



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

## Postępy w radioterapii guzów mózgu

Volker W. Stieber, MD,<sup>a</sup> Minesh P. Mehta, MD<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Radiation Oncology, Wake Forest University School of Medicine, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, NC 27157-1030, Stany Zjednoczone

<sup>b</sup>Department of Human Oncology, University of Wisconsin, Madison, WI 53792, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:  
vwstieber@novanhealth.org (V.W. Stieber)

Neurol Clin 25 (2007) 1005-1033

Neurologia po Dyplomie  
2010; 5 (2): 76-91

### Ogólne zasady radioterapii

#### **RADYKALNA RADIOTERAPIA GUZÓW MÓZGU**

Radioterapia odgrywa zasadniczą rolę w leczeniu większości złośliwych i wielu łagodnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jest stosowana w leczeniu pacjentów z różnymi nowotworami OUN (ramka), często pooperacyjnie jako terapia adjuwantowa w celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia miejscowego, opóźnienia progresji i wydłużenia czasu przeżycia (np. w złośliwych glejakach), jako leczenie radykalne chorych na prymitywne guzy neuroektodermalne oraz zarodkowe lub jako leczenie hamujące dalszy rozwój guza np. nerwiaka osłonkowego, oponiaka, guzów przysadki i czaszko gardłaka, co pozwala uniknąć poważnych konsekwencji neurologicznych leczenia operacyjnego. Częstym uzasadnieniem leczenia guzów przysadki promieniami jest możliwość wpływu na jej funkcję (np. zmniejszenie nadmiernej produkcji hormonów). Przegląd najczęstszych nowotworów złośliwych OUN wraz z zalecanymi przez International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) definicjami objętości napromienianych dla pól podstawowych i pól podwyższonej dawki, ogólne zasady dawkowania oraz wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 1.<sup>1-9</sup>

#### **RADIOTERAPIA PALIATYWNA I W TRYBIE PILNYM GUZÓW MÓZGU**

Promieniowanie jonizujące często wykorzystuje się również w leczeniu paliatywnym guzów mózgu. Radioterapia jest zasadniczą metodą leczenia przerzutów do mózgu.<sup>10,11</sup> Zastosowanie promieniowania jonizującego i leczenia farmakologicznego pozwala uzyskać istotną poprawę stopnia sprawności u wielu chorych. Dobór dawki powinien uwzględniać wstępną odpowiedź na leczenie kortykosteroidami, pozaczaskowy zasięg choroby nowotworowej, rozpoznanie oraz spodziewaną odpowiedź na leczenie ogólnoustrojowe. Wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano radioterapię w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym lub bez niego u chorych z pojedynczymi przerzutami do mózgu, potwierdziły przewagę leczenia skojarzonego nad leczeniem wyłącznie radioterapią.<sup>12,13</sup> Jednak w trzecim z badań nie wykazano takiej zależności.<sup>14</sup> Nie ma dowodów I poziomu na poprawę przeżycia po leczeniu operacyjnym mnogich przerzutów do mózgu, ale zabieg neurochirurgiczny może przynieść korzyść chorym z nasilonymi objawami neurologicznymi związanymi z lokalizacją jednego lub więcej przerzutów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie farmakologiczne. Poprawa sprawności stwarza możliwość uzupełniającego napromieniania z pól

**Ramka. Guzy mózgu o potwierdzonej lub potencjalnej promieniowrażliwości**

- Glejak o niskim stopniu złośliwości
- Gwiaździak anaplastyczny (AA)
- Glejak wielopostaciowy (GBM)
- Skąpodrzewiak o niskim stopniu złośliwości
- Skąpodrzewiak anaplastyczny
- Glejaki mieszane
- Wyściółczak
- Prymitywne guzy neuroektodermalne
- Pierwotne chłoniaki OUN
- Oponiaki
- Nerwiak osłonkowy przedsionka i inne nerwiaki osłonkowe
- Czaszkogardlak
- Guzy przysadki
- Guzy zarodkowe OUN
- Gwiaździak włosowatokomórkowy
- Zwojakoglejak
- Naczyniak krwionośny zarodkowy
- Obłoniak (hemangiopericytoma)
- Mięsak
- Rak splotu naczyniówkowego

zewewnętrznych. Wskazaniem do napromieniania całego mózgu jest również rzadko obserwowany naciek mózgu w przebiegu ostrej białaczki szpikowej. Chorzy na złośliwe glejaki mózgu, którzy wymagają pilnego leczenia ratującego, poddawani są zwykle odbarczającemu zabiegowi neurochirurgicznemu i kortykosteroidoterapii. W przypadku dyskwalifikacji z zabiegu operacyjnego z powodu złego stanu klinicznego należy rozważyć podobne do stosowanego w przypadku mnogich przerzutów do mózgu napromienianie całego mózgu wysokimi dawkami frakcyjnymi.

**TECHNIKA NAPROMIENIANIA**

Napromienianie jest zasadniczą metodą leczenia wielu guzów wewnątrzczaszkowych. Istnieje wiele narzędzi umożliwiających podanie zaplanowanej dawki na określony obszar mózgu. W radioterapii powszechnie wykorzystuje się fotony, elektrony oraz cząstki (np. protony). Elektrony wykorzystywane są rzadko z powodu ich ograniczonej penetracji przez kości czaszki i nie będą przedmiotem prezentowanego przeglądu. Powszechnie wykorzystuje się promieniowanie fotonowe generowane w przyspieszaczach liniowych podczas uderzenia przyspieszonych elektronów w tarczę.<sup>15</sup> Drugim wykorzystywanym klinicznie źródłem promieniowania fotonowego jest kobalt 60. Najczęściej wykorzystywanymi w radioterapii cząsteczkami są protony, również generowane w przyspieszaczach liniowych. Bardzo mała liczba dostępnych urządzeń do napromieniania protonami wynika przede wszystkim z wysokich kosztów leczenia.<sup>16</sup> Chorych napromienia się kilkoma padającymi pod różnymi kątami wiązkami fotonów lub cząstek.

Jednostką dawki pochłoniętej jest Gray (1 Gy=100 cGy, 1 cGy=1 rad w dawnej nomenklaturze). Dawka jest specyfikowana w wyrażonej w procentach izodozie, będącej linią łączącą punkty o jednakowej absorpcji dawki (w trzech wymiarach używa się określenia powierzchnia izodozy), która obejmuje obszar napromieniany w obrazie dwuwymiarowym (2D) i odnosi się do dawki w określonym punkcie, najczęściej środkiem geometrycznym tego obszaru.

Zaplanowaną dawkę można podać jednorazowo lub podczas większej liczby seansów napromieniania (tzw. frakcjonowanie dawki). Radiochirurgia polega na jednorazowym podaniu dużej dawki na ściśle określony za pomocą stereotaksji obszar w nadziei, że efekt biologiczny będzie identyczny jak w przypadku przeprowadzenia trwającej kilka tygodni radioterapii frakcjonowanej.<sup>17</sup> Leczenie stereotaktyczne wymaga specjalnego sposobu oznaczania celu, w którym napromieniany obszar guza jest odnoszony nie do punktów ciała chorego, lecz do powtarzalnego kartezjańskiego układu współrzędnych. Metoda ta jest używana wówczas, gdy potrzebna jest bardzo duża dokładność i precyzja napromieniania, ponieważ system współrzędnych jest mocowany (zwykle inwazyjnie) do chorego. Najczęściej wykorzystuje się ramy stereotaktyczne Leksella i Brown-Roberts-Wellsa (BRW), które umożliwiają unieruchomienie głowy oraz dostarczają współrzędnych do oznaczenia napromienianego obszaru. Ogólnie biorąc, każdy rodzaj leczenia promieniami można realizować stereotaktycznie. Praktycznie napromienianie stereotaktyczne jest przydatne w przypadku guza znajdującego się w bezpośrednim sąsiedztwie obszarów krytycznych, gdy konieczne są szczególnie wąskie marginesy błędów w celu uniknięcia podania zbyt dużej dawki na struktury prawidłowe.

Trójwymiarowa radioterapia konformalna (3D) odnosi się do szczególnych sytuacji, w których wolumetryczna dystrybucja zaplanowanej dawki (powierzchnia izodozy) dokładnie odzwierciedla kształt obszaru napromienianego. Ta technika wykorzystywana jest zarówno podczas napromieniania frakcjonowanego, jak i w radiochirurgii. Radioterapia z modulacją intensywności dawki promieniowania (IMRT) jest szczególną formą radioterapii konformalnej 3D. Intensywność strumienia fotonów w polu lub polach terapeutycznych poddawana jest modulacji umożliwiającej uzyskanie niejednorodnego rozkładu dawki z doskonałym stopniem konformalności wokół obszaru napromienianego oraz ochronę struktur krytycznych. Podobny efekt można uzyskać podczas leczenia protonami, dobierając odpowiednio głębokość piku Bragga, punktu, w którym cząstki deponują maksymalną ilość swojej energii.

Podstawowym wskazaniem do radioterapii konformalnej jest ochrona sąsiadujących tkanek zdrowych przed niepotrzebnym napromienianiem. Zastosowanie IMRT w leczeniu guzów OUN ma swoje uzasadnienie teoretyczne.<sup>18</sup> Poprawa rozkładu dawki może zmniejszyć wielkość dawki pochłoniętej przez struktury krytyczne w obrębie mózgu, np. skrzyżowanie i nerwy wzrokowe, gałki oczne, pień mózgu, ucho wewnętrzne, pole najdalsze oraz inne, prawidłowe struktury mózgu, szczególnie korę wzrokową i płaty skroniowe.<sup>19</sup> Redukcja dawki na pole najdalsze może zmniejszyć częstość

TABELA 1. ZDEFINIOWANE NA PODSTAWIE BADANIA MR I ROZPOZNIANIA OBJĘTOŚCI NAPROMIENIANE WEDŁUG INTERNATIONAL

Rozpoznanie	Kliniczna objętość napromieniana (CTV)	Typowa dawka w CTV	Objętość guza (GTV)	Typowa dawka w GTV
Glejak I stopnia wg WHO	n/a	n/a	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 1,0 cm	45,0-50,4 Gy
Glejak II stopnia wg WHO	Wzmacniający się guz (T1 + C), obrzęk (T2/FLAIR) z marginesem 2,0 cm	45 Gy	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 2,0 cm	50,4-54,0 Gy
Glejak III stopnia wg WHO	Wzmacniający się guz (T1 + C), obrzęk (T2/FLAIR) z marginesem 2,0 cm	45,0-50,4 Gy	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 2,0 cm	59,4 Gy
Glejak IV stopnia wg WHO	Wzmacniający się guz (T1 + C), obrzęk (T2/FLAIR) z marginesem 2,0 cm	45,0-50,4 Gy	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 2,0 cm	59,4-64,8 Gy
Oponiak, łagodny/atypowy	n/a	n/a	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 1,0 cm	52,2-64,8 Gy
Oponiak, złośliwy	Wzmacniający się guz (T1 + C), obrzęk (T2/FLAIR) z marginesem 2,0 cm	45,0-50,4 Gy	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 2,0 cm	55,8-59,4 Gy
Guczolak przysadki	n/a	n/a	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 0,7-1,0 cm	45,0-50,4 Gy (niewydzielające) 45,0-54,0 Gy (wydzielające)
Wyściółczak	Wzmacniający się guz (T1 + C) obrzęk (T2/FLAIR) z marginesem 2,0 cm	45,0 Gy	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 2,0 cm	50,4-55,8 Gy
Struniak, chrzęstniakomięsak	Wzmacniający się guz (T1 + C), łoża pooperacyjna z marginesem 2,0 cm	50,4 Gy	Wzmacniający się guz (T1 + C) z marginesem 2,0 cm	59,4-70,2 Gy
Nerwiak zwojowokomórkowy ośrodkowy	n/a	n/a	Zmiany w FLAIR z marginesem 1,0 cm	50,4-55,8 Gy
Przerzuty do mózgu	Cały mózg	30,0-37,5 Gy (adjuwantowo) 40,0-50,4 Gy	n/a	n/a
Naciek białaczkowy mózgu	Cały mózg	24,0-30,0 Gy we frakcjach po 1,8-3,0-Gy	n/a	n/a

Liczby w indeksie oznaczają lata.

CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy, CTV – kliniczna objętość napromieniana, DFS – przeżycie wolne od choroby, FLAIR – sekwencja tłumienia wolnego płynu,

nudności wywołanych leczeniem.<sup>19</sup> Jeśli konwencjonalne planowanie leczenia promieniami wiązało się z nieakceptowalnym napromienianiem struktur krytycznych (dawka całkowita, dawka frakcyjna lub obie), należy rozważyć zastosowanie IMRT. Ta decyzja musi uwzględnić precyzyjną ocenę przewidywanego czasu przeżycia, ponieważ objawy późnej toksyczności leczenia promieniami nie manifestują się zwykle przed upływem sześciu miesięcy od zakończenia leczenia.<sup>20,21</sup> U większości chorych z pierwotnymi guzami OUN dochodzi do nawrotów miejscowych, dlatego zastosowanie IMRT umożliwia podanie większej dawki. Przykładem może być technika jednoczesnego podwyższenia dawki w leczeniu glejaków IV stopnia według WHO.<sup>22,23</sup> Podczas leczenia techniką IMRT dochodzi do teoretycznie mniejszej ekspozycji tkanek zdrowych na niskie dawki promieniowania jonizującego, ale późne następstwa takiego leczenia jeszcze nie są

znane. Trwają badania zmierzające do stworzenia modelu odpowiedzi biologicznej.<sup>24</sup>

Najnowszym rozwiązaniem technologicznym jest Image Guided Radiation Therapy (IGRT). Leczenie guzów wewnątrzczaszkowych opiera się na technice wprowadzenia trójwymiarowych danych z obrazowania TK lub MR do wspomaganych komputerowo systemów planowania leczenia, a następnie symulacji leczenia przed rozpoczęciem rzeczywistego napromieniania. Prawdziwa technika IGRT zbiera oddzielny zestaw danych wolumetrycznych w czasie napromieniania, najlepiej przez samo urządzenie do napromieniania, aby sprawdzić, czy obszar napromieniany jest ustawiony właściwie w odniesieniu do wiązek promieniowania.<sup>25</sup> (Niektóre urządzenia pozwalają tylko na uzyskanie ortogonalnych obrazów 2D, co utrudnia wykonanie korekcji pozycjonowania). Taki zestaw danych jest przydatny, gdy mamy do czynienia

## COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS ORAZ ZAKRESY DAWEK (W GY)

Dawka na oś (w przypadku wskazań)	MS	DFS <sub>5</sub>	OS <sub>1</sub>	OS <sub>5</sub>	LC <sub>5</sub>	Źródło
n/a	–	95%	–	95%	–	[1]
n/a	–	37-50%	–	58-73%	–	[62-64]
Naciek opon w MR: 30,0-39,6 Gy, masywny naciek: 55,8-59,4 Gy	17,5-58,6 miesięcy	–	–	38%	–	[2,3,60]
Naciek opon w MR: 30,0-39,6 Gy, masywny naciek: 55,8-59,4 Gy	17,5-17,1 miesięcy	–	28-70%	0-14%	–	[21]
n/a	–	48-89%	–	58-85%	–	[90,101,103]
n/a	1,5 lat	–	–	–	–	[4]
n/a	–	–	–	–	90-95% (33-95% kontroli biochemicznej)	[115]
Ujemny CSF: 30,0 Gy, dodatni CSF: 36,0 Gy, masywne zajęcie opon w MR: 39,6 Gy, masywny guz: 54,0 Gy	–	–	67-100%	–	95-100%	[5]
n/a	–	36-72%	–	75-80%	40-75%	[5]
n/a	–	–	–	98%	98%	[6,7]
n/a	3,8-7,1 miesięcy	–	12-32%	–	–	[8,20]
18,0 Gy	9 miesięcy	–	–	–	–	[9]

GTV – objętość guza, LC – kontrola miejscowa, MS – mediana czasu przeżycia, n/a – nie dotyczy, OS – przeżycie całkowite, + C – z kontrastem.

nia z ruchomymi obszarami napromieniania. Rzadko zdarza się to podczas radioterapii zmian wewnątrzczaszkowych.

W praktyce używa się wielu określeń, np. stereotaktyczna IMRT frakcjonowana lub radiochirurgia kierowana obrazem, których nie należy mylić z handlowymi określeniami różnych rozwiązań technologicznych wykorzystywanych do uzyskania tego samego efektu. Autorzy przedstawiają krótki przegląd najczęściej wykorzystywanych w leczeniu guzów mózgu rozwiązań technologicznych. W tradycyjnej konfiguracji Leksell gamma knife (Elekta, Sztokholm, Szwecja) posiada 201 stacjonarnych źródeł kobaltu tworzących pojedynczy, zogniskowany, elipsoidalny obszar napromieniania z odtwarzalnością rzędu 0,1 mm. Najnowsze rozwiązania (Perfixion) wykorzystują mniejszą liczbę źródeł, co zapewnia wyższy stopień konformalności. Zmodyfikowane przyspieszacze liniowe, często opisywane jako „liniowa radiochirurgia”,

umożliwiają uzyskanie podobnej precyzji oraz rozkładu dawki. Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, Kalifornia) to mały, zamocowany na ramieniu robota przyspieszacz liniowy, który dzięki możliwości ustawienia go pod różnymi kątami pozwala na zogniskowanie pojedynczej wiązki fotonów o ustalonym kształcie na guzie. System zawiera ortogonalne obrazowanie 2D IGRT.<sup>26</sup> Synergy i Axesse (Elekta, Sztokholm, Szwecja) są kolejnymi przykładami standardowego przyspieszacza liniowego zamocowanego na obracającym się kole, co w połączeniu z ruchomym stołem umożliwia realizację radioterapii odpowiednio ukształtowaną i płynnie modulowaną wiązką promieniowania. System wykorzystuje TK do 3D IGRT.<sup>25</sup> Trilogy (Varian, Palo Alto, Kalifornia) jest standardowym przyspieszaczem liniowym obracającym się wokół nieruchomej osi, który w połączeniu z ruchomym stołem terapeutycznym pozwala na uzyskanie odpowiednio ukształtowanej wiązki

i płynnie modulowanej wiązki fotonów. System wykorzystuje ortogonalne obrazowanie w 2D IGRT oraz kilowoltową stożkową TK do 3D IGRT. Podobnym do Trilogi urządzeniem jest Novalis (BrainLAB, Feldkirchen, Niemcy). Spiralna tomoterapia zawiera zamocowany w głowicy w kształcie pierścienia przyspieszacz liniowy generujący fotony o energii 6 MeV, który obracając się wokół przesuwanego w sposób ciągły przez pierścień chorego, generuje spiralną wiązkę promieniowania o odpowiedniej grubości (TomoTherapy, Inc., Madison, Wisconsin).<sup>27</sup> Realizację IGRT umożliwiają detektory TK umieszczone w głowicy naprzeciwko przyspieszacza liniowego. Urządzenia generujące promieniowanie protonowe o bardzo dużych głowicach (Optivus Technology, Inc., San Bernardino, Kalifornia i Ion Beam Applications, Louvain-la-Neuve, Belgia) wytwarzają pojedynczą wiązkę promieniowania oraz posiadają ruchomy stół terapeutyczny, realizując napromienianie zogniskowaną, kierowaną z różnych kątów wiązką protonów.

#### OKREŚLENIE OBJĘTOŚCI, PLANOWANIE LECZENIA PROMIENIAMI ORAZ USTALENIE DAWKI

Większość komercyjnych systemów planowania leczenia przeprowadza kalkulację dawki na podstawie danych uzyskanych w trakcie badania TK. Połączenie danych uzyskanych w trakcie badania MR z wykonanym do planowania leczenia promieniami badaniem TK ma istotne znaczenie dla dokładnego określenia guza i zlokalizowanych w jego sąsiedztwie struktur krytycznych. Do zdefiniowania objętości guza i struktur krytycznych należy wykorzystać wszystkie informacje diagnostyczne, a szczególnie obrazy MR (w tym obrazy T2 zależne i w sekwencji FLAIR) oraz TK, a także inne dane kliniczne i uzyskane dzięki zabiegowi chirurgicznemu. Dodatkowych, przydatnych w planowaniu leczenia promieniami danych mogą dostarczać również badania czynnościowe i metaboliczne.<sup>28-31</sup> Przedstawiające przepływ krwi w mózgu czynnościowe obrazowanie MR może ujawnić obecność nieprawidłowo funkcjonujących obszarów mózgu.<sup>32</sup> Podobnych informacji czynnościowych dostarcza magnetoencefalografia (MEG).<sup>33</sup> Czułym i swoistym narzędziem różnicowania guza od tkanek zdrowych może się okazać wielowokselowa spektroskopia 3D (MRS) oraz indeks lub stosunek cholina do N-acetyloasparaginazy (CNI).<sup>34</sup> Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z [<sup>11</sup>C]-metioniną może pomóc w bardziej precyzyjnym zdefiniowaniu zasięgu guza u chorych na glejaka o niskim stopniu złośliwości.<sup>35</sup>

Definicje poszczególnych objętości napromienianych znajdują się w 50 i 62 Raporcie ICRU.<sup>36,37</sup> Objętość guza (GTV) oznacza widoczny makroskopowo guz (np. obszar wzmocnienia w obrazach T1 zależnych w badaniu MR).<sup>36,37</sup> Kliniczny obszar napromieniania (CTV) oznacza obszar mikroskopowego zasięgu guza (np. obszar widoczny w obrazach T2 zależnych MR), który często jest lepiej widoczny w sekwencji FLAIR.<sup>36</sup> Wyznaczanie planowanej objętości napromieniania podczas przygotowywania radioterapii guzów OUN uwzględnia margines dozymetryczny, różnice fizjologiczne, np. (potencjalne) zmiany lokalizacji guza w zależności od obrzęku mózgu,

który może wystąpić w trakcie leczenia, oraz dokładność i powtarzalność ułożenia chorego. Struktury krytyczne to prawidłowe obszary anatomiczne o większej wrażliwości na promieniowanie jonizujące, które znajdują się w sąsiedztwie CTV i mogą istotnie wpływać na wielkość zaplanowanej dawki oraz technikę radioterapii. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia późnych powikłań popromiennych dzięki nieprzekraczaniu dawek tolerowanych dla poszczególnych struktur krytycznych ma szczególne znaczenie w przypadku, gdy spodziewany czas przeżycia po leczeniu przekracza 6 miesięcy.

## Leczenie

### GLEJAK WIELOPOSTACIOWY

Spośród wszystkich metod terapeutycznych największy wpływ na przeżycie chorych z GBM ma radioterapia, następnie chemioterapia oparta na temozolomidzie i wreszcie leczenie operacyjne.<sup>38-41</sup> Jedno duże badanie retrospektywne, jedno prospektywne badanie kliniczne oraz analiza RPA (recursive partitioning analysis) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) wykazały, że rozległe resekcje są czynnikiem predykcyjnym dłuższej mediany przeżycia.<sup>21,41,42</sup> Jednak w momencie rozpoznania mniej niż połowa chorych może mieć przeprowadzony zabieg operacyjny z zamiarem całkowitego usunięcia (GTR) GBM.<sup>43</sup>

Mediana przeżycia u chorych z nowo rozpoznany GBM po leczeniu napromienianiem (z chemioterapią opartą na BCNU) wynosi od 7,1 do 17,5 miesiąca.<sup>21</sup> Czas przeżycia może wydłużać umiarkowana eskalacja dawki.<sup>44-47</sup> European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) opublikowała wyniki badania III fazy, w którym uzyskano istotną poprawę przeżycia chorych otrzymujących dodatkowo temozolomid w czasie radioterapii i następnie jako leczenie uzupełniające.<sup>40</sup> Odsetek przeżyć 2-letnich w grupie leczonej w sposób skojarzony i wyłącznie radioterapią wynosił odpowiednio 26,5 i 10,4%.<sup>48</sup>

W większości systemów biologicznych radioterapia wykazuje właściwości stochastyczne. Podczas generowania krzywych przeżycia komórkowego w funkcji dawki dla linii komórkowych wyraźnie widać, że odpowiedź jest zależna od dawki (z początkowym ramieniem, a następnie spadkiem). Krzywe przeżycia komórkowego najlepiej opisuje funkcja liniowo-kwadratowa. Te kliniczne krzywe dawka-odpowiedź mają kształt esowaty, gdzie małym dawkom odpowiada względnie płaska krzywa odpowiedzi, natomiast po przekroczeniu pewnej dawki progowej jej nachylenie gwałtownie rośnie i dla dużych dawek ponownie się spłaszcza. Tradycyjne badania kliniczne z udziałem chorych na złośliwe glejaki mózgu, np. glejaka wielopostaciowego, oceniały skuteczność dawek konwencjonalnych w zakresie od 0 do 60 Gy, radioterapii hiperfrakcjonowanej do 80 Gy i brachyterapii do dawki 100-120 Gy. Mimo że zależność dawka-odpowiedź nie była oceniana w badaniach prospektywnych dla tak dużego zakresu dawek, analiza danych z różnych badań klinicz-

nych i podsumowań doświadczeń różnych ośrodków (tab. 2) sugeruje niewielką zależność dawka-odpowiedź. Choć porównanie zaniechania radioterapii i napromieniania dużymi dawkami wykazało wydłużenie czasu przeżycia, to w badaniach klinicznych mających na celu identyfikację różnic w czasie przeżycia pomiędzy umiarkowanie różniącymi się schematami (np. 60-80 Gy) nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Eskałacja dawki promieniowania może być modelowana biologicznie. Do obliczenia dawki efektywnej biologicznie (BED) dla różnych schematów leczenia można wykorzystać model biologiczny uwzględniający naprawę uszkodzeń oraz wielkość dawki.<sup>49-51</sup> Model ten jest przydatny podczas porównywania różnych schematów leczenia promieniami. Standardowy schemat napromieniania chorych na GBM zakłada podanie dawki 60 Gy w 30 frakcjach, pięć razy w tygodniu. Brachyterapia umożliwia podanie 60 Gy w sposób ciągły w ciągu pięciu dni, a radiochirurgia – 20 Gy w trakcie jednego, trwającego około 20 minut seansu leczenia. Można obliczyć BED dla niekonwencjonalnych schematów leczenia, a następnie oszacować efekt, jaki uzyskaliby się napromienianiem frakcjami po 2 Gy. Podobne modelowanie można przeprowadzić dla uszkodzeń zdrowej tkanki mózgu. Badacze z Uniwersytetu Cambridge<sup>52</sup> wykorzystali dane z badań klinicznych do opracowania modelu matematycznego, wykorzystując koncepcje radiobiologiczne i patologiczne. Uzyskane wyniki sugerują, że okno terapeutyczne jest stosunkowo wąskie, ponieważ martwica mózgu występuje dla dawek, które dają odpowiedzi na leczenie znacznie poniżej oczekiwanych. Badania retrospektywne wykazały, że w 90% przypadków do nawrotu dochodzi w odległości do 2 cm od wzmacniającego się po kontraście guza i rzadko obserwuje się wznowy wieloogniskowe,<sup>45,53,54</sup> dlatego poprawa wyleczeń miejscowych może wydłużyć przeżycie chorych.

W badaniach III fazy oceniano różne strategie eskałacji dawki, przede wszystkim za pomocą radiochirurgii stereotaktycznej (SRS) i brachyterapii,<sup>46,47</sup> jednak żadna z nich nie przyniosła istotnej poprawy przeżyć lub wyleczeń miejscowych. Badanie I fazy RTOG 0023 z przyspieszonym napromienianiem (konformalny boost stereotaktyczny w GBM raz w tygodniu) nie wykazało poprawy przeżyć całkowitych, jednak dzięki GTR obserwowano trend w kierunku poprawy mediany przeżycia (17 vs 12 miesięcy), co sugeruje, że tego typu strategię mogą przynieść korzyść w wyselekcjonowanej grupie chorych. Wydaje się, że ryzyko niepowodzenia miejscowego można zmniejszyć dzięki eskałacji dawki na mikroskopowe zmiany resztkowe po GTR. Jedną z opcji zakłada przeprowadzenie brachyterapii GliaSite, która umożliwia zwiększenie dawki na obszar mikroskopowej nieradykalności po maksymalnie radykalnym zabiegu operacyjnym.<sup>55,56</sup> W tym celu do łoża zakłada się cewnik z balonikiem (4-35 ml), co stabilizuje położenie źródła, umożliwia precyzyjne zdefiniowanie dawki i zapewnia odtwarzalność. Rozpoczęte ostatnio badania kliniczne ma określić maksymalną dawkę tolerancji dla brachyterapii GliaSite i napromieniania z pól zewnętrznych u chorych z nowo rozpoznany GBM.<sup>57</sup> Osiem-

TABELA 2. WYNIKI LECZENIA GLEJAKA WIELOPOSTACIOWEGO W ZALEŻNOŚCI OD DAWKI

Dawka (Gy)	MS (tygodnie)	25% przeżycie	p
0	18	N/A	N/A
<45	14	N/A	ns
50	28	52	<0,001
55	36	57	<0,001
60	42	68	<0,001

Mediana czasu przeżycia wzrasta z 14 tygodni dla dawki poniżej 45 Gy do 42 tygodni dla 60 Gy. Niepowodzenie leczenia GBM prowadzi w krótkim czasie do śmierci chorego, dlatego poprawa przeżyć po podaniu wyższej dawki sugeruje lepszą kontrolę guza.

MS – mediana czasu przeżycia, N/A – nie dotyczy, ns – nieistotne, 25% przeżycie – przeżycie 25 percentyla.

dziesiąt procent chorych uczestniczących w tym badaniu zakwalifikowano do IV klasy RPA. Mediana przeżycia chorych, u których uzyskano całkowitą regresję, była dwukrotnie dłuższa (20,2 miesiąca) niż w grupie z guzem resztkowym (9,1 miesiąca) i różnica ta była prawie istotna statystycznie ( $p=0,0584$ ).

Zastosowanie czynników modyfikujących efekt promieniowania jonizującego w komórkach hipoksycznych guza nie przyniosło spodziewanej poprawy wyników leczenia. W badaniach II-III fazy oceniano skuteczność wielu związków, np. hydroksymocznika, halogenków pirymidyn (uczulających komórki w fazie S), tirapazaminy (związku cytotoksycznego wykazującego istotnie większą toksyczność wobec komórek hipoksycznych), tetrafluorku węgla (nośnika tlenu zwiększającego wrażliwość komórek hipoksycznych), mizonidazolu (uczulacza komórek hipoksycznych), kompleksu teksafiryny i gadolinu (modulatora reakcji redoks), karbogenu i nikotynamidu (zmniejszenie hipoksji poprzez modulację napięcia naczyń krwionośnych), RSR-13 (uczulacz komórek hipoksycznych), nie dostarczając przekonujących dowodów ich zalet.

Badanie EORTC wykazało istotną korzyść z zastosowania temozolomidu i analiza post hoc sugeruje, że największą korzyść z takiego leczenia mogą odnieść chorzy, u których obecny jest promotor metylacji genu MGMT uczestniczący w naprawie uszkodzeń wywołanych przez temozolomid.<sup>40</sup> Autorzy jednego z najnowszych badań wykazali, że temozolomid rzeczywiście zwiększa odpowiedź linii komórkowych glejaka złośliwego bez ekspresji MGMT na leczenie promieniami. Jednoczesna radiochemioterapia i podanie temozolomidu u chorych bez mutacji MGMT wiąże się ze zmniejszoną naprawą uszkodzeń podwójnych nici DNA. Zastosowanie inhibitora MGMT (O6-benzyloguanidyny) zwiększa aktywność przeciwnowotworową temozolomidu w komórkach wykazujących ekspresję MGMT, co zachęca do dalszych badań uwzględniających status MGMT.<sup>58</sup>

Aktualne zalecenia dotyczące leczenia chorych na GBM zakładają napromienianie ulegającego wzmocnieniu kontrastowemu guza z odpowiednim marginesem do dawki 60 Gy we

TABELA 3. WYNIKI LECZENIA NOWO ZDIAGNOZOWANYCH GLEJAKÓW WIELOPOSTACIOWYCH

Klasa RPA <sup>a</sup>	Leczenie	Mediana czasu przeżycia (miesiące)	Przeżycie roczne (%)	Przeżycie 2-letnie (%)	Przeżycie 3-letnie (%)	Przeżycie 5-letnie (%)	Źródło
RPA III	RT	15,0	–	20,0	–	–	[48]
	RT + BCNU	17,1	70,0	30,0	20,0	14,0	[21,38]
	RT + temozolomid	21,4	–	43,4	–	–	[48]
RPA IV	RT	13,0	–	–	11,0	–	[48]
	RT + BCNU	11,2	46,0	17,0	7,0	4,0	[21,38]
	RT + temozolomid	16,3	–	27,9	–	–	[48]
RPA V/VI	RT	9,0	–	6,0	–	–	[48]
	RT + BCNU	7,5	28,0	5,0	1,0	0,0	[21,38]
	RT + temozolomid	10,3	–	16,5	–	–	[48]

RT – radioterapia.

<sup>a</sup>Klasa III – wiek poniżej 50 lat i stopień sprawności według Karnofskiego (KPS) 90-100%, klasa IV – wiek poniżej 50 lat i KPS poniżej 90% lub wiek powyżej 50 lat, stan po zabiegu operacyjnym i dobry stan neurologiczny, klasa V – wiek 50 lat lub więcej i KPS 70-100%, zabieg operacyjny lub stan neurologiczny, które uniemożliwiają podjęcie pracy, lub tylko biopsja, a następnie radioterapia do dawki co najmniej 54,4 Gy RT, klasa VI – wiek powyżej 50 lat i nieprawidłowy stan psychiczny i KPS poniżej 70%, lub wiek 50 lat lub więcej, KPS 70-100%, stan po biopsji, radioterapia do dawki niższej niż 54,4 Gy.

frakcjach po 1,8-2,0 Gy, skojarzonego (w oparciu o wyniki badania EORTC) z jednoczesną chemioterapią opartą na temozolomidzie (tab. 3).

#### GLEJAKI ANAPLASTYCZNE

Glejak anaplastyczny stanowią około 25% wszystkich glejaków o wysokiej złośliwości u dorosłych. Występują najczęściej u dorosłych w młodym i średnim wieku. Należą do nich anaplastyczne gwiaździki (AA), anaplastyczne skąpodrzewiaki oraz mieszane anaplastyczne skąpodrzewiakogwiaździki odpowiadające III stopniowi WHO. Mediana przeżycia u chorych z AA wynosi około trzech lat od rozpoznania. W przypadku skąpodrzewiaka anaplastycznego rokowanie jest lepsze, szczególnie w przypadku guzów z utratą heterozygotyczności 1p i 19q, w którym mediana przeżycia sięga około 7 lat. Rokowanie u chorych z guzami mieszanymi (anaplastyczny skąpodrzewiakogwiaździk) waha się w zależności od dominującego typu histologicznego komórek.

Integralną częścią standardowego leczenia jest radioterapia. Dane I stopnia nie przekonują, że dodanie chemioterapii lub związków promienioczułujących wydłuża przeżycie chorych na AA. W ostatnim czasie przeprowadzono dwa badania kliniczne III fazy, RTOG 94-02<sup>59,60</sup> i EORTC 26951,<sup>61</sup> w których wykazano, że wczesne dodanie prokarbazyny, CCNU i winkrystyny (PCV) nie poprawia wyników leczenia w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie radioterapii. W badaniu RTOG 9404 chorych na AA poddawano konwencjonalnej radioterapii w połączeniu z bromodeoksyurydyną (BUDR) lub bez, a następnie zastosowano terapię adjuwantową z użyciem PCV.<sup>59,60</sup> Badanie zakończono przed włączeniem założonej liczby chorych, ponieważ analiza etapowa nie wykazała poprawy przeżycia w ramieniu z bromodeoksyurydyną (BUDR). W obu badaniach chorych napromieniano do dawki 59,4 Gy w 33 frakcjach po 1,8 Gy. Temozolomid wykazał aktywność w przypadku nawrotu AA, jednak brakuje

dowodów I stopnia, że poprawia on wyniki u chorych z nowo rozpoznany AA. Badanie III fazy RTOG 9813, w którym porównywano temozolomid z BCNU, zostało przerwane z powodu niedostatecznej rekrutacji chorych. Obecnie obowiązujący standard postępowania w przypadku rozpoznania glejaka wielopostaciowego obejmuje maksymalnie doszczętny zabieg operacyjny i napromienianie pooperacyjne do dawki 59,4 Gy w 33 frakcjach. Zastosowanie chemioterapii, mimo że bardzo powszechne, opiera się na dowodach niższego stopnia.

#### GLEJAKI O NISKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI

Dowody I stopnia wyraźnie wskazują na korzyść z leczenia promieniami w opóźnianiu progresji po leczeniu operacyjnym glejaków o niskim stopniu dojrzałości, jednak w żadnym z badań III fazy nie wykazano, że radioterapia wydłuża przeżycie całkowite. Obecnie trwa debata czy należy odraczać radioterapię do progresji choroby czy przeprowadzać ją bezpośrednio po postawieniu rozpoznania. W 1986 roku rozpoczęto prospektywne, wieloośrodkowe badanie EORTC 22845 porównujące bezpośrednie leczenie promieniami z obserwacją. Do badania włączono 311 chorych po leczeniu operacyjnym,<sup>62</sup> nie uzyskując różnic w przeżyciu pomiędzy dwoma ramionami badania (przeżycie 5-letnie: 63% w grupie z napromienianiem i 66% u chorych poddanych obserwacji). Czas do progresji w ramieniu z bezpośrednią radioterapią wynosił 4,8 roku i 3,4 roku w grupie, którą poddano jedynie obserwacji ( $p=0,02$ ), a 5-letnie przeżycie wolne od progresji wynosiło odpowiednio 44 i 37% ( $p=0,02$ ). Na podstawie powyższych danych można wyciągnąć wniosek, że napromienianie bezpośrednio po leczeniu operacyjnym nie ma przewagi nad obserwacją, dlatego radioterapię należy odroczyć do chwili rozpoznania progresji choroby nowotworowej.

Celem dwóch prospektywnych, randomizowanych badań III fazy było określenie optymalnej dawki radioterapii.

TABELA 4. ZALEŻNOŚĆ DAWKA-ODPOWIEDŹ NA RADIOTERAPIĘ DLA GLEJAKÓW O NISKIEJ ZŁOŚLIWOŚCI I NIEKORZYSTNYCH CZYNNIKACH ROKOWNICZYCH W BADANIACH RANDOMIZOWANYCH

Leczenie	OS <sub>2</sub>	OS <sub>5</sub>	MOST (lata)	PFS <sub>2</sub>	PFS <sub>5</sub>	MPFST	Badanie
Obserwacja	–	–	–	–	–	3,4	EORTC 22845
Obserwacja (F)	99%	94%	n/a	82%	50%	n/a	RTOG 9802
4500	–	58%	6,0	–	47%	5,0	EORTC 22844
5040	–	72%	9,8	–	n/a	5,5	Intergroup
5400	–	68%	7,2	–	55%	5,3	EORTC 22845
5400 (UF)	87%	61%	NR	73%	39%	4,0	RTOG 9802
5400 + PCV (UF)	86%	70%	6,0	72%	61%	6,0	RTOG 9802
5940	–	59%	~7,0	–	50%	5,0	EORTC 22844
6480	–	64%	~8,4	–	n/a	5,5	Intergroup

Wolne pola oznaczają brak danych. F – korzystny, MOST – mediana czasu przeżycia całkowitego, MPFST – mediana czasu przeżycia wolnego od progresji, n/a – niedostępne, OS<sub>x</sub> – przeżycie całkowite po x latach, PFS<sub>x</sub> – przeżycie wolne od progresji po x latach, UF – niekorzystne (wyjaśnienie w tekście).

W badaniu EORTC 22844,<sup>63</sup> porównującym zastosowanie małych i dużych dawek radioterapii chorych napromieniano do dawki łącznej 4500 cGy w 25 frakcjach lub 5940 cGy w 33 frakcjach. Mediana czasu obserwacji przekraczała 6 lat. Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych wynosił 58% w grupie napromienianej mniejszą dawką i 59% w przypadku dawki większej, a przeżycie wolne od progresji wynosiło odpowiednio 47 i 50%. Obie wartości okazały się nieistotne statystycznie. W drugim badaniu III fazy uczestniczyło 211 chorych, których napromieniano do dawki 50,4 Gy i 64,8 Gy.<sup>64</sup> Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,5 roku. Przeżycie 5-letnie nie różniło się w obu ramionach badania i wynosiło odpowiednio 72% w grupie, w której stosowano małą dawkę i 64% w przypadku dawki większej. Mediana przeżycia dla całej kohorty wynosiła 9,25 roku. Dane dotyczące umiejscowienia wznowy względem pól napromienianych były dostępne dla 65 ze 114 chorych z progresją choroby nowotworowej. W 92% przypadków rozpoznano nawrót w polu napromienianym – u 3% do 2 cm od granicy pola, a u 5% w większej odległości.

W randomizowanym badaniu RTOG 9802 chorych ze zidentyfikowanymi wcześniej<sup>64,65</sup> niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (wiek powyżej 40 roku życia i subtotalna resekcja guza lub biopsja) poddano standardowej radioterapii (54 Gy w 30 frakcjach) w połączeniu z sześcioma cyklami chemioterapii według programu PCV w standardowych dawkach lub bez.<sup>66</sup> Chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi (wiek poniżej 40 lat i GTR) poddawano obserwacji. W grupie z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nie zanotowano istotnych różnic w czasie przeżycia całkowitego. Odsetek przeżyć wolnych od progresji po 2 i 5 latach obserwacji wynosił odpowiednio 73 i 39% w grupie z radioterapią oraz 72 i 61% w ramieniu z radioterapią i PCV ( $p=0,38$ ). W grupie z korzystnymi czynnikami rokowniczymi przeżycie całkowite po 2 i 5 latach wynosiło odpowiednio 99 i 94%, a przeżycie wolne od progresji odpowiednio 82 i 50%. Wyniki wszystkich opublikowanych badań III fazy podsumowano w tabeli 4.

#### JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA GLEJAKI O NISKIEJ ZŁOŚLIWOŚCI

Względnie długi czas przeżycia chorych na glejaki o niskiej złośliwości oraz wyniki badań retrospektywnych sugerujące pogorszenie sprawności w zakresie funkcji poznawczych po leczeniu napromienianiem spowodowały, że do badań EORTC i Intergroup dołączono analizy jakości życia.<sup>67-70</sup> Niestety, w badaniu EORTC liczba chorych, którzy wypełnili przynajmniej jedną ankietę, nie przekraczała 50%, stąd uzyskane dane uniemożliwiały porównanie stanu przed leczeniem napromienianiem i po nim. Ocena chorych napromienianych mniejszą i większą dawką przeprowadzono dwukrotnie: (1) w ciągu 0-6 miesięcy i (2) 7-15 miesięcy od zakończenia radioterapii. W pierwszym okresie po leczeniu u chorych napromienianych do wyższej dawki obserwowano większe pogorszenie funkcjonowania i nasilenie objawów niż u pacjentów napromienianych mniejszymi dawkami. Natomiast w okresie 7-15 miesięcy obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść napromieniania niższą dawką w zakresie aktywności oraz stanu emocjonalnego. Przedstawione badanie jakości życia nie wykazało większych różnic pomiędzy grupami chorych napromienianych wysoką lub niską dawką bądź wczesną i odroczonej radioterapią.

W badaniu Intergroup funkcje poznawcze oceniano za pomocą Mini Mental State Examination (MMSE).<sup>68,70,71</sup> Wartości MMSE od 27 do 30 uznano na prawidłowe, a zawarte w przedziale od 0 do 26 jako nieprawidłowe. Przyjęto, że zmiana wartości wyjściowej o trzy lub więcej punktów ma znaczenie kliniczne. Testy MMSE przeprowadzono przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie wszystkich zaplanowanych wizyt kontrolnych. Istotne pogorszenie wyniku testu u chorych bez progresji choroby nowotworowej po 1, 2 i 5 latach obserwacji wystąpiło odpowiednio u 8, 5 i 5% badanych. U chorych z nieprawidłowym wynikiem testu MMSE na początku badania istniało podobne prawdopodobieństwo zarówno poprawy, jak i pogorszenia w kolejnych badaniach po radioterapii. Zmiany punktacji w teście MMSE nie zależały od dawki promieniowania, techniki leczenia, wieku, płci, wielkości guza lub występowania



TABELA 5. OPONIAKI: CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA, OBRAZ HISTOPATOLOGICZNY, LECZENIE I WYNIKI W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA ZŁOŚLIWOŚCI WG WHO

	Stopień I wg WHO/lagodny	Stopień II wg WHO/atypowy	Stopień III wg WHO/złośliwy
Częstość	81%	15%	12%
Martwica	–	Ogniskowa	Nasilona
Naciek mózgu	–	±	+
Przerzuty	–	–	+
Indeks mitotyczny	<4/10 HPF	4-10/10 HPF	≥20/10 HPF
Anaplazja	–	–	+
Atypia jądrowa	–	–	+
Zalecana dawka dla radioterapii frakcjonowanej (resekcja subtotalna lub leczenie radykalne)	≥5220 cGy w 29 fr.	5400-5940 cGy w 27-33 fr.	60 Gy w 30 fr.
Zalecana dawka dla radiochirurgii	12-18 Gy	16-24 Gy	18-24 Gy
5-letnia kontrola miejscowa po leczeniu wyłącznie operacyjnym	88%	59%	0-44%
5-letnia kontrola miejscowa po radioterapii lub radiochirurgii (resekcja subtotalna lub leczenie radykalne)	88-96%	33-68%	0%
5-letnie przeżycie zależne od choroby	88-94%	34-76%	0-5%
Mediana czasu przeżycia	n/a	10,6 lat	1,5 rok

„+” – obecny, „-” – nieobecny, fr. – frakcje, HPF – pole widzenia o dużym powiększeniu, n/a – niedostępne.

padaczki. Uzyskane wyniki sugerują, że chorzy z deficytami neurologicznymi przed leczeniem mogą odnieść korzyść z wczesnego wdrożenia leczenia promieniami.

#### GLEJAKI PASMA WZROKOWEGO

Glejaki pasma wzrokowego najczęściej rozpoznaje się przed 10 rokiem życia i stanowią one 1-5% wszystkich guzów mózgu u dzieci.<sup>72-74</sup> Obustronne zajęcie nerwów wzrokowych często współistnieje z nerwiakowłókniakowatością typu 1.<sup>75-78</sup> U prawie 90% chorych dochodzi do różnego stopnia zaburzeń widzenia.<sup>74</sup> Nowotwory te rzadko prowadzą do zgonu z powodu progresji miejscowej i odsetek przeżyć zależnych od choroby sięga 100%, dlatego wielodyscyplinarne postępowanie terapeutyczne ma na celu zminimalizowanie następstw leczenia. Doskonale wyniki leczenia miejscowego zapewnia radykalny zabieg operacyjny, jednak wiąże się on z utratą wzroku.<sup>79</sup> Odsetek 10-letnich przeżyć po radioterapii (typowo do dawki 45 Gy w 25 frakcjach po 1,8 Gy<sup>80,81</sup>) waha się od 40 do 93%, jednak towarzyszy jej znaczące ryzyko wystąpienia późnych odczynów popromiennych (szczególnie u dzieci młodszych),<sup>82-87</sup> m.in. zaburzeń rozwoju układu nerwowego, endokrynologicznych i nowotworów wtórnych. Chemioterapia może opóźnić progresję choroby nowotworowej.<sup>88</sup>

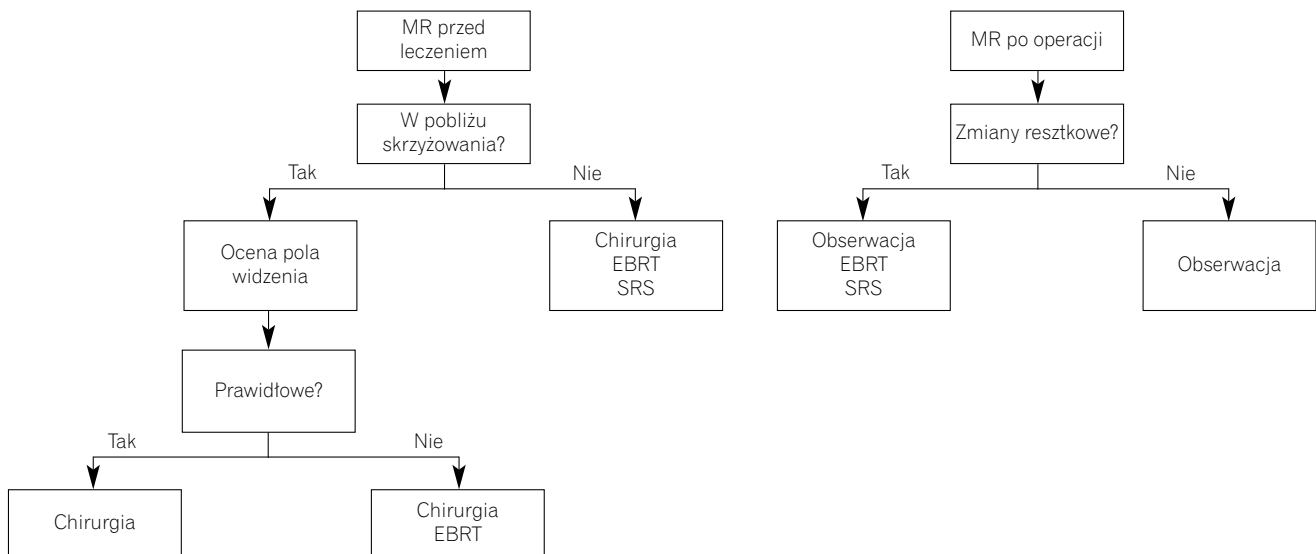
#### OPONIAKI

Do czynników predykcyjnych nawrotu oponiaka po GTR należą resekcja subtotalna, lokalizacja w osłonce nerwu wzrokowego, co najmniej cztery mitozy w polu widzenia, płęć męska, wiek poniżej 40 lat i mikroskopowe cechy nacieku mózgu.<sup>89,90</sup> Odsetek 5- i 10-letnich przeżyć wolnych od progresji wynosi

odpowiednio 88 i 75% u chorych po GTR, a u pozostałych odpowiednio 61 i 39%.<sup>90</sup> Odsetek nawrotów w ciągu 5 lat po resekcji oponiaka łagodnego, atypowego i naciekającego mózgu wynosi odpowiednio 12, 41 i 56%.<sup>91</sup> Istotne znaczenie dla podjęcia decyzji o leczeniu operacyjnym ma lokalizacja guza pierwotnego, ponieważ w niektórych umiejscowieniach bezpieczna GTR jest niemożliwa.<sup>90,92,93</sup> Oponiaki osłonek nerwów wzrokowych wymagają innego postępowania, ponieważ radykalny zabieg operacyjny nie jest możliwy u 2/3 chorych.<sup>94</sup> Obecnie większość badaczy zaleca w leczeniu radykalnym radioterapię frakcjonowaną.<sup>95,96</sup>

Radioterapia frakcjonowana uznawana jest przez wielu za standard postępowania po subtotalnej resekcji oponiaka, w leczeniu nawrotów, guzów nieoperacyjnych, oponiaków atypowych lub złośliwych (stopień II-III według WHO).<sup>94,97-104</sup> Niektórzy autorzy traktują radykalne leczenie promieniami jako alternatywę dla zabiegu operacyjnego. Uzyskanie kontroli guza w przypadku oponiaka łagodnego wymaga podania 5000-5300 cGy we frakcjonowaniu konwencjonalnym.<sup>101,103,104</sup> Większość badaczy zaleca większe dawki w przypadku oponiaków o wyższym stopniu złośliwości.<sup>102,104,105</sup> Stabilizacji lub zwiększenia pola widzenia oraz ostrości wzroku można oczekiwać u 95-100% chorych leczonych radykalnie.<sup>95,100,106,107</sup> Odsetki wyleczeń miejscowych nieoperacyjnych (lub po operacji nieradykalnej) oponiaków łagodnych poddanych radioterapii są zbliżone do uzyskanych u chorych leczonych wyłącznie chirurgicznie. Przegląd wyników leczenia miejscowego oraz przeżycia zależnego od choroby przedstawia tabela 5.

W przypadku dobrze odgraniczonych oponiaków I stopnia według klasyfikacji WHO wykorzystywano radiochirurgię

**RYCINA. Algorytm postępowania w guzach przysadki.**

Na diagramie nie przedstawiono leczenia farmakologicznego. SRS – radiochirurgia stereotaktyczna. (Dzięki uprzejmości Volkera W. Stieberta, MD, Winston-Salem, NC.)

gię.<sup>108</sup> Takie postępowanie nie jest stosowane w radykalnym leczeniu oponiaków II lub wyższego stopnia według WHO ze względu na wysokie ryzyko niepowodzeń poza objętością lezoną.<sup>109</sup> Częstość kontroli guza jest podobna w leczeniu za pomocą resekcji totalnej, resekcji subtotalnej z następowym pooperacyjnym napromienianiem lub radykalnej radioterapii.<sup>109,110</sup> Większość badaczy zaleca dawki 11-18 Gy na izodozę obejmującą objętość guza.<sup>108,110-114</sup>

**GUZY PRZYSADKI**

Leczenie guzów przysadki wymaga postępowania wielodyscyplinarnego,<sup>115</sup> którego celem jest określenie zasięgu guza, ocena stanu hormonalnego i wyrównanie zaburzeń endokrynologicznych oraz usunięcie lub zniszczenie guza bez wywołania niedoczynności przysadki bądź uszkodzenia sąsiadujących z nią struktur. W przypadku gruczolaków przysadki można uzyskać doskonale wyniki leczenia. Wybór opcji terapeutycznej zależy od wielkości guza oraz konieczności szybkiego złagodzenia objawów nadmiernego wydzielania hormonów. Stopień zaawansowania ustala się na podstawie badania MR, oznaczenia stężenia hormonów oraz oceny pola widzenia. Proponowany algorytm postępowania przedstawia rycina.

Zalecenia postępowania w tej grupie nowotworów nie opierają się na dowodach I stopnia. Odsetek odległych wyleczeń miejscowych po radykalnej resekcji gruczolaka łagodnego (bez leczenia adjuwantowego) wynosi 68%.<sup>116</sup> W przypadku dużych guzów, którym towarzyszy efekt masy, należy rozważyć uzupełniającą radioterapię lub radiochirurgię. W wybranych przypadkach skuteczną metodą terapeutyczną

może okazać się wyłączone napromienianie, jednak lepszy efekt można uzyskać dzięki dekompresji chirurgicznej i radioterapii pooperacyjnej (szczególnie w przypadku umiarkowanych deficytów pola widzenia). W przypadku dużych guzów inwazyjnych radykalny zabieg operacyjny jest zwykle niemożliwy, a próba leczenia radykalnego obarczona jest dużym ryzykiem powikłań i zgonu. U chorych ze znacznymi zaburzeniami widzenia należy rozważyć subtotalną resekcję guza.

Analizy retrospektywne potwierdziły skuteczność napromieniania z pól zewnętrznych lub SRS. Radykalne napromienianie jest potencjalnie skuteczną metodą leczenia guzów powodujących duży efekt masy, jednak w przypadku ucisku na skrzyżowanie nerwów wzrokowych preferuje się wcześniejszą dekompresję chirurgiczną. Napromienianie z pól zewnętrznych wykorzystuje się również w leczeniu nawrotów po pierwotnym leczeniu chirurgicznym.<sup>117</sup> Nadal brakuje pewnych dowodów skuteczności SRS. Celem radiochirurgii jest kontrola wzrostu guza oraz nadczynności przysadki. Nierzadko w leczeniu wykorzystuje się protony, cząstki alfa oraz wszczepianie źródeł promieniotwórczych (90 Y lub 198 Au). Podobnie jak w przypadku radiochirurgii metody te umożliwiają podanie dużych dawek na niewielką objętość w obrębie przysadki mózgowej, dlatego są one zarezerwowane do leczenia niewielkich guzów wewnątrzsiłowych.

Odsetek odpowiedzi na leczenie zależy od typu gruczolaka. W przypadku guzów niewydzielających najczęściej zaleca się podanie 45-50,4 Gy we frakcjonowaniu konwencjonalnym lub SRS w dawce 20-25 Gy, a odsetek kontroli guza sięga 95%.

TABELA 6. ZASADY RADIOTERAPII I RADIOCHIRURGII GUZÓW PRZYSADKI

	Teleradioterapia (1,8 Gy/frakcję)	Radiochirurgia (dawka na skrzyżowanie nerwów wzrokowych ≤ 9 Gy)	Miejscowa kontrola guza	Kontrola biochemiczna
Guzy niewydzielające	45,0-50,4 Gy	12,0-24,0 Gy na margines	95%	n/a
Guzy wydzielające	45,0-54,0 Gy	25,0-30,0 Gy na margines	90-95%	33-95%

n/a – nie dotyczy.

W leczeniu guzów czynnych hormonalnie stosuje się większe dawki, zwykle 50-54 Gy we frakcjonowaniu konwencjonalnym lub 25-30 Gy SRS, a odsetek odpowiedzi jest nieco mniejszy.<sup>118-137</sup> Podsumowanie zasad leczenia napromienianiem przedstawia tabela 6.

#### CZASZKOGARDŁAK

Ponieważ radykalny zabieg operacyjny wiąże się z dużym ryzykiem utraty wzroku oraz wystąpienia wymagających leczenia zastępczego zaburzeń hormonalnych, większość badaczy zaleca mniej radykalną operację (resekcję subtotalną lub biopsję) oraz radioterapię pooperacyjną. Powikłaniem nieradykalnego zabiegu operacyjnego i napromieniania również mogą być zaburzenia hormonalne, jednak mają one mniejsze nasilenie, a czas do ich wystąpienia jest dłuższy.<sup>138</sup> Częstość występowania zaburzeń widzenia u chorych poddanych nieradykalnemu zabiegowi operacyjnemu i radioterapii nie przekracza 10%, natomiast w przypadku zabiegu radykalnego sięga 20%.<sup>139</sup> Jeśli wyniki badań obrazowych umożliwiają (z dużym prawdopodobieństwem) postawienie rozpoznania i nie ma konieczności operacyjnego zmniejszenia masy guza, można rozważyć wyłączenie leczenia promieniami. Odsetek 10-letniej kontroli guza po frakcjonowanej radioterapii do dawki 52,2 Gy wynosi 84-100% w porównaniu z 42% po leczeniu wyłącznie chirurgicznym (wyniki badań nierandomizowanych).<sup>140,141</sup> Ponieważ napromienianie jest skuteczne także w leczeniu ratującym, odsetek przeżyć całkowitych jest w obu grupach zbliżony i sięga 85% po 10 latach obserwacji. Pojawia się coraz więcej dowodów skuteczności leczenia wyłącznie za pomocą radiochirurgii. Podanie 10-12 Gy pozwala uzyskać 91% przeżyć 10-letnich, jednak odsetek przeżyć wolnych od progresji wynosi jedynie 54%.<sup>142</sup>

## Powikłania radioterapii

W tabeli 1 przedstawiono sugerowane definicje objętości napromienianych według ICRU oraz najczęściej stosowane dawki w zależności od rozpoznania histopatologicznego. Późne odczyny popromienne zależą od lokalizacji oraz znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie struktur prawidłowych, które otrzymały znaczną dawkę. W zakresie powszechnie stosowanych w leczeniu guzów OUN dawek (45 Gy do 60 Gy) prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich, późnych powikłań popromiennych jest stosunkowo małe. Wysiłki radioterapeu-

tów powinny zmierzać do ograniczenia dawki podawanej na struktury krytyczne (skrzyżowanie nerwów wzrokowych do 54 Gy, nerwy wzrokowe do 60 Gy, gałki oczne i siatkówka do 50 Gy, pień mózgu do 54 Gy, przysadka do 50 Gy i rdzeń kręgowy do 50 Gy).<sup>23</sup>

Upośledzenie funkcji gruczołów łzowych i w konsekwencji wysychanie i uszkodzenie rogówki występuje zwykle po przekroczeniu dawki 35 Gy.<sup>143</sup> Ryzyko wystąpienia objawowej, popromiennej martwicy mózgu sięga 2,5% dla dawki 50,4 Gy i 5% dla 64,8 Gy.<sup>64</sup> Do uszkodzenia skrzyżowania oraz nerwów wzrokowych dochodzi rzadko, a ryzyko ściśle zależy od dawki i zwykle występuje dla dawki frakcyjnej 2 Gy i większej. Dla dawek frakcyjnych poniżej 2 Gy nie przekracza ono 0,3%, natomiast dla 2 Gy i większych sięga 4%. Nie ma ryzyka uszkodzenia wzroku w ciągu 10 lat po napromienianiu do dawki 45 Gy we frakcjach po 1,8 Gy, a w najnowszych publikacjach nie opisywano objawów uszkodzenia dla dawek mniejszych niż 55 Gy.<sup>144</sup> U dzieci już w przypadku dawek poniżej 18 Gy mogą wystąpić deficyty neurologiczne, a najnowsze wyniki badań sugerują, że już dawka 5 Gy może wpływać na funkcje odpowiedzialnych za neurogenezę komórek macierzystych w hipokampie, które uczestniczą w procesach zapamiętywania.<sup>145-147</sup>

Uszkodzenie wzroku w następstwie leczenia jedną frakcją (radiochirurgia) ściśle zależy od wielkości dawki na skrzyżowanie nerwów wzrokowych (nie powinna przekraczać 9-10 Gy).<sup>148,149</sup> Dla dawek 10-15 Gy ryzyko neuropatii wzrokowej wynosi 27%, a dla dawek powyżej 14 Gy – 78%, natomiast nie notowano tego typu powikłań dla dawek poniżej 10 Gy.<sup>148,150</sup> Przechodzące przez zatokę jamistą nerwy czaszkowe są względnie odporne na promieniowanie, ryzyko neuropatii po pojedynczych dawkach sięgających 40 Gy wynosi 13% (w tym 8% uszkodzeń trwałych).<sup>151</sup>

Wtórne nowotwory są rzadkimi, ale dobrze poznanymi późnymi powikłaniami leczenia promieniami. Najczęstszymi nowotworami wtórnymi są oponiaki.<sup>152</sup> Na podstawie przeglądu piśmiennictwa obejmującego dane z kilku ostatnich dekad oraz tysięcy pacjentolat obserwacji można przyjąć, że ryzyko wyindukowania drugiego nowotworu złośliwego wynosi 1,35% w ciągu 10 lat po napromienianiu oraz 1,9% w ciągu 20 lat, a kalkulowane ryzyko dla dawek 45-50,4 Gy sięga 0,04%.<sup>153,154</sup> Czynnikiem ryzyka wystąpienia odległych następstw radykalnego napromieniania pierwotnych guzów mózgu u dzieci są wiek poniżej 3 lat oraz nacieki podwzgórza, a ich częstość wynosi 1,6%.<sup>155</sup>

## Kierunki badań

Analiza histogramów dawka-funkcja podczas planowania leczenia promieniami ułatwi ocenę efektu czynnościowego w funkcji dawki i dostarczy dodatkowych informacji potrzebnych do uzyskania lub oceny wymaganej heterogenności rozkładu dawki. Dzięki technice IMRT obszar wysokiej dawki zostaje dopasowany bezpośrednio lub odwrotnie proporcjonalnie do biologicznych właściwości objętości napromienianej lub tkanek zdrowych. Późne następstwa IMRT, gdy teoretycznie może dochodzić do zwiększonej ekspozycji tkanek zdrowych na małe dawki promieniowania, nie są dotychczas znane i prowadzone są prace nad opracowaniem modelu odpowiedzi biologicznej.<sup>24</sup>

Dodatkowe badania obrazowe (MRS, czynnościowy MR, PET oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu) mogą opisywać biologiczne cechy guzów OUN, np. metabolizm, proliferację, utlenowanie oraz przepływ krwi, a także funkcje otaczających tkanek zdrowych. Uwzględnienie tych parametrów biologicznych w procesie planowania leczenia może ułatwić dalszą optymalizację dawki.<sup>28,29,156</sup> Do oceny CNi można wykorzystać 3D MRS i uważa się, że metoda ta umożliwi dokładniejszą ocenę naciekania tkanki nerwowej przez glejaki niż konwencjonalne MR.<sup>157-162</sup> Porównanie objętości mikroskopowego nacieku nowotworowego zdefiniowane przez zmiany w obrazach T2-zależnych w konwencjonalnym badaniu MR wobec CNi określonego w badaniu 3D MRS wykazało, że mediana wzrostu objętości po uwzględnieniu tej ostatniej metody wynosi 14%.<sup>156</sup> Biorąc pod uwagę, że objętość powiększona na podstawie wyniku badania 3D MRS przylega bezpośrednio do zdefiniowanej na podstawie MR objętości napromienianej, niepowodzenie strategii eskalacji dawki za pomocą brachyterapii lub SRS może być konsekwencją niewyleczenia tych mikroskopowych ognisk nowotworu. W dokładniejszym określeniu zasięgu glejaków o niskiej złośliwości może pomóc PET z [<sup>11</sup>C]-metioniną.<sup>35</sup> Czynnościowe badania MR mogą ujawnić zmiany czynnościowe tkanki nerwowej,<sup>32</sup> MEG<sup>33</sup> dostarcza podobnych informacji czynnościowych. Uwzględnienie danych z badania MEG w planowaniu leczenia IMRT może umożliwić dalsze obniżenie dawki w tkankach zdrowych mózgu.<sup>33</sup>

Ocena wyniku leczenia promieniami w badaniu MR może być utrudniona, ponieważ ogniska martwicy i progresja guza często wyglądają podobnie (np. w obrazach T1 zależnych), co jest szczególnie trudne w przypadku eskalacji dawki.<sup>22</sup> Różnicowanie obszarów wzmocnienia kontrastowego po leczeniu i progresji guza<sup>57</sup> ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ wczesne wykrycie progresji w badaniu MR jest czynnikiem predykcyjnym przeżycia.<sup>163</sup> W różnicowaniu martwicy i guza nowotworowego może okazać się przydatne trójwymiarowe badanie MRS.<sup>164-169</sup>

## Podsumowanie

Radioterapia pooperacyjna zmniejsza ryzyko niepowodzenia miejscowego, opóźnia progresję miejscową oraz wydłuża czas

przeżycia. Napromienianie stosuje się również w leczeniu radykalnym w celu zahamowania progresji guza oraz w postępowaniu objawowym. Chorych najczęściej napromienia się fotonami X, a zaplanowaną dawkę podaje się w jednej (radiochirurgia) lub wielu frakcjach. Do precyzyjnego zdefiniowania objętości napromienianych oraz struktur krytycznych wykorzystuje się TK lub MR. Obecnie trwają badania nad nowymi metodami obrazowania, które odzwierciedlą biologiczne cechy guza OUN. Radioterapia konformalna umożliwi lepszą ochronę tkanek zdrowych przed napromienianiem. W zakresie dawek wykorzystywanych w leczeniu guzów OUN prawdopodobieństwo wywołania ciężkich, późnych powikłań popromiennych oraz wyindukowanych nowotworów wtórnych jest stosunkowo małe.

This article from Neurologic Clinics of North America (Volume 25, Number 4, November 2007: 1005-1033, Volker W. Stieber, MD, Minesh P. Mehta, MD) is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA

## PIŚMIENNICTWO

1. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58: 1153-1160.
2. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40: 51-55.
3. Tortosa A, Vinolas N, Villa S, et al. Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas. *Cancer.* 2003; 97: 1063-1071.
4. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, et al. „Malignancy” in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer.* 1999; 85: 2046-2056.
5. Stieber V, Tatter S, Shaw EG. Primary spinal tumors. In: Schiff D editors. *Principles of neuro-oncology.* 1st edition. New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 2005; p. 501-531.
6. Rades D, Fehlauer F, Schild S, et al. [Treatment for central neurocytoma: a meta-analysis based on the data of 358 patients]. *Strahlenther Onkol.* 2003; 179: 213-218 [in German].
7. Rades D, Fehlauer F, Lamszus K, et al. Well-differentiated neurocytoma: what is the best available treatment?. *Neuro Oncol.* 2005; 7: 77-83.
8. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37: 745-751.
9. Sanders KE, Ha CS, Cortes-Franco JE, et al. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer.* 2004; 100: 2176-2180.
10. Hazuka MB, Burlison WD, Stroud DN, et al. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 369-373.
11. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29: 533-540.
12. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990; 322: 494-500.
13. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. *Ann Neurol.* 1993; 33: 583-590.
14. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996; 78: 1470-1476.
15. Thwaites DI, Tuohy JB. Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator. *Phys Med Biol.* 2006; 51: R343-R362.
16. Schulz-Ertner D, Jakel O, Schlegel W. Radiation therapy with charged particles. *Semin Radiat Oncol.* 2006; 16: 249-259.
17. Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1983; 46: 797-803.

18. Deye J, Abrams J, Coleman N. The National Cancer Institute guidelines for the use of intensity-modulated radiation therapy in clinical trials. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2005.
19. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinol.* 1994; 15: 301–320.
20. 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: 1001–1006.
21. Shaw EG, Seiferheld W, Scott C, et al. Reexamining the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: S135–S136.
22. Stieber V, Tatter S, Lovato J, et al. A phase I dose escalating study of intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of glioblastoma multiforme (GBM). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;(Suppl 1): 261.
23. Stieber VW, Munley M. Central nervous system tumors. In: Mundt AJ, Roeske JC editor. *Intensity-modulated radiation therapy: a clinical perspective.* 1st edition. Ontario (CA): BC Decker, Inc.; 2005; p. 231–241.
24. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys.* 1997; 24: 103–110.
25. Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, et al. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 1337–1349.
26. Adler JR, Murphy MJ, Chang SD, et al. Image-guided robotic radiosurgery. *Neurosurgery.* 1999; 44: 1299–1306.
27. Mackie TR, Balog J, Ruchala K, et al. Tomotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 1999; 9: 108–117.
28. Munley MT, Kearns WT, Hinson WH, et al. Bioanatomic IMRT treatment planning with dose function histograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 126.
29. Pirzkall A, Larson DA, McKnight TR, et al. MR-spectroscopy results in improved target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48: 115.
30. Carson PL, Giger M, Welch MJ, et al. Biomedical Imaging Research Opportunities Workshop: report and recommendations. *Radiology.* 2003; 229: 328–339.
31. Morris DE, Bourland JD, Rosenman JG, et al. Three-dimensional conformal radiation treatment planning and delivery for low- and intermediate-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol.* 2001; 11: 124–137.
32. Ricci PE, Dungan DH. Imaging of low- and intermediate-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol.* 2001; 11: 103–112.
33. Babiloni F, Mattia D, Babiloni C, et al. Multimodal integration of EEG, MEG and fMRI data for the solution of the neuroimage puzzle. *Magn Reson Imaging.* 2004; 22: 1471–1476.
34. McKnight TR, dem Bussche MH, Vigneron DB, et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg.* 2002; 97: 794–802.
35. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikoinen P, et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [<sup>11</sup>C] methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48: 43–52.
36. International Commission on Radiation Units and Measurements, Inc. ICRU Report 50. Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. 50. Bethesda, (MD): Nuclear Technology Publishing; 1993.
37. International Commission on Radiation Units and Measurements, Inc. ICRU Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). Wambersie A, Landberg T. *Journal of the ICRU 62.* Bethesda, (MD): Nuclear Technology Publishing; 1999.
38. Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 704–710.
39. Walker MD, Alexander E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978; 49: 333–343.
40. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987–996.
41. Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001; 95: 190–198.
42. Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people—a randomised study. *Acta Neurochir (Wien).* 2003; 145: 5–10.
43. Chang SM, Parney IF, Huang W, et al. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA.* 2005; 293: 557–564.
44. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5: 1725–1731.
45. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 79–88.
46. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. *Neurosurgery.* 2002; 51: 343–355.
47. Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 853–860.
48. Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2563–2569.
49. Fowler JF. Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 1992; 2: 16–21.
50. Nilsson P, Thames HD, Joiner MC. A generalized formulation of the 'incomplete-repair' model for cell survival and tissue response to fractionated low dose-rate irradiation. *Int J Radiat Biol.* 1990; 57: 127–142.
51. Thames HD. An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1985; 47: 319–339.
52. Burnet NG, Jena R, Jefferies SJ, et al. Mathematical modelling of survival of glioblastoma patients suggests a role for radiotherapy dose escalation and predicts poorer outcome after delay to start treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18: 93–103.
53. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1635–1642.
54. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology.* 1980; 30: 907–911.
55. deGuzman AF, Kearns WT, Shaw E, et al. Radiation safety issues with high activities of liquid I-125: techniques and experience. *J Appl Clin Med Phys.* 2003; 4: 143–148.
56. Tatter SB, Shaw EG, Rosenblum ML, et al. An inflatable balloon catheter and liquid I-125 radiation source (GliaSite Radiation Therapy System) for treatment of recurrent malignant glioma: multicenter safety and feasibility trial. *J Neurosurg.* 2003; 99: 297–303.
57. Stieber V, Tatter S, Mikkelsen T, et al. A phase I dose-escalation trial of GliaSite brachytherapy with conventional radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. Presented at the ASCO Meeting Abstracts. Orlando (FL), May 13–17, 2005
58. Chakravarti A, Erkinen MG, Nestler U, et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4738–4746.
59. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2707–2714.
60. Prados MD, Seiferheld W, Sandler HM, et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine with or without BUDR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58: 1147–1152.
61. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 509–518.
62. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52: 316–324.
63. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36: 549–556.
64. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2267–2276.
65. Pignatti F, van den BM, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2076–2084.

66. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9802: prospective studies in adult low-grade glioma (LGG). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2006; 24: 1500.
67. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet*. 2002; 360: 1361–1368.
68. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the Folstein mini-mental state examination. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2519–2524.
69. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK, et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 1902–1909.
70. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ, et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63 (4): 1175–1183.
71. Klein LE, Roca RP, McArthur J, et al. Diagnosing dementia. Univariate and multivariate analyses of the mental status examination. *J Am Geriatr Soc*. 1985; 33: 483–488.
72. Weiss L, Sagerman RH, King GA, et al. Controversy in the management of optic nerve glioma. *Cancer*. 1987; 59: 1000–1004.
73. Alshail E, Rutka JT, Becker LE, et al. Optic chiasmatic-hypothalamic glioma. *Brain Pathol*. 1997; 7: 799–806.
74. Dutton JJ. Gliomas of the anterior visual pathway. *Surv Ophthalmol*. 1994; 38: 427–452.
75. Jakobiec FA, Depot MJ, Kennerdell JS, et al. Combined clinical and computed tomographic diagnosis of orbital glioma and meningioma. *Ophthalmology*. 1984; 91: 137–155. Abstract |
76. Housepian EM, Chi TL. Neurofibromatosis and optic pathways gliomas. *J Neurooncol*. 1993; 15: 51–55.
77. Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. *Ophthalmology*. 1984; 91: 929–935.
78. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, et al. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr*. 1994; 125: 63–66.
79. Alvord EC, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patients' age, tumor site, and treatment. *J Neurosurg*. 1988; 68: 85–98.
80. Erkal HS, Serin M, Cakmak A. Management of optic pathway and chiasmatic-hypothalamic gliomas in children with radiation therapy. *Radiother Oncol*. 1997; 45: 11–15.
81. Grabenbauer GG, Schuchardt U, Buchfelder M, et al. Radiation therapy of optico-hypothalamic gliomas (OHG)—radiographic response, vision and late toxicity. *Radiother Oncol*. 2000; 54: 239–245.
82. Zebrack BJ, Gurney JG, Oeffinger K, et al. Psychological outcomes in long-term survivors of childhood brain cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 999–1006.
83. Robison LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer*. 2005; 104: 2557–2564.
84. Robison LL. The Childhood Cancer Survivor Study: a resource for research of long-term outcomes among adult survivors of childhood cancer. *Minn Med*. 2005; 88: 45–49.
85. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L, et al. Optic glioma in children: surveillance, resection, or irradiation?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25: 215–225.
86. Kovalic JJ, Grigsby PW, Shepard MJ, et al. Radiation therapy for gliomas of the optic nerve and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 18: 927–932.
87. Pierce SM, Barnes PD, Loeffler JS, et al. Definitive radiation therapy in the management of symptomatic patients with optic glioma. Survival and long-term effects. *Cancer*. 1990; 65: 45–52.
88. Demaerel P, de Ruyter N, Casteels I, et al. Visual pathway glioma in children treated with chemotherapy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002; 6: 207–212.
89. Stafford SL, Perry A, Leavitt JA, et al. Anterior visual pathway meningiomas primarily resected between 1978 and 1988: the Mayo Clinic Rochester experience. *J Neuroophthalmol*. 1998; 18: 206–210.
90. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, et al. Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73: 936–942.
91. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, et al. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21: 1455–1465.
92. Kondziolka D, Flickinger JC, Perez B. Judicious resection and/or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. Gamma knife Meningioma Study Group. *Neurosurgery*. 1998; 43: 405–413.
93. Roberti F, Sekhar LN, Kalavakonda C, et al. Posterior fossa meningiomas: surgical experience in 161 cases. *Surg Neurol*. 2001; 56: 8–20.
94. Margalit NS, Lesser JB, Moche J, et al. Meningiomas involving the optic nerve: technical aspects and outcomes for a series of 50 patients. *Neurosurgery*. 2003; 53: 523–532.
95. Pitz S, Becker G, Schiefer U, et al. Stereotactic fractionated irradiation of optic nerve sheath meningioma: a new treatment alternative. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 1265–1268.
96. Turbin RE, Thompson CR, Kennerdell JS, et al. A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy. *Ophthalmology*. 2002; 109: 890–899.
97. Debus J, Wuendrich M, Pirzkall A, et al. High efficacy of fractionated stereotactic radiotherapy of large base-of-skull meningiomas: long-term results. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 3547–3553.
98. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy alone or after subtotal resection for benign skull base meningiomas. *Cancer*. 2003; 98: 1473–1482.
99. Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH. The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 18: 755–761.
100. Baumert BG, Villa S, Studer G, et al. Early improvements in vision after fractionated stereotactic radiotherapy for primary optic nerve sheath meningioma. *Radiother Oncol*. 2004; 72: 169–174.
101. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, et al. Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39: 427–436.
102. Goldsmith BJ. Meningioma. In: Leibel SJ, Phillips TI editor. *Textbook of radiation oncology: principles*. 1st edition. New York: Elsevier Science; 1998; p. 324–340.
103. Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, et al. Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas. A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg*. 1994; 80: 195–201.
104. Milosevic MF, Frost PJ, Laperriere NJ, et al. Radiotherapy for atypical or malignant intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 34: 817–822.
105. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg*. 1996; 84: 733–736.
106. Narayan S, Cornblath WT, Sandler HM, et al. Preliminary visual outcomes after three-dimensional conformal radiation therapy for optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 537–543.
107. Becker G, Jeremic B, Pitz S, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54: 1422–1429.
108. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, et al. Gamma knife radiosurgery of imaging-diagnosed intracranial meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 801–806.
109. Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, et al. Meningioma radiosurgery: tumor control, outcomes, and complications among 190 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2001; 49: 1029–1037.
110. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, et al. Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson grade I resection for patients with small- to medium-size meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55: 1000–1005.
111. Eustacchio S, Trummer M, Fuchs I, et al. Preservation of cranial nerve function following Gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas: experience in 121 patients with follow-up of 5 to 9.8 years. *Acta Neurochir Suppl*. 2002; 84: 71–76.
112. Shin M, Kurita H, Sasaki T, et al. Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2001; 95: 435–439.
113. Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T. Gamma knife radiosurgery for the treatment of cavernous sinus meningiomas. *Neurosurgery*. 2003; 52: 517–524.
114. Lee JY, Niranjan A, McInerney J, et al. Stereotactic radiosurgery providing long-term tumor control of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg*. 2002; 97: 65–72.
115. Stieber VW, deGuzman AF. Pituitary. In: Perez C, Brady L, Schmidt-Ullrich R, et al. editor. *Principles and practice of radiation oncology*. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
116. Turner HE, Stratton IM, Byrne JW, et al. Audit of selected patients with nonfunctioning pituitary adenomas treated without irradiation—a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 51: 281–284.
117. Kovalic JJ, Grigsby PW, Fineberg BB. Recurrent pituitary adenomas after surgical resection: the role of radiation therapy. *Radiology*. 1990; 177: 273–275.
118. Zhang N, Pan L, Wang EM, et al. Radiosurgery for growth hormone-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2000; 93 (Suppl 3): 6–9.
119. Izawa M, Hayashi M, Nakaya K, et al. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 2000; 93 (Suppl 3): 19–22.
120. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander E, et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 42: 573–580.

121. Shin M, Kurita H, Sasaki T, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl 3): 2–5.
122. Landolt AM, Haller D, Lomax N, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J Neurosurg.* 1998; 88: 1002–1008.
123. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl 3): 14–18.
124. Witt TC. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Neurosurg Focus.* 2003; 14: e10.
125. Pan L, Zhang N, Wang EM, et al. Gamma knife radiosurgery as a primary treatment for prolactinomas. *J Neurosurg.* 2000; 93 (Suppl 3): 10–13.
126. Sheehan JM, Vance ML, Sheehan JP, et al. Radiosurgery for Cushing's disease after failed transphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2000; 93: 738–742.
127. Rahn T, Thoren M, Hall K, et al. Stereotactic radiosurgery in Cushing's syndrome: acute radiation effects. *Surg Neurol.* 1980; 14: 85–92.
128. Brada M, Rajan B, Traish D, et al. The long-term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993; 38: 571–578.
129. Halberg FE, Sheline GE. Radiation therapy of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin.* 1997; 16: 667–684.
130. Zierhut D, Flentje M, Adolph J, et al. External radiotherapy of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33: 307–314.
131. Urdaneta N, Chessin H, Fischer JJ. Pituitary adenomas and craniopharyngiomas: analysis of 99 cases treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1976; 1: 895–902.
132. Gittoes NJ, Bates AS, Tse W, et al. Radiotherapy for non-function pituitary tumors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48: 331–337.
133. Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, et al. Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of the pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 1279–1286.
134. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al. Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiation Oncol.* 1996; 41: 45–53.
135. Grigsby PW, Simpson JR, Stokes S, et al. Results of surgery and irradiation or irradiation alone for pituitary adenomas. *J Neurooncol.* 1988; 6: 129–134.
136. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1971; 285: 243–247.
137. Tsagarakis S, Grossman A, Plowman PN, et al. Megavoltage pituitary irradiation in the management of prolactinomas: long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; 34: 399–406.
138. Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, et al. Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 533–542.
139. Sanford RA. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg.* 1994; 21 (Suppl 1): 39–43.
140. Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 54: 1114–1120.
141. Stripp DC, Maity A, Janss AJ, et al. Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 58: 714–720.
142. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y, et al. Long-term results of gamma knife surgery for the treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2005; 103: 482–488.
143. Stafford SL, Kozelsky TF, Garrity JA, et al. Orbital lymphoma: radiotherapy outcome and complications. *Radiation Oncol.* 2001; 59: 139–144.
144. Uy NW, Woo SY, Teh BS, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 1265–1270.
145. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, et al. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002; 8: 955–962.
146. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1390–1396.
147. Jankovic M, Brouwers P, Valsecchi MG, et al. Association of 1800 cGy cranial irradiation with intellectual function in children with acute lymphoblastic leukemia. *ISPAAC. International Study Group on Psychosocial Aspects of Childhood Cancer. Lancet.* 1994; 344: 224–227.
148. Leber KA, Bergloff J, Pendl G. Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 1998; 88: 43–50.
149. Stafford SL, Pollock BE, Leavitt JA, et al. A study on the radiation tolerance of the optic nerves and chiasm after stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55: 1177–1181.
150. Kleinberg L, Grossman SA, Piantadosi S, et al. Phase I trial to determine the safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of RSRI3, a novel radioenhancer, in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2593–2603.
151. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al. Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 215–221.
152. Al Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, et al. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg.* 2004; 100: 1002–1013.
153. Jones A. Radiation oncogenesis in relation to the treatment of pituitary tumors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991; 35: 379–397.
154. Brada M, Ford D, Ashley S, et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ.* 1992; 304: 1343–1346.
155. Danoff BF, Cowchock FS, Marquette C, et al. Assessment of the long-term effects of primary radiation therapy for brain tumors in children. *Cancer.* 1982; 49: 1580–1586.
156. Pirzkall A, Li X, Oh J, et al. 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 126–137.
157. Pirzkall A, McKnight TR, Graves EE, et al. MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 915–928.
158. McKnight TR, Noworolski SM, Vigneron DB, et al. An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma. *J Magn Reson Imaging.* 2001; 13: 167–177.
159. Pirzkall A, Nelson SJ, McKnight TR, et al. Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53: 1254–1264.
160. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, et al. A preliminary study of the prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in gamma knife radiosurgery of recurrent malignant gliomas. *Neurosurgery.* 2000; 46: 319–326.
161. Graves EE, Pirzkall A, Nelson SJ, et al. Registration of magnetic resonance spectroscopic imaging to computed tomography for radiotherapy treatment planning. *Med Phys.* 2001; 28: 2489–2496.
162. Nelson SJ, Graves E, Pirzkall A, et al. In vivo molecular imaging for planning radiation therapy of gliomas: an application of 1H MRSI. *J Magn Reson Imaging.* 2002; 16: 464–476.
163. Barker FG, Davis RL, Chang SM, et al. Necrosis as a prognostic factor in glioblastoma multiforme. *Cancer.* 1996; 77: 1161–1166.
164. Kamada K, Houkin K, Abe H, et al. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1997; 37: 250–256.
165. Nelson SJ, Huhn S, Vigneron DB, et al. Volume MRI and MRSI techniques for the quantitation of treatment response in brain tumors: presentation of a detailed case study. *J Magn Reson Imaging.* 1997; 7: 1146–1152.
166. Nelson SJ, Vigneron DB, Dillon WP. Serial evaluation of patients with brain tumors using volume MRI and 3D 1H MRSI. *NMR Biomed.* 1999; 12: 123–138.
167. Taylor JS, Langston JW, Reddick WE, et al. Clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy for differentiating recurrent or residual brain tumor from delayed cerebral necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36: 1251–1261.
168. Schlemmer HP, Bachert P, Henze M, et al. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology.* 2002; 44: 216–222.
169. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 604–612

## Komentarz

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

**R**adioterapia ciągle jest najczęściej stosowaną metodą leczenia złośliwych nowotworów mózgu, a jej rola w leczeniu nowotworów łagodnych stale się zwiększa. Przegląd przedstawiony przez autorów komentowanego artykułu jest więc jak najbardziej aktualny i potrzebny.

W przeglądzie względnie mało miejsca poświęcono roli napromieniania w leczeniu najczęstszego guza mózgu, czyli przerzutu złośliwego nowotworu z innych narządów. Najczęściej jest to napromienianie całego mózgu, wydłużające życie o 2-3 miesiące, czyli w praktyce mające znaczenie raczej paliatywne. W miarę poprawy dostępności nowszych technik napromieniania, szczególnie napromieniania stereotaktycznego, coraz częściej stosuje się celowaną radioterapię zamiast leczenia chirurgicznego uzyskując takie same lub lepsze wyniki. Szczególnie zastosowanie takich technologii, jak spiralna tomoterapia, umożliwiających szybkie leczenie w jednej sesji wielu ognisk, powoduje stały rozwój zastosowań radioterapii w tej grupie chorych.

Pomimo wprowadzania nowych metod i technologii niestety niewiele udaje się osiągnąć w leczeniu drugiej pod względem częstości grupy, czyli złośliwych glejaków. Przedstawione przez autorów wyniki badań różnych technik napromieniania i leków uczulających wskazują, że ciągle nie mamy zbyt dużego wpływu na przebieg tych nowotworów. Poprawa radykalności i bezpieczeństwa zabiegów w wyselekcjonowanej grupie chorych oraz dodanie chemioterapii do leczenia uzupełniającego nieco wydłużają przeżycie, ale mówić o sukcesach byłoby tu bardzo trudno.

Najwięcej zmian, a przy okazji i dyskusji, wprowadzają nowe techniki radioterapii w leczeniu nowotworów łagodnych. Wydaje się to trochę zaskakujące – te nowotwory tradycyjnie należały do domeny chirurgicznej i leczenie operacyjne proponowano chorym w pierwszej kolejności. Wielu neurochirurgów nadal tak uważa. Jednak parę zmian związanych z postępem technicznym i poprawą dostępności powoduje, że tradycyjne podejście musi się zmienić. Autorzy bardzo dobrze przedstawili postęp technologii celowanego napromieniania, który powoduje, że jest to

metoda mało uciążliwa dla chorych i bardzo bezpieczna. To jest tylko jeden z elementów. Innym jest dostępność diagnostyki obrazowej i wykrywanie mało zaawansowanych guzów. Na tym etapie choroby możliwości postępowania są znacznie większe niż było to jeszcze niedawno, kiedy rozpoznanie guza mózgu prawie nieodmiennie łączyło się ze wskazaniami do pilnego zabiegu. Nie zawsze trzeba podejmować jakiegokolwiek leczenie, a zapewnienie kontroli guza (zatrzymanie jego wzrostu przez napromienianie) z dużym prawdopodobieństwem pozwala uniknąć zabiegu. Przedstawiane w piśmiennictwie wyniki leczenia napromienianiem są co najmniej niegorsze od wyników leczenia chirurgicznego. Na decyzję wpływa również coraz większy nacisk na zachowanie dobrego stanu czynnościowego u chorych z łagodnymi nowotworami. Powoduje on, że całkowite usunięcie takiego guza nie jest najważniejszym celem leczenia, a celowana radioterapia stanowi bezpieczne uzupełnienie zabiegu w tych miejscach, w których próby usuwania guza wiążą się z dużym ryzykiem pogorszenia stanu neurologicznego. Równie ważnym elementem jest naturalny strach pacjentów przed leczeniem chirurgicznym i wybieranie przez nich metod nieinwazyjnych. Wszystko to sprawia, że zakres dostępnych możliwości leczenia jest większy i chorzy mogą liczyć na długotrwałe przeżycie w dobrym stanie czynnościowym. Oczywiście wiążą się z tym dodatkowe koszty powtarzanych przez wiele lat badań kontrolnych i obciążenia związane z życiem z nowotworem. Trudno byłoby ocenić, czy są one większe niż u chorych operowanych radykalnie, gdyż optymistyczne stwierdzenie „guz usunięty, chory wyleczony” na pewno nie jest uzasadnione w odniesieniu do wszystkich operowanych. Szczególnie w przypadku oponiaków nawet po radykalnej resekcji zaleca się długotrwałą obserwację, ponieważ prawdopodobieństwo nawrotu jest znaczne (do 20% i więcej, zależnie od radykalności).

Chirurdzy nie bez rezerwy podchodzą do wprowadzania nieoperacyjnych metod leczenia w chorobach będących do tej pory ich wyłączną dziedziną, ale z drugiej strony dzięki rozwojowi radioterapii uzyskują możliwość wsparcia skutecznym i bezpiecznym leczeniem w przypadkach, w których trzeba pozostawić cały guz lub jego część ze względu na ryzyko powikłań. Radioterapia też nie u wszystkich chorych daje zadowalający wynik i w takich przypadkach chirurgia jest dodatkową możliwością skutecznego leczenia. Obie metody uzupełniają się, z korzyścią dla chorych.