

Artykuł przeglądowy

Przerzuty do mózgu u chorych na raka piersi – postępowanie i rokowanie na podstawie przeglądu piśmiennictwa

Małgorzata Grudzień-Kowalska, Jacek Gałęcki, Joanna Hicer-Grzenkowicz

Liczba chorych ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu (pdm) w raku piersi wzrasta. Wynika to z faktu, że obecnie chore, leczone z rozsianym rakiem piersi, żyją dłużej, a dokładniejsza diagnostyka, w tym częstsze stosowanie rezonansu magnetycznego, pozwala na wykrywanie bardzo małych zmian przerzutowych w mózgu. Mimo złego rokowania, większość chorych z pdm odnosi korzyść z leczenia paliatywnego i umiera z przyczyn pozamózgowych. Leczenie paliatywne u chorych z pdm poprawia jakość życia, a w nielicznych przypadkach wpływa na jego wydłużenie. Wybór zastosowanej metody leczenia zależy od wielu czynników, takich jak: lokalizacja, wielkość i liczba przerzutów, wiek chorego, stan ogólny i neurologiczny, aktualne zaawansowanie choroby nowotworowej, dotychczasowy przebieg leczenia i jego skuteczność, jak i przewidywana długość przeżycia. U chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu, w trzech randomizowanych badaniach klinicznych, wykazano korzystną rolę chirurgii i pooperacyjnej radioterapii, w porównaniu z samą radioterapią. Radioterapia jest nadal metodą z wyboru, stosowaną u większości chorych z pdm. Nie ustalono optymalnego schematu frakcjonowania dawki. Decyzja o wysokości podanej dawki całkowitej i frakcyjnej zależy od stanu ogólnego chorego, zaawansowania choroby nowotworowej, stopnia nasilenia objawów neurologicznych, tradycji i doświadczeń ośrodka radioterapeutycznego. Zastosowanie radiochirurgii stereotaktycznej jako metody leczenia alternatywnego lub uzupełniającego do tradycyjnych metod stwarza nowe możliwości postępowania u chorych z pdm. W ostatnim okresie wzrosło zainteresowanie leczeniem chemicznym chorych z pdm, szczególnie w przebiegu raka piersi. Rola leczenia chemicznego u chorych z pdm, wymaga potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych, z użyciem nowoczesnych cytostatyków.

Management and prognosis of breast cancer patients with brain metastases – review of literature

The number of breast cancer patients with brain metastases is growing. This results from the fact that properly treated patients live longer and the precision of diagnosis, coming from the widespread use of magnetic resonance imaging, allows to detect small brain metastases. In spite of poor prognosis, most patients receive effective palliation and the majority do not die from brain metastases. Palliative treatment of patients with brain metastases improves the quality of life and in some cases can prolong survival. The choice of therapeutic methods depends on the evaluation of numerous factors including the location, size and number of brain metastases, the patients age, general condition, neurological status, the extent of disease as well as its response to past therapy, and survival expectancy. Three randomized trials have proved beneficial effect of surgery and postoperative radiation as compared to radiotherapy alone in patients with single brain metastasis. Radiation therapy remains the main treatment of patients with brain metastasis, however the optimal fractionation schedule has not been established. Individual approach to patient's treatment is essential, taking into account: the patient's general condition, neurological status, extent of the disease, doctor's experience and therapeutic preferences. New perspective for treatment of patients with brain metastases has been created by introduction of stereotactic radiosurgery as alternative or as an adjunct to traditional methods of treatment. There is a growing interest in chemotherapy of brain metastases especially with respect to breast cancer patients. However the effectiveness of chemotherapy still needs to be proven by randomized trials with the use of new cytostatics.

Słowa klucze: przerzuty do mózgu, rak piersi

Key words: brain metastases. breast cancer

Wstęp

Liczba chorych ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu (pdm), w przebiegu raka piersi, wzrasta i dotyczy według różnych danych od 6% do 40% chorych [1-3]. W badaniu sekcyjnym odsetek chorych z pdm sięga 50% [4]. Wynika to z faktu, iż obecnie chore z rozsiałym rakiem piersi żyją dłużej, gdyż są lepiej i intensywniej leczone, a dokładniejsza diagnostyka, w tym częstsze zastosowanie rezonansu magnetycznego, pozwala na wykrywanie bardzo małych zmian przerzutowych w mózgu. Wczesne rozpoznanie pdm i odpowiednie postępowanie sprawia, że większość chorych odnosi korzyść z leczenia paliatywnego, umiera z przyczyn pozamózgowych, a w nielicznych przypadkach żyje dłużej [1-3].

Rokowanie jest nadal złe, ale możliwość zastosowania radioterapii stereotaktycznej oraz opublikowanie wyników kilku badań, z zastosowaniem chirurgii w skojarzeniu z radioterapią u chorych z pojedynczym pdm, stwarza nowe perspektywy [5-7]. W przedstawionych poniżej badaniach klinicznych uczestniczyli chorzy z pdm, w przebiegu różnych nowotworów (w dużej części również z rakiem piersi). Różnice wynikające z biologii nowotworu piersi, dotyczące czynników rokowniczych czy rokowania, nie zawsze były możliwe do wyodrębnienia. Jedynie pojedyncze opracowania z nieliczną grupą chorych dotyczą wyłącznie chorych na raka piersi.

Postępowanie

W postępowaniu przyczynowym u chorych na raka piersi z pdm zastosowanie i wybór chirurgii, radioterapii, chemioterapii czy hormonoterapii, jako metod samodzielnych lub w skojarzeniu, zależy od wielu czynników, takich jak: lokalizacja, wielkość i ilość pdm, wiek chorego, stan ogólny i neurologiczny, aktualne zaawansowanie choroby nowotworowej, dotychczasowy przebieg leczenia i jego skuteczność, jak i przewidywana długość przeżycia.

Chirurgia

Postęp, jaki dokonał się w ostatnich latach w neuroanestezji i neurochirurgii, znacząco poprawił bezpieczeństwo zabiegów. Stopień zaawansowania choroby nowotworowej poza mózgiem jest najistotniejszym czynnikiem, brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o leczeniu chirurgicznym. Należy podkreślić, że chorzy ze znacznie zaawansowaną chorobą nowotworową rzadko odnoszą korzyść z leczenia chirurgicznego. Inne czynniki, brane najczęściej pod uwagę przy kwalifikacji chorego do zabiegu operacyjnego, to liczba przerzutów w mózgu i ich lokalizacja, stan neurologiczny chorego oraz czas, jaki upłynął od pierwotnego rozpoznania nowotworu do wystąpienia przerzutów w mózgu [3, 8-10].

Optymalny sposób postępowania u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu jest nadal przedmiotem kontrowersji. Kilka retrospektywnych badań wykazało, że rokowanie u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu, leczonych chirurgicznie i uzupełniającą napro-

mienianych, było lepsze niż u chorych tylko napromienianych [8-12]. Wartość tych badań była jednak kwestionowana, między innymi ze względu na dobór do leczenia chirurgicznego chorych w lepszym stanie ogólnym i neurologicznym.

Korzystną rolę chirurgii, w skojarzeniu z radioterapią, w leczeniu chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu wykazały wyniki trzech randomizowanych, prospektywnych badań [5-7]. Jednym z pierwszych było badanie, przeprowadzone przez Patchell'a i wsp. [7], opublikowane w 1990 roku. Pięćdziesięciu czterech chorych, z pojedynczym przerzutem do mózgu, podzielono losowo na 2 grupy. U 25 chorych po chirurgicznym usunięciu przerzutu przeprowadzono napromienianie na obszar całego mózgu w dawce 36 Gy w 12 frakcjach, u 23 chorych wykonano jedynie biopsję zmiany w celu potwierdzenia przerzutu, a radioterapię przeprowadzono w tej samej dawce. Sześciu chorych wykluczono z badania po rozpoznaniu w obrazie histopatologicznym zmian innego typu (drugi pierwotny nowotwór, zmiany nienowotworowe). Czas do wystąpienia nawrotu był znamienne statystycznie krótszy u chorych leczonych samą radioterapią w porównaniu z grupą chorych leczonych w sposób skojarzony, odpowiednio: 21 tygodni versus 59 tygodni ($p < 0,0001$). U chorych, leczonych w sposób skojarzony, stwierdzono znamienne statystycznie wydłużenie aktualizowanego przeżycia, (mediana 40 tygodni versus 15 tygodni ($p < 0,001$), oraz wydłużeniu okresu czasu bez nawrotu objawów neurologicznych i zdolności do samoobsługi (Karnofski $\geq 70\%$).

W analizie wielowariantowej okazało się, że następujące czynniki związane są z wydłużonym przeżyciem: leczenie chirurgiczne przerzutu, brak przerzutów odległych, młody wiek chorych, długi czas od rozpoznania pierwotnego choroby nowotworowej do wystąpienia pdm.

Rola chirurgii u chorych z licznymi pdm jest ograniczona do przypadków wymagających resekcji z powodu lokalizacji zagrażającej życiu, lub w celu uzyskania rozpoznania histopatologicznego, jakkolwiek postęp w technice chirurgicznej i anestezji pozwala niejednokrotnie na bezpieczne przeprowadzenie takich operacji.

W badaniu Bindal'a i wsp. [13] oceniono skuteczność leczenia chirurgicznego u chorych z licznymi pdm. Przeżycie chorych z licznymi pdm, ale wszystkimi usuniętymi chirurgicznie, było podobne do przeżyć chorych operowanych, z pojedynczym pdm. Autorzy innych prac nie znajdują uzasadnienia dla leczenia chirurgicznego u chorych z licznymi pdm [14].

Radioterapia

Radioterapia jest nadal metodą z wyboru, stosowaną u większości chorych z pdm. Zastosowanie napromieniania na obszar mózgu, zdaniem wielu autorów, wydłuża przeżycie od 3 do 6 miesięcy i powoduje zmniejszenie lub całkowite zniesienie objawów neurologicznych u 60 do 80% chorych [11,15-18]. Jednakże nie potwierdzono tej tezy w randomizowanych badaniach klinicznych, z kontrolną grupą chorych nienapromienianych. Większość

chorych umiera z przyczyn pozamózgowych. Naturalny przebieg choroby nowotworowej u chorych z pdm sprawia, że stosunkowo wcześniej, w porównaniu z inną lokalizacją przerzutów, stają się oni niezdolni do samodzielnego funkcjonowania i zdani na opiekę innych. Rola radioterapii w poprawie jakości, a niekiedy długości przeżycia, stanowi jej niezaprzeczalną wartość. Schemat frakcjonowania dawki w radioterapii pdm nie jest ustalony i zależy od wielu czynników. Najczęściej stosowane dawki całkowite to 20 do 50 Gy we frakcjonowaniu od 1,5 do 4 Gy w czasie od 1-go do 5 tygodni. Decyzja o wysokości podanej dawki całkowitej i frakcyjnej zależy od stanu ogólnego chorego, zaawansowania choroby nowotworowej, stopnia nasilenia objawów neurologicznych, tradycji i doświadczeń ośrodka radioterapeutycznego. Ostateczną decyzję podejmuje radioterapeuta, po zbadaniu chorego i uwzględnieniu wszystkich elementów, składających się na wybór indywidualnej paliatywnej radioterapii. Najczęściej stosowany schemat leczenia w pdm u chorych na raka piersi to dawka całkowita 30 Gy, podana w 10 frakcjach w ciągu 2 tygodni. U chorych rokujących lepiej, z prawdopodobieństwem przeżycia ponad rok, stosowane są dawki 40-45 Gy, podawane we frakcjach od 1,8 do 2,0 Gy dziennie, przez 4-5 tygodni, w celu uniknięcia późnych powikłań popromiennych. Końcowe wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych grupy RTOG były opublikowane łącznie [19]. W badaniach tych chorych z pdm byli leczeni według pięciu różnych schematów frakcjonowania dawki: 40 Gy w 4 tygodnie, 40 Gy w 3 tygodnie, 30 Gy w 3 tygodnie, 30 Gy/ w 2 tygodnie i 20 Gy w jeden tydzień. Wnioski z tego badania nie wykazały znaczących różnic w jakości i długości przeżycia chorych z pdm. Stwierdzono jednak, że chorzy leczeni w krótszym czasie i większymi frakcjami odpowiadali na napromienianie szybciej, ale rodzaj frakcjonowania nie wpływał na czas wystąpienia progresji choroby w mózgu. W późniejszym badaniu grupy RTOG dwudziestu sześciu chorych otrzymało na obszar mózgu dawkę 10 Gy w jednej frakcji, a 33 chorych dawkę 12 Gy w dwóch frakcjach [20]. Celem badania było porównanie skuteczności i toksyczności tego leczenia w porównaniu ze schematem frakcjonowania wydłużonym (20 Gy, 30 Gy, 40 Gy w czasie od 1 do 4 tygodni). Liczba chorych z poprawą neurologiczną, całkowite przeżycie i toksyczność leczenia przy użyciu różnych schematów frakcjonowania nie różniły się. Czas trwania poprawy neurologicznej i czas do progresji były jednak krótsze u chorych napromienianych wysokimi frakcjami. Liczba chorych, u których doszło do całkowitego ustąpienia objawów neurologicznych, była również niższa przy jednorazowej wysokiej frakcji. Wyniki te sugerują, że napromienianie w wysokich frakcjach u chorych z pdm nie jest tak efektywne, jak napromienianie w wydłużonych schematach frakcjonowania.

Mimo, że nie udało się ustalić optymalnego schematu frakcjonowania dla chorych z pdm, w kolejnych badaniach grupy RTOG wyodrębniono czynniki prognostyczne, związane z wydłużonym przeżyciem [21, 22]. Lepiej rokują chore ze stopniem sprawności wg Karnofski'ego >70%, ogniskiem pierwotnym bez cech

progresji lub wyleczonym, w wieku powyżej 60 lat i bez innych przerzutów odległych.

W retrospektywnym badaniu, przeprowadzonym w ośrodku radioterapeutycznym w Cancer Center University Hospital w Rotterdamie, wyodrębniono czynniki prognostyczne na podstawie analizy wyników leczenia 1292 chorych z przerzutami do mózgu, leczonych w tym ośrodku w okresie 10 lat [23]. Czynniki prognostycznymi o największym znaczeniu okazały się: stan ogólny, odpowiedź na sterydy i zaawansowanie choroby nowotworowej. Staną się one podstawą do wyodrębnienia grup rokowniczych w późniejszych badaniach. U chorych na raka piersi czynnikiem prognostycznym o największym znaczeniu okazał się czas od pierwotnego rozpoznania nowotworu do rozpoznania pdm.

W kolejnym badaniu I/II fazy grupy RTOG oceniano skuteczność przyspieszonego frakcjonowania dawki u chorych z pdm [24]. Trzystu trzydziestu chorych otrzymało na obszar całego mózgu dawkę 32 Gy w dwóch frakcjach dziennie po 1,6 Gy w ciągu 5 dni w tygodniu, a następnie z małego pola podwyższano dawkę na mózg, dzieląc chorych na cztery grupy, do dawki całkowitej 48, 54,4, 64 lub 70,4 Gy, podanej również w dwóch frakcjach dziennie po 1,6 Gy. Niewielkie różnice w przeżyciach nie były statystycznie znamienne. Nie obserwowano narastania toksyczności przy eskalacji dawki.

W badaniu III fazy grupy RTOG porównywano przeżycia i odczyny wczesne u chorych z pdm, nie leczonych operacyjnie, a napromienianych metodą przyspieszonego hiperfrakcjonowania dawki (1,6 Gy po 2 frakcje dziennie), do dawki całkowitej 54,4 Gy na obszar mózgu, i chorych napromienianych metodą hipofrakcjonacji 30 Gy w ciągu 10 dni [25]. Nie wykazano różnic w przeżyciach i toksyczności, porównując obie grupy leczonych chorych. Ocenę skuteczności napromieniania mózgu dwa razy dziennie, w pilotowej grupie 21 chorych na raka piersi z pdm, przeprowadzono również w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie [26]. Mimo zachęcających wyników leczenia, przy dobrej jego tolerancji, metoda ta w warunkach polskich ośrodków onkologicznych, dysponujących ograniczonymi dostępem do megavoltowej aparatury, ma raczej niewielkie zastosowanie.

Zastosowanie radiouczulaczy, takich jak misoniazol czy bromodeoxyurydyny, przy napromienianiu chorych z przerzutami do mózgu, nie wykazało korzyści w porównaniu z samą radioterapią [27, 28].

Rolę radioterapii pooperacyjnej u chorych z pdm oceniono w randomizowanym badaniu klinicznym, przeprowadzonym przez Patchell'a i wsp. [29]. W badaniu tym u 95 chorych, z pojedynczym przerzutem do mózgu i mało zaawansowaną chorobą nowotworową poza mózgiem, przeprowadzono zabieg radykalnego usunięcia przerzutu, a następnie napromieniano na obszar całego mózgu dawką 50,4 Gy w 28 frakcjach po 1,8 Gy w ciągu 5,5 tygodnia lub tylko obserwowano. U chorych napromienianych na obszar mózgu statystycznie rzadziej występował nawrót choroby w mózgu 18% versus 70%, $p < .001$ oraz chorzy rzadziej umierali z przyczyn neurologicznych 14% versus 44%, $p = .003$. Nie zauważono różnic w całkowitych prze-

życiach pomiędzy obu grupami. W podsumowaniu tego bardzo cennego badania, zgodnie z sugestią autora, należy podkreślić, że stosowanie radioterapii pooperacyjnej u chorych dobrze rokujących powinno stać się postępowaniem rutynowym. Wprawdzie kojarzenie tych metod nie wydłuża znacząco przeżycia chorych, ale zdecydowanie poprawia jego jakość. Wydaje się jednak obecnie, że niepowodzenie w leczeniu chorych na raka piersi z pdm jest bardziej wynikiem braku skuteczności leczenia pierwotnie zaawansowanego nowotworu poza mózgiem, niż niepowodzenia w leczeniu przerzutów w mózgu.

Późne odczyny popromienne

Bardziej agresywne leczenie chorych z pdm sprawia, że liczba chorych żyjących dłużej wzrasta. U chorych tych problemem stają się późne odczyny popromienne. Ryzyko późnych odczynów popromiennych, przy napromienianiu całego mózgu, zależy od dawki całkowitej i frakcyjnej, wieku chorego, jego stanu neurologicznego, chorób współistniejących, rodzaju i sekwencji stosowania chemioterapii [30].

Poważnym późnym odczynem popromiennym, mogącym doprowadzić do śmierci, jest martwica popromienna. Przy napromienianiu mózgu w dawkach poniżej 60 Gy i przy konwencjonalnym frakcjonowaniu jest ona rzadkim powikłaniem radioterapii [31]. W większości doniesień, opisujących przypadki stwierdzenia martwicy popromiennej, u chorych napromienianych na obszar mózgu stosowano dawki frakcyjne wyższe od konwencjonalnych. Powikłanie to pojawia się od szóstego miesiąca do 2 lat po leczeniu. Martwica popromienna jest nieodwracalna i jak dotąd, bez możliwości skutecznego leczenia. Stopień zagrożenia życia chorego zależy od jej rozległości i lokalizacji. Szereg funkcjonalnych zaburzeń występujących u chorych po napromienianiu mózgu, a nie związanych z martwicą popromienną mózgu, nazywanych jest funkcjonalną encefalopatią popromienną. Zalicza się tu zaburzenia pamięci i inne zaburzenia sfer poznawczych, takie jak: progresywna demencja, apatia, zmiany osobowościowe, zaburzenia motoryczne chodu, równowagi i koordynacji [31].

De Angelis i wsp. [32], analizując dwie grupy chorych napromienianych na obszar mózgu z powodu pdm, ocenili częstość wystąpienia demencji na 1,9% (7/370 chorych) i 5,1% (6/118 chorych). Objawy wystąpiły w przebiegu 5 do 38 miesięcy po leczeniu. U żadnego chorego nie stwierdzono nawrotu choroby w mózgu w momencie wystąpienia zaburzeń neurologicznych. Należy zaznaczyć, że u większości chorych, u których wystąpiła demencja, stosowane dawki frakcyjne wynosiły od 3 do 6 Gy, a dawki całkowite przekraczały obecnie przyjęte standardy leczenia. Ocena późnych powikłań popromiennych u chorych z pdm jest trudna, gdyż chorzy ci żyją krótko.

W piśmiennictwie spotyka się jedynie pojedyncze prace, dotyczące oceny późnych powikłań popromiennych ze strony mózgu u chorych leczonych paliatywnie, a więc zwykle w dawkach frakcyjnych powyżej 2 Gy. Biorąc pod uwagę dotychczasowe dane u chorych z pdm, ro-

kujących szansę dłuższego przeżycia, niektórzy autorzy proponują napromienianie na obszar mózgu w dawkach frakcyjnych konwencjonalnych po 1,8-2 Gy do dawki całkowitej 40-50 Gy w ciągu 4 tygodni.

Powtórne napromienianie

W przypadku nawrotu choroby w obrębie już napromienianego mózgu u wybranych chorych można zastosować powtórne napromienianie. Liczba chorych leczonych w ten sposób jest mała. Istnieje też wiele kontrowersji dotyczących skuteczności tego leczenia, doboru chorych i stosowanych dawek. Poprawa kliniczna przy powtórным napromienianiu osiągana jest u 40 do 70% chorych, a średnia przeżycia wynosi od 3,5 do 5 miesięcy [33-35]. W pracy opublikowanej w 1996 przez Wonga i wsp. [36] oceniono rolę powtórного napromieniania u chorych z progresją zmian przerzutowych w mózgu, po przebytych już napromienianiu. Dziewięćdziesięciu siedmiu chorych było powtórnie napromienianych na obszar mózgu. Najczęściej stosowana dawka, podana w pierwszym cyklu napromieniania, wynosiła 30 Gy w 10 frakcjach. Średnia dawka, podana przy powtórным napromienianiu, wynosiła 20 Gy w 10 frakcjach. Większość chorych stanowili chorzy na raka płuca i piersi. U 27% chorych ustąpiły objawy neurologiczne, u 43% obserwowano częściową poprawę, 25 chorych (29%) nie zareagowało na leczenie, bądź wystąpiło u nich pogorszenie stanu neurologicznego. Średnia przeżycia po powtórным napromienianiu wynosiła 4 miesiące. W analizie jednowariantowej brak przerzutów odległych, pojedynczy przerzut do mózgu i powtórne napromienianie dawką ≥ 20 Gy były czynnikami związanymi z poprawą przeżycia.

Radiochirurgia stereotaktyczna

Radiochirurgia stereotaktyczna jest nową, nieinwazyjną techniką napromieniania, alternatywną lub uzupełniającą dla chirurgii i tradycyjnej radioterapii. Technika ta umożliwia podanie miejscowo jednorazowo wysokiej dawki promieniowania o małym półcieniu, przy użyciu trójwymiarowego planowania leczenia. Wysoki gradient dawki, precyzyjnie skolimowanej wiązki, pozwala na podanie wysokiej zaplanowanej dawki na wybrany obszar, z oszczędzeniem sąsiednich zdrowych tkanek. Skuteczność radiochirurgii stereotaktycznej oceniano w kilku niekontrolowanych badaniach klinicznych. W wieloośrodkowym badaniu, przeprowadzonym przez Flickinger'a i wsp. [37], u 116 chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu w przebiegu różnych typów nowotworów przeprowadzono napromienianie stereotaktyczne. Miejscowa skuteczność leczenia wynosiła 85%, a nawrót wystąpił u 15% chorych. Udokumentowana nekroza mózgu wystąpiła u 1 chorego (1% chorych). Minimalna dawka w obszarze napromienianym wynosiła od 8 do 30 Gy.

Podobne wyniki leczenia podawane są przez innych autorów. Radiochirurgię można zastosować w rejonie mózgu niedostępnym dla chirurgii (np. pień mózgu), u chorych ambulatoryjnych oraz, jak podają niektórzy au-

torzy, jest to metoda tańsza w porównaniu z resekcją chirurgiczną i napromienianiem [38].

Do chwili obecnej nie opublikowano wyników randomizowanych badań, porównujących skuteczność chirurgii i radiochirurgii.

Rola napromieniania całego mózgu u chorych po leczeniu radiochirurgią jest przedmiotem kontrowersji. Mimo różnicy zdań, w większości ośrodków chorzy po leczeniu radiochirurgicznym otrzymują napromienianie na obszar mózgu.

Brachyterapia

Zastosowanie brachyterapii w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu polega na implantacji izotopu do jamy pooperacyjnej i podaniu nałożę po usunięciu guzie wysokiej dawki promieniowania, z zaoszczędzeniem przyległej tkanki mózgowej. Najczęściej stosowane pierwiastki to Ir-192 i J-125. Ze względu na nieliczne grupy leczonych chorych wyniki tego leczenia są trudne do podsumowania.

Chemioterapia

W ostatnim okresie wzrosło zainteresowanie chemioterapią chorych z pdm, szczególnie w przebiegu raka piersi. Obecnie wiadomo, że bariera krew – mózg jest zmieniona przy pojawieniu się przerzutów do mózgu i większość cytostatyków prawdopodobnie penetruje do tego regionu. Dodatkowo na zmianę przepuszczalności tej bariery wpływają również sterydy, mannitol i inne leki. Z tego powodu wydaje się zasadne stosowanie chemioterapii przed radioterapią.

Rosner i wsp. [39] jako pierwsi opublikowali wyniki leczenia chemicznego 100 kolejnych chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu. Stosowano CFP (cyklofosfamid, fluorouracil, prednizon) i CFPMV (CFP + metotreksat i winkrystyna). Żaden z chorych nie był poprzednio leczony chemicznie, ani napromieniany na obszar mózgu z powodu raka piersi. U 10 chorych stwierdzono po leczeniu chemicznym całkowitą regresję (CR) zmian w mózgu, u 40 chorych częściową regresję (PR) i u 9 stabilizację zmian. Czterdziestu jeden nie odpowiedziało na leczenie chemiczne. Średnia długość utrzymywania się odpowiedzi wynosiła 10 miesięcy dla CR i 7 miesięcy dla PR. Średnie przeżycie dla CR wynosiło 39,5 miesiąca i 10,5 miesiąca dla PR. Trzydzieści jeden procent wszystkich leczonych chorych przeżyło więcej niż 12 miesięcy. Boogerd i wsp. [40] w prospektywnym nierandomizowanym badaniu ocenili skuteczność chemioterapii w leczeniu chorych z przerzutami do mózgu w przebiegu raka piersi i porównali wyniki leczenia z historyczną grupą chorych, leczonych tylko napromienianiem. Dwudziestu chorych otrzymało 4 kursy chemioterapii wg CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracil) lub CAF (cyklofosfamid, adriamycyna, fluorouracil). Siedmiu chorych uprzednio było już napromienianych na obszar mózgu z powodu przerzutów. Regresję przerzutów w mózgu, ocenioną w badaniu komputerowym mózgu po leczeniu chemicznym,

stwierdzono u 76% chorych. Średni czas utrzymywania się poprawy neurologicznej wyniósł 30 tygodni, a średnie przeżycie 25 tygodni. Wyniki były lepsze niż w porównywanej historycznej grupie 29 chorych, leczonych tylko napromienianiem. Autorzy badania sugerują, że chemioterapię należy stosować jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu i przerzutami do innych narządów. Napromienianie na obszar mózgu należy, zdaniem autorów, stosować u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie chemiczne.

Wydaje się, że skuteczność chemioterapii w leczeniu chorych z pdm wymaga potwierdzenia w kontrolowanych badaniach klinicznych, z użyciem nowoczesnych cytostatyków.

Odpowiedź na leczenie hormonalne u chorych z pdm w przebiegu raka piersi opisywana jest w nielicznych przypadkach, tym bardziej, że u większości chorych z tą lokalizacją przerzutów stwierdza się ujemny poziom receptorów estrogenowych i progesteronowych.

Rokowanie

Rokowanie u chorych z pdm jest nadal bardzo złe. Średnie przeżycie u chorych nie leczonych wynosi 1 miesiąc. Zastosowanie sterydów wydłuża przeżycie do 2-3 miesięcy, a napromienianie całego mózgu od 3 do 6 miesięcy [11, 19, 22].

Chore z pojedynczym pdm i bez przerzutów odległych, leczone chirurgicznie i napromienianiem, żyją od 10 do 16 miesięcy [6, 12]. Tylko 10% chorych żyje powyżej 12 miesięcy [17]. Należy pamiętać, że wyniki prezentowanych tu badań dotyczą często nieporównywalnych grup chorych, z nowotworami o różnym stopniu promieniowrazliwości.

Tylko prospektywne, randomizowane badanie, w którym uczestniczyliby chorzy z przerzutem nowotworowym z tego samego ogniska pierwotnego, wskaże właściwy algorytm postępowania i oceni rokowanie.

Dr Małgorzata Grudzień-Kowska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology* 1996; 7: 941-965.
2. Boogerd W. Central nervous system metastasis in breast cancer. *Radioth and Oncol* 1996; 40: 5-22.
3. Loeffler JS, Patchell RA, Sawaya R. Metastatic brain cancer. W: DeVita VT Jr, Hellmann S, Rosenberg SA. (red.). *Cancer: Principles and practice of oncology* Wyd. 5. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997, 2523-2535.
4. Pickren JW, Lopez G, Tzukada Y i wsp. Brain metastases. An autopsy study. *Cancer Treat Symp* 1983, 2: 295-313.

5. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP i wsp. 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.
6. Noorduk EM, Vecht CJ, 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: 711-717.
7. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW i wsp. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-499.
8. Sundaresan N, Galicich J. Surgical treatment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. *Cancer* 1985; 55:1382-1388.
9. Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E. i wsp. Surgical treatment of single brain metastasis: Factors associated with survival. *Cancer* 1980; 45: 381-382.
10. Winston KR, Walsh JW, Fischer EG. Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. *Cancer* 1980; 45: 2639-2645.
11. Zimm S, Wampler GL, Stablen D i wsp. Intracerebral metastases in solid-tumor patients. *Cancer* 1981; 48: 384-394.
12. Wronski M, Arbit E, McCormick B i wsp. Surgical treatment of 70 patients with brain metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1746-1754.
13. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME i wsp. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-216.
14. Hazuka MB, Burleson W, Stroud DN i wsp. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 369-373.
15. Borgelt B, Gembler R, Kramer S i wsp. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
16. Coia LR, Aaronson N, Linggood R i wsp. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 223-227.
17. Glass JP, Foley KM. Brain metastases in patients with breast cancer. W: Harris JR. (red.) *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers; 1996, 769-779.
18. Szpytma T, Korzeniowski S. Radioterapia przerzutów raka piersi do mózgu. *Nowotwory* 1985; 1: 47- 52.
19. Borgelt B, Gelber R, Kramer S i wsp. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
20. Borgelt B, Gelber R, Larson M i wsp. Ultra – rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:1633 -1638.
21. Gelber R, Larson M, Borgelt B i wsp. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981; 48: 1749-1753
22. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL i wsp. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 669-673.
23. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Novak PJ i wsp. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795-803.
24. Sause WT, Scott Ch, Krisch R i wsp. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 653-657.
25. Murray KJ, Scott Ch, Greenberg M i wsp. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the radiation therapy oncology group (RTOG 9104). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 571-574.
26. Gliński B, Pudełek J. Napromienianie dwa razy dziennie chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu. *Nowotwory* 1998; 48: 102-105.
27. Kamarnicky IT, Phillips TL, Martz K i wsp. A randomized phase III protocol for the evaluation of misonidazole combined with radiation in the treatment of patients with brain metastases (RTOG-7916). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 53-58.
28. Phillips TL, Scott CB, Leibel SA i wsp. Results of a randomized comparison of radiotherapy and bromodeoxyuridine with radiotherapy alone for brain metastases: Report of RTOG trial 89-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 339-348.
29. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF i wsp. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. *Jama* 1998; 280: 1485-1489.
30. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK i wsp. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1093-1112.
31. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-1228.
32. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner J. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39: 789-796.
33. Kurup P, Reddy S, Hendrickson FR. Results of re-irradiation for cerebral metastases. *Cancer* 1980; 46: 2587-2589.
34. Hazuka MB, Kinze JJ. Brain metastases results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 433-437.
35. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 1990; 174: 883-885.
36. Wong WW, Schild SE, Sawyer T i wsp. Analysis of outcome in patients re-irradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 585-590.
37. Flickinger JC, Kondziolka D, Lundsford D i wsp. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 797-802.
38. Mehta M, Noyes W, Craig B Lamond J i wsp. A cost-effectiveness and cost-utility analysis of radiosurgery vs. resection for single-brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 445-454.
39. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 832-839.
40. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM i wsp. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69: 972-980.

Otrzymano: 5 marca 2001 r.

Przyjęto do druku: 20 kwietnia 2001 r.