizujące skutkuje nasileniem apoptozy komórek śródbłonna, zaburzeń mikrokrążenia lub indukcji odpowiedzi komórek T w stosunku do guza.<sup>11-13</sup>

RYCINA 1



**RYCINA 1.** (na sąsiedniej stronie)**Radiochirurgia stereotaktyczna z wykorzystaniem różnych rozwiązań technologicznych.**

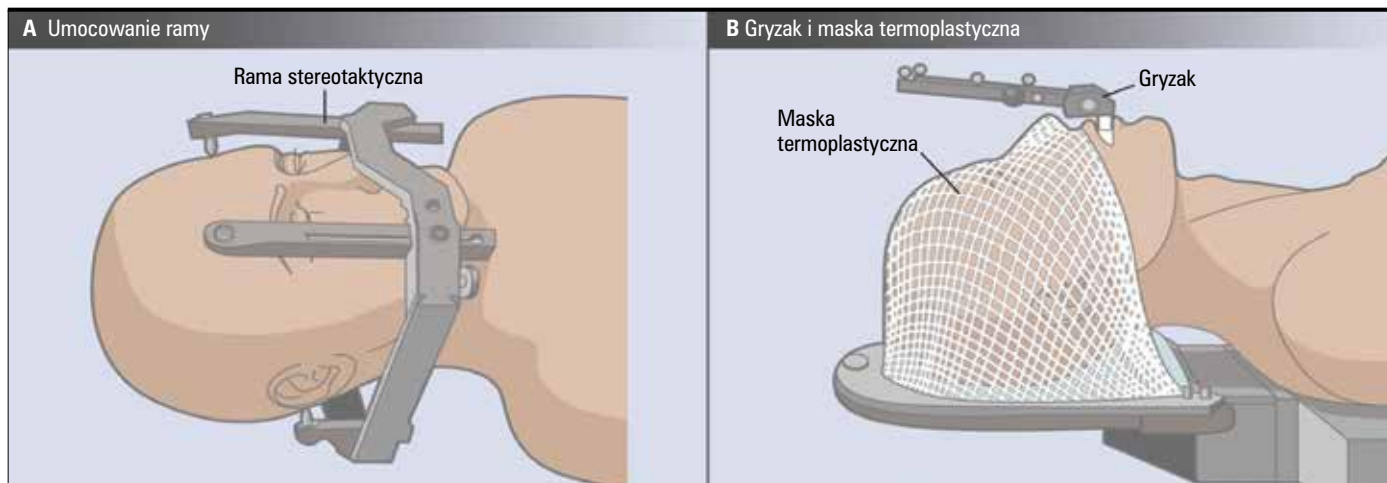
W części A przedstawiono radiochirurgię stereotaktyczną prowadzoną za pomocą urządzenia wykorzystującego promieniowanie kobaltu 60 (zwane również nożem gamma). Zestaw 192 oddzielnych źródeł kobaltu 60 jest umieszczony w stożkowej osłonie z wolframu, z zewnętrznymi osłonami i wewnętrznymi kanałami umożliwiającymi odpowiednie ukształtowanie wiązki promieniowania. Każde źródło kobaltu 60 emituje promieniowanie gamma. Zastosowanie wielu wiązek promieniowania gamma skupionych na guzie umożliwia zdeponowanie znacznie większej dawki w ognisku nowotworu niż w otaczających tkankach zdrowych. W części B przedstawiono radiochirurgię stereotaktyczną z użyciem przyspieszacza liniowego. Przyspieszane elektrony oddziałują z metalową płytą, dzięki czemu są generowane wysokoenergetyczne fotony X. Wysokoenergetyczne wiązki fotonów X są kształtowane za pomocą odpowiednich urządzeń (kolimatora wielolistkowego) znajdujących się w głowicy aparatu, a następnie kierowane sekwencyjnie z różnych kierunków na guz. Podobnie jak w aparatach wykorzystujących kobalt 60, umożliwiają to podanie większej dawki na guz niż na otaczające tkanki zdrowe. W części C przedstawiono radiochirurgię stereotaktyczną za pomocą generowanej w cyklotronie wiązki protonów. Z uwagi na duże koszty aparatury i duże rozmiary cyklotronu metodę tę stosuje niewiele ośrodków. Jedną z potencjalnych zalet leczenia protonami jest możliwość precyzyjnego ustalenia głębokości penetracji wiązki, a tym samym zdeponowania większości energii w guzie i skutecznej ochrony otaczających tkanek zdrowych (wpływ piku Bragga). Podobnie jak w przyspieszaczach liniowych, poszczególne wiązki protonowe o różnych kątach padania można kierować sekwencyjnie na guz.

**DOWODY KLINICZNE**

W dwóch opublikowanych badaniach klinicznych III fazy porównywano radiochirurgię stereotaktyczną skojarzoną z napromienianiem całego mózgu z wyłącznym napromienianiem całego mózgu.<sup>14,15</sup> Do wieloośrodkowego badania RTOG (protokół 9508) włączono 333 chorych z jednym, dwoma lub trzema

przerzutami do mózgu. Wśród chorych z pojedynczym przerzutem czas przeżycia był znamienne dłuższy w grupie poddanej radiochirurgii stereotaktycznej po napromienianiu całego mózgu (mediana 6,5 vs 4,9 miesiąca dla chorych poddanych wyłącznej radioterapii,  $p=0,04$ ).<sup>14</sup> W grupie chorych z dwoma lub trzema przerzutami dodanie radiochirurgii do napromieniania całego mózgu skutkowało znamieną poprawą odsetka odpowiedzi terapeutycznych (za które uznano niepowiększanie się przerzutów w badaniu MR podczas obserwacji), natomiast przeżycie nie uległo wydłużeniu w porównaniu do obserwowanego u chorych poddanych wyłącznemu napromienianiu całego mózgu (5,8 vs 6,7 miesiąca,  $p=0,98$ ). W przeprowadzonym na uniwersytecie w Pittsburgu mniejszym badaniu z udziałem 27 chorych odsetek odpowiedzi terapeutycznych ze strony przerzutów wyniósł 92% w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu do 0% w grupie wyłącznego napromieniania całego mózgu ( $p=0,002$ ).<sup>15</sup>

W kilku badaniach retrospektywnych porównywano wyniki chirurgicznego wycięcia przerzutu z wynikami radiochirurgii stereotaktycznej.<sup>16-18</sup> W najnowszym z nich analizowano pary dobranych chorych, z których 52 przeżyło napromienianie całego mózgu, a następnie radiochirurgię stereotaktyczną, a 52 pozostałych operację wycięcia przerzutu z następowym napromienianiem całego mózgu. W grupie radiochirurgii stereotaktycznej stwierdzono znamieną poprawę odsetka rocznego przeżycia (56 vs 47% w grupie resekcji chirurgicznej,  $p=0,03$ ), braku progresji nowotworu w obrębie mózgu (66 vs 50%,  $p=0,003$ ) oraz braku progresji

**RYCINA 2****Radiochirurgia stereotaktyczna z użyciem ramy stereotaktycznej lub wykonywana techniką bez ramy.**

Radiochirurgia stereotaktyczna wymaga bardzo precyzyjnego systemu ustalania pozycji głowy w stosunku do źródła promieniowania. Konwencjonalne metody immobilizacji polegają na wykorzystaniu przymocowanej śrubami do powierzchni czaszki chorego ramy stereotaktycznej (część A). Ramę umocowuje się w znieczuleniu ogólnym, a następstwem leczenia są często bóle głowy i ból w miejscu mocowania śrub. Nowsze metody umożliwiają odpowiednie unieruchomienie głowy bez konieczności użycia ramy stereotaktycznej. Jedną z nich polega na zastosowaniu maski termoplastycznej obejmującej twarz i głowę oraz twardego gryzaka stabilizującego położenie wobec podniebienia twardego (część B). Inny system zakłada użycie masek i radiografii stereoskopowej czaszki przed i w trakcie leczenia w celu weryfikacji poprawności wiązki promieniowania w odniesieniu do punktów kostnych.

napromienianego przerzutu (82 vs 66%,  $p=0,006$ ).<sup>17</sup> Niestety, ze względu na trudności w randomizacji chorych, wynikające z różnic w zakresie inwazyjności metod terapeutycznych, brakuje dotąd wyników badań III fazy porównujących leczenie operacyjne z radiochirurgią stereotaktyczną. Opisywano również adiuwantowe zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej w leczeniu chorych z nawrotem nowotworu po operacji.<sup>19,20</sup>

#### ZASTOSOWANIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Radiochirurgię stereotaktyczną można rozważać u chorych z najwyżej czterema przerzutami do mózgu, których łączna średnica nie powinna przekraczać 4 cm (tabele 1 i 4 w załączniku). Metoda wydaje się skuteczna wobec wszystkich typów pierwotnych nowotworów, nawet jeśli uznaje się je za odporne na konwencjonalną radioterapię.<sup>21,22</sup> Optymalnymi kandydatami do radiochirurgii są chorzy w bardzo dobrym stopniu sprawności (90-100 w skali Karnofsky'ego), u których nie występują przerzuty pozaczaskowe lub są one opanowane. Operacja jest korzystniejsza u chorych z przerzutami o większej średnicy (>3,5 cm), u których nie ustalono rozpoznania histopatologicznego, występują objawy efektu masy lub nasilony obrzęk mózgu. W tabeli 2 wymieniono zalety leczenia operacyjnego i radiochirurgii stereotaktycznej.

Radiochirurgia stereotaktyczna może być przeprowadzana przy pomocy kilku rodzajów urządzeń (ryc. 1). Trzy najczęściej wykorzystywane to aparaty kobaltowe, przyspieszacz liniowy oraz cyklotrony, emitujące odpowiednio promieniowanie gamma, fotony X i protony. Mimo różnej charakterystyki promieniowania oraz metod ogniskowania wiązki w guzie nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność wymienionych urządzeń. Decyzja o wyborze technologii leczenia opiera się zatem na preferencjach i wiedzy lekarza oraz dostępności urządzeń.

Skuteczna realizacja radiochirurgii stereotaktycznej wymaga współpracy doświadczonych neurochirurgów, radioterapeutów i fizyków medycznych działających w ramach zespołu wielospecjalistycznego.<sup>23</sup> Precyzyjnej immobilizacji chorego służy rama stereotaktyczna, którą w znieczuleniu miejscowym przytwierdza się do głowy czterema wkrętami wprowadzonymi przez skórę do kości czaszki (ryc. 2A). Podanie choremu dożylnie leków przeciwłękowych ułatwia umocowanie ramy. Następnie na ramę zakłada się pudło stereotaktyczne, pozwalające nanieść współrzędne lokalizacji guza. Opracowano też rozwiązania niewymagające stosowania ramy stereotaktycznej. Jedną z metod ustalania pozycji głowy polega na wykorzystaniu maski termoplastycznej z gryzakiem, w której układ wiązek promieniowania w stosunku do referencyjnych punktów kostnych weryfikuje się za pomocą masek i stereoskopowych badań radiograficznych (ryc. 2B). Metody te są wygodniejsze dla chorych.<sup>24-26</sup>

Wykonywane następnie badania MR i TK mają na celu trójwymiarowe ustalenie położenia guza. Wprowadzone do systemu dane pozwalają na opracowanie indywidualnego planu leczenia, skupiającego dużą jednorodną dawkę promieniowania możliwie najdokładniej na obszarze ogniska nowotworu. Jeśli kształt guza jest nieregularny, poszczególne wiązki mogą być wybiórczo hamowane lub modyfikowane tak, by jak najlepiej dostosować je do objętości tarczowej i zminimalizować dawkę, jaką otrzymuje prawidłowa tkanka nerwowa.

Po ustaleniu planu leczenia i zapewnieniu odpowiedniej jakości napromieniania chorego należy ułożyć (zwykle na plecach) i unieruchomić na stole terapeutycznym. Skupienie wielu wiązek na obszarze guza sprawia, że osłony zapobiegające rozproszeniu promieniowania nie są potrzebne. Niekiedy jednak osłanianie są narządy krytyczne, np. nerwy wzrokowe, w celu zminimalizowania dawki podawanej na dany obszar. Jeśli nie występują przeciwwskazania, przed rozpoczęciem leczenia choremu podaje się dożylnie deksametazon z intencją ograniczenia ryzyka powikłań.

Liczba i układ wiązek promieniowania oraz ustalanie pozycji chorego zależą od umiejscowienia, wielkości i kształtu guza oraz zastosowanej technologii. Najczęściej podawane dawki wynoszą od 1500 do 2400 cGy, co odpowiada biologicznie konwencjonalnemu codziennemu napromienianiu przez 5-6 tygodni. Dawka nie zależy od typu nowotworu, ale przede wszystkim od wielkości, liczby i umiejscowienia przerzutów w mózgu. Dawkę można podać jednorazowo lub w trzech do pięciu frakcjach w czasie od kilku dni do tygodnia. Mnogie ogniska przerzutów mogą być napromieniane sekwencyjnie w tym samym dniu. W niektórych ośrodkach zmiany mnogie są leczone jednocześnie.

W zależności od położenia, liczby i wielkości przerzutów czas leczenia może się wahać od 30 minut do 3 godzin. Po zakończeniu zabiegu i usunięciu ramy stereotaktycznej chory opuszcza ośrodek zwykle w ciągu godziny. Niektórzy chorzy wymagają podania leków przeciwbólowych po zdjęciu ramy, co może opóźnić ich wyjście do domu.

Umiejscowienie, wielkość i liczba przerzutów w mózgu wpływają również na możliwość stopniowego zmniejszania dawki deksametazonu w trakcie obserwacji po leczeniu. Wielu chorych powraca do codziennej aktywności w ciągu tygodnia po napromienianiu. Wizyty kontrolne i badania MR są zwykle wymagane 2-3 miesiące po leczeniu. Na ogół nie zaleca się ponownego napromieniania zmian przerzutowych, ponieważ powtarzanie radiochirurgii stereotaktycznej zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań. Ponadto martwicę popromienną trudno odróżnić od progresji nowotworu.

Koszt radiochirurgii stereotaktycznej zależy od zastosowanej technologii, liczby napromienianych przerzutów oraz specyfiki danego ośrodka. Szacunkowe koszty Medicare dla radiochirurgii stereotaktycznej

wynoszą od 10 000 do 27 000 USD za pojedynczą procedurę oraz 2300-7650 USD za napromienianie całego mózgu.<sup>27</sup>

Kojarzenie napromieniania całego mózgu z radiochirurgią stereotaktyczną budzi kontrowersje. Autor proponuje, by u większości chorych z przerzutami do mózgu rozważyć napromienianie całego mózgu jako części postępowania terapeutycznego, ponieważ znamienne zmniejsza ono częstość powstawania nawrotów miejscowych i odległych w obrębie mózgu.<sup>28</sup> Napromienianie całego mózgu można przeprowadzić przed lub po radiochirurgii stereotaktycznej.

Ponieważ spodziewany czas przeżycia większości chorych z przerzutami do mózgu jest krótki, chorzy i ich rodziny przeważają dużą wagę do jakości życia, na którą wpływają m.in. subiektywne doznania chorego, jego przekonania, oczekiwania i wyobrażenia.<sup>29</sup> Z uwagi na różnorodność działań niepożądanych powodowanych przez poszczególne metody leczenia należy szczegółowo omówić z chorymi i członkami ich rodzin spodziewane ryzyko i korzyści planowanego postępowania.

#### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Wśród działań niepożądanych radioterapii klasycznie wyróżnia się wczesne (występujące w trakcie leczenia lub wkrótce po jego zakończeniu), wczesne opóźnione (występujące w ciągu tygodni lub miesięcy po zakończeniu leczenia) oraz późne (mogą utrzymywać się stale).

Wczesnymi działaniami niepożądanymi są: powszechnie obserwowany (u >50% chorych) ból w miejscu mocowania i po usunięciu ramy, ból głowy, a także rzadkie powikłania (u <5% chorych), takie jak zakażenie w miejscu mocowania ramy, krótkotrwałe zaostrzenie objawów neurologicznych lub drgawki. Odczyn opóźniony, rozwijający się wcześniej lub później, występują rzadko (u <5% chorych). Należą do nich obrzęk mózgu, martwica popromienna, nasilenie dotychczasowych ubytków neurologicznych lub pojawienie się nowych. W jednym z badań w grupie chorych poddanych wyłącznie radiochirurgii u 7% wystąpiły napady drgawkowe, a u 3% stwierdzono radiologiczne cechy leukoencefalopatii.<sup>30</sup> W innym prospektywnym badaniu po zastosowaniu wyłącznie radiochirurgii stereotaktycznej wczesne działania niepożądane (w tym napady drgawek i przejściowe nasilenie istniejących wcześniej zaburzeń neurologicznych) opisywano u 9% chorych, późne zaś (ubytki neurologiczne, m.in. niedowłady i pogorszenie ostrości widzenia) u 4%.<sup>31</sup> Problem sprawia również uzależnienie od leczenia kortykosteroidami. Długotrwałe stosowanie tych leków przyczynia się do wystąpienia wielu działań niepożądanych, takich jak psychoza, cukrzyca, bezsenność, zwiększenie masy ciała oraz upośledzenie odporności. Dlatego, gdy tylko to możliwe, należy zaraz po zabiegu rozpocząć zmniejszanie dawki deksametazonu.

Do wczesnych działań niepożądanych napromieniania całego mózgu należą obserwowane często (u >50% chorych) łysienie, zmęczenie i rumień oraz rzadsze objawy (u <20% chorych), takie jak zapalenie ucha zewnętrznego, zaburzenia odczuwania smaku, nudności i bóle głowy. Opóźnione lub późne odczyny popromienne po takim leczeniu to: zmiany na skórze głowy, łysienie, wypadanie włosów, zaburzenia poznawcze, zmiany zachowania, senność oraz martwica popromienna. W badaniach prospektywnych wykazano, że u większości chorych z przerzutami nowotworowymi do mózgu zaburzenia neuropoznawcze występowały jeszcze przed rozpoczęciem radioterapii,<sup>32-34</sup> a stopień odpowiedzi terapeutycznej osiągniętej dzięki napromienianiu wydaje się dodatnio korelować ze sprawnością neuropoznawczą.<sup>35</sup> Dlatego rzeczywisty wpływ napromieniania całego mózgu na tego typu zaburzenia pozostaje przedmiotem dyskusji.

#### ZAGADNIENIA NIEROZSTRZYGNIĘTE

Najważniejszym z takich zagadnień jest prawdopodobnie ustalenie dokładnych wskazań do zastosowania radiochirurgii stereotaktycznej.<sup>36</sup> Usiłowano je rozstrzygnąć w dwóch badaniach III fazy.<sup>37,38</sup> W obu stwierdzono osiąganie lepszej kontroli miejscowej dzięki zastosowaniu leczenia skojarzonego. W badaniach tych uzyskano jednak odmienne wyniki dotyczące funkcji poznawczych. W jednym z nich stan psychiczny, oceniany na podstawie Mini-Mental State Examination, zaczął się pogarszać po zakończeniu leczenia, przy czym po wyłącznej radiochirurgii stereotaktycznej następowało to wcześniej niż u chorych, u których metodę tę kojarzono z napromienianiem całego mózgu. W drugim badaniu wystąpienie zaburzeń pamięci, oceniane po 4 miesiącach za pomocą Hopkins Verbal Learning Test, było znamienne bardziej prawdopodobne po leczeniu skojarzonym.

Te rozbieżne wyniki wzbudziły kontrowersje dotyczące względnego wpływu progresji nowotworu i napromieniania całego mózgu na funkcje neuropoznawcze. Zwolennicy stosowania wyłącznej radiochirurgii stereotaktycznej podkreślają, że dodanie do niej napromieniania całego mózgu nie poprawia przeżycia, przekreśla za to szansę na zastosowanie skojarzonego leczenia ratującego u chorych, u których następuje progresja nowotworu.<sup>38-40</sup> Z kolei opowiadający się za połączeniem radiochirurgii stereotaktycznej z napromienianiem całego mózgu dowodzą, że u większości chorych w chwili ustalenia rozpoznania występują subkliniczne ogniska nowotworu w innych lokalizacjach mózgu, a nawroty miejscowe i przerzuty odległe częściej powstają u chorych, których nie poddano napromienianiu całego mózgu, zaś śródczaszkowa progresja nowotworu powoduje większe uszkodzenie układu nerwowego i ubytki neurologiczne niż obserwowane po tego typu leczeniu.<sup>30,32,41</sup>

## WYTYCZNE

National Comprehensive Cancer Network opracowała wytyczne co do postępowania w praktyce klinicznej w przypadku przerzutów nowotworowych do mózgu.<sup>42</sup> Zgodnie z nimi zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej należy rozważyć u chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (od jednego do czterech), po uzyskaniu stabilizacji nowotworu w innych lokalizacjach lub zapewnieniu takiej możliwości, a także u chorych z pojedynczymi przerzutami do mózgu, u których napromienianie całego mózgu okazało się nieskuteczne. Uzyskano dowody o I stopniu wiarygodności potwierdzające słusność wykonywania resekcji chirurgicznej, a następnie napromieniania całego mózgu lub kojarzenia go z radiochirurgią stereotaktyczną. Dowody stopnia IIB (o mniejszym znaczeniu niż dowody kategorii I) uzasadniają wykorzystanie wyłącznej radiochirurgii stereotaktycznej. Do czasu formalnego ustalenia zasad postępowania w praktyce klinicznej (leczenie chirurgiczne lub zachowawcze) według National Comprehensive Cancer Network najlepszym wyjściem jest włączanie chorych z przerzutami do mózgu do udziału w badaniach klinicznych.

## ZALECENIA

U chorego opisanego na wstępie stwierdzono przerzut niedrobnokomórkowego raka płuca do mózgu. Chorego należy zakwalifikować do klasy pierwszej według RPA, przy punktacji wynoszącej 3,5 w skali Graded Prognostic Assessment. Rozsądny i staranny wybór metody leczenia wymaga skierowania chorego na konsul-

tację do neurochirurga, ponieważ resekcja chirurgiczna przerzutu i radiochirurgia stereotaktyczna wydają się również skuteczne. Ponieważ optymalny sposób postępowania w omawianym przypadku nie jest jednoznaczny, autor opowiada się za zaproponowaniem mu udziału w prowadzonym obecnie badaniu klinicznym. Jest to badanie III fazy (numer ClinicalTrials.gov NCT00377156), prowadzone przez North Central Cancer Treatment Group (Intergroup N0574), którego uczestnicy są przydzielani losowo do radiochirurgii stereotaktycznej stosowanej wyłącznie lub poprzedzającej napromienianie całego mózgu. Jeśli chory nie zgodzi się na udział w tym badaniu, autor zalecałby napromienianie całego mózgu, a następnie zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej. Takie postępowanie stwarza większą szansę na zmniejszenie ryzyka progresji miejscowej i przerzutów w innych lokalizacjach w mózgu niż wyłączna radiochirurgia stereotaktyczna.

Dr Suh zgłasza otrzymanie wynagrodzenia za wykłady od firm Schering-Plough i Medtronic oraz zwrot kosztów podróży od firmy Siemens. Nie zgłoszono innych potencjalnych konfliktów interesów związanych z tym artykułem.

Formularze dotyczące konfliktu interesów dostarczone przez autora są dostępne wraz z pełnym tekstem artykułu na stronie NEJM.org.

Autor dziękuje kolegom z Brain Tumor and Neuro-Oncology Center, a zwłaszcza dr. Gene Burnettowi, za nieocenione wsparcie i okazaną przyjaźń.

From The New England Journal of Medicine 2010; 362: 1119-1127. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2010, 2011 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

## PIŚMIENICTWO

- Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003;29:533-40.
- Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P. Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer* 2009;101:1919-24.
- 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.
- Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-4.
- Hwang TL, Close TP, Greco JM, Brannon WL, Gonzales F. Predilection of brain metastasis in the gray and white matter junction and vascular border zones. *Cancer* 1996;77:1551-5.
- Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988; 45:741-4.
- Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int J Radiat Biol* 1994;65:7-17.
- Baschnagel A, Wolters PL, Camphausen K. Neuropsychological testing and biomarkers in the management of brain metastases. *Radiat Oncol* 2008;3:26.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.
- Szeifert GT, Massager N, DeVriendt D, et al. Observations of intracranial neoplasms treated with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002;97:Suppl:623-6.
- Fuks Z, Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response. *Cancer Cell* 2005; 8:89-91.
- Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood* 2009; 114:589-95.
- Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science* 2003;300:1155-9.
- 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 randomized trial. *Lancet* 2004;363:1665-72.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy *versus* radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427-34.
- O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, Pollock BE, Ballman KV, O'Fallon JR. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1169-76.
- Rades D, Kueter JD, Veninga T, Gliemroth J, Schild SE. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) *versus* surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:400-4.
- Schögl A, Kitz K, Reddy M, et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery *versus* microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:621-6.
- Kim PL, Ellis TL, Stieber VW, et al. Gamma knife surgery targeting the resection cavity of brain metastasis that has progressed after whole-brain radiotherapy. *J Neurosurg* 2006;105:Suppl:75-8.
- Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:187-93.

- 21 Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with „radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery* 2002; 51:656-65.
- 22 Chang EL, Selek U, Hassenbusch SJ III, et al. Outcome variation among so-called „radioresistant” brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 2005;56:936-45.
- 23 Barnett GH, Linskey ME, Adler JR, et al. Stereotactic radiosurgery – an organized neurosurgery-sanctioned definition. *J Neurosurg* 2007;106:1-5.
- 24 Breneman JC, Steinmetz R, Smith A, Lamba M, Warnick R. Frameless image-guided intracranial stereotactic radiosurgery: clinical outcomes for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:702-6.
- 25 Kamath R, Ruken TC, Meeks SL, Pennington EC, Ritchie J, Buatti JM. Initial clinical experience with frameless radiosurgery for patients with intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1467-72.
- 26 Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The CyberKnife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 69:124-8.
- 27 Brown PD, Kee AY, Eshleman JS, Fiveash JB. Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rational studies are needed: in regard to Brown et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1305-1309): in reply to Drs. Larson and Sahgal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:316-7.
- 28 Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 1998;280:1485-9.
- 29 Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996;334:835-40.
- 30 Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy *vs* stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
- 31 Lutterbach J, Cyron D, Henne K, Ostertag CB. Radiosurgery followed by planned observation in patients with one to three brain metastases. *Neurosurgery* 2003;52:1066-73.
- 32 Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2529-36.
- 33 Chang EL, Wefel JS, Maor MH, et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone. *Neurosurgery* 2007;60:277-83.
- 34 Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2004;22:157-65.
- 35 Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260-6.
- 36 Brown PD, Asher AL, Farace E. Adjuvant whole brain radiotherapy: strong emotions decide but rational studies are needed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1305-9.
- 37 Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastases who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388-95.
- 38 Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:1037-44.
- 39 Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:549-58.
- 40 Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone *vs*. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:519-26.
- 41 Regine WF, Huhn JL, Patchell RA, et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:333-8 [Erratum, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:259.]
- 42 Brem SS, Bierman PJ, Black P, et al. Central nervous system cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:456-504.