

Agnieszka Żyromska, Roman Makarewicz

Katedra i Zakład Onkologii Zachowawczej Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Przerzuty do mózgu

Brain metastases

Streszczenie

Przerzuty do mózgu są najczęściej rozpoznawanymi guzami śródczaszkowymi i najczęstszym powikłaniem neurologicznym rozsianej choroby nowotworowej. Podstawą rozpoznania i różnicowania są badania obrazowe (tomografia komputerowa, jądrowy rezonans magnetyczny), a w przypadkach wątpliwych — biopsja mózgu. W leczeniu wykorzystuje się kortykosteroidy oraz, zależnie od sytuacji klinicznej, radioterapię (napromienianie całego mózgu, radiochirurgia, brachyterapia), metody chirurgiczne i chemioterapię. Największe korzyści, mierzone średnim czasem przeżycia, odnoszą pacjenci poddani resekcji chirurgicznej lub radiochirurgii w skojarzeniu z radioterapią całego mózgu. Wprowadzenie do leczenia nowego leku cytotoksycznego — temozolomidu — budzi nadzieję na poprawę efektów leczenia u pacjentów kwalifikowanych do chemioterapii.

Słowa kluczowe: przerzuty do mózgu, tomografia komputerowa, jądrowy rezonans magnetyczny, kortykosteroidy, radioterapia, chirurgia, chemioterapia

Abstract

Brain metastases are the most common intracranial tumors and the most frequent neurologic complication of disseminated cancer. Diagnosis and differentiation are based on imaging studies (computed tomography, magnetic resonance imaging) and in doubtful cases — brain biopsy. Corticosteroids and, according to patient's specific circumstances, radiotherapy (whole brain radiotherapy, radiosurgery, brachytherapy), surgery and chemotherapy are methods of treatment. The most effective therapeutical strategy in respect of median survival is surgical resection or radiosurgery in conjunction with whole brain radiotherapy. Bringing into treatment new cytotoxic drug — temozolomide — promises an improvement of the treatment efficacy in patients qualified to chemotherapy.

Key words: brain metastases, computed tomography, magnetic resonance imaging, corticosteroids, radiotherapy, surgery, chemotherapy

Epidemiologia

Przerzuty do mózgu są u dorosłych najczęściej rozpoznawanymi guzami śródczaszkowymi — rozpoznaje się około 10-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne [1]. Stwierdza się je u około 30% pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową (w grupie pediatrycznej u około 10% chorych), u niemal połowy z nich stają się one bezpośrednią przyczyną śmierci [2–4].

Patofizjologia

Przerzutowe guzy mózgu pojawiają się najczęściej w przebiegu takich nowotworów, jak rak płuca (zwłaszcza drobnokomórkowy i gruczolakorak) i rak piersi oraz dość często w przebiegu czerniaka złośliwego, raka nerki i gruczolakoraków jelita grubego [5, 6]. U pacjentów poniżej 21 rż. rozpoznawane są głównie w przebiegu mięsaków i guzów zarodkowych [3]. Natomiast rak stercza, rak przełyku czy

Adres do korespondencji: dr hab. med Roman Makarewicz, prof. nadzw. AM
Katedra Onkologii AM
ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz, tel./faks +48 (0 52) 374 34 32



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 1, 27–31
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

raki nabłonkowe skóry charakteryzują się szczególnie rzadkim przerzutowaniem do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Około 30% przerzutów to zmiany pojedyncze, stwierdzane częściej w przebiegu raka jelita grubego, raka piersi i raka nerki. Przerzuty mnogie są dość charakterystyczne dla czerniaka i raka płuca [7].

Większość guzów przerzutowych wykrywa się w półkulach mózgu (85%), rzadziej w mózdzku (10–15%) i pniu mózgu (1–3%) [6]. Ciekawym zjawiskiem jest predylekcja niektórych nowotworów, w tym drobnokomórkowego raka płuca, raka macicy czy raka jelita grubego do przerzutowania do tylnej jamy czaszki [7]. Zmiany przerzutowe mogą obejmować, poza samą tkanką mózgową, nerwy czaszkowe, naczynia krwionośne (w tym zatoki żyłne), opony mózgu i blaszkę wewnętrzną kości czaszki.

Objawy kliniczne

Ponad 80% przerzutowych guzów mózgu stwierdza się już po rozpoznaniu nowotworu pierwotnego. Jednak około 5–20% z nich może stanowić pierwszą manifestację choroby nowotworowej [8].

Kliniczne objawy przerzutów rozwijają się zwykle podstępnie, w ciągu kilku dni lub tygodni. Zależą od obecności i wzrostu samego guza, towarzyszącego mu obrzęku istoty białej mózgu i/lub od rozwoju wodogłowia. Nagłe pojawienie się lub szybka ewolucja zaburzeń neurologicznych mogą wystąpić w przypadku krwawienia do guza [9], napadu drgawkowego, naciekania lub ucisku naczynia tętniczego bądź udaru spowodowanego zatorem z komórek nowotworu. Najczęstsze objawy związane z obecnością przerzutów w mózgu przedstawiono w tabeli 1 [10].

Podstawowy objaw — ból głowy — jest zwykle miernie nasilony, rozlany lub zlokalizowany obustronnie w okolicy czołowej, rzadziej chory potrafi go ściśle umiejscowić. Bóle głowy występują częściej

u pacjentów z mnogimi przerzutami w tylnej jamie czaszki, u których nasilają się przy zmianie pozycji lub podczas wysiłku. Wczesne poranne bóle głowy, czasem z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, kojarzone ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego, dotyczą mniej niż połowy chorych [11].

Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie badań obrazowych: jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR, *nuclear magnetic resonance*) lub tomografii komputerowej (TK). Wzmocniony kontrastem rezonans magnetyczny pozwala wykrywać małe zmiany, niewidoczne w badaniu tomograficznym, zwłaszcza w mózdzku i pniu mózgu [12]. Ponadto NMR jest wartościowym badaniem w różnicowaniu guzów przerzutowych z innymi zmianami patologicznymi w ośrodkowym układzie nerwowym. Obrazy T2-założone uwidaczniają hiperintensywne obszary w istocie białej, obejmujące zwykle kulisty, dobrze ograniczony guz oraz otaczającą go strefę obrzęku (nie wszystkim przerzutom towarzyszy obrzęk istoty białej). Niektóre szybko rosnące guzy charakteryzuje obecność martwicy w części centralnej lub zmian torbielowatych; inne, zwłaszcza czerniak, rak kosmówki czy rak jądra, wykazują tendencję do krwawień [9].

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić: pierwotne guzy mózgu, ropnie, zawały i krwotoki śródmózgowe, pasożyty, ogniska demielinizacji, jak również zmiany jatrogenne po wcześniejszym napromienieniu ośrodkowego układu nerwowego.

W przypadku wątpliwości diagnostycznych rozstrzygającym badaniem jest rozpoznawcza biopsja mózgu, optymalnie biopsja stereotaktyczna.

U pacjentów, u których przerzuty do mózgu są pierwszą manifestacją choroby nowotworowej, niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań diagnostycznych w celu wykrycia ogniska pierwotnego, zwłaszcza badań obrazowych klatki piersio-

Tabela 1. Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe obserwowane u pacjentów z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym [10]

Table 1. The most common symptoms and signs in patients with central nervous system metastases [10]

Objawy podmiotowe	Odsetek	Objawy przedmiotowe	Odsetek
Ból głowy	49%	Upośledzenie funkcji poznawczych	58%
Zaburzenia osobowości	32%	Niedowład połowiczny	59%
Oslabienie siły mięśniowej	30%	Półowicze zaburzenia czucia	21%
Ataksja	27%	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	20%
Napady drgawkowe	18%	Ataksja	25%
Trudności w mówieniu	12%	Afazja	18%
Zaburzenia widzenia	6%	Ograniczenie pola widzenia	7%
Zaburzenia czucia	6%	Zaburzenia świadomości	4%

wej (u 60% chorych z przerzutami do mózgu obecne są pierwotne lub przerzutowe guzy w płucach) i jamy brzusznej [7, 13].

Leczenie

W leczeniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego wykorzystuje się, w zależności od sytuacji klinicznej, chirurgię, radioterapię i chemioterapię.

Każdy pacjent z klinicznymi objawami przerzutu do mózgu, zanim zostanie ostatecznie zakwalifikowany do leczenia onkologicznego, powinien otrzymać **kortykosteroidy**. Zaleca się stosowanie deksametazonu w dawce dobowej 16 mg. Pacjenci zakwalifikowani do radioterapii całego mózgu powinni zacząć przyjmowanie kortykosteroidów co najmniej 48 godzin przed rozpoczęciem napromieniania. W drugim tygodniu radioterapii dawkę deksametazonu można stopniowo redukować: o 2–4 mg co 5 dni. W przypadku nawrotu objawów neurologicznych po całkowitym odstawieniu kortykosteroidów należy ponownie włączyć deksametazon w pełnej dawce 16 mg [10].

Ostateczne ustalenie określonego postępowania onkologicznego odbywa się po uwzględnieniu takich czynników, jak: stan ogólny i neurologiczny chorego, jego wiek, typ histologiczny ogniska pierwotnego oraz stopień jego wyleczenia, ewentualna obecność zmian przerzutowych poza ośrodkowym układem nerwowym, czas od rozpoznania choroby nowotworowej do ujawnienia przerzutu, liczebność i lokalizacja zmian przerzutowych w mózgu oraz przewidywany czas przeżycia. Najważniejsze z czynników stały się podstawą wyodrębnienia przez RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) 3 klasy prognostycznych wśród pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (tab. 2) [14].

Metody chirurgiczne mają zarówno wartość diagnostyczną, gdy istnieją wątpliwości co do charakteru stwierdzanych badaniami obrazowymi zmian, jak i terapeutyczną w przypadku przerzutów spełniających warunki dostępności i resekcyjności.

Zasadniczo do leczenia operacyjnego kwalifikuje się pacjentów z przerzutami pojedynczymi. Możliwość resekcji przerzutów mnogich dopuszcza się, jeśli są one dostępne z jednego dojścia operacyjnego lub jeden z nich powoduje wyraźne objawy neurologiczne [6, 8]. W ostatnim przypadku resekcji podlega guz objawowy, a w dalszym etapie prowadzi się leczenie innymi metodami.

Największe korzyści z leczenia operacyjnego odnoszą pacjenci poniżej 60 rż., których stan ogólny jest dobry, z wyleczonym ogniskiem pierwotnym lub stabilną pierwotną chorobą nowotworową, bez przerzutów poza ośrodkowym układem nerwowym [2, 15].

Leczenie chirurgiczne obarczone jest ryzykiem takich powikłań, jak przepuklina z powodu obrzęku i zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego, krwawienie śródczaszkowe, zakażenia rany pooperacyjnej, powikłania zakrzepowo-zatorowe (zatorowość płucna), nasilenie zaburzeń neurologicznych. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi 1–7% [10].

Czas przeżycia chorych po chirurgicznej resekcji przerzutu wynosi średnio 8 miesięcy i różni się w zależności od histologicznego typu ogniska pierwotnego: od 6,5–8 miesięcy dla czerniaka złośliwego i raków jelita grubego do 11–12 miesięcy dla raka piersi, płuca i nerki [6].

Radioterapia pozostaje postępowaniem najpowszechniej stosowanym u chorych z przerzutowymi guzami mózgu zarówno jako metoda samodzielna z możliwością stosowania różnych technik napromieniania (radioterapia całego mózgu, radiochirurgia, brachyterapia), jak i w skojarzeniu, głównie z leczeniem operacyjnym.

Tabela 2. Klasy prognostyczne u pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) według *Radiation Therapy Oncology Group* [14]

Table 2. Prognostic stages in patients with central nervous system metastases according to Radiation Therapy Oncology Group [14]

Klasa prognostyczna	Charakterystyka	Średni czas przeżycia (miesiące)
I	KPS \geq 70, wyleczone ognisko pierwotne, wiek < 65 rż., przerzuty tylko do mózgu	7,1
II	KPS \geq 70, niewyleczone ognisko pierwotne KPS \geq 70, wyleczone ognisko pierwotne, wiek \geq 65 rż. KPS \geq 70, wyleczone ognisko pierwotne, wiek < 65 rż., przerzuty także poza OUN	4,2
III	KPS < 70	2,3

KPS — Karnofsky performance status

Wyłącznie radioterapię całego mózgu (WBRT, whole brain radiotherapy) stosuje się u pacjentów z licznymi przerzutami śródczaszkowymi, z objawami dużej dynamiki wzrostu guza lub guzów przerzutowych oraz w przypadku krótkiego czasu od rozpoznania choroby nowotworowej do ujawnienia przerzutu. Efektywność stosowanych dawek: 30 Gy w 10 frakcjach lub 20 Gy w 5 frakcjach jest porównywalna [16]. Metoda ta pozwala osiągnąć poprawę neurologiczną po 1–2 tygodniach od napromienienia u około 50% pacjentów [17]. Średni czas przeżycia po WBRT wynosi 3–6 miesięcy; średni czas poprawy neurologicznej to 2–4 miesiące [2, 15].

Lepsze wyniki leczenia, mierzone średnim czasem przeżycia, odsetkiem wyleczeń miejscowych i poprawą stanu neurologicznego, uzyskuje się dzięki uzupełniającemu WBRT po chirurgicznej resekcji przerzutu [18]. Kожарzenie tych dwóch metod powoduje wydłużenie średniego czasu przeżycia do około 10 miesięcy [2, 15].

Do późnych powikłań po WBRT należą atrofia, martwica mózgu, zaburzenia endokrynne, leukoencefalopatia. Ze względu na fakt, że późne powikłania popromienne pojawiają się zwykle w okresie 1–2 lat po radioterapii [19], rzadko obserwuje się je u pacjentów leczonych paliatywnie z powodu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Stąd też trudno ocenić odsetek późnych powikłań u tych chorych. Wśród pacjentów napromienianych dawką radykalną (ok. 60 Gy) z powodu pierwotnych guzów OUN martwica popromienna występuje u około 5% chorych [20]; u większości stwierdza się w badaniach obrazowych zmiany w istocie białej, a klinicznie różnego stopnia neurotoksyczność i/lub zaburzenia neuroendokrynne [21]. Ryzyko późnych zmian popromiennych rośnie wraz ze zwiększaniem dawki frakcyjnej i całkowitej.

Pojedyncze niewielkie zmiany przerzutowe, także nawrotowe, zlokalizowane w głębokich strukturach mózgu stanowią wskazanie do stereotaktycznej radiochirurgii lub brachyterapii.

W **stereotaktycznej radiochirurgii** podaje się jednorazowo dużą dawkę promieniowania rzędu kilkunastu do 25 Gy. Metodę stosuje się w przypadku zmian o średnicy do 3 cm (> 3 cm przy zastosowaniu kolimatora mikrolistkowego). Napromieniana objętość ograniczona jest do guza nowotworowego z minimalnym marginesem tkanek zdrowych. Wykazano, że radiochirurgia może zastąpić operacyjną resekcję guza [22–24], a skojarzenie radiochirurgii z napromienianiem całego mózgu poprawia wyniki wyleczeń miejscowych [25, 26] i wydłuża przeżycie do 12 miesięcy bez upośledzenia stanu neurologicznego [23].

W wybranych przypadkach pojedynczych przerzutów mózgu stosuje się **brachyterapię**, metodę wykorzystującą źródła promieniotwórcze (implanty stałe z jodu 125 lub czasowe z irydu 192), wprowadzane bezpośrednio do guza dzięki wykorzystaniu technik stereotaktycznych. Do leczenia za pomocą tej metody kwalifikuje się chorych w dobrym stanie ogólnym, ze zmianą o maksymalnej średnicy poniżej 5 cm, położoną nadnamiotowo, nieprzekraczającą linii środkowej, nienaciekającą układu komorowego, ciała modzelowatego i pnia mózgu.

U pacjentów z nawrotem przerzutu(ów) do mózgu, wcześniej napromienianych, można rozważyć ponowną radioterapię (radiochirurgia lub WBRT). Korzyść z takiego postępowania odnoszą przede wszystkim chorzy w dobrym stanie ogólnym, u których początkowe napromienianie przeprowadzono około pół roku wcześniej, uzyskując kliniczną i radiologiczną odpowiedź [27].

Zadawalające wyniki stosowania **chemioterapii** w leczeniu przerzutów do CUN wykazano jedynie w przypadku kilku chemiowrażliwych nowotworów złośliwych, takich jak rak piersi, drobnokomórkowy rak płuca, nowotwory zarodkowe i rak kosmówki. Trudności w powszechniejszym stosowaniu cytostatyków wynikają zarówno z ich ograniczonej penetracji przez barierę krew–mózg, jak i z pierwotnej lub nabytej chemiooporności komórek nowotworowych. Nadzieję na poprawę efektów leczenia cytotoksycznego wiązano z nowym lekiem alkilującym II generacji — temozolomidem (TMZ). Dwa badania kliniczne II fazy wykazały bezpieczeństwo, dobrą tolerancję i aktywność kliniczną preparatu [28, 29]. Jednak wyniki przeprowadzonych dotychczas prób klinicznych oceniających skuteczność TMZ w leczeniu przerzutów różnych nowotworów do mózgu przynoszą sprzeczne informacje. Dwa randomizowane badania III fazy wskazują na poprawę odsetka całkowitych lub częściowych odpowiedzi na skojarzone leczenie napromienianiem i temozolidem w porównaniu z samodzielną radioterapią [30, 31]. Natomiast opublikowane w 2003 roku wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania II fazy wykazują zbliżone rezultaty (mierzone odsetkiem całkowitych i częściowych odpowiedzi oraz czasem przeżycia) leczenia skojarzonego (WBRT i TMZ) i samodzielnej radioterapii całego mózgu przy jednoczesnej większej toksyczności terapii z udziałem TMZ [32]. Pamiętając o tych danych, a także uwzględniając wysoki koszt leczenia TMZ, należy dobrze rozważyć korzyść z jego stosowania w paliatywnym leczeniu pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

Piśmiennictwo

1. Walker A.E., Robins M., Weinfeld F.D. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasm. *Neurology* 1985; 35: 219.
2. Patchel R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. i wsp. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N. Engl. J. Med.* 1990; 332: 494.
3. Graus F., Walker R.W., Allen J.C. Brain metastases in children. *J. Pediatr.* 1983; 103: 558.
4. Coia L.R. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 23: 229.
5. Posner J.B. Management of brain metastases. *Rev. Neurol.* 1992; 148: 477.
6. Arbit E., Wronski M. The treatment of brain metastases. *Neurosurg. Q.* 1995; 5: 1.
7. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T. i wsp. Distribution of brain metastases. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 741.
8. Moser R., Johnson M. Surgical management of brain metastases: How aggressive should we be? *Oncology* 1989; 11: 235.
9. Mauiuri F., D'Andrea F., Gallicchio B. i wsp. Intracranial hemorrhages in metastatic brain tumors. *J. Neurosurg. Sci.* 1985; 29: 37.
10. Pozner J.B. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: FA Davis 1995: 37, 77, 311.
11. Posner J.B. Clinical manifestations of brain metastases. W: Weiss L., Gilbert H., Posner J.B. *Brain metastases*. Boston: GK Hall 1980: 189.
12. Davis P.C., Hudgins P.A., Peterman S.B. i wsp. Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast enhanced MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 1991; 12: 293.
13. Benton J.R., Steckel R.J., Kagan A.R. Diagnostic imaging in clinical cancer management: brain metastases. *Invest. Radiol.* 1988; 23: 335.
14. Gaspar L., Scott C., Rotman M. i wsp. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 745.
15. Noordijk E.M., Vecht C.J., Haaxma-Reiche H. i wsp. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 711.
16. Borgelt B., Gelber R., Kramer S. i wsp. The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies of The Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 1.
17. Mehta M.P., Rozental J.M., Levin A.B. i wsp. Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 24: 619.
18. Lutterbach J., Bartelt S., Stancu E. i wsp. Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3. *Radiat. and Oncol.* 2002; 63 (3): 339–345.
19. Sheline G.E., Wara W.M., Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1980; 6: 1215.
20. Marks J.E., Baglan R.J., Prasad S.C. i wsp. Cerebral radionecrosis: Incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981; 7: 243.
21. Johannesen T.B., Henrik L.H., Hakon H.K. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumor survivors after radiotherapy. *Radiat. and Oncol.* 2003; 69 (2): 169–176.
22. Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D. i wsp. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 28: 797.
23. Auchter R.M., Lamond J.P., Alexander E. III i wsp. A multi-institutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996: 35–27.
24. O'Neill B.P., Iturria N.J., Link M.J. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 55 (5): 1169–1176.
25. Varlotto J.M., Flickinger J.C., Niranjan A. The impact of whole brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients treated with gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57 (2): S327.
26. Sperduto P.W., Scott C., Andrews D. Stereotactic radiosurgery with whole brain radiation therapy improves survival in patients with brain metastases: report of radiation therapy oncology group phase III study 95-08. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (2): 3.
27. Cooper J., Steinfeld A., Lerch I. Cerebral metastases: Value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 1990; 174: 883.
28. Christodoulou C., Bafaloukos D., Kosmidis P. i wsp. Phase II study of temozolomide in heavily pretreated cancer patients with brain metastases. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 249–254.
29. Abrey L.E., Olson J.D., Raizer J.J. i wsp. A phase II trial of temozolomide for patients with recurrent or progressive brain metastases. *J. Neurooncol.* 2001; 53: 25–265.
30. Abrey L.E., Christodoulou C. Temozolomide for treatment brain metastases. *Semin. Oncol.* 2001; 28 (4 suppl. 13): 34–42.
31. Autonadou D., Coliarakis N., Paraskevaidis M. Whole brain radiotherapy alone or in combination with temozolomide for brain metastases: a phase III study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54 (2): 93–94.
32. Villa S., Verger E., Gil M. I wsp. Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and whole brain irradiation (WBI) on patients affected with brain metastases (BM): a randomized multicentric phase II trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 57 (2): S132.