

Rola radioterapii w leczeniu chorych na oponiaka mózgu

Lucyna Kępka, Agnieszka Żółciak, Czesława Leszczyk, Jacek Fijuth

Cel pracy. Przedstawienie własnego doświadczenia w napromienianiu pooperacyjnym chorych na oponiaki mózgu.

Materiał i metoda. W latach 1985-1995 napromieniono 60 chorych na oponiaki mózgu. Oponiaki łagodne stanowiły 57%, a złośliwe 43% badanych nowotworów. Przy zastosowaniu testu logrank oceniono wpływ na przeżycie: wieku, stanu ogólnego, stopnia sprawności neurologicznej, typu histologicznego (złośliwy vs łagodny), doszczętności zabiegu neurochirurgicznego, wystąpienia wznowy przed napromienianiem. Zbadano wpływ na wyleczalność miejscową typu histologicznego, doszczętności zabiegu i wystąpienia wznowy przed napromienianiem.

Wyniki. Przeżycia 5- i 10-letnie ocenione metodą Kaplana-Meiera wyniosły 61 i 50%, a 5- i 10-letnie miejscowe wyleczenie 61 i 53%. W analizie jednowymiarowej jedynie wiek chorych i typ histologiczny miały istotny statystycznie wpływ na przeżycie. Przeżycie 5- i 10-letnie wynosiło w przypadku oponiaków łagodnych 75% i 63%, a złośliwych odpowiednio 47% i 38%. W grupie oponiaków złośliwych oceniono osobno przeżycie u chorych na oponiaki anaplastyczne (9 przypadków) i oponiaki z komponentem mięsaka (17 przypadków). Przeżycie 5-letnie wynosiło odpowiednio 79% i 37% dla oponiaków anaplastycznych i mięsakowych. Zarysowała się tendencja do poprawy przeżycia w przypadku lepszego stopnia sprawności neurologicznej ($p=0,06$). Radykalizm zabiegu nie wpływał na przeżycie, a nawet obserwowano poprawę przeżycia w grupie chorych po zabiegach nieradykalnych w stosunku do chorych poddanych zabiegom doszczętnym (odpowiednio 75% i 54% przeżyć 5-letnich, $p=0,06$). Analizując osobno grupę chorych na oponiaki łagodne i złośliwe nie stwierdzono wpływu radykalizmu zabiegu na przeżycie. Żaden z badanych czynników nie miał znamiennej statystycznie wpływu na miejscową wyleczalność. Zarysowała się jedynie tendencja do pogorszenia miejscowej wyleczalności w przypadku oponiaków złośliwych i napromieniania wznowy. Radioterapia pozwoliła uzyskać szybką poprawę stanu sprawności neurologicznej w 43% przypadków. *Wnioski.* Typ histologiczny i wiek są istotnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na oponiaki, poddanych napromienianiu. Stopień doszczętności zabiegu pozostaje bez wpływu na przeżycie i wyleczalność miejscową.

The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the single institution experience

Purpose. To better define the efficacy of radiotherapy for meningiomas, a retrospective examination of experience of the Radiation Oncology Department of M. Curie-Skłodowska Memorial Oncology Centre in Warsaw was completed.

Material and methods. Sixty cases of patients with intracranial meningiomas who had undergone radiotherapy between 1985 and 1995 were examined. There were 57% benign and 43% malignant meningiomas. Conventional treatment techniques and doses (45-60 Gy) were administered. The minimum follow-up for survivors was 41 months. Factors analyzed for prognostic significance included: age, WHO performance status, neurologic deficit status (NDS), histology, extent of surgical resection, recurrence before radiotherapy. Univariate analysis of actuarial overall survival (AOS) and actuarial local control (ALC) for these factors was performed.

Results. The 5- and 10-year AOS were 61% and 50% respectively while the 5- and 10-year ALC rates were 61% and 53% respectively. Malignant histology and age greater than 50 years were pronounced adverse prognostic factors for AOS ($p<0.05$). Benign meningiomas were associated with AOS of 75% at 5 years and 63% at 10 years, malignant – with 47% and 38% respectively. The group of malignant tumours was divided into two sub-groups – one of anaplastic meningiomas (AM) (9 cases) and one of malignant meningiomas with morphologic features of sarcomas (MMS) (17 cases). The 5-year AOS was 79% for AM, whilst for MMS 37%. The extent of surgical resection was found not to be a prognostic factor for AOS in both malignant and benign meningiomas. There even was a tendency for longer survivals in the group of patients who had undergone subtotal and partial resection, as compared with patients after complete surgical resection (75% and 54% 5-year AOS respectively, $p=0.06$). Performance status and NDS did not influence AOS. Histology, extent of resection and recurrence befo-

re radiotherapy did not significantly influence ALC. However, there was a tendency for better ALC, when radiotherapy was employed at initial presentation compared with application after recurrence. Radiotherapy resulted an improvement of neurologic performance in 43% of patients.

Conclusion: Benign histology and younger age were associated with longer survivals of patients with intracranial meningiomas. The extent of surgical resection did not influence the survivals.

Słowa kluczowe: oponiaki (łagodne i złośliwe), mięsaki opon, radioterapia

Key words: meningiomas (benign and malignant), meningeal sarcomas, radiotherapy

Wprowadzenie

Oponiaki stanowią około 15-20% wszystkich pierwotnych nowotworów mózgu [1, 2]. Odmiany złośliwe stwierdza się u około 5% chorych operowanych z powodu oponiaków [2]. W materiale Zakładu Teleradioterapii na Ursynowie z lat 1985-1995 oponiaki stanowiły 8% wszystkich napromienianych pierwotnych nowotworów mózgu.

Leczenie chirurgiczne pozostaje metodą z wyboru. Chorzy na oponiaki złośliwe kierowani są do pooperacyjnej radioterapii. W przypadku oponiaków łagodnych rola radioterapii jest mniej ustalona ze względu na brak randomizowanych badań, oceniających jej wartość w leczeniu tych nowotworów. Z badań retrospektywnych wynika, że radioterapia pooperacyjna po niedoszczętnej operacji łagodnego oponiaka pozwala dwu-, czterokrotnie zmniejszyć ryzyko nawrotu [3-5].

Celem pracy jest przedstawienie wyników radioterapii chorych na oponiaki mózgu leczonych w Zakładzie Teleradioterapii na Ursynowie w latach 1985-1995.

Materiał i metoda

W latach 1985-1995 w Zakładzie Teleradioterapii na Ursynowie napromieniono 60 chorych na oponiaki mózgu.

Wskazaniem do napromieniania oponiaków były: złośliwy charakter nowotworu, niezależnie od zakresu resekcji, a w przypadku oponiaków łagodnych niedoszczętny makroskopowo lub mikroskopowo charakter resekcji, nawroty po leczeniu chirurgicznym, oraz odmiany angioblastyczne.

Charakterystykę napromienianych chorych przedstawia Tabela I. Oceny stanu neurologicznego dokonano według skali EORTC/MRC (Tab. II) [6] na podstawie opisu badania klinicznego, zawartego w historii choroby.

Badanie histopatologiczne wykazało utkanie łagodnego oponiaka u 34 (57%), a oponiaka złośliwego u 26 (43%) chorych. Do grupy oponiaków łagodnych włączono 6 przypadków z odmianą angioblastyczną nowotworu. Wśród oponiaków złośliwych stwierdzono 9 przypadków guzów anaplastycznych i 17

Tab. I. Charakterystyka 60 chorych napromienianych z powodu oponiaka mózgu

Cecha	liczba chorych
Płeć	
Kobiety	39
Mężczyźni	21
Wiek	
Przedział	21-72
Mediana	49
Stan ogólny w skali Zubrod	
0-1	35
2	22
3-4	3
Objawy neurologiczne przed leczeniem	
Padaczka	19
Niedowłady, porażenia	28
Uszkodzenie nn. czaszkowych	10
Zespół mózdkowy	2
Stan neurologiczny według skali EORTC/MRC	
Stopień I	13
II	34
III	12
IV	1

mięsakowych. Większość, 40 na 60, napromienianych guzów miała za punkt wyjścia oponę sklepienia czaszki, sierpu lub zatok strzałkowych. W dziewiętnastu przypadkach miejscem powstania nowotworu była opona podstawy czaszki, a w jednym nie stwierdzono związku nowotworu z oponą.

W Tabeli III przedstawiono charakterystykę chorych napromienianych odpowiednio z powodu łagodnej i złośliwej postaci oponiaka.

Piętnastu chorych napromieniono z powodu wznowy uprzednio leczonego chirurgicznie oponiaka. W tej grupie stwierdzono 6 nowotworów złośliwych i 9 łagodnych. W 3 przypadkach nawrotów stwierdzono progresję złośliwości pierwotnie łagodnego oponiaka. Czas od pierwszej operacji oponiaka do wystąpienia wznowy wahał się od 3 miesięcy do 18 lat (średnia: 50 miesięcy).

Chorych napromieniono z zastosowaniem fotonów Co-60 i/lub fotonów X 4, 9 lub 15 MV. Techniki napromieniania zestawiono w Tabeli IV. Pola ograniczone do guza dotyczyły 65%

Tab. II. Skala oceny stanu neurologicznego według EORTC/MRC [6]

- 1 stopień: bez ubytków neurologicznych;
- 2 stopień: ubytki neurologiczne, nie powodujące upośledzenia funkcji życiowych;
- 3 stopień: ubytki neurologiczne, w średnim stopniu upośledzające funkcje życiowe (niedowłady, dysfagia, apraksja, dyskretne zaburzenia osobowości);
- 4 stopień: ubytki neurologiczne, w poważnym stopniu upośledzające funkcje życiowe (porażenia, afazja, wyraźne zaburzenia osobowości);
- 5 stopień: brak kontaktu z chorym.

Tab. III. Charakterystyka chorych na oponiaki łagodne i złośliwe

	Oponiaki złośliwe	Oponiaki łagodne
Liczba chorych	26	34
Zabiegi makroskopowo nieradykalne	7 (27%)	14 (41%)
Mediana wieku chorych	49 lat	49 lat
Średni czas trwania dolegliwości przed leczeniem	11,5 miesiąca	8,7 miesiąca
Stan ogólny chorych		
Zubrod 0-1	16 chorych (62%)	19 chorych (56%)
Zubrod 2-4	10 chorych (38%)	15 chorych (44%)
Stan neurologiczny wg EORTC/MRC		
Stopień I-II	23 chorych (88%)	24 chorych (71%)
Stopień III-IV	3 chorych (12%)	10 chorych (29%)
Napromienianie po wznowie nowotworu	6 chorych (23%)	9 chorych (26%)

Tab. IV. Techniki napromieniania w grupie 60 chorych na oponiaki

Obszar napromieniania	Dawka całkowita	Dawka frakcyjna	Liczba chorych
Cały mózg	A/ 40-50 Gy B/ 30-39 Gy	A/ 1,6- 2,0 Gy B/ 3,0 – 3,75 Gy	A/ 4 (6,5%) B/ 4 (6,5%)
Cały mózg z podwyższaniem dawki na guz	45-50 Gy (cały mózg) 56-62 Gy (guz)	1,6 – 2,0 Gy	21 (35%)
Guz z marginesem 2-4 cm	49-60 Gy	1,8-2,0 Gy	31 (52%)

chorych na oponiaki łagodne i 34% chorych na oponiaki złośliwe. Napromienianie rozpoczynano po upływie 3-10 tygodni od zabiegu neurochirurgicznego (średnio: 4,5 tygodnia).

W okresie obserwacji badania kontrolne planowano co 3 miesiące przez pierwsze 3 lata, następnie co pół roku. Badania tomografii komputerowej mózgu wykonywano co pół roku przez pierwsze 3 lata, następnie raz na rok.

Za pomocą metody Kaplana-Meiera oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia i miejscowego wyleczenia. Przy zastosowaniu testu logrank oceniono wpływ na przeżycie: 1/ stanu ogólnego (Zubrod 0-1 vs Zubrod 2-3), 2/ stopnia sprawności neurologicznej (stopień sprawności neurologicznej 1-2 vs 3-4 w skali EORTC/MRC), 3/ wieku chorych (do 50 r.ż. vs powyżej 50 r.ż.), 4/ wyniku rozpoznania histopatologicznego guza (złośliwe vs łagodne), 5/ doszczętności zabiegu operacyjnego (resekcje makroskopowo doszczętne vs niedoszczętne), 6/ wystąpienia wznowy przed napromienianiem [7]. Stosując tę samą metodę oceniono wpływ na wyleczenie miejscowe rozpoznania histopatologicznego, doszczętności zabiegu i wystąpienia wznowy przed napromienianiem. Wyznaczając krzywą prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia, zgon chorego bez wznowy miejscowej traktowano jako przerwany obserwację.

Wyniki

Czas obserwacji wynosi od 2 do 154 miesięcy (mediana: 53 miesiące). Najkrótszy okres obserwacji żyjącego chorego wynosi 41 miesięcy. Prawdopodobieństwo przeżycia i miejscowego wyleczenia liczono od dnia rozpoczęcia radio-

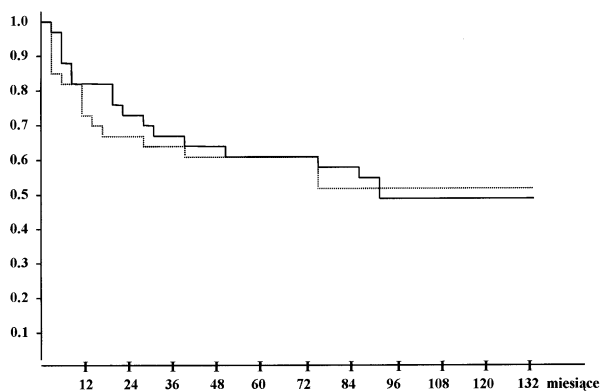
terapii. Jako niepowodzenie miejscowe uznawano stwierdzoną w badaniu radiologicznym (tomografii komputerowej) mózgu wznowę nowotworu, a w przypadku łagodnych zmian przetrwałych po leczeniu chirurgicznym, progresję nowotworu.

Spośród 60 chorych, stanowiących przedmiot analizy, 6 osób (10%) stracono z obserwacji między 21 a 72 miesiącem, 24 chorych (40%) zmarło, w tym 20 z powodu nowotworu, a 30 chorych (50%) żyje.

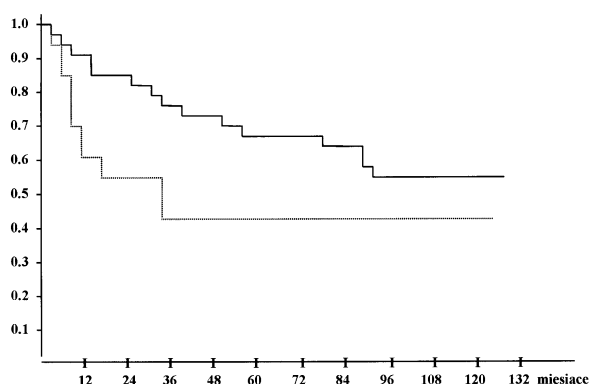
W pierwszym badaniu kontrolnym po zakończeniu radioterapii (1-2 miesiące) u 20 z 47 (43%) chorych, u których stwierdzono ubytki neurologiczne przed napromienianiem, zanotowano poprawę stanu neurologicznego, u 4 chorych stwierdzono pogorszenie, a u pozostałych stan neurologiczny nie zmienił się.

Spośród 21 chorych, u których zabieg był makroskopowo nieradykalny, tylko 12 miało wykonaną tomografię komputerową przed rozpoczęciem radioterapii, co pozwoliło ocenić radiologiczną odpowiedź na napromienianie. W tej grupie zanotowano regresję guza w czterech przypadkach (w 2 początek regresji w 4 miesiącu, po jednym w 15 i 59 miesiącu po napromienianiu). U 6 chorych nie odnotowano zmniejszenia się guza, a u 2 nastąpiła progresja.

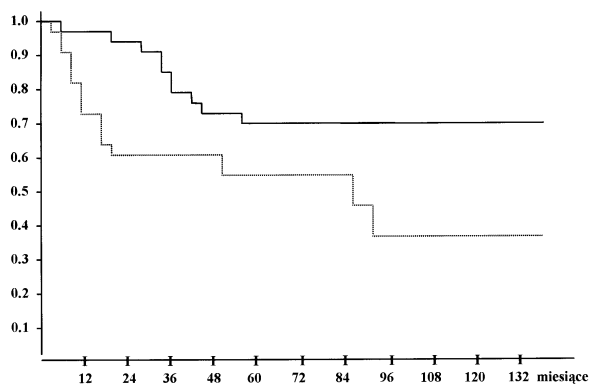
Przeżycia 5- i 10-letnie ocenione metodą Kaplana-Meiera wyniosły w badanej grupie odpowiednio 61 i 50% (Ryc. 1).



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia (linia ciągła) i prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia (linia przerywana) w grupie 60 chorych na oponiaki



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie 60 chorych na oponiaki w zależności od stanu sprawności neurologicznej wg skali EORTC/MRC: stopień 1-2 (linia ciągła), stopień 3-4 (linia przerywana)

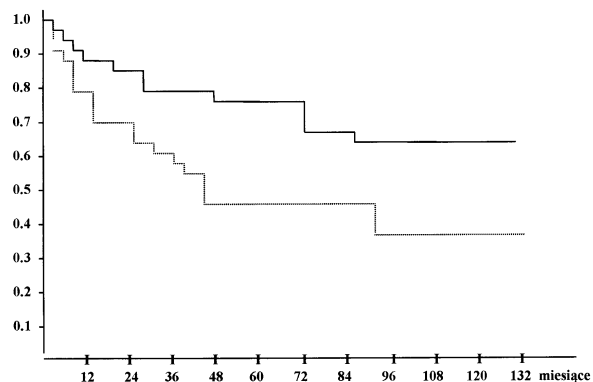


Ryc. 3. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie 60 chorych na oponiaki w zależności od wieku: do 50 r.ż. (linia ciągła), powyżej 50 r.ż. (linia przerywana)

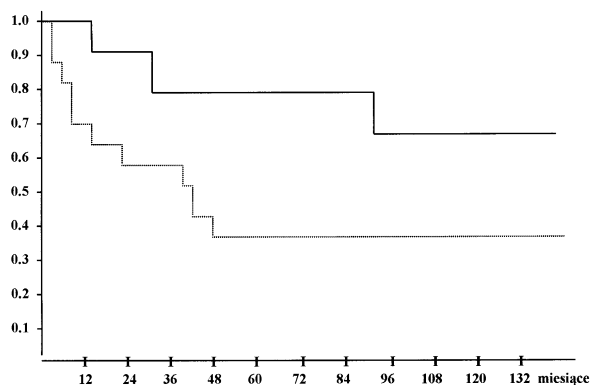
Stan ogólny chorych przed rozpoczęciem napromieniania nie wpływał na przeżycie. Chorzy w lepszym stanie sprawności neurologicznej osiągnęli lepsze przeżycie niż chorzy z większymi ubytkami neurologicznymi, lecz różnica ta pozostała nieznamienna statystycznie ($p=0,06$) (Ryc. 2). Wiek miał istotny wpływ na przeżycie ($p=0,02$),

lepiej rokowali chorzy młodsi (poniżej 50 roku życia) (Ryc. 3).

U chorych na oponiaki łagodne 5- i 10-letnie przeżycie oszacowano na 75% i 63%, a u chorych na oponiaki złośliwe odpowiednio na 47% i 38%. Różnica w przeżyciu w zależności od typu histologicznego oponiaka (łagodny vs złośliwy) była statystycznie znamienna ($p<0,05$) (Ryc. 4). W grupie oponiaków złośliwych chorzy na oponiaki z komponentem mięsaka mieli krótsze przeżycie niż chorzy na oponiaki anaplastyczne. Oszacowane 5- i 10-let-



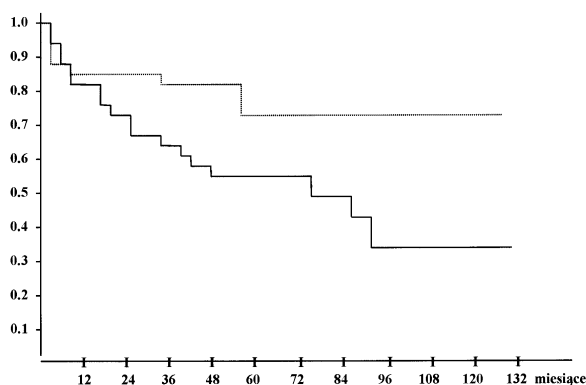
Ryc. 4. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie 60 chorych na oponiaki w zależności od typu histologicznego nowotworu: łagodne (linia ciągła), złośliwe (linia przerywana)



Ryc. 5. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie 26 chorych na oponiaki złośliwe w zależności od podtypu histologicznego: odmiany anaplastyczne (linia ciągła), odmiany mięsakowe (linia przerywana)

nie przeżycie wynosiło 37% i 37%, podczas gdy u chorych na oponiaki anaplastyczne 79% i 66% (Ryc. 5). Stwierdzono, że chorzy na oponiaki angioblastyczne nie rokują gorzej, niż chorzy na inne odmiany oponiaków łagodnych, gdyż tylko w jednym przypadku na 6 leczenie zakończyło się niepowodzeniem.

Zbadano, w jaki sposób doszczętność zabiegu chirurgicznego wpływa na przeżycie, dzieląc chorych na dwie grupy. Jedną grupę stanowili chorzy poddani makroskopowo doszczętniej operacji, a drugą chorzy po operacjach subtotalnych, częściowych i biopsjach, względnie nie operowanych wznowach. Chorzy po resekcjach doszczętnych



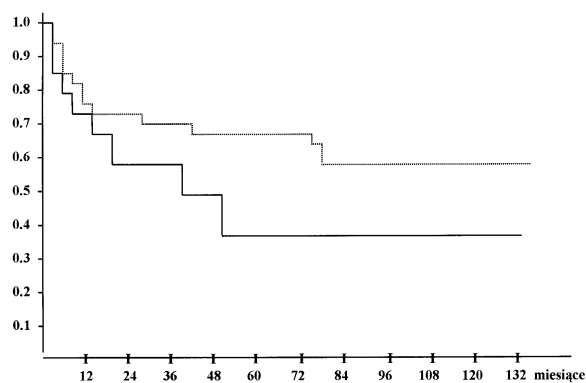
Ryc. 6. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie 60 chorych na oponiaki w zależności od radykalizmu zabiegu chirurgicznego: chorzy poddani zabiegom makroskopowo radykalnym (linia ciągła), chorzy po zabiegach nieradykalnych (linia przerywana)

osiągnęli 5-letnie przeżycie w 54%, podczas gdy chorzy poddani operacji nieradykalnej przeżyli 5 lat w 75% ($p=0,06$) (Ryc. 6). Oceniając osobno przeżycie chorych na oponiaki złośliwe i łagodne w zależności od doszczętności zabiegu stwierdzono, że doszczętność resekcji guza w żadnej z analizowanych podgrup nie poprawiała przeżycia.

Stwierdzono, że chorzy napromieniani z powodu wystąpienia pooperacyjnej wznowy oponiaka osiągnęli 5-letnie przeżycie w 41%, podczas gdy chorzy napromieniani bez stwierdzonej wznowy przeżywali 5 lat w 75% przypadków ($p>0,1$).

Szacowane 5- i 10-letnie miejscowe wyleczenie w całej badanej grupie wyniosło odpowiednio 61% i 53% (Ryc. 1). U 24 chorych stwierdzono miejscową wznowę oponiaka. Czas do wystąpienia wznowy wahał się od 2 do 80 miesięcy (średnia 16 miesięcy, mediana 7 miesięcy).

Oceniono wpływ na wyleczenie miejscowe typu histologicznego oponiaka, doszczętności zabiegu i wystąpienia wznowy przed napromienianiem. 5- i 10-letnie miejscowe wyleczenie w grupie chorych na oponiaki łagodne wyniosło odpowiednio 70% i 64%, a w grupie chorych na oponiaki złośliwe 48% i 41%. Różnica ta nie była statystycznie znamienna. Doszczętność zabiegu również nie



Ryc. 7. Prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia w zależności od czasu napromieniania: po wystąpieniu wznowy (linia ciągła), po pierwszej operacji (linia przerywana)

poprawiała miejscowej wyleczalności. Wystąpienie wznowy przed napromienianiem pogarszało miejscową wyleczalność (prawdopodobieństwo 5-letniego miejscowego wyleczenia w przypadku wznowy 37%, a bez wznowy 68%, $p=0,07$) (Ryc. 7). Stwierdzono poprawę miejscowej wyleczalności w grupie chorych na oponiaki łagodne poddanych doszczętnemu zabiegowi operacyjnemu. Różnica ta nie osiągnęła jednak istotności statystycznej.

Bezpośrednia tolerancja radioterapii była dobra. Nie odnotowano istotnych odczynów wczesnych. Późne powikłania popromienne ze strony mózgu odnotowano u 11 chorych, w tym u 5 chorych stwierdzono objawy kliniczne i radiologiczne. W 4 przypadkach w badaniu komputerowym opisywano zmiany popromienne typu demielinizacji, zwapnień i poszerzenia układu komorowego. Dwóch chorych, bez zmian radiologicznych skarżyło się na upośledzenie pamięci i zdolności koncentracji. W jednym przypadku, u chorej z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie, którą napromieniono na cały mózg do dawki 46 Gy, z podwyższeniem dawki na guz do 60 Gy, powikłania popromienne doprowadziły do zgonu. U drugiego chorego wpływ napromieniania na pogorszenie stanu neurologicznego i obraz rozległej demielinizacji w badaniu MR mózgu w 7 lat po napromienianiu nie został ustalony. Mimo pogłębionych badań klinicznych i obrazowych nie rozstrzygnięto, czy wystąpiło kliniczne ujawnienie się zmian morfologicznych po radioterapii, czy też leukoencefalopatia – zespół paranowotworowy w przebiegu rozpoznanego u chorego niedrobnokomórkowego raka płuca.

Podsumowując wyniki uzyskane w grupie 60 chorych napromienianych z powodu oponiaka mózgu, stwierdzono, że negatywny, znamieny statystycznie, wpływ na przeżycie ma złośliwy charakter oponiaka i wiek powyżej 50 roku życia. Wystąpienie wznowy przed napromienianiem i złośliwy charakter oponiaka mają negatywny wpływ na miejscową wyleczalność, lecz różnica ta nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Dyskusja

Doniesienia z lat 60-70 o radiooporności oponiaków wiązały się z ich powolną regresją po radioterapii [1]. Bataini i wsp. donoszą o przypadkach opóźnionej regresji oponiaków, zachodzącej po kilku latach od napromieniania [8]. Podobnie, w badanej grupie poprawa neurologiczna następowała po miesiącu, podczas gdy regresja guza w badaniach radiologicznych nawet po roku po leczeniu.

W doniesieniach odsetek form złośliwych waha się od 5 do 15% wszystkich napromienianych oponiaków [2, 8, 9]. Oceniany materiał jest odmienny pod tym względem, gdyż formy złośliwe stanowiły 43% przypadków. Prawdopodobieństwo 5- i 10-letniego miejscowego wyleczenia wyniosło odpowiednio w grupie chorych na oponiaki łagodne 70% i 64%, a w grupie chorych na oponiaki złośliwe odpowiednio 48%, 41%. W przypadku łagodnych oponiaków uzyskane wyniki są nieco gorsze, niż podawane przez innych autorów. Natomiast w grupie chorych na oponiaki złośliwe uzyskano lepsze wyniki w stosunku do danych z piśmiennictwa. Podawane w donie-

sieniach 10-letnie przeżycie bez progresji nowotworu u chorych na oponiaki łagodne, napromienianych po niedoszczętej resekcji, waha się od 80 do 85% [2, 5].

Przeciwnie niż w większości doniesień [2], w ocenianym materiale u chorych z rozpoznaniem oponiaka angioblastycznego nie stwierdzono gorszego rokowania niż u chorych na pozostałe odmiany oponiaków łagodnych. Mała liczba analizowanej podgrupy utrudnia jednak wyciąganie wiążących wniosków.

Poza wysokim odsetkiem form złośliwych badany materiał zawierał jeszcze inną odróżniającą go od innych doniesień cechę. W grupie oponiaków złośliwych aż 65% stanowiły formy z komponentem mięsakowym. W grupie pozostałych 9 chorych na oponiaka anaplastycznego uzyskano zaskakująco dobre 79-procentowe 5-letnie przeżycie. Jest ono nieco lepsze od przeżycia chorych na oponiaki łagodne. W większości doniesień wyniki leczenia chorych na oponiaki anaplastyczne są znacznie gorsze, choć ze względu na małą liczebność grup istnieje duża rozbieżność podawanych wyników. Glaholm donosi o 35% 5-letnim przeżyciu w grupie chorych z tym rozpoznaniem, napromienianych pooperacyjnie [2]. Hakim donosi o 21% prawdopodobieństwie 4-letniego przeżycia u 18 chorych na oponiaki złośliwe, leczonych radiochirurgicznie [9]. Salazar na podstawie danych z piśmiennictwa dokonuje oceny roli radioterapii pooperacyjnej w leczeniu 28 chorych na anaplastyczne oponiaki. Według tego zestawienia radioterapia, zastosowana po doszczętej resekcji, doprowadziła do zmniejszenia nawrotów z 50% do 0%, a w przypadku niedoszczętej resekcji z 90% do 41% [1]. Wyniki napromieniania chorych na anaplastyczne oponiaki mózgu w naszym materiale potwierdzają wysoką wartość radioterapii pooperacyjnej w leczeniu tych nowotworów.

Doszczędność resekcji jest celem leczenia chirurgicznego oponiaków, gdyż z danych z piśmiennictwa wynika, że im większy jest zakres resekcji, tym dłuższy okres przeżycia bez wznowy nowotworu [1]. W przeciwieństwie do tych doniesień, we własnym materiale uzyskano gorsze przeżycie chorych poddanych operacji makroskopowo radykalnej w stosunku do chorych po zabiegach nieradykalnych. W doniesieniach negatywny wpływ radykalizmu zabiegu na przeżycie i miejscową wyleczalność wynika z wysokiego odsetka form złośliwych w grupach chorych po operacji radykalnej [2]. Podobnie w ocenianym materiale odsetek chorych po resekcjach doszczętnych w grupie chorych na oponiaki złośliwe wynosił 73%, podczas gdy w grupie chorych na oponiaki łagodne 59%. Gdy jednak analizowano prawdopodobieństwo przeżycia dla każdego typu histologicznego oddzielnie, to zakres resekcji w żadnym przypadku nie wpływał na wyniki. W analizowanej grupie jedynie 20% chorych miało wykonaną tomografię komputerową mózgu przed rozpoczęciem napromieniania mózgu. Obecnie, gdy rutynowo przed rozpoczęciem radioterapii jest wykonywane badanie MR mózgu, w około 20% badań stwierdza się niezgodność między stwierdzeniem neurochirurga o doszczętności resekcji, a obecnością resztkowego guza w badaniu. W odniesieniu do prawdopodobieństwa miejscowego wylecze-

nia w grupie chorych na oponiaki łagodne uzyskano poprawę wyników w przypadku resekcji makroskopowo radykalnych w stosunku do nieradykalnych. Radykalizm operacji wiązał się z większą liczbą uszkodzeń neurologicznych i być może z tego powodu, wbrew oczekiwaniom, nie poprawiał przeżycia. Stwierdzono tendencję do pogorszenia przeżycia w grupie chorych z większymi deficytami neurologicznymi. Taylor donosi, że w wyniku operacji 132 chorych na oponiaki w 13% przypadków wystąpiły powikłania neurologiczne, a u 5% chorych doszło do zgonu [5].

Wiek chorych powyżej 50 lat miał negatywny wpływ na przeżycie, co pozostaje w zgodzie z wynikami innych autorów, dotyczącymi czynników rokowniczych w guzach mózgu [10, 11]. W odróżnieniu od większości badań nie stwierdzono wpływu stanu ogólnego chorych na przeżycie. Gliński i inni autorzy podają, że ocena stanu ogólnego jest wtórna w stosunku do istniejących ubytków neurologicznych i w przeciwieństwie do nowotworów somatycznych ma drugorzędne znaczenie [12].

Czas pojawienia się wznowy po leczeniu jest w ocenianym materiale znacznie krótszy (średnio: 16 miesięcy), niż podawany w innych doniesieniach (średnio: 4 lata). Wynika to głównie z włączenia do analizy chorych z mięsakowymi nowotworami opon. Potwierdza tę tezę fakt, że w grupie 13 chorych, u których doszło do wznowy lub progresji w pierwszym roku po radioterapii, 46% stanowiłi chorzy z rozpoznaniem mięsaka opon.

Wystąpienie wznowy przed radioterapią wpływało niekorzystnie na miejscową wyleczalność, choć różnica ta, prawdopodobnie z powodu małej liczebności grupy nie osiągnęła istotności statystycznej. W wyodrębnionej powyżej grupie chorych ze stwierdzoną wznową w pierwszym roku po napromienianiu aż 31% stanowili chorzy operowani z powodu wznowy oponiaka. Po każdej wznowie skracą się czas do wystąpienia kolejnego nawrotu [1]. Autorzy podają, że czas przeżycia liczony od pierwszego rozpoznania oponiaka jest taki sam w przypadku napromieniania nowotworu po pierwszej operacji i w przypadku napromieniania po wystąpieniu wznowy [2, 5]. Taylor [5] donosi jednak o 10-letnim przeżyciu u 49% chorych na oponiaki, nie poddanych napromienianiu po niedoszczętej operacji, w stosunku do 81% u chorych poddanych napromienianiu. Oznacza to, że w znacznym odsetku przypadków wznowa zostaje wykryta zbyt późno, aby mogło być zastosowane skuteczne leczenie. Pośrednio przemawia to za kwalifikowaniem do napromieniania po pierwszej operacji w przypadku zabiegów niedoszczętnych i odraczaniu napromieniania tylko w szczególnych sytuacjach klinicznych.

Napromienianie całego mózgu w leczeniu oponiaków mózgu jest według obecnych zaleceń techniką nieadekwatną. W ocenianym materiale u 29 na 60 leczonych chorych napromieniono cały mózg. Dotyczy to chorych leczonych w latach osiemdziesiątych, kiedy w Zakładzie obowiązywało takie postępowanie w przypadkach pierwotnych nowotworów mózgu. Trudno jest ocenić toksyczność metody na podstawie materiału retrospektywnego, bez prowadzenia systematycznych badań psychoneurolo-

gicznych przed i po radioterapii. Ponadto w okresie obserwacji jako kontrolne badanie obrazowe wykonywano tomografię komputerową mózgu, a dopiero od 1996 roku niektórzy chorzy mieli wykonane badanie MR mózgu, które cechuje większa czułość w ocenie uszkodzeń popromiennych [13]. W przypadku zgonu w wyniku powikłań radioterapii, poza dużą objętością napromienianej do wysokiej dawki tkanki mózgowej, niewątpliwym wpływem na rozwój powikłań miało istniejące przed napromienianiem uszkodzenie naczyń mózgowych spowodowane nadciśnieniem tętniczym. W przypadku takich chorych należy ograniczać obszar napromieniania, a nawet można rozważyć odroczenie napromieniania do ewentualnej progresji pod warunkiem starannego monitorowania. Obecnie, wprowadzanie technik konformalnych i stereotaktycznych, a także brachyterapii o niskiej mocy dawki do leczenia chorych z tym rozpoznaniem ma na celu zmniejszenie toksyczności poprzez zmniejszenie objętości napromienianego mózgu. Obiecującą alternatywą dla teleradioterapii wydaje się brachyterapia o niskiej mocy dawki, którą cechuje według pierwszych doniesień ponad 80% skuteczność przy braku toksyczności [14]. Radiochirurgia oponiaków ze względu na stosowanie wysokich dawek frakcyjnych prowadzi do zbyt wysokiego odsetka powikłań (5-20%), jak na leczenie nowotworów o dobrym rokowaniu [9, 15]. Coraz częściej stosowana w tym rozpoznaniu frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna, według pierwszych doniesień, prowadzi do zmniejszenia toksyczności w porównaniu z radiochirurgią [16].

Wnioski

1. Stopień doszczętności zabiegu chirurgicznego nie wpływa na przeżycie chorych na łagodne i złośliwe oponiaki, poddanych pooperacyjnemu napromienianiu.
2. Typ histologiczny i wiek chorych są istotnymi czynnikami rokowniczymi u chorych na oponiaki, poddanych pooperacyjnej radioterapii.
3. Radioterapia wykazuje wysoką skuteczność w przypadku form anaplastycznych oponiaków.
4. Radioterapia wykazuje niską skuteczność w przypadku oponiaków złośliwych z komponentem mięsaka.
5. Radioterapia w oponiakach pozwala uzyskać szybką poprawę stanu neurologicznego.

Dr Lucyna Kępka

Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii-Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Roentgena 5
02-781 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Salazar OM. Ensuring local control in meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 501-504.
2. Glaholm J, Bloom HJG, Crow JH i wsp. 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.
3. Wara WM, Sheline GE, Newman H i wsp. Radiation therapy of meningiomas. *Am J Roentgenol* 1975; 123: 453-458.
4. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB i wsp. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery* 1987; 20: 525-528.
5. Taylor BW, Marcus RB, Friedman WA i wsp. The meningioma controversy: postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 299-304.
6. Karim ABF, Bleehen NM. A randomized trial on the efficacy of radiation therapy of the cerebral gliomas. Joint EORTC/MRC Protocol No 22845/br4, Appendix II, 1986.
7. Peto R, Pike MC, Armitage P i wsp. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
8. Bataini JP, Ponvert D, Gaboriaud G. Radiotherapie des meningiomes recidivants. *Neurochirurgie* 1986; 32: suppl. 1, 70-77.
9. Hakim R, Alexander E 3rd, Loeffler JS i wsp. Results of linear accelerator-based radiosurgery for intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 1998; 42: 446-453.
10. Leibel SA, Scott CB, Pajak TF. The management of malignant gliomas with radiation therapy: therapeutic results and research strategies. *Seminars Radiat Oncol* 1991; 1: 32-49.
11. Karim ABM, Maat B, Hatlevoll R i wsp. 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; 3: 549-556.
12. Gliński B, Nowak-Sadzikowska J, Reinfuss M i wsp. Pooperacyjne leczenie chorych na gąbczaka wielopostaciowego mózgu. Piętnaście lat doświadczeń Centrum Onkologii w Krakowie, 1977-1992. *Nowotwory* 1997; 47: 551-559.
13. Constine LS, Konski A, Ekholm S i wsp. Adverse effects of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 319-330.
14. Kumar PP, Patil AA, Leibrock LG i wsp. Continuous low dose rate brachytherapy with high activity iodine-125 seeds in the management of meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 325-328.
15. Engenhart R, Kimming BN, Hover KH i wsp. Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1021-1026.
16. Alheit H, Saran FH, Warrington AP i wsp. Stereotactically guided conformal radiotherapy for meningiomas. *Radiother Oncol* 1999; 50: 145-150.

Otrzymano: 8 grudnia 1999 r.

Przyjęto do druku: 21 stycznia 2000 r.