

Skojarzone leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu

Serena Ricciardi, Filippo de Marinis

Current Opinion in Oncology 2010; 22: 86-93.

CEL PRACY

Przerzuty do mózgu są ważną przyczyną powikłań i umieralności, a także stanowią najczęstszą formę wewnątrzczaszkowych ognisk nowotworowych u dorosłych. Rokowanie chorych z przerzutami do mózgu jest bardzo złe. Zwiększająca się częstość występowania przerzutów w tej lokalizacji zależy bezpośrednio od postępów w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory. Występowanie przerzutów w mózgu stwierdza się zwykle po rozpoznaniu nowotworu, a często również po wykryciu zmian w innych narządach.

W niniejszym artykule przedstawiono standardowe metody leczenia chorych z przerzutami do mózgu oraz nowe kierunki terapeutyczne.

OSTATNIE ODKRYCIA

Najczęściej stosowaną metodą leczenia chorych z przerzutami do mózgu jest napromienianie całego mózgu. Podstawowe strategie postępowania uwzględniają obecnie chirurgię i radioterapię. Natomiast skuteczność chemioterapii od dawna budzi wątpliwości.

W celu uzyskania poprawy wyników radioterapii jednocześnie z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi można wykorzystywać środki promieniowrażliwiające, takie jak moteksafin gadolinu i efaprosaryl.

Trwają badania kliniczne oceniające skuteczność nowych leków przeciwnowotworowych.

PODSUMOWANIE

W leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu dokonuje się pewien postęp, głównie dzięki opracowywaniu nowych metod leczenia, a także lepszemu poznaniu czynników rokowniczych.

W ciągu kolejnych 5 lat staną się dostępne wyniki kilku prowadzonych obecnie wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, które umożliwią dokładniejsze ustalenie roli różnych środków promieniowrażliwiających oraz leków cytotoksycznych kojarzonych z radiochirurgią stereotaktyczną, napromienianiem całego mózgu lub obiema tymi metodami.

SŁOWA KLUCZOWE

przerzuty nowotworowe do mózgu, niedrobnokomórkowy rak płuca, leczenie chirurgiczne, napromienianie całego mózgu

Dr Ricciardi,
Thoracic-Oncology Unit 1st,
Lung Diseases Department,
San Camillo-Forlanini
High Specialization Hospitals,
Rzym, Włochy.

Dr de Marinis,
Thoracic-Oncology Unit 1st,
Lung Diseases Department,
San Camillo-Forlanini
High Specialization Hospitals,
Rzym, Włochy.

Adres do korespondencji:
Serena Ricciardi, MD,
Thoracic-Oncology Unit 1st,
Lung Diseases Department,
San Camillo-Forlanini
High Specialization Hospitals,
Rome, Italy;
e-mail: sricciardi@interfree.it

WPROWADZENIE

Przerzuty do mózgu są najczęstszą przyczyną zaburzeń neurologicznych związanych z chorobą nowotworową.¹

Stopień ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu zależy od rodzaju pierwotnego nowotworu, przy czym około połowę przypadków stanowią przerzuty pojawiające w przebiegu raka płuca.²

Rak płuca powoduje na ogół mnogie przerzuty do mózgu, podczas gdy pojedyncze przerzuty częściej występują w przebiegu raka piersi, raka jelita grubego lub raka nerwowokomórkowego.³ Przerzuty do mózgu są wykrywane zwykle już po ustaleniu rozpoznania raka, w tym najczęściej synchronicznie do zmian w innych narządach odległych.

Lokalizacja przerzutów w obrębie mózgu jest uzależniona od nasilenia przepływu krwi przez dane obszary narządu. I tak 80% z nich powstaje w półkulach mózgu, 15% w mózdzku w tylnym dole czaszki, a 5% w pniu mózgu. Objawy kliniczne występują wtedy, gdy rozwijające się ognisko przerzutowe nacieka struktury mózgu i powoduje obrzęk sąsiadujących tkanek, co przekłada się na zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.³

Obserwowane objawy zależą od czynności neurologicznej danego obszaru mózgu, w którym rozwinął się przerzut. Jeśli jest to ośrodek ruchowy dla lewej kończyny górnej, może wystąpić niedowład tej kończyny, natomiast przerzut umiejscowiony w mózdzku, narządzie odpowiedzialnym za zachowanie równowagi, może powodować niestabilność chodu i upadki.

Przerzuty do mózgu należy podejrzewać u wszystkich chorych na nowotwór, u których pojawiają się nowe objawy neurologiczne. Najczęściej są to bóle głowy (24-53%), ogniskowe osłabienie siły mięśniowej (16-40%), zaburzenia świadomości (24-31%), napady padaczkowe (15-16%) oraz ataksja (9-20%).⁴ Podczas badania neurologicznego u ponad połowy chorych stwierdza się ogniskowe osłabienie siły mięśniowej lub zaburzenia stanu psychicznego. Zmiany te mogą być na tyle dyskretne, że szacunkowo u 30% chorych pozostają niedostrzeżone.

W miarę powiększania się masy guza przerzutowego i towarzyszącego obrzęku objawy kliniczne ulegają stopniowemu nasileniu.

W grupie 401 chorych z przerzutami nowotworowymi do mózgu Meyers i wsp.⁵ badali zaburzenia poznawcze, sprawność pamięci, płynność wymowy oraz panowanie

nad ruchami. W chwili ustalania rozpoznania co najmniej jedno zaburzenie funkcji poznawczych stwierdzano u 90,5% chorych. Stopień uszkodzenia zależy od objętości masy nowotworu, nie zaś od liczby zmian, i jest niezależnym czynnikiem przepowiadającym czas przeżycia.

Przerzuty do mózgu są wykrywane na ogół już po ustaleniu rozpoznania raka płuca, po upływie czasu, którego mediana wynosi mniej niż rok. Mediana czasu przeżycia chorych nieleczonych wynosi około jednego miesiąca, natomiast w grupie chorych poddanych leczeniu mediana czasu przeżycia całkowitego wzrasta do około 4 miesięcy.⁶

Czynnikami wpływającymi na spodziewane dłuższe przeżycie są: lepszy stopień sprawności, wiek poniżej 65 lat, skuteczne leczenie pierwotnego ogniska nowotworu, brak przerzutów poza mózgiem, korzystne utkanie histopatologiczne nowotworu oraz stwierdzenie pojedynczego przerzutu do mózgu.⁷

Gaspar i wsp.⁸ przeprowadzili analizę bazy danych pochodzących z kilku badań przeprowadzonych przez Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) z intencją określenia spodziewanego czasu przeżycia. Wykorzystano klasyfikację RPA (Recursive Partitioning Analysis) w celu wyłonienia zmiennych pozwalających przypisać chorych do jednej z trzech kategorii rokowniczych (tab. 1). Podstawą do wyróżnienia poszczególnych kategorii były: stopień sprawności według skali Karnofsky'ego (Karnofsky performance status, KPS), stan pierwotnego ogniska nowotworu, występowanie przerzutów w narządach innych niż mózg oraz wiek. Mediana czasu przeżycia wahała się od 7,1 miesiąca dla chorych z kategorii 1 RPA (cechujących się występowaniem wszystkich korzystnych czynników rokowniczych) do 2,3 miesiąca dla chorych z kategorii 3 (KPS <70).⁸

W 2009 r. Nieder i wsp.⁹ przeprowadzili analizę siedmiu opublikowanych wcześniej klasyfikacji rokowniczych. W badaniu tym uwzględniono 183 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (non-small cell lung cancer, NSCLC) z przerzutami do mózgu. Autorzy uznali, że trzema klasyfikacjami najdokładniej przewidującymi rokowanie są klasyfikacja RPA, podstawowa skala oceny przerzutów do mózgu i skala stopniowej oceny rokowania (graded prognostic score, GPA). Wszystkie one dość dobrze określają spodziewane przeżycie chorych na NSCLC z przerzutami do mózgu.

Postępowanie u chorych na NSCLC z przerzutami do mózgu staje się z czasem coraz skuteczniejsze dzięki opracowywaniu nowych metod leczenia i lepszemu poznaniu czynników rokowniczych.¹⁰

TABELA 1

Mediana czasu przeżycia zgodnie z klasyfikacją RPA u chorych leczonych WBRT⁸

Klasa RPA	Cechy kliniczne	Mediana czasu przeżycia
1	Punktacja KPS >70, wiek <65 lat, opanowanie pierwotnego guza i brak przerzutów w narządach innych niż mózg	7,1 miesiąca
2	Punktacja KPS >70, wiek >65 lat, brak odpowiedzi w zakresie pierwotnego guza lub przerzuty w narządach innych niż mózg	4,2 miesiąca
3	Punktacja KPS <70	2,3 miesiąca

KPS – ocena stopnia sprawności w skali Karnofsky'ego, RPA – klasyfikacja RPA, WBRT – napromienianie całego mózgu.

TABELA 2

Ocena skuteczności schematów WBRT w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu, uczestniczących w badaniach RTOG				
Badanie	Dawka (Gy)	Mediana czasu przeżycia	Przeżycie roczne	Umieralność z powodu przerzutów do mózgu (%)
Borgeit ¹³	30	16-20 tygodni	NR	49
Komarnicky ¹⁴	30		NR	33
Sause ¹⁵	48		13	NR
Murray ¹⁶	30		19	NR

NR – nie podano.

METODY LECZENIA

Najczęstszą metodą leczenia chorych z licznymi przerzutami do mózgu jest napromienianie całego mózgu (whole-brain radiation therapy, WBRT).¹¹ Prawidłowe przeprowadzenie WBRT pozwala na szybkie złagodzenie wielu objawów neurologicznych i poprawę jakości życia. Szczególną korzyść odnoszą chorzy niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego. WBRT może też być metodą leczenia uzupełniającego resekcję.¹²

W ramach RTOG oceniano wiele różnych schematów frakcjonowania radioterapii, ale obserwowana mediana czasu przeżycia (2,4-4,8 miesiąca) wydaje się niezależna od dawki i schematu napromieniania¹³⁻¹⁷ (tab. 2). Obecnie najczęściej wykorzystuje się schemat WBRT polegający na podaniu dawki 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy. Ta relatywnie mała dawka powinna minimalizować działania niepożądane zależne od WBRT, jest jednak zdecydowanie niewystarczająca w celu uzyskania długotrwałego wyleczenia w zakresie ognisk przerzutowych.¹¹

Niewiele wiadomo o odległych następstwach WBRT.¹⁸ Najczęściej są przytaczane dane pochodzące z retrospektywnej analizy 47 chorych, którzy przeżyli ponad rok po leczeniu.¹⁹ Po roku u pięciu z nich (11%) rozwinęło się otępienie, ale czterech chorych z tej grupy otrzymywało większe dawki frakcyjne (5 lub 6 Gy). Według powszechnie stosowanego dziś schematu leczono tylko 15 chorych i u żadnego z nich po roku nie obserwowano otępienia.

Napromienianie całego mózgu wydaje się zatem standardową metodą leczenia chorych z mnogimi przerzutami do mózgu, a także metodą leczenia uzupełniającego po radiochirurgii lub resekcji przerzutów.

Moteksafin gadolinu

W celu zwiększenia skuteczności napromieniania wiązkami zewnętrznymi są podejmowane próby równoległego podawania związków promieniowrażliwiających.¹⁸ Stwierdzono, że powszechnie stosowane cytostatyki, takie jak fluoropirymidyny, zwiększają wrażliwość na działanie promieniowania jonizującego przez hamowanie wkraczania komórek w fazę S cyklu komórkowego, w trakcie której występuje największa oporność na napromienianie.

Wyniki ostatnich badań wzbudzają coraz większe zainteresowanie promieniowrażliwianiem z uwagi na pojawienie

się dwóch obiecujących aktywnych związków, moteksafinu gadolinu i efaprosarylu.

Moteksafin gadolinu (motexafin gadolinium, MGd) jest wykrywalnym podczas badania MR nowym lekiem przeciwnowotworowym, nasilającym cytotoksyczny wpływ napromieniania na drodze kilku mechanizmów, w tym zużywania wewnątrzkomórkowych metabolitów redukujących, niezbędnych w celu naprawy uszkodzeń powstałych pod wpływem promieniowania.²⁰ Zastosowanie MGd wraz z WBRT zmniejsza częstość występowania zaburzeń poznawczych, redukuje progresję objawów neurologicznych oraz poprawia jakość życia chorych na NSCLC z przerzutami do mózgu. Wewnątrzkomórkowe działanie MGd stymuluje apoptozę przez zaburzenie metabolizmu komórki nowotworowej, zwiększenie utlenowania i hamowanie napraw DNA.

Komórki nowotworowe poddane działaniu MGd są zatem wrażliwsze na promieniowanie jonizujące lub chemioterapię.

Wstępne wyniki badań prowadzonych z udziałem chorych z przerzutami do mózgu, leczonych MGd i WBRT, wykazały odpowiedź radiologiczną u 68-72%.^{21,22}

W 2003 r. Metha i wsp.²³ przedstawili wyniki dużego randomizowanego badania III fazy oceniającego zastosowanie MGd u 401 chorych. Nie stwierdzono znaczącego wydłużenia mediany czasu przeżycia (5,2 vs 4,9 miesiąca, $p=0,48$) ani mediany czasu do progresji objawów neurologicznych (9,5 vs 8,3 miesiąca, $p=0,95$) w porównaniu z obserwowanymi po wyłącznym WBRT.

Po uwzględnieniu typu nowotworu okazało się, że podanie MGd znacząco opóźniało progresję objawów neurologicznych w określonej wcześniej podgrupie 251 chorych na NSCLC z przerzutami do mózgu.

Wyniki tego badania wskazują, że chociaż zastosowanie MGd nie wydłuża czasu przeżycia, może korzystnie wpływać na inne punkty końcowe, zwłaszcza czas wystąpienia progresji objawów neurologicznych u chorych na NSCLC.

Zakończono nabór chorych na NSCLC uczestniczących w randomizowanym badaniu III fazy, które ma potwierdzić słuszność tego spostrzeżenia. Wyniki tego badania są oczekiwane.

Efaprosaryl

Efaprosaryl jest niewielką syntetyczną cząsteczką wiążącą się niekonwalencyjnie z hemoglobina. Działanie tego związku przyczynia się to do zmniejszenia powinowactwa

TABELA 3

Wyniki randomizowanych badań porównujących operację lub radiochirurgię stereotaktyczną wraz z napromienianiem całego mózgu z wyłączeniem napromienianiem całego mózgu

Interwencja	Mediana czasu przeżycia (miesiące)	Interwencja	Mediana czasu przeżycia (miesiące)	p	Badanie
WBRT wyłącznie lub wraz z operacją					
Resekcja + WBRT	9,2	Biorsja + WBRT	3,4	<0,01	Patchell ²⁷
Resekcja + WBRT	5,6	WBT	6,3	0,04	Mintz ²⁹
WBRT wyłącznie lub wraz z SRS					
SRS + WBRT	6,5	WBRT	5,7	0,13	Andrews ³²
SRS + WBRT	11	WBRT	7,5	0,22	Kondziolka ³⁴

SRS – radiochirurgia stereotaktyczna, WBRT – napromienianie całego mózgu.

hemoglobiny do tlenu i przesunięcia krzywej wysycenia hemoglobiny tlenem w lewo oraz zwiększenia p50 i pO₂ w tkankach. Efabroksaryl poprawia utlenowania tkanki nowotworowej, omijając w ten sposób ograniczenia powodowane przez barierę krew-mózg.²⁴

Shaw i wsp.²⁵ przeprowadzili otwarte wieloośrodkowe badanie II fazy oceniające skuteczność stosowania efabroksarylu łącznie z WBRT u 57 chorych z przerzutami do mózgu. Uzyskane wyniki porównano retrospektywnie z danymi klasyfikacji RPA przerzutów do mózgu zawartymi w bazie RTOG. Średni czas przeżycia chorych leczonych efabroksarylem wyniósł 6,4 miesiąca w porównaniu z wynoszącym 4,1 miesiąca średnim czasem przeżycia podanym w bazie danych ($p < 0,0174$).

W randomizowanym otwartym badaniu III fazy porównywano wyniki standardowego wyłącznego WBRT z suplementacją tlenem z wynikami uzyskanymi po dodaniu do identycznego schematu efabroksarylu. Uczestniczyło w nim 538 chorych z przerzutami do mózgu kwalifikowanych do kategorii 1 lub 2 według RPA.²⁶ Analiza podgrupy 115 chorych na raka piersi sugerowała możliwość korzystnego wpływu dołączenia efabroksarylu na przeżycie, są to jednak wstępne dane wymagające potwierdzenia w kolejnym badaniu III fazy.

Leczenie chirurgiczne

Chirurgia odgrywa ważną rolę u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu. W takiej sytuacji usunięcie przerzutu powoduje ustąpienie objawów uciskowych, dostarcza materiał pozwalający na potwierdzenie rozpoznania, jeśli to konieczne, a także poprawia miejscową skuteczność leczenia.

Wyniki kojarzenia operacji z WBRT oceniano w trzech prospektywnych badaniach randomizowanych.

W 1990 r. Patchell i wsp.²⁷ przydzielili losowo 48 chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu do grupy leczonej wyłącznie WBRT lub do grupy, w której usunięto przerzut i zastosowano WBRT w dawce 36 Gy podanej w 12 frakcjach.

Operacyjne usunięcie przerzutu zmniejszyło częstość nawrotów przerzutów w mózgu (20 vs 52%, $p=0,02$), poprawi-

ło wyleczenia miejscowe (80 vs 48%) i wydłużyło medianę czasu przeżycia (40 vs 15 tygodni, $p=0,01$).

W 1994 r. Veitch i wsp.²⁸ przydzielili losowo 63 chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu do grupy leczonej chirurgicznie, a następnie WBRT lub do grupy wyłącznego WBRT. W grupie chorych poddanych operacji obserwowano dłuższą medianę czasu przeżycia (10 vs 6 miesięcy, $p=0,04$). Mediana czasu przeżycia chorych, u których współistniały przerzuty do narządów innych niż mózg wyniosła 5 miesięcy, niezależnie od zastosowanej metody leczenia.

W trzecim badaniu Mintz i wsp.²⁹ nie wykazali korzystnego wpływu skojarzenia chirurgii i WBRT w porównaniu do wyłącznego napromieniania. Nie obserwowano różnic w przeżyciu chorych przypisanych do każdej z grup (5,6 vs 6,3 miesiąca, $p=0,24$).

W 1993 r. Binda i wsp.³⁰ opublikowali wyniki analizy retrospektywnej. Mediana czasu przeżycia chorych po niedoszczętnym usunięciu przerzutów z mózgu wyniosła 6 miesięcy w porównaniu z wynoszącą 14 miesięcy medianą czasu przeżycia chorych, u których usunięto przerzuty radykalnie. Brakuje jednak jakichkolwiek dowodów o 1 stopniu wiarygodności potwierdzających słuszność rutynowego operowania chorych z mnogimi przerzutami do mózgu.

Radiochirurgia

Stereotaktyczna radiochirurgia (stereotactic radiosurgery, SRS), nazywana też chirurgią nożem gamma, jest szczególnym rodzajem radioterapii służącym leczeniu różnych patologii w obrębie mózgu. Jest nieinwazyjną metodą stanowiącą alternatywę dla wielu chorych, których nie można poddać operacji neurochirurgicznej, w tym również chorych z przerzutami nowotworowymi do mózgu.¹ Metoda SRS polega na precyzyjnym jednorazowym podaniu dużej dawki napromieniania. Wiązka napromieniania zostaje zogniskowana w określonej, ograniczonej objętości w celu leczenia zmian patologicznych w obrębie mózgu.¹

Skutki pojedynczej frakcji SRS w objętości tarczowej są tak wyraźne, że porównuje się je do wyników chirurgicznego usunięcia zmiany. Zastosowanie komputerowego systemu trójwymiarowego planowania oraz unieruchomienie chore-

go pozwalają zminimalizować dawkę promieniowania, którą otrzymuje zdrowa tkanka mózgu. Na obszarze napromienianym dochodzi do zmian typu martwiczego, które rzadko powodują następstwa wymagające interwencji chirurgicznej. Ryzyko poważnych powikłań dotyczy bardzo niewielkiego odsetka chorych.

W protokole RTOG 90-05 określono maksymalne tolerowane dawki napromieniania ognisk nowotworu liczących w największym wymiarze 31-40, 21-30 i do 20 mm na odpowiednio 15, 18 i 24 Gy.³¹

Radiochirurgia w połączeniu lub bez napromieniania całego mózgu

W trzech badaniach randomizowanych³²⁻³⁴ i jednym retrospektywnym³⁵ porównywano bezpośrednio, czy dołączenie SRS do WBRT przyniesie lepsze wyniki niż wyłączne WBRT (tab. 3).

W pierwszym z nich³⁴ 27 chorych z przerzutami do mózgu przydzielono losowo do grupy WBRT lub do grupy WBRT wraz z SRS. Dzięki zastosowaniu SRS mediana czasu do rozpoznania miejscowego nawrotu przerzutu nowotworowego wydłużyła się z pół roku do 3 lat ($p=0,0016$).

W 2000 r. Chougule i wsp.³³ opublikowali wyniki badania, którego uczestników przydzielano do jednej z trzech grup: grupy WBRT, grupy SRS z WBRT lub grupy wyłącznej SRS. Mediana czasu przeżycia wyniosła w tych grupach odpowiednio 9, 5 i 7 miesięcy.

Podczas badania RTOG 95-08³² 333 chorych w kategorii 1 lub 2 RPA, u których rozpoznano od 1 do 3 przerzutów do mózgu wielkości poniżej 4 cm, przydzielono losowo do grupy WBRT (37,5 Gy w 15 frakcjach) lub do grupy WBRT z SRS.

Chorych stratyfikowano w zależności od liczby przerzutów i zaawansowania nowotworu poza zmianami w mózgu. Wyniki dotyczące głównego punktu końcowego, którym była mediana czasu przeżycia całkowitego, nie różniły się znacząco (5,7 miesiąca w grupie WBRT z SRS *vs* 6,5 miesiąca w grupie wyłącznego WBRT, $p=0,14$). Natomiast w wyodrębnionej wcześniej podgrupie chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu mediana czasu przeżycia była dłuższa w grupie WBRT z SRS (6,9 *vs* 4,9 miesiąca, $p=0,04$), mimo niepodania właściwej dawki SRS u 19% leczonych.

W 2004 r. Aoyama i wsp.³⁶ przedstawili wyniki badań Japanese Radiosurgery Oncology Group (JROSG) 99-1.132. Chorych, u których rozpoznano najwyżej cztery przerzuty w mózgu, przydzielono losowo do grupy wyłącznej SRS lub do grupy SRS skojarzonej z WBRT. Mediany czasu przeżycia wyniosły odpowiednio 7,9 i 7,6 miesiąca. Wśród chorych leczonych WBRT u 82% nie stwierdzono występowania metachronicznych przerzutów do mózgu przez pół roku, podczas gdy w grupie wyłącznej SRS było zaledwie 48% takich przypadków ($p=0,001$).

Przekonująco potwierdzono przydatność metody SRS u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu, natomiast w randomizowanych badaniach nie udowodniono korzystnego wpływu SCS u chorych z mnogimi przerzutami nowotworu.¹⁸

Porównanie radiochirurgii z operacją klasyczną

Wiadomo, że agresywne leczenie pojedynczego lub kilku przerzutów metodą SRS lub neurochirurgicznie w skojarzeniu z WBRT przynosi lepsze wyniki u chorych, u których czynniki rokownicze są korzystne.

Dwie główne wady radiochirurgii to możliwość jej zastosowania jedynie u chorych, u których wielkość przerzutu nie przekracza 2,5-3 cm, oraz fakt stopniowego zmniejszenia masy guza, co następuje dopiero po kilku tygodniach lub miesiącach, nie zaś natychmiast po leczeniu.

W opublikowanym w 1996 r. badaniu Bindal i wsp.³⁷ stwierdzili wyleczenia miejscowe w zakresie mózgu u 61% chorych poddanych radiochirurgii (w połączeniu lub bez WBRT) w porównaniu do 87% obserwowanych u chorych poddanych tradycyjnej operacji (w połączeniu lub bez WBRT). Mediany czasu przeżycia wyniosły odpowiednio 7,5 i 16,4 miesiąca.

W 1999 r. Muacevic i wsp.³⁸ porównali skuteczność leczenia metodą SRS stosowaną wyłącznie z wynikami uzyskanymi po skojarzeniu operacji z WBRT. Mediany czasu przeżycia wyniosły w tych grupach odpowiednio 8 i 15,6 miesiąca.

O zastosowaniu SRS lub leczenia neurochirurgicznego należy zatem decydować indywidualnie, biorąc pod uwagę następujące czynniki:

- jeśli przerzut ma duże wymiary i powoduje rozległy obrzęk oraz objawy uciskowe, usunięcie chirurgiczne prawdopodobnie szybciej niż SRS doprowadzi do ustąpienia objawów;
- ponieważ nawet niewielki obrzęk na obszarze tylnego dołu czaszki może być przyczyną powstania wodogłowa, u chorych z przerzutami do móżdżku zaleca się zwykle wykonanie operacji;
- przewaga radiochirurgii wynika z nieinwazyjności, ponadto metoda ta pozwala na leczenie zmian w okolicach niedostępnych podczas klasycznej operacji, takich jak pień mózgu, jądra podstawy i elokwentne obszary kory mózgowej.³⁹

CHEMIOTERAPIA

Chemioterapia odgrywała dotąd niewielką rolę w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu i wykorzystywano ją jedynie wówczas, gdy zawiodły inne metody lub nowotwór charakteryzował się dużą wrażliwością na chemioterapię (np. chłoniak, SCLC, nowotwory z komórek zarodkowych lub, w mniejszym stopniu, rak piersi).³⁹ Sceptyczne podejście do przydatności chemioterapii u chorych z przerzutami do mózgu bierze się głównie stąd, że cząsteczki większości leków cytotoksycznych są zbyt duże lub zbyt hydrofilne, aby pokonać barierę krew-mózg (blood-brain barrier, BBB). Stopień przenikania leku przez BBB oszacowuje się na podstawie wyników badań farmakokinetycznych przeprowadzonych na modelach zwierzęcych lub z udziałem ludzi, porównując stężenia leku podanego dożylnie lub doustnie w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym.

TABELA 4

Trwające wieloośrodkowe badania kliniczne z udziałem chorych z przerzutami do mózgu		
Sponsor badania	Projekt badania	Miejsce badania
JCOG	Operacja + WBRT vs operacja + ratująca SRS	Japonia
Pharmacyclics	WBRT wyłącznie lub wraz z moteksafiną	Międzynarodowe
ECOG	WBT ± temozolomid	USA
Schering-Plough	WBRT ± temozolomid	Europa
RTOG	WBRT + SRS ± temozolomid lub erlotynib	USA
GlaxoSmithKline	WBRT ± topotekan doustnie	USA, Kanada
Novartis	Patupilon	USA

Zaadaptowane z Muacevic i wsp.³⁸, za zgodą.

Metoda ta może jednak zaniżać wartość rzeczywistego stężenia leku docierającego do ogniska nowotworu. Przerzuty rozwijające się w obrębie mózgu mogą bowiem uszkadzać miejscowo barierę krew-mózg, co wykazano w badaniach MR ujawniających wzmocnienie kontrastowe i obrzęk wokół guza.³⁹

Nie wyjaśniono w pełni roli bariery krew-mózg w aspekcie nieskuteczności chemioterapii w przypadku przerzutów do mózgu u chorych na raka płuca. Być może ma ona pewne znaczenie, przy czym prawdopodobnie jej rola ogranicza się głównie do sytuacji, w której struktury mózgu nie są uszkodzone, jak ma to miejsce w przypadku występowania mikroprzerzutów. Wtedy znaczenie BBB może być nawet większe niż się przypuszcza. Ocena skuteczności chemioterapii wobec przerzutów do mózgu wymaga przyjęcia innych zasad niż ma to miejsce w przypadku innej lokalizacji. Wynika to z ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych, a badania obrazowe przynoszą informacje o wątpliwej wartości ocenie rzeczywistej odpowiedzi terapeutycznej na chemioterapię w obrębie narządów czaszki. Na przykład jednoczesne stosowanie kortykosteroidów modyfikuje charakterystyczne dla przerzutów do mózgu wzmocnienie kontrastowe, niezależnie od zmian ich masy.⁴⁰

Uaktualnienie danych dotyczących skuteczności chemioterapii u chorych na NSCLC w IV stopniu zaawansowania powinno w konsekwencji wpływać także na strategię leczenia przerzutów do mózgu występujących w tej grupie chorych.

Opublikowano dotąd niewiele badań, w których wykazano pewną skuteczność chemioterapii u chorych na NSCLC. Ogólnie, aktywność chemioterapii wobec przerzutów do mózgu nie różni się istotnie od skuteczności obserwowanej w całej populacji chorych na NSCLC w IV stopniu zaawansowania.⁴¹

Cisplatylna (CDDP) jest jednym z najskuteczniejszych leków stosowanych w monoterapii u chorych na NSCLC i wydaje się skuteczna w przypadkach przerzutów do mózgu.

W 1990 r. Kleisbauer i wsp.⁴² uzyskali obiektywną odpowiedź u 30% chorych leczonych CDDP w dawce 200 mg/m² frakcjonowanej przez pięć kolejnych dni, przy obserwowanej niewielkiej toksyczności leczenia.

W 2003 r. Cortes i wsp.⁴³ stwierdzili obiektywną odpowiedź ze strony 38% przerzutów do mózgu i 50% pierwotnych ognisk nowotworu po zastosowaniu skojarzonego leczenia paklitakselem, cisplatiną i winorelbina lub gemcytabiną.

Ponadto Fujita i wsp.⁴⁴ oraz Minotti i wsp.⁴⁵ uzyskali odpowiedź u 50 i 35% chorych leczonych schematami zawierającymi cisplatinę. Odsetki odpowiedzi systemowych były nieznacznie większe.

Pujol i wsp.⁴⁶ zaprojektowali badanie II fazy, mające na celu określenie roli monoterapii fotemustyną. Wśród 12 chorych z przerzutami do mózgu obserwowano dwie obiektywne odpowiedzi terapeutyczne.

Hedde i wsp.⁴⁷ przeprowadzili badanie III fazy z użyciem topotekanu, nowego leku wykazującego aktywność w przypadku NSCLC. Odpowiedź ze strony ognisk nowotworu umiejscowionych poza mózgiem obserwowano u 12% chorych. Mediana czasu przeżycia wyniosła ogółem 25 tygodni, zaś wśród chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź, 34 tygodnie. Nie podano odsetka odpowiedzi ze strony przerzutów w mózgu, ale zdaniem autorów topotekan w połączeniu z WBRT był dobrze tolerowanym schematem leczenia pozwalającym na uzyskanie znaczącego odsetka odpowiedzi ze strony tak umiejscowionych przerzutów.

TEMOZOLOMID

Temozolomid jest nowym doustnym lekiem alkilującym, który w badaniach przedklinicznych okazał się bardzo skuteczny w leczeniu chorych na wiele nowotworów litych i wywodzących się z układu krwiotwórczego. Temozolomid łatwo przenika przez barierę krew-mózg i osiąga stężenia terapeutyczne.⁴⁸

W kilku badaniach II fazy wykazano, że monoterapia temozolomidem wykazuje pewną aktywność u chorych z nawrotowymi lub progresywnymi przerzutami do mózgu.

Podczas badania II fazy przeprowadzonego przez European Organization of Research and Treatment of Cancer w grupie 25 chorych na NSCLC z przerzutami

do mózgu, nieotrzymujących dotąd chemioterapii, nie uzyskano jednak ani jednej obiektywnej odpowiedzi na leczenie temozolomidem.⁴⁹

W 2005 r. Christodoulou i wsp.⁵⁰ uzyskali 18% odpowiedzi na leczenie temozolomidem i cisplatiną.

Po skojarzeniu temozolomidu z winorelbina w badaniu I fazy stabilizację nowotworu stwierdzono u czterech spośród 10 chorych na NSCLC, a częściową odpowiedź u jednego.⁵¹

Temozolomid stosowano także łącznie z WBRT. Verger i wsp.⁵² przydzielili losowo 82 chorych z przerzutami do mózgu (u połowy z nich nowotworem pierwotnym był NSCLC) do grupy WBRT stosowanej wyłącznie lub do grupy leczonej WBRT z temozolomidem. Wyniki badań radiologicznych ujawniły podobną częstość uzyskanych odpowiedzi i podobne przeżycie całkowite w obu grupach, choć 90-dniowe przeżycie bez progresji nowotworu (54 vs 72%) i odsetki zgonów z powodu przerzutów w mózgu (69 vs 41%) kształtowały się znacząco korzystnie w ramieniu leczenia skojarzonego.

Antonadou i wsp.⁵³ przedstawili wyniki randomizowanego badania II fazy, przeprowadzonego z udziałem chorych z przerzutami do mózgu, podczas którego dołączenie temozolomidu do WBRT zwiększyło odsetki odpowiedzi udokumentowanych w badaniach obrazowych z 67 do 91%.

Wyniki przedstawionych badań II fazy wskazują, że chociaż temozolomid nie poprawia ostatecznie przeżycia, może się cechować pewną aktywnością u chorych z przerzutami do mózgu.

Leki o działaniu biologicznym

Inhibitory kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR) są powszechnie stosowane w leczeniu chorych na NSCLC. Nie wiadomo jednak, w jakim stopniu przenikają one przez barierę krew-mózg.

W kilku opisach przypadków chorych sugerowano aktywność gefitynibu wobec przerzutów do mózgu.⁵⁴⁻⁵⁶

W 2004 r. Ceresoli i wsp.⁵⁷ przedstawili wyniki badania II fazy przeprowadzonego z udziałem 41 chorych z przerzutami do mózgu poddawanych leczeniu drugiej lub trzeciej linii. Gefitynib podawany w standardowej dawce wynoszącej 250 mg/24 h skutkowało uzyskaniem częściowej odpowiedzi u 30% chorych i stabilizacji nowotworu u dalszych 25%. U jednego chorego obserwowano całkowitą regresję przerzutów w mózgu.

Zdaniem autorów tego badania, gefitynib wykazuje aktywność wobec przerzutów NSCLC do mózgu.

W przeprowadzonym niedawno badaniu Katayama i wsp.⁵⁸ oceniali skuteczność erlotynibu u chorych z przerzutami do mózgu, którzy dobrze zareagowali na wstępne leczenie gefitynibem.

W badaniu uczestniczyli chorzy na raka płuca, u których przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) powstały po uprzednim uzyskaniu dobrej odpowiedzi na leczenie gefitynibem zastosowanym z powodu

występowania przerzutów umiejscowionych poza mózgiem. Retrospektywnie oceniono odpowiedź ze strony nowotworu, stopień sprawności chorych, objawy neurologiczne oraz przeżycie.

Wśród siedmiu leczonych chorych u sześciu stwierdzono mutacje EGFR w komórkach pierwotnego NSCLC. Mediana czasu od przerwania podawania gefitynibu do rozpoczęcia leczenia erlotynibem wyniosła 5 dni. U trzech chorych uzyskano odpowiedź częściową, u trzech stabilizację nowotworu, a u jednego nastąpiła progresja. Poprawę stopnia sprawności i złagodzenie objawów obserwowano u pięciu chorych. Przeżycie całkowite od czasu rozpoczęcia leczenia erlotynibem wahało się od 15 do 530 dni (mediana 88 dni).

Zdaniem autorów badania zastosowanie erlotynibu jest uzasadnione u chorych z przerzutami do OUN, u których uzyskano uprzednio odpowiedź na leczenie gefitynibem z powodu przerzutów umiejscowionych w innych narządach.

W 2009 r. Novello i wsp.^{59*} przedstawili wyniki badania II fazy. Uczestniczyli w nim chorzy, którzy otrzymali wcześniej jeden lub dwa kursy leczenia systemowego oraz WBRT. Podawano im sunitynib w ciągłym wlewie dożylnym w 4-tygodniowych kursach, rozpoczynając od dawki wynoszącej 37,5 mg. Mediana czasu do progresji nowotworu wyniosła 10,9 tygodnia (95% przedział ufności [PU] 6,4-15,4). Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 19,6 tygodnia (95% PU od 13,1, końcowej wartości przedziału nie podano).

Autorzy uznali, że profil bezpieczeństwa sunitynibu jest akceptowalny u chorych na NSCLC z przerzutami do mózgu. Uzyskane wyniki uzasadniają podejmowanie dalszych badań kojarzących sunitynib z innymi lekami o znanej aktywności przeciwnowotworowej w tej grupie chorych.

PODSUMOWANIE

W kolejnych 5 latach zostaną opublikowane wyniki kilku prowadzonych obecnie wieloośrodkowych randomizowanych badań, które ułatwią określenie roli różnych związków promieniouczulających oraz leków cytotoksycznych, a także ich kojarzenia z SRS, WBRT i obiema tymi metodami u chorych z przerzutami do mózgu (tab. 4).

Szczególnym zainteresowaniem cieszą się badania oceniające zapobiegawcze stosowanie chemioterapii u chorych obciążonych dużym ryzykiem powstania przerzutów w OUN oraz dotyczące zwiększania przenikania leków przez barierę krew-mózg, a także oddziaływania na szlaki sygnałowe odpowiadające za oporność zmian w mózgu na leczenie. Należy mieć nadzieję, że w przyszłości chorzy odniosą korzyści ze skojarzonego wykorzystania leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii, co pozwoli na poprawę zachowania czynności neurologicznych i poznawczych, a także jakości życia.¹⁸

Ważnymi celami leczenia powinny być poprawa jakości życia i zachowanie sprawności układu nerwowego.

OŚWIADCZENIE

Nie zgłoszono potencjalnych konfliktów interesów, które mogłyby mieć wpływ na niniejszy artykuł.

Tłumaczenie oryginalnej anglojęzycznej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, March 2010, 22 (2): 86-93, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń

PIŚMIENICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

- 1 Lassman AB, De Angelis LM. Brain metastases. *Neurol Clin N Am* 2003;21:1-23.
- 2 Yawn BP, Wollan PC, Schronder C. Temporal and gender-related trends in brain metastases from lung cancer and breast cancer. *Minn Med* 2003;86:32-37.
- 3 Delattre JY, Krol G, Thaler HT. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol* 1988;45:741-744.
- 4 Sundstrom JT, Minn H, Lertola KK. Prognosis of patients treated for intracranial metastases with whole-brain irradiation. *Ann Med* 1998;30:296-299.
- 5 Meyers Ca, Smith JA, Bezjak A. 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;22:157-165.
- 6 Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH. Brain metastases histology, multiplicity, surgery, survival. *Cancer* 1996;78:1781-1788.
- 7 van de Bent MJ. The diagnosis and management of brain metastases. *Curr Opin Neurol* 2001;14:717-723.

- 8 Gaspar L, Scott C, Rotman M. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.

- 9 Nieder C, Bremnes RM, Andratschke NH. Prognostic scores in patients with brain metastases from NSCLC. *J Thor Oncol* 2009;4:1-5.

•• W ostatnich latach włożono wiele wysiłku w zrozumienie i wykorzystanie czynników rokowniczych u chorych na NSCLC z przerzutami do mózgu. Obecnie ważna jest ocena przydatności klinicznej tych czynników ujętych w skale rokowniczej oraz porównanie skal, nie wiadomo bowiem, która z nich jest najbardziej odpowiednia dla chorych na NSCLC.

- 10 Adamo A, Franchina T, Adamo B. Brain metastases in pt with NSCLC: focus on the role of chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:73-75.

- 11 Khuntia D, Brown P, Li J. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295-1303.

- 12 Order SE, Hellman S, von Essen CF. Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastases. *Radiology* 1968;91:149-153.

- 13 Borgeit B, Gelber R, Kramer S. The palliation of brain metastases. Final results of the first two study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1-9.

- 14 Komarnicky LT, Phillips TL, Martz K. A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:53-58.

- 15 Sause WT, Scott C, Krisch R. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:653-657.

- 16 Murray KJ, Scott C, Greenberg HM. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation *versus* standard in patients with unresected brain metastases. A report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:571-574.

- 17 Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:417-425.

- 18 Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol* 2005;23:6207-6219.

- 19 DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989;24:798–805.
- 20 Richards MG, Metha M. Motexafin-Gadolinium in the treatment of brain metastases. *Ex Op on the Pharmac* 2007;8:351–359.
- 21 Metha MP, Shapiro WR, Glanz MJ. Lead-in phase to randomized trial of motexafin gadolinium and whole brain radiation for patients with brain metastases: centralized assessment of magnetic resonance imaging, neurocognitive, and neurologic end points. *J Clin Oncol* 2002;20:3445–3453.
- 22 Carde P, Timmerman R, Mehta MP. Multicenter phase Ib/II trial of the radiation enhancer motexafin gadolinium in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2001;19:2074–2083.
- 23 Metha MP, Rodrigus P, Terhaard CHJ. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol* 2003;21:2529–2536.
- 24 Suh JH. Efavoxiral: a novel radiation sensitizer. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:543–550.
- 25 Shaw E, Scott C, Suh J. RSR13 plus cranial radiation therapy in patients with brain metastases: comparison with the Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis Brain Metastases database. *J Clin Oncol* 2003;21:2364–2371.
- 26 Stea B, Suh J, Shaw E. Efavoxiral as an adjunct to WBRT for the treatment of brain metastases originating from breast cancer: update survival results of the randomized REACH study. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2004 (abstract 4064).
- 27 Pachell RA, Tibbs PA, Walsh JW. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500.
- 28 Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM. Treatment of single brain metastases: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33:583–590.
- 29 Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78:1470–1476.
- 30 Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993;79:210–216.
- 31 Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. 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.
- 32 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;363:1665–1672.
- 33 Chougule PB, Burton-Williams M, Saris S, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:114a.
- 34 Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD. 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.
- 35 Sanghavi SN, Miranpuri SS, Chappell R, et al. Radiotherapy for patients with brain metastases: a multiinstitutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:426–434.
- 36 Aoyama H, Shirato H, Nakagawa K. Interim report of the JRSOG99-1 multiinstitutional randomized trial, comparing radiosurgery alone *vs.* radiosurgery plus whole brain irradiation for 1–4 brain metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:108.
- 37 Bindal AK, Bindal RK, Hess KR. Surgery *vs.* radiosurgery in the treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 1996;84:748–754.
- 38 Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 1999;91:35–43.
- 39 Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *The Oncol* 2007;12:884–898.
- 40 Watling CJ, Macdonald DR. Corticosteroid induced magnetic resonance imaging changes in pts with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 1994;12:1886–1889.
- 41 Postumus PE, Smit EF. Chemotherapy for brain metastases: a review. *Ann Oncol* 1999;10:753–759.
- 42 Kleisbauer JP, Guerin JC, Arnaud A. Chemotherapy with high-dose cisplatin in brain metastases of lung cancers. *Bull Cancer* 1990;77:661–665.
- 43 Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM. Frontline paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from NSCLC. *Clin Stud Oncol* 2003;64:28–35.
- 44 Fujita A, Fukuoka S, Takabataka H. Combination chemotherapy of cisplatin, ifosfamide and irinotecan with rhG-CSF support in patient with brain metastases from NSCLC. *Clin Stud Oncol* 2000;59:291–295.
- 45 Minotti V, Crinò L, Meacci ML. Chemotherapy with cisplatin and teniposide for cerebral metastases in NSCLC. *Lung cancer* 1998;8:20–23.
- 46 Pujol JL, Monnier A, Berille J. Phase II study of nitrosurea fotemustine as single-drug chemotherapy in poor prognosis NSCLC. *Br J Cancer* 1994;69:1136–1140.
- 47 Hedde JP, Ko Y, Metzler U. A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for CNS-metastases of patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:111.
- 48 Abrey LE, Christodoulou C. Temozolomide for treating brain metastases. *Semin Oncol* 2001;28:34–542.
- 49 Dziadziuszko R, Ardizzone A, Postmus PE, et al. Temozolomide in patients with advanced nonsmall cell lung cancer with and without brain metastases. a phase II study of the EORTC Lung Cancer Group (08965). *Eur J Cancer* 2003;39:1271–1276.
- 50 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;71:61–65.
- 51 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 Neuro oncol* 2006;78:277–280.
- 52 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;61:185–191.
- 53 Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:3644–3650.
- 54 Cappuzzo F, Calandri C, Bartolini S. ZD1839 in patients with brain metastases from NSCLC: report of four cases. *Br J Cancer* 2003;89:246–247.
- 55 Fujiwara K, Kiura K, Ueoka H. Dramatic effect of ZD1834 in a patients with advanced NSCLC and poor performance status. *Lung Cancer* 2003;40:73–76.
- 56 Nakamura H, Azuma M, Namisato S. A retrospective study of gefitinib effective cases in NSCLC patients with poor performance status. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:769.
- 57 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;15:1042–1047.
- 58 Katayama T, Shimizu J, Suda K. Efficacy of erlotinib for brain metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib. *J Thorac Oncol* 2009;4:1–4.
- Wykazano skuteczność erlotynibu w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu, u których stosowanie gefitynibu okazało się nieskuteczne. W Japonii zdarza się to dość często. W badaniu uczestniczyło zaledwie siedmiu chorych, wydaje się jednak, że erlotynib może być skuteczny w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu, którzy dobrze zareagowali na gefitynib.
- 59 Novello S, Abrey LE, Grossi F. Administration of sunitinib to patients with non-small cell lung cancer and irradiated brain metastases: A phase II trial. *J Clin Oncol* 27:15s, 2009 (suppl; abstr 8077)
- Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej może być skuteczne u chorych na NSCLC z przerzutami do mózgu. W tym badaniu sunitynib wykazał aktywność wobec przerzutów i był dobrze tolerowany. Może się okazać obiecującą metodą leczenia.