

Marek Wroński

PRACA DOKTORSKA

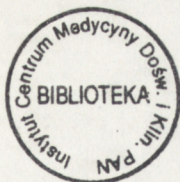
Wyniki leczenia operacyjnego przerzutów
raka płuca do mózgu

Warszawa 1992



151

25



25
151
43126

MAREK WROŃSKI

WYNIKI LECZENIA OPERACYJNEGO PRZERZUTÓW RAKA PŁUCA DO MÓZGU.

Analiza materiału klinicznego z lat 1974-1989
Centrum Onkologicznego im. Sloana-Ketteringa
w Nowym Jorku.

PRACA DOKTORSKA

PROMOTOR : DOC. DR HAB. ZBIGNIEW CZERNICKI

**CENTRUM MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ
I KLINICZNEJ POLSKIEJ AKADEMII NAUK**

WARSZAWA, 1992

PODZIEKOWANIE

Chciałbym wyrazić serdeczne podziękowanie osobom, które wydatnie przyczyniły się do napisania tej pracy: przede wszystkim profesorowi **Robertowi Bedfordowi**, który zaofiarował 3-letnie stypendium w Memorial Sloan - Kettering Cancer Center w Nowym Jorku, dr hab. **Michaelowi Burt**, który dopingował mnie w zbieraniu materiału, dr **Ruth Reinsel**, która wprowadziła mnie w tajniki różnych programów komputerowych i nauczyła statystyki medycznej. Osobne dzięki dla dr **Roberta Veselisa** i mojej żony **Dominiki**, za Ich cierpliwość i wyrozumiałość, co umożliwiło poświęcenie dużej części czasu pracy w szpitalu jak i czasu rodzinnego w domu, na skończenie tego doktoratu.

Głęboko wdzięczny jestem też memu Promotorowi, doc. dr hab. **Zbigniewowi Czernickiemu**, za Jego wysiłek włożony w liczne korekty tej pracy.

AUTOR

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP	1
II. CEL PRACY	9
III. KLASYFIKACJA PRZERZUTÓW MÓZGOWYCH	11
IV. OGÓLNE ZASADY LECZENIA GUZÓW MÓZGU	42
V. METODYKA I MATERIAŁ	61
VI. WYNIKI	
1A. Nowotwór pierwotny i jego leczenie (N=185)	69
Analiza przeżycia	73
1B. Przerzut mózgowy i jego leczenie (N=185)	81
Analiza przeżycia	85
2. Podgrupa synchroniczna i zabieg współczesowy (N=35)	93
Analiza przeżycia	99
3. Podgrupa metachroniczna: analiza przeżycia (N=120)	103
4. Podgrupa ze wznową mózgową.(N=93)	107
VII. DYSKUSJA	115
VIII. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	143
IX. PIŚMIENNICTWO	147
X. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM I ANGIELSKIM	165
XI. SPIS TABLIC	169
XII. SPIS RYCIN	171

I. WSTEP.

Choroby nowotworowe są drugą, główną przyczyną zgonów w Stanach Zjednoczonych. Zakłada się, że w 1991 roku rozpoznano się tutaj około 161 000 nowych przypadków raka płuca, w tym 101 tysięcy u mężczyzn i 60 tysięcy u kobiet. Liczba zgonów każdego roku wzrasta i w 1987 roku zmarło z tego powodu w USA przeszło 130 tysięcy osób, w tym 87 000 mężczyzn i 43 000 kobiet. Jeśli ilość nowych zachorowań będzie wzrastała w dotychczasowym tempie to w roku 2000 rak płuca zaatakuje ponad 300 tysięcy osób.⁸ W ostatnich dziesięciu latach liczba nowych przypadków raka oskrzeli wzrosła o 7% u mężczyzn, ale aż o 44% u kobiet¹⁷⁷. Najprawdopodobniej już w kilku najbliższych latach również i w Europie rak sutka zostanie zdominowany przez raka płuca i będzie wiodącą przyczyną zgonu w tabeli chorób nowotworowych u kobiet. Tak się już stało w Stanach Zjednoczonych. Obecnie rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem na świecie i odpowiada za 34% wszystkich zgonów nowotworowych.¹³³ Według światowych statystyk z lat 1984 - 1986 ocenia się, że w Polsce umiera rocznie z powodu nowotworu oskrzeli 36 440 osób, w tym tylko 4120 kobiet, które stanowią 11,3%.⁸

Od wielu lat sugerowano, że palenie tytoniu w znacznej mierze przyczynia się do zachorowania na raka płuca³⁷ i dalsze badania niezbicie dowiodły związków pomiędzy paleniem papierosów a rakiem oskrzeli drobnokomórkowym czy też płaskokomórkowym.⁴⁰ Im więcej wypalonych papierosów tym większe ryzyko raka płuca. Osoby palące dwie lub więcej paczki papierosów dziennie mają 15 do 25 razy większe prawdopodobieństwo zgonu na raka płuca niż osoby niepalące.²⁶ Stwierdzono też, że ciągłe przebywanie w atmosferze

dymu papierosowego jest karcinogenne i osoby niepalące, które pracują lub mieszkają z palaczami, narażają się na zwiększone ryzyko nabawienia się raka oskrzeli.^{67,204}

Związki pomiędzy rakiem płuca, a wykonywaniem określonego zawodu zostały zaobserwowane już w XIX wieku i szczególnie widoczne jest to przy kontakcie z azbestem i uranem.²⁰³ Ostatnie badania wśród mężczyzn chorujących na krzemicę wykazały, że ryzyko zgonu na raka płuca jest 3 razy większe w tej grupie chorych niż uprzednio przewidywano.⁶⁹

Bardziej nasilony związek z zachorowalnością na raka płuca ustalono w stosunku do obecności radonu - gazu, który jest uwięziony w skałach granitowych i przesącza się przez warstwę ziemi do pomieszczeń i budynków zbudowanych powyżej.⁶¹ Uważa się, że w pewnych okolicach w USA, poziom radioaktywnego radonu może zwiększyć ryzyko przedwczesnego zgonu na raka płuca o 1% u niepalących i 10% u palaczy.⁷⁷ Podobny problem wiąże się z budynkami, w których stwierdzono azbest.¹²⁵ Stosowanie azbestu w budownictwie jest obecnie zabronione i masowo wymienia się i usuwa wszelkie uszczelnienia wykonane z tego materiału, najczęściej używanego do izolacji instalacji ciepłowniczych.

Rak płuca najczęściej powstaje w segmentalnych i subsegmentalnych oskrzelikach jako odpowiedź na powtarzający się uraz i przewlekły stan zapalny. W odgałęzieniach segmentalnych oskrzelików, nie tylko komórki epitelium są szczególnie podatne na uraz, ale i o wiele łatwiej w tych miejscach odkładają się karcinogeny. Początkowo, tylko komórki podstawne odpowiadają na uraz, przekształcając się w komórki gobletowe, wydzielające śluz. W miarę nasilającego i przedłużającego się urazu, komórki kolumnarne są wymieniane na metaplastyczny nabłonek łuskowaty. W końcu nabłonek ulega dezorganizacji i w połowie

podstawnej błony śluzowej można zaobserwować atypię jąder komórkowych i liczne mitozy (są to czynniki, które określa się mianem atypowej metaplastji lub dysplastji). Kiedy proces ten obejmie całą grubość błony śluzowej to histologicznie rozpoznajemy : carcinoma in situ albo carcinoma intraepitheliale. Następnie zaczyna się wnikanie komórek nowotworowych do błony podstawnej i leżących pod nią tkanek.¹⁰⁸

Proces ten może trwać 10 - 20 lat i reprezentuje pierwszą fazę naturalnego rozwoju raka płuca. Do karcinogenów powiązanych z tym procesem zaliczamy składniki dymu tytoniowego, radioizotopy, azbest, wielocykliczne węglowodory aromatyczne, haloetery, nikiel, chrom, nieorganiczny arsen, rudę żelazną, farby drukarskie i wiele innych zanieczyszczeń zawodowych i środowiskowych.¹⁴¹ Uważa się, że opisany powyżej proces szczególnie odnosi się do raka drobnokomórkowego i płaskokomórkowego.¹²⁸ Nowotwory takie jak gruczolakoraki i raki wielkokomórkowe często powstają na obrzeżach płuca pod wpływem takich zmian płucnych, które powodują zniszczenie płuc, zwłóknienie, przebudowę dróg oddechowych w niefunkcjonalne przestrzenie oraz hyperplastję pneumocytów. Szczególnym czynnikiem usposabiającym są chroniczne choroby mięszone płuc (takie jak skleroderma, sarkoidoza, choroba reumatoidalna, zapalenie śródmięszkowe, blizny płucne i zwłóknienia spowodowane zatorem płuc, gruźlicą, chronicznym ropniem płuc i innymi schorzeniami rozpadającej się tkanki płucnej).¹⁰⁸

Przerzuty nowotworowe do mózgu są najczęstszym powikłaniem raka płuca i stanowią poważny problem w leczeniu tej śmiertelnej choroby. Większość chorych nie umiera z powodu nowotworu pierwotnego, ale ginie z powodu rozprzestrzeniania się choroby do

innych narządów drogą przerzutów. Biorąc pod uwagę wszystkie typy nowotworów, nowotwór płuca jest najczęstszym źródłem przerzutów do mózgu i z niego wywodzi się średnio około 50% (od 30 do 62%) guzów przerzutowych.^{21,35,83,183,184,192} Przyjmując, że trzy główne typy histologiczne (płaskonabłonkowy, wielkokomórkowy i gruczolakorak, wyłączając drobnokomórkowy) stanowią około 80% wszystkich przypadków raka płuca¹¹⁴ to tylko w USA w 1991 w przybliżeniu będzie 39 tysięcy chorych z przerzutowym guzem mózgu. Przerzuty do mózgu ze wszystkich rodzajów guzów pierwotnych ujawniają się u około 60 tysięcy osób, z których tylko około 10 tysięcy zostanie zoperowanych. O skali problemu świadczy fakt, że w tym samym czasie rozpoznano się 17 tysięcy pierwotnych nowotworów mózgu.²⁰⁶

Można założyć, że w 1991 roku w Polsce około 10 000 osób będzie miało przerzut mózgowy z raka oskrzela (30% wszystkich przypadków raka płuca). Współczynnik zachorowalności na raka płuca wynosi w Warszawie 87,6/100 000 mieszkańców i w roku 1982 stwierdzono 1452 przypadki raka oskrzeli u mężczyzn i 496 u kobiet.¹²¹ Powinno to "zaowocować" liczbą około 600 chorych z przerzutem mózgowym, szukających porady u neurochirurga, przyjmując, że spośród chorych na raka płuca tylko u 30% wytworzy się w pewnym okresie choroby przerzut do mózgu (po pierwszym roku od diagnozy jest 30%, w drugim 40% a w trzecim 50% prawdopodobieństwa wystąpienia przerzutu mózgowego).⁸⁵ W tym samym czasie w stolicy zarejestrowano 171 pierwotnych guzów mózgu u mężczyzn i 128 u kobiet.¹¹⁸ Zakładając znowu, że tylko 25% nadaje się do zabiegu to i tak dało by liczbę około 150 wykonanych operacji rocznie. Niestety, nie potwierdzają tego dane ze sprawozdań rocznych warszawskich klinik i oddziałów neurochirurgii.²¹⁹

Rozpoznanie przerzutowego guza mózgu jest związane ze złą prognozą. Jest to o tyle uzasadnione, że bez zabiegu operacyjnego średni okres przeżycia wynosi od 1,5 do 3 miesięcy^{90,142} jakkolwiek radioterapia może wydłużyć go do 9 miesięcy.¹³⁴ Chemioterapia, mimo, że czasami skuteczna w pojedynczych przypadkach, nie daje jednak przedłużenia przeżycia u większości chorych z przerzutowym guzem mózgu.^{56,71,174} Wiele leków cytostatycznych nie przechodzi bariery krew-mózg i mogą one wnikać do guza tylko poprzez jej miejscowe uszkodzenie. Ostatnie prace wykazują nieznacznie większą skuteczność chemioterapeutyków, szczególnie gdy są podawane drogą dotętniczą przez cewnik i ewentualnie dokanałowo. Podkreśla się natomiast olbrzymią toksyczność podawanych leków.^{17,138}

Złe wyniki leczenia zachowawczego powodują wzmożone zainteresowanie operacyjnym leczeniem przerzutowych guzów mózgu. W piśmiennictwie istnieje kilkanaście publikacji^{1,11,115,122,166,168,193} opisujących pojedyncze przypadki wieloletniego przeżycia (pięć do dziesięciu lat) po chirurgicznym usunięciu przerzutu z mózgu. Daje to pewną nadzieję chorym, ich rodzinom oraz lekarzom, sugerując, że leczenie chirurgiczne może być skuteczne w części przypadków.

W ciągu ostatnich 10 lat opublikowano wiele prac z wynikami leczenia guzów przerzutowych mózgu, ale niewiele jest publikacji poświęconych wyłącznie przerzutom z płuca.^{18,58,60,94,99,124,188,189} Średni okres przeżycia wahał się od 14 do 27 miesięcy i sugerowano, że korzystny wpływ miała pooperacyjna radioterapia mózgu. Jednak liczba operowanych pacjentów w żadnym z powyższych doniesień nie przekraczała 50 osób.

W polskiej bibliografii ostatniego trzdziestolecia zdołałem znaleźć tylko trzy publikacje o chirurgicznym leczeniu przerzutów mózgowych. Pierwsza,²¹⁷ z roku 1964, opisująca 13-letnie doświadczenia warszawskiej kliniki neurochirurgii AM, donosi o wynikach leczenia, między innymi 41 chorych z przerzutem z płuca. Kończącą sugestią autorów jest brak wskazań do leczenia operacyjnego chorych z przerzutami, ze względu na dużą śmiertelność operacyjną (57%) i krótki czas przeżycia po zabiegu, nie przekraczający pięciu miesięcy.

Druga publikacja,⁹ oparta na materiale 160 pacjentów z krakowskiej kliniki neurochirurgii i opublikowana w 1974, przytacza korzystniejsze wyniki podając, że śmiertelność pooperacyjna wyniosła 31% (na 134 operowanych chorych). U 68 operowanych stwierdzono ognisko pierwotne w płucu. 14 osób przeżyło ponad 6 miesięcy, 6 chorych żyło dłużej niż rok i większość z nich wróciła na pewien okres do pracy zawodowej, a jeden z chorych przeżył ponad 10 lat. Zdaniem autorki, stanowisko Wisławskiego i wsp.²¹⁷ jest zbyt krańcowe i widzi ona wskazania do resekcji pojedynczych guzów przerzutowych z oskrzeli.

Trzecia publikacja [Polis Z. W sprawie nowotworów przerzutowych do mózgu. Ann.Academiae Medicae Lodzensis, 1966, 7: 277-289] jest niedostępna w bibliotekach medycznych USA.

W jedynym polskim, dostępnym zagranicą, "sztandarowym" podręczniku chirurgii onkologicznej,⁹¹ (który został przetłumaczony na język angielski), w rozdziale poświęconym leczeniu raka płuca, nie wspomina się nawet o przerzutach mózgowych.

W światowym piśmiennictwie dotyczącym przerzutów mózgowych z pierwotnego raka płuca, liczba analizowanych przypadków nie jest wysoka i największe zestawienie zostało

dokonane w 1981 przez Takakurę, Sano, Hojo i Hirano, którzy w monografii poświęconej przerzutom mózgowym przeanalizowali 115 chorych.¹⁹² Ich doświadczenia obejmują lata przed wprowadzeniem tomografii komputerowej do diagnostyki centralnego układu nerwowego i przed zastosowaniem mikroskopu operacyjnego. Już po napisaniu tej pracy ukazało się drukiem doniesienie Sano¹⁶⁷ pobieżnie omawiające dane z Japońskiego Rejestru Guzów Mózgu, gdzie do roku 1987 zoperowano 684 chorych z przerzutem mózgowym pochodzącym z płuc.

Leczenie guzów przerzutowych mózgu opiera się w znacznym stopniu na możliwościach postawienia dokładnej diagnozy, jak najszybszego odbarczenia mózgu na drodze leczenia farmakologicznego i kiedy to możliwe, maksymalne usunięcie lub zniszczenie komórek nowotworowych. Podstawowa technika chirurgiczna została opracowana kilkadziesiąt lat temu przez Cushinga.²⁷ Znaczny jednakże postęp nastąpił dzięki wprowadzeniu nowoczesnej techniki do diagnostyki neurologicznej oraz do lokalizacji i wycięcia guza, co pozwala na zachowanie w stanie nieuszkodzonym mózgu, otaczającego nowotwór.

Nowa technika diagnostyczna w postaci CT czy MRI (tomografia komputerowa-CT, magnetyczny rezonans jądrowy-MRI), nie tylko poprawiła możliwości uwidocznienia guzów, ale zapewniła też dokładną informację o wielkości usuniętej czy też pozostawionej tkanki nowotworowej i pozwoliła na szybką identyfikację powikłań pooperacyjnych. W powiązaniu z techniką komputerową i sprzętem stereotaktycznym obecna diagnostyka umożliwia osiągnięcie poprzednio niewyobrażalnego stopnia dokładności. Wzrosło bezpieczeństwo

i możliwości dotarcia do guza prawie w każdym miejscu mózgu. W czasie kraniotomii, stereotaktyczna prowadnica umożliwia bezbłędne dotarcie do nowotworu i usunięcie go.⁷⁵ Użycie ultradźwięków do lokalizacji śródoperacyjnej również jest pomocne.⁸⁴ Technika mikrochirurgiczna z zastosowaniem mikroskopu operacyjnego stała się niezastąpioną metodą w operacji guzów mózgu. Jest ona często wspomagana przez zastosowanie noża laserowego i ultradźwiękowego odsysacza. Najczęściej używanym w neurochirurgii jest laser CO₂. Światło laserowe jest wzmacniane w rezonatorze i powstająca wiązka energii jest kierowana w pole operacyjne przez system luster, których położenie zmienia się mikromanipulatorem sprzężonym z mikroskopem operacyjnym. Pozwala to na cięcie, odparowanie i koagulowanie zarówno guza jak i tkanki nerwowej.¹¹⁷

Udoskonalenie techniki chirurgicznej nie jest jedynym źródłem postępu w leczeniu nowotworów mózgu. Dużo dało zrozumienie dynamiki wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, jak też zastosowanie sterydów, leków przeciwdrgawkowych, antybiotyków. Wszystko to, razem ze ścisłą współpracą pomiędzy neurologami, anestezjologami⁷ i pielęgniarzkami pozwoliło na osiągnięcie minimalnej śmiertelności pooperacyjnej, która spadła z 40-60%^{89,158} do 1-5%.^{76,119}

Wszystkie te informacje oraz możliwość wykorzystania dwuletniego pobytu naukowego w Centrum Onkologii im. Sloana-Ketteringa w Nowym Jorku na zebranie i opracowanie danych, skłoniły mnie do zajęcia się bliżej tematyką leczenia operacyjnego przerzutów raka płuc do mózgu oraz przedstawienia wyników na przykładzie jednego z wiodących ośrodków na świecie.

II. CEL PRACY.

Praca niniejsza ma na celu prześledzenie na materiale klinicznym wyników neurochirurgicznego leczenia przerzutów mózgowych pierwotnego raka płuca u 185 pacjentów, oraz stwierdzenia współzależności statystycznych wpływających na przeżycie tej grupy chorych.

Szczególnie istotna jest odpowiedź na pytanie, czy pacjenci, u których nowotwór pierwotny ujawnił się jednocześnie pod postacią przerzutu mózgowego, ale którym natychmiast usunięto ognisko pierwotne wraz z przerzutem, mają zwiększone szanse dłuższego przeżycia (szybkie rozpoznanie choroby, szybkie leczenie chirurgiczne).

Następną kwestią jest długość przeżycia chorych, u których guz przerzutowy został wykryty po leczeniu nowotworu pierwotnego (różnocześnie), oraz wpływ na przeżycie, częściowego albo całkowitego usunięcia ogniska pierwotnego.

Poważne znaczenie ma przeżywalność chorych z operowanymi mnogimi guzami przerzutowymi oraz wyniki leczenia guza przerzutowego do tylnej jamy czaszki (mózdzek).

Następnym problemem jest wznowa usuniętego uprzednio przerzutu mózgowego i stwierdzenie czy radioterapia po zabiegu operacyjnym wpływa na dłuższe przeżycie i istotnie zmniejsza ilość odrostów.

Praca obejmie tylko przerzuty raka nie-drobnokomórkowego, bo do chwili obecnej uważa się w Stanach Zjednoczonych, że operowanie przerzutów raka drobnokomórkowego do mózgu jest daremne z powodu dużej agresywności nowotworu i krótkiego okresu

przeżycia, nie przekraczającego trzech miesięcy od chwili operacji.

Końcowym zagadnieniem jest krytyczny przegląd dotychczasowego piśmiennictwa w świetle osiągniętych wyników. Do chwili obecnej największą liczbę przypadków ($n=115$) przedstawili w 1981 roku autorzy japońscy (Takakura i wsp.¹⁹²), ale ich doświadczenia obejmują lata przed wprowadzeniem tomografii komputerowej i bez stosowania mikroskopu operacyjnego. Liczba pacjentów, którym usunięto nowotwór pierwotny była znikoma i nie stosowano zabiegów współczesnych (usunięcie przerzutu mózgowego i w niewielkim odstępie czasu nowotworu pierwotnego).

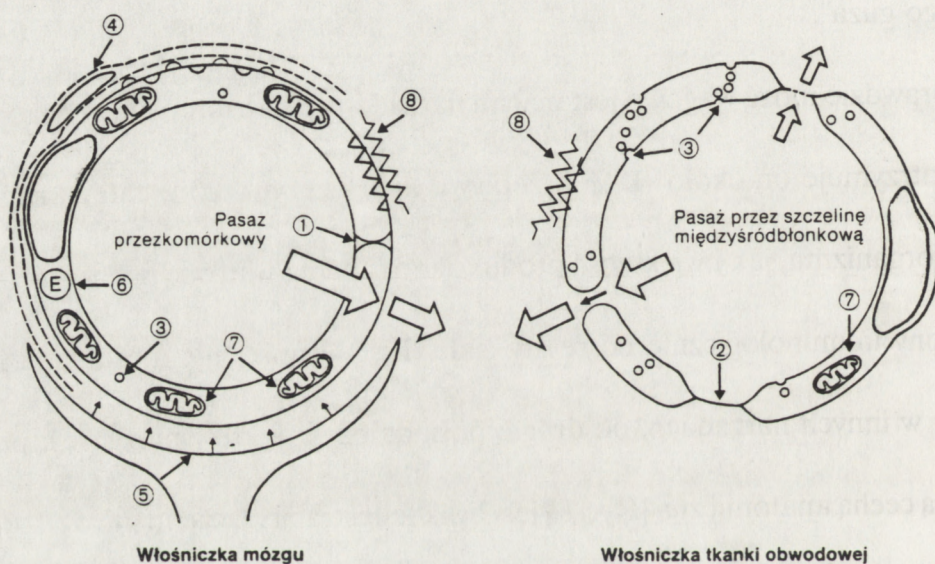
Dotychczas publikowane prace opierają się na 15 - 40 operowanych przypadkach, więc biorąc pod uwagę wielokrotnie większą liczbę analizowanych obecnie chorych, są przesłanki do otrzymania przekonywujących danych statystycznych.

III. KLASYFIKACJA PRZERZUTÓW MÓZGOWYCH.

W słowniku medycznym¹⁸² definicja słowa "przerzut nowotworowy" określana jest jako " pojawienie się komórek nowotworowych w części ciała odległej od usadowienia pierwotnego guza".

Wprawdzie mózg wagowo jest małym narządem, reprezentującym tylko 2% wagi ciała to jednak otrzymuje on około 15% przepływu krwi i zużywa 20% całego zapotrzebowania tlenowego organizmu, jak i większość produkowanej przez wątrobę glukozy.¹⁸¹ Mózg jest też wyodrębniony immunologicznie od reszty ciała. Po pierwsze, nie ma układu limfatycznego takiego jak w innych narządach, po drugie posiada barierę krew-mózg, w której najczęściej podkreślaną cechą anatomiczną [Ryc.1.] jest brak fenestracji i szczelin międzyśródbłonkowych w zestawieniu z obecnością ścisłych połączeń łączących graniczące brzegi przylegających komórek śródbłonka. Te śródbłonki, są włóścinkami "bez szwu", posiadają bardzo ograniczoną strukturę i znajdują się tylko w mózgu. W związku z tym, dostęp do CUN jest tylko przezkomórkowy, a nie bezpośrednio poprzez szczeliny międzyśródbłonkowe jak w innych naczyniach obwodowych.²⁴ Pozwala to na ochronę mózgu w szerokim zakresie przed działaniem układowej, komórkowej i humoralnej odporności. Działanie mechanizmów odpornościowych w centralnym układzie nerwowym jest znacznie zredukowane w porównaniu z resztą ciała. W prawidłowych warunkach immunoglobuliny, podobnie jak i limfocyty, nie są zdolne wniknąć do tkanki nerwowej. Tak więc mózg jest swoistym narządem o słabej oporności immunologicznej.

W tych warunkach, gdy w tkance nerwowej pojawia się przerzut nowotworowy ze swoją własną siecią naczyń włosowatych [Ryc.1] od naczyń tkanki nerwowej różniących się posiadaniem fenestracji, aktywności pinocytarną oraz brakiem ścisłych połączeń pomiędzy komórkami śródbłonna, to bariera krew-mózg zostaje przerwana i narasta obrzęk wokół



Ryc.1. Porównanie włośniczki mózgu, będącej istotą bariery krew-mózg, z włośniczką obwodową, znajdującej się w guzie przerzutowym mózgu. Objaśnienia: ścisłe połączenia (1), fenestracje (2), pęcherzyk pinocytarny (3), pericyt (4), który pełni funkcję bariery, gdy integralność włośniczek jest upośledzona, astrocyt (5), swoiste enzymy (6), mitochondria (7), podwyższony opór elektryczny (8) zapewnia niską przepuszczalność jonową, spolaryzowane błony luminalne i antyluminalne (8) [Rycina zaadaptowana z publikacji E.M.Conforda²⁴]

guza. Ponieważ brakuje typowego układu limfatycznego, odpływ jest niewielki i większość płynu obrzękowego gromadzi się. Obrzęk wywołuje przesunięcie struktur mózgowych i ich ucisk może spowodować znaczne zaburzenia czynności centralnego układu nerwowego. Często stosunkowo mały guz, który powinien być asymptotyczny, wywołuje poważne objawy mózgowie, spowodowane przez obrzęk wokół nowotworu. Ma to potencjalną, jedną dobrą stronę: jeśli uda nam się obrzęk usunąć farmakologicznie, wtedy objawy natychmiast

ustępują mimo, że nowotwór bezpośrednio nie był leczony. Powoduje to, że chorzy leczeni tylko deksametazonem przeżywają średnio o 4 do 6 tygodni dłużej niż pacjenci w ogóle nie leczeni, a ich mediana przeżycia wynosi nie więcej niż dwa miesiące^{161,208}

Duże znaczenie jakie przykłada się do przerzutów mózgowych wywodzi się nie tylko stąd, że występują one bardzo często, ale też ze względu na fakt, że większość małych guzów szybko staje się objawowa. Co więcej, porównując to z umiejscowieniem przerzutów w innych narządach, gdzie częstotliwość jest także wysoka, można stwierdzić, że objawy przerzutu mózgowego o wiele bardziej upośledzają chorego i jeśli pozostają nie leczone, szybko prowadzą do zgonu. Z tego względu raki przerzutowe do mózgu wymagają ścisłej uwagi zarówno w sensie diagnostycznym jak i leczniczym.

Podział nowotworów przerzutowych mózgu, przedstawiony poniżej w tabeli 1, dokonano za Posnerem,¹⁴⁷ w modyfikacji własnej czasokresu pojawienia się przerzutu (pkt.III B 1).

Tabela 1. Klasyfikacja przerzutów mózgowych.

I. Sposób rozprzestrzeniania się nowotworu

A. Drogą krwi

1. poprzez krążenie tętnicze
2. poprzez krążenie żyłne
 - a. poprzez zwoje kręgowo (zwój Batsona)
 - b. poprzez żyły szyjne

B. Drogą bezpośredniego rozrostu

1. w kościach czaszki
2. w oponie twardej
3. w oponach miękkich

II. Budowa i umiejscowienie przerzutu

A. Makropatologia

1. Liczba przerzutów
 - a. pojedyncze
 - b. mnogie
2. Umiejscowienie przerzutu
 - a. mózg: lewostronne lub prawostronne
 - b. mózdzek
 - c. rdzeń przedłużony
3. Charakter przerzutu
 - a. lity
 - b. martwiczy [nekrotyczny]
 - c. torbielowaty
 - d. krwotoczny (z krwotokiem do guza)

B. Mikropatologia przerzutu

1. Zlokalizowana
2. Naciekająca-okołonaczyniowa

III. Klasyfikacja kliniczna

A. Własności guza pierwotnego

1. Budowa histologiczna
2. Szybkość wzrostu
3. Podatność terapeutyczna
 - a. leczenie chirurgiczne
 - b. radioterapia
 - c. chemoterapia
 - d. immunoterapia

B. Czasokres pojawienia się przerzutów w mózgu

1. Różnoczasowy - metachroniczny [po leczeniu ogniska]
 - a. wczesny - przed upływem 12 miesięcy od leczenia
 - b. późny - po upływie roku od leczenia ogniska
2. Jednoczasowy - synchroniczny [jednoczesne rozpoznanie przerzutu i ogniska pierwotnego]
3. Przedwczesny - [przed wykryciem ogniska pierwotnego]

C. Stan choroby nowotworowej w ognisku pierwotnym

1. Nowotworu nie stwierdza się [usunięty leczeniem]
2. Nowotwór pierwotny istnieje
 - a. guz pierwotny nie wykryty
 - b. guz pierwotny obecny, ale rozrost zahamowany
 - c. guz pierwotny obecny, rozrost niekontrolowany

Nowotwory, które rozwijają się wewnątrzczaszkowo, można podzielić na trzy główne kategorie²²¹: guzy pierwotne rozwijające się z tkanki nerwowej i glejowej (ektoderma), guzy rozwijające się z tkanek nienerwowych (mezoderma) jak np. oponiaki, oraz guzy przerzutowe. Pierwsza kategoria wywodzi się z elementów tkanki parenchymalnej CUN i obejmuje około 50% wszystkich guzów pierwotnych wewnątrzczaszkowych.

Guzy przerzutowe CUN Russell i Rubinstein¹⁶² podzielili na dwie grupy. Pierwszą stanowią nowotwory przerzucające się bezpośrednio (miejscowo), które naciekają sąsiadujące tkanki i powoli wnikają do czaszki. Mogą to być gruczolaki przysadki, paraganglioma, guzy pierwotne kości czaszki i kręgow takie jak kostniaki, chrzęstniaki, kostniako-chrzęstniaki, guzy olbrzymiokomórkowe kości, mięsaki kości, chrzęstniako-mięsaki, myxosarcoma i włókniako-mięsaki pochodzenia kostnego, struniaki, rabdomyosarcoma, raki wywodzące się z ucha, nosogardzieli i ślinianek, nowotwory skalpu oraz guzy oczodołu.

Drugą grupą są guzy przerzutowe u dorosłych, przenoszące się drogą krwi, takie jak rak płuca (drobnokomórkowy, gruczolakorak, płaskokomórkowy, olbrzymiokomórkowy) i rak sutka. Wspólnie reprezentują one co najmniej 50-60% przerzutów. Dalej pod względem częstotliwości występowania w mózgu jest rak nerki, czerniak złośliwy, rak prostaty i jąder oraz okrężnicy i odbytnicy u mężczyzn, zaś u kobiet nowotwór jajników i tarczycy. W niskim procencie są znajduwane raki z trzustki, wątroby. Wśród dzieci najczęściej do CUN przerzucają się nowotwory wywodzące się z układu chłonnego jak chłoniaki i białaczki oraz niektóre rodzaje mięsaków i neuroblastoma.¹⁶²

Ogólną liczbę guzów przerzutowych do mózgu szacowano w USA na 133 000, przy

czym była to przyczyna zgonu 66 700 osób w 1988 roku. Liczbę zgonów z powodu pierwotnego guza mózgu wyliczono na 11 000.¹⁷⁷

A. Częstotliwość występowania przerzutów mózgowych.

Dokładne dane co do częstotliwości występowania przerzutów mózgowych w całej populacji danego regionu nie są ustalone. Opracowania epidemiologiczne z ostatnich 30 lat podkreślają znaczne zaniżenie danych głównie z powodu braku dokładnych przyczyn zgonu. Wskaźniki zapadalności wahają się od 2,8 (Islandia 1954-1963)⁵³ poprzez 5,4 (Anglia, 1966)¹⁵ do 11,1 zgonów na 100 tysięcy mieszkańców w ciągu roku (USA, 1972).¹⁴⁰

Dane kliniczne również nie są dokładne ponieważ większość chorych z przerzutami mózgowymi nie trafia do klinik neurochirurgicznych. Dane sprzed 25 lat z francuskich klinik neurochirurgicznych¹³¹ ukazują, że na 100 chorych hospitalizowanych z powodu guza mózgu, 20 miało nowotwór przerzutowy. Z tych ostatnich tylko połowa nadawała się do zabiegu operacyjnego - średnio guzy przerzutowe stanowiły 12% operowanych nowotworów.

Przerzuty mózgowie raka płuca aż w około 50% są mnogimi,³³ a większość neuroonkologów i neurochirurgów uważa, że poza małymi wyjątkami, usuwanie mnogich przerzutów nie jest uzasadnione. Spośród pacjentów, którzy są kierowani do neurochirurga, tylko około połowa z pojedynczym przerzutem¹³⁴ zostaje zakwalifikowana do zabiegu operacyjnego. Z grupy tej 60% - 75 % chorych decyduje się na podjęcie ryzyka operacyjnego. To by tłumaczyło fakt, że spośród potencjalnych 60 tysięcy chorych z przerzutami mózgowymi tylko około 10 tysięcy osób rocznie jest operowanych w USA.²⁰⁶

Wyniki autopsji pacjentów zmarłych w Centrum Onkologii im. Sloana-Ketteringa sugerują, że przerzuty mózgowie są stwierdzane w około 20%,¹⁴⁵ natomiast w hospicjum dla umierających na raka, odsetek ten wzrasta do 35%.⁹⁰ Dane te również są zaniżone bowiem tylko mała część rodzin zmarłych pacjentów zgadza się na sekcję zwłok. Chorzy, którzy zmarli w warunkach pozaszpitalnych nie przechodzą sekcji zwłok, a liczba autopsji szpitalnych systematycznie spada. Pickern¹⁴⁴ stwierdził, że przerzuty do mózgu występują u 24% sekcjonowanych chorych z pierwotnym nowotworem oskrzeli, u 21% pacjentek z rakiem sutka i aż w 50% u osób z rozpoznaniem czerniakiem złośliwym.

W materiale sekcyjnym Szpitala Montefiore w Nowym Jorku, na 349 chorych z przerzutami mózgowymi tylko 30% guzów przerzutowych wywodziło się z pierwotnego raka płuca, ale już wśród 144 autopsji pacjentów z Narodowego Centrum Onkologii w Tokyo, odsetek ten urósł do 42%.¹⁹²

Wśród chorych z uniwersyteckiej kliniki neurochirurgii w Tokio, rak płuca odpowiada za 45% wszystkich przerzutów mózgowych.¹⁹² Japońskie Centrum Rejestracji Raka podaje, że 41% z 563 zarejestrowanych chorych z przerzutem mózgowym, miało raka oskrzeli,¹⁹² a ostatnio opublikowane dane podwyższają ten odsetek do 50%.¹⁶⁷

Z 247 chorych z rakiem oskrzeli, przebadanych przez Newmana,¹²⁴ 22,7% miało przerzuty do mózgu, a w innej,¹⁸⁰ liczbowo podobnej grupie z gruczolakorakiem płuca, wielkość ta sięgnęła 28%. Delattre i wsp.³³ stwierdzili, że wśród 288 chorych z przerzutowym guzem mózgu przebadanych w Centrum Onkologicznym im. Sloana-Ketteringa aż połowa miała pierwotnego raka płuca.

B. Sposób rozprzestrzeniania się nowotworów.

W ciągu ostatnich lat odkryto szereg podstawowych mechanizmów kontrolujących rozprzestrzenianie się przerzutów pierwotnego nowotworu do mózgu. Kliniczna klasyfikacja raka oraz sposób jego leczenia są bezpośrednio zależne od obecności lub nieobecności przerzutów. Charakterystyka przerzutów i ich cechy biologiczne różnią się znacznie. Największą rolę odgrywają tutaj cechy biologiczne pojedynczej komórki rakowej, narząd z którego rozwinął się nowotwór, interakcja między tkanką nerwową, gdzie następuje inwazja, a wnikającymi komórkami przerzutowymi.¹⁸⁶ Guzy o porównywalnej średnicy mają różne zdolności inwazyjne, zależne od ich wewnętrznej agresywności i budowy histologicznej. Dla większości guzów płaskokomórkowych rozsiewanie komórek nowotworowych zaczyna się z chwilą wrastania nowych naczyń krwionośnych do guza. I tak np. rak sutka daje przerzuty, gdy ognisko pierwotne osiąga średnicę 0.125 cm. Podobnie jest w raku płuca.¹⁷¹

Eksperymentalnie stwierdzono,⁴³ że już w bardzo wczesnym okresie rozwoju guza istnieją subpopulacje komórek o szczególnej agresywności, które są desygnowane do inicjowania przerzutów. Kolejne subpopulacje ciągle mnożących się komórek różnią się immunopochodzeniem, szybkością wzrostu, kariotypem, możliwością produkcji różnych substancji takich jak hormony czy też barwniki (melanina) oraz ilością receptorów i podatnością na leki cytotoksyczne. Ostatnio opracowano metodę przyżyciowego badania agresywności przerzutu, gdzie podanie śródoperacyjne bromodeoxyurydyny (BUdr) na około godzinę przed wycięciem guza, pozwala poprzez późniejszą reakcję *in vitro* z anti-BUdr

przeciwciałami monoklonalnymi, ocenić agresywność nowotworu i tym samym określić przybliżoną długość przeżycia chorego.²²

Proces przerzutowy składa się ze ściśle powiązanych ze sobą faz, które muszą być przebyte przez komórkę rakową, aby mogła rozwinąć się w przerzut. Przede wszystkim opuszcza ona macierzysty guz i wnika do otaczającej miejscowo tkanki. Następnie dostaje się do układu krążenia, gdzie może zostać zniszczona przez mechanizmy obronne organizmu. W układzie krwionośnym przyczepia się do ściany naczynia, na ogół w oddalonym miejscu, i ponownie ją forsuje, przechodząc do otaczających tkanek, gdzie dopiero może zacząć się dzielić, zapoczątkowując wzrost przerzutu. Liczne prace eksperymentalne sugerują, że jest to proces dalece konkurencyjny i przeżywają tylko najbardziej agresywne i najlepiej adaptujące się komórki nowotworowe. Proces funkcjonuje w formie tzw. kaskady przerzutowej składającej się z trzech faz: inwazji, rozsiewu i następowego wzrostu.

Proces przerzutowy rozpoczyna się, kiedy odrywające się komórki pierwotnego guza dostają się do innych narządów. Mechanizm zapoczątkowania tego procesu nie jest całkowicie znany, ale stwierdzono, że niektóre komórki rakowe wydzielają pewne enzymy z grupy hydrolaz i kolagenolaz, które rozpuszczając tkankę powodują uwalnianie się komórek nowotworowych.⁸² Nagromadzone dowody sugerują, że nekrotyczne centrum nowotworu jest swoistym magazynem uwolnionych enzymów lizosomalnych, które pośrednio i bezpośrednio działają na komórki guza, ułatwiając ich odczepianie się. Jeśli tylko komórki znajdą "drogę ucieczki", to znaczy nie zablokowane naczynia krwionośne, to można wnioskować, że procesy

wiodące do lokalnego zniszczenia nowotworu (np. naświetlanie) mogą istotnie nasilić przerzutowość guza. Zdolność inwazyjna jest różna nie tylko pomiędzy różnymi nowotworami, ale i znacznie waha się pomiędzy komórkami tego samego guza¹⁵¹

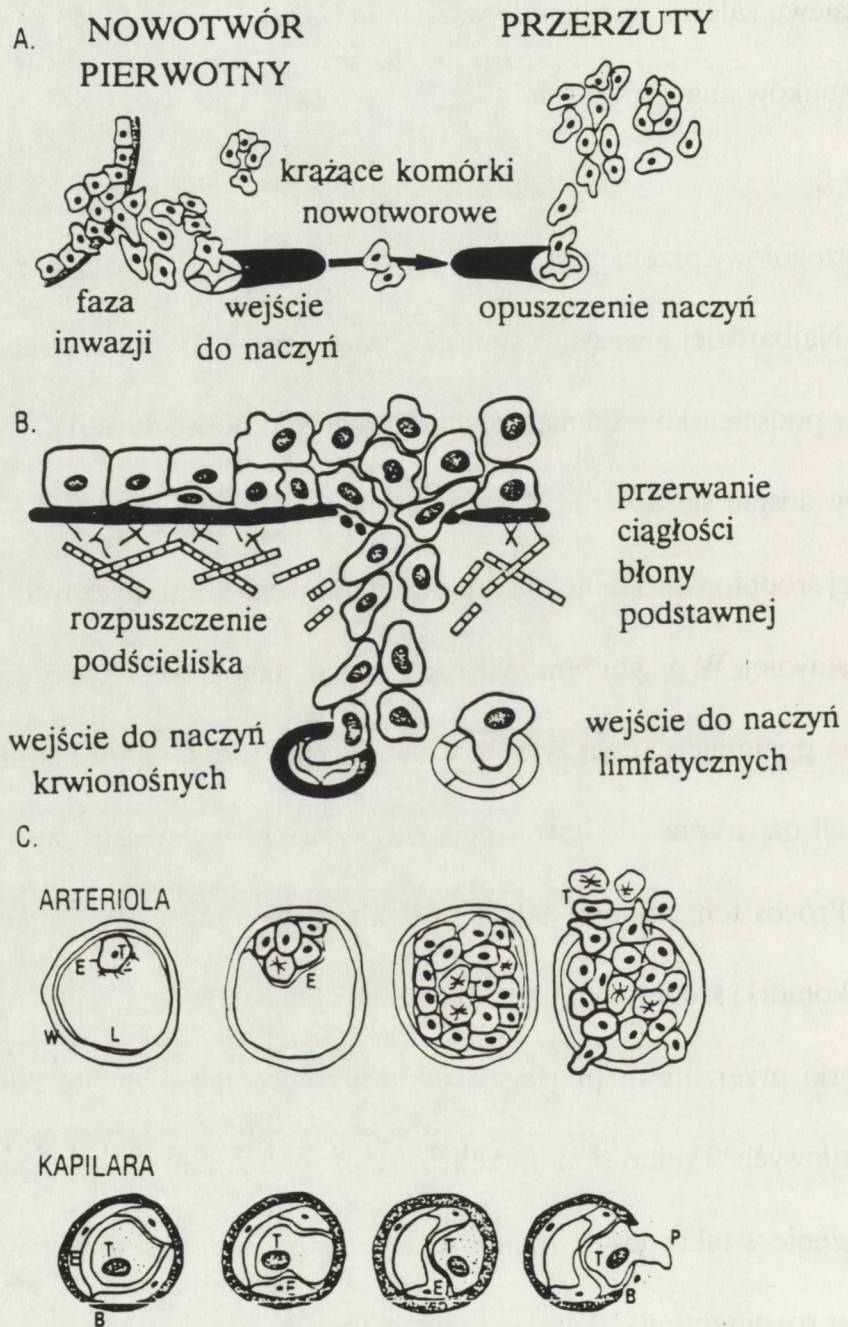
Komórki nowotworowe przedostają się do naczyń krwionośnych albo w centrum nekrotycznym guza, gdzie naczynia są uszkodzane przez enzymy lizosomalne, albo wnikają do nowo utworzonych naczyń, które w szybko rosnącym nowotworze powstają z defektami błony podstawnej. Czasami komórki przerzutowe wnikają aktywnie, wędrując do leżących w pobliskim sąsiedztwie guza, prawidłowych naczyń. Do światła naczyń dostają się zarówno pojedyncze komórki jak i ich grupy. W badaniach na zwierzętach wyliczono, że w okresie 24 godzin, z każdego grama tkanki rosnącego guza uwalniana się do naczyń żylnych około jeden milion komórek rakowych.¹⁶ Jednakże tylko mniej niż 0.01% tych komórek może zapoczątkować rozwój przerzutu, z czego wynika, że proces przerzutowy jest stosunkowo mało wydajny.

Przenikanie do układu limfatycznego jest równoległe z przenikaniem do układu krwionośnego, mimo że guzy nie mają rozbudowanego układu limfatycznego. W tym wypadku komórki wnikające usadowione są na obrzeżach guza. Po dostaniu się do przewodu limfatycznego komórki są niesione prądem chłonki do najbliższych węzłów limfatycznych, gdzie więzną w sieci limfatycznej (w zatokach podtorebkowych). Już w godzinę po zatrzymaniu duża część komórek uwalnia się i przenosi się z prądem limfy do lokalnego albo układowego krążenia żylnego, korzystając z wielu bezpośrednich połączeń limfatyczno-żylnych. Oznacza to, że węzły chłonne nie są barierą dla rozprzestrzeniającego się nowotworu.

Niektóre guzy trzy razy częściej "przerzucają się" drogą limfatyczną niż krwionośną bowiem droga rozsiewu zależna jest przede wszystkim od miejsca usadowienia się guza pierwotnego i jego stosunków anatomicznych.⁹²

Szczegółowy przebieg poszczególnych faz kaskady metastatycznej przedstawiony jest na **Ryc.2**. Najbardziej inwazyjne komórki nowotworowe wydostają się z guza pierwotnego i wchodzi w podścielisko śródmiąższowe, starając się zdobyć dostęp do naczyń krwionośnych.

Aby dostać się do środka naczynia konieczne jest przerwanie ciągłości jego błony podstawnej śródbłonna. To nie ma miejsca w naczyniach limfatycznych, które są pozbawione błony podstawnej. W przybliżeniu 90% krążących komórek nowotworowych opuszcza układ krążenia na poziomie naczyń żylnych włosowatych (prekapilary i kapilary). Komórki guza [na ilustracji oznaczone T] zatrzymują się przez przyleganie do powierzchni wewnętrznej naczynia. Proces ten, poprzez udział specjalnych receptorów w ciągu 1 do 4 godzin tak stymuluje komórki śródbłonna, że te kurczą się i odsłaniają leżącą pod nimi błonę podstawną [B]. Komórki przerzutowe przylegają do błony podstawnej za pośrednictwem receptorów powierzchniowych. Tymczasem uprzednio skurczone komórki śródbłonna naczyń zmieniają swoje położenie w taki sposób, że niby płaszczem osłaniają komórki nowotworowe od prądu krwi. Proces rozpuszczenia błony podstawnej trwa od 8 do 24 godzin i komórki nowotworowe wykorzystują różne enzymy z grupy proteaz, jak np. metalloproteinaza, rozkładająca kolagen IV. Następnie komórka przerzutowa tworzy pseudopodia [P], które wypuszcza przez strefę rozpuszczonej błony podstawnej. W jakiś czas później pseudopodia podciągają całą komórkę,



Ryc. 2. Najistotniejsze miejsca kaskady przerzutowej. A - ogólny zarys procesu, B - przechodzenie przez błonę podstawną, C - mechanizm wychodzenia komórek nowotworowych z naczyń tętniczych (arterioli) i żylnych (kapilar). Objasnienia w tekście. [Rycina zaadaptowana z publikacji L.A.Liotta(92)]

która w ten sposób wchodzi do podścieliska.

Około 10% komórek dochodzi przez arteriole. Grupy komórek [T] zlepione z fibryną i płytkami krwi przyczepiają się do powierzchni wewnętrznej naczynia [L]. Komórki endotelialne [E] otaczają rozrastającą się kolonię, która po 2-4 tygodniach wypełnia światło tętniczki. Teraz poszczególne komórki nowotworowe wchodzi w ścianę naczynia [W] i wychodzą z układu krążenia. Proces przerzutowy się dokonał i komórki zaczynają rosnąć w tkance nerwowej.

Większość komórek przenika przez naczynia żyłne (venule i kapilary) ponieważ tętniczki i tętnice mają dobrze rozwiniętą błonę elastyczną i są wyłożone pasmami włókien mięśni gładkich. Na wszystkich tych etapach komórki rakowe muszą uniknąć mechanizmów obronnych organizmu. Szczególnie zabójczym jest układ siateczkowo-retikularny, którego fagocyty jednojądrzaste, leukocyty i komórki endotelialne naczyniowe unieczynnają 99,99% wysiewanych komórek.

Komórki nowotworowe, które przeszły przez ścianę naczyń i zaczynają się dzielić, wymagają unaczynienia jeśli średnica przerzutu przekroczy 0.5 mm. Do tego czasu komórki nowotworowe odżywiają się przez dyfuzję. Przekroczenie średnicy 2 mm odróżnia mikroprzerzuty od przerzutów.²⁰⁹ Wzrost guza ściśle związany jest z możliwością zaopatrzenia go w rosnące naczynia krwionośne. Odpowiedzialnym za wzrost naczyń jest czynnik naczyniotwórczy guza⁴⁵ (tumor angiogenesis factor -TAF). Jest on wytwarzany nie tylko przez komórki nowotworowe, ale też przez komórki zapalne i fibroblasty organizmu. Olbrzymią rolę w jego tworzeniu odgrywają prostoglandyny E i jony miedzi.²²³

W rosnącym nowotworze przerzutowym cały proces odrywania się komórek ulega powtórzeniu prowadząc do dalszego rozsiewania nowotworu i wyrastania "przerzutu z przerzutu".

Czasami przerzut może być "milczący" lub "śpiący"; rośnie bardzo wolno albo wcale nie rośnie, nie prowadząc do rozsiewu komórek. Są trzy mechanizmy,¹⁷¹ które odpowiadają za zwolnienie tego procesu: 1) silna obrona immunologiczna powodująca, że taka sama liczba komórek rakowych ginie jaka jest uwalniana, 2) brak czynnika wzrostu naczyń guza, wydzielanego przez zaatakowany narząd, 3) nietworzenie się nowych naczyń, wywołane brakiem odpowiednich składników pokarmowych, głównie jonów miedzi.

Brak wzrostu naczyń jest głównym powodem zahamowania wzrostu mikroprzerzutu, przy czym jego oporność na chemoterapię wynika właśnie z powodu nieobecności naczyń niemożności doprowadzenia leku. Często błahy bodziec odblokowuje możliwość wzrastania nowych naczyń i guz "eksploduje" rozrostem.²⁰⁹

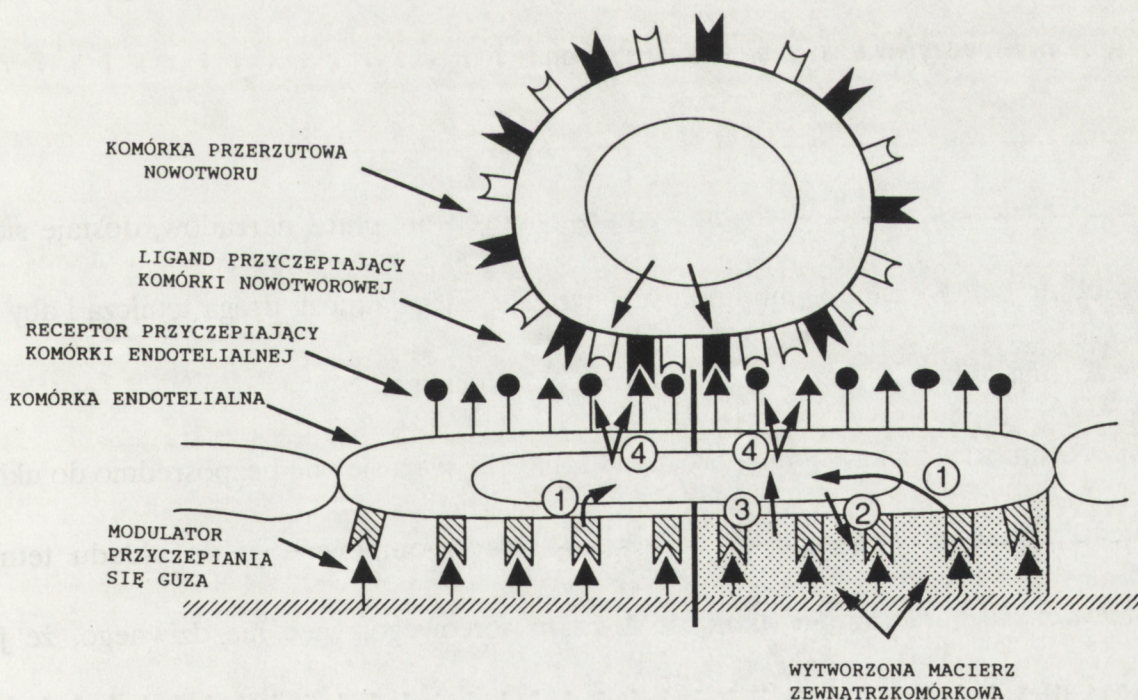
Ostatnio w badaniach laboratoryjnych na zwierzętach udowodniono, że oligosacharydy pochodzące z rozpadu heparyny, w obecności kortyzonu lub dekadronu czy nawet angiostatycznych sterydów bez własności mineralo- i glukokortykosterydowych, mają silne własności przeciwdziałające wzrostowi naczyń w guzie.¹³

Po przejściu przez ściany naczyń, komórki rakowe mogą zostać uniesione prądem krwi bądź mogą rosnąć na brzegach ściany naczyń, skąd po jakimś czasie odrywają się w postaci dużych bloków wywołując tzw. zatory nowotworowe. Często spotyka się mikrozatory, o wielkości bloków od 100 do 200 μm , zatykające naczynia tętnicze o średnicy 50 do

150 μm .⁶⁴

Do mózgu większość komórek przerzutowych dociera poprzez krążenie tętnicze, wnika do naczyń prowadzących do kory i umiejscawia się w tętniczkach i kapilarach na pograniczu istoty szarej i białej.¹⁶²

Wybór narządu przerzutowego nie jest przypadkowy i wydaje się, że jest zależny od specjalnych receptorów ułatwiających przyczepienie się komórki do ściany naczynia krwionośnego.¹³⁷ Mechanizm molekularny tego zjawiska przedstawiony jest na Ryc.3



Ryc.3. Prawdopodobny mechanizm fenotypowej modulacji powierzchni komórki śródbłonka przez zewnątrzkomórkową macierz. Sygnały pochodzące z macierzy (oznaczone jako 1 na rycinie) mogą zarówno bezpośrednio kontrolować molekuly komórki endotelialnej biorące udział w procesie przylegania (4) [lewa strona ryciny] lub mogą wywołać wytworzenie się zewnątrzkomórkowej macierzy, specyficznej dla substratu (2), która z kolei zapewnia sygnał (3) kształtujący powierzchnię komórki śródbłonka (4) [prawa strona ryciny]. [Adaptowano z publikacji B.U.Pauli i wsp.¹³⁷]

Eksperymentalnie wykazano, że komórki guza "przerzucającego się" do specyficznego narządu, mają o wiele większe właściwości czepne do komórek śródbłonka naczyń włosowatych preferowanego narządu, niż do jakichkolwiek innych komórek endotelialnych, izolowanych z innego organu, który jednak nie jest przez nie stale kolonizowany. Powierzchnie komórek śródbłonka nie są jednakowe i komórki przerzutowe z łatwością rozpoznają "swoją" preferowaną śródbłonek. Różnice w przyczepności do powierzchni innych śródbłonek są o wiele bardziej ilościowe niż jakościowe. I tak komórki przerzutowe raka płuca przyczepiały się w znacznie większej ilości do powierzchni śródbłonka naczyń włosowatych z płuc, podobnie jak komórki przerzutowe guza mózgu (glejak) wybierały śródbłonek naczyń włosowatych mózgowych.¹³⁷

Większość układowych przerzutów z innych niż płuca narządów, dostaje się w ten sposób do układu żylnego lub limfatycznego, ale osiagają mózg drogą tętniczą i aby tam się dostać, muszą przejść przez naczynia krążenia płucnego.

Komórki raka płuc mają prostszą drogę; odrywają się one bezpośrednio do układu żył płucnych skąd przenoszone są do serca, które wpompowuje je do układu tętniczego. Ponieważ mózg otrzymuje około 15% rzutu sercowego, więc nic dziwnego, że jest on głównym miejscem do którego dostają się migrujące komórki raka oskrzeli.

Rozmieszczenie przerzutów w mózgu jest też funkcją krążenia mózgowego. Najczęściej grupują się one w zwoju zaśrodkowym¹³² unaczynionym przez tętnicę mózgu środkową.

Wiele obserwacji klinicznych potwierdza taki sposób rozprzestrzeniania się

przerzutów. Przerzuty mózgowie raka płuca ujawniają się wcześniej niż przerzuty z innych narządów i często są pierwszym objawem choroby nowotworowej. Przerzuty mózgowie z innych nowotworów pierwotnych (rak sutka, okrężnicy, nerki itp.) pojawiają się o wiele później w przebiegu choroby podstawowej, kiedy to komórki rakowe po dostaniu się do układu żylnego, docierają do płuc, gdzie osiedlają się i wytwarzają przerzut. Dopiero z tego ogniska przerzutowego kolejne komórki wędrują do mózgu. Jest to w myśl teorii kaskadowej tzw. przerzut z przerzutu.

Przerzuty z nowotworów pierwotnych z okolic miednicy i zaotrzewnowej mogą przenosić się do mózgu i rdzenia kręgowego poprzez żylny układ kręgowy (tzw. zwój Batsona).⁶ Ten sposób migracji przerzutów ciągle jest dyskutowany,¹³⁰ ale istnieją dowody kliniczne sugerujące, że tą drogą następują przerzuty do kości czaszki i rdzenia kręgowego z okolicy miednicy. Mianowicie, 53% chorych z guzem pierwotnym okolic miednicy i przewodu pokarmowego, miało przerzuty do przestrzeni podnamiotowej, w porównaniu do 10% chorych z ogniskiem przerzutowym w innych okolicach.³³

C. Budowa i charakter przerzutu.

Od strony anatomicznej przerzuty mogą rozmieszczać się zarówno w kościach czaszki jak i oponach mózgu: w oponie twardej, pajęczej i miękkiej. Najwięcej spotykamy ich w tkankach mózgu, jakkolwiek są też obecne w kanale i rdzeniu kręgowym, a nawet w przysadce. Spotykano też przerzuty do guzów pierwotnych, głównie do oponiaków, ale też i do guza nerwu słuchowego jak i do gruczolaka przysadki.¹⁶² Jednak znaczna większość

przerzutów raka płuca następuje do tkanek mózgu. Mają one kształt najczęściej kulisty, są jędrne i raczej łatwo dają się odseparować od otaczającej tkanki nerwowej. Na przekroju są ciemnoróżowe, często szaro-brunatne, o miękkiej konsystencji, ziarniste, otoczone pseudotorebką. Spotyka się również żółte zabarwienia wywołane nekrozą, która pojawia się zarówno w małych jak i dużych guzach. Środek większych guzów częściej jest nekrotyczny, rozpadający się, czasami wypełniony jasnym, mętnym, lepkiem lub galaretowatym płynem (tzw. "mleczko rakowe"). Jest to spowodowane szybkim wzrostem guza i relatywnym niedokrwieniem jego centralnej części. Wytworzenie się cysty jest następstwem martwicy lub wydzielania śluzu czy innej substancji do wnętrza guza przez komórki nowotworowe. Cysty często spotykane są w przerzutach z raka oskrzeli i sporadycznie w innych guzach przerzutowych.⁶⁴ Niektóre guzy są krwotoczne⁸⁷, co spowodowane jest uszkodzeniem przez enzymy lityczne ścian naczyń krwionośnych przebiegających w pobliżu nekrotycznego środka guza. Czasami zapadnięcie się centrum guza wywołuje przerwanie naczyń i krwotok do guza.¹⁰⁰ W miarę upływu czasu zamknięta jama wypełniona nekrotycznymi masami i zhemolizowaną krwią przechodzi w cystę wypełnioną jasnym płynem, charakterystycznym dla przerzutów odoskrzelowych.⁶⁴

Oprócz mikrozatorów wspomnianych uprzednio, spotyka się też ogniska udaru spowodowane zaczopowaniem dużej tętnicy koła Willisa przez duży zator nowotworowy (najczęściej pochodzący z guza płucnego)¹²⁹

Przerzuty o małej średnicy umiejscowione są na granicy substancji szarej i istoty białej, natomiast duże guzy mają tendencje do osiągania powierzchni kory i naciekania nawet

opony.¹⁶² W najbliższym otoczeniu guza tkanki są uciśnięte co powoduje narastanie obrzęku, który z kolei ponownie zwiększa ucisk i nasila objawy neurologiczne u chorego. Kontakt z guzem powoduje, że w tkance nerwowej narasta demielinizacja, nasila się tworzenie nowych naczyń z różnorodną reakcją komórkową (limfocyty i komórki wielojądrzaste) jak i tworzą się małe ogniska krwotoczne. Na ścisłej granicy z guzem czasami pojawia się rozmięknienie mózgu (encefalomalacia) wywołane niedokrwieniem sąsiadujących nim tkanek mózgu, spowodowanym uciskiem twardego, rozrastającego się guza.¹⁶²

Mikroskopowo przerzuty na ogół odzwierciedlają obraz morfologiczny guza pierwotnego, ale cechuje je duża zmienność i czasami stwarzają duże problemy diagnostyczne, jak np. w guzach olbrzymio- i płaskokomórkowych przyczepiających się do opony twardej. Imitują one złośliwe oponiaki syncytialne.¹⁶²

D. Liczba i umiejscowienie przerzutów.

Przerzuty mogą być pojedyncze lub mnogie. Te ostatnie występują w około 50% wśród chorych z pierwotnym rakiem płuca podlegających badaniom diagnostycznym.^{33,145}

W większości prac nie rozgranicza się przerzutów z raka płuca od innych pierwotnych guzów i wynika z nich, że pojedyncze przerzuty stwierdza się badaniem sekcyjnym w 14%⁵¹ poprzez 35%⁴ do 54%¹⁹² a nawet 66% przypadków.^{89,166,214}

Podkreśla się, że nowotwory takie jak rak oskrzeli, czerniak złośliwy lub seminoma dają przerzuty mnogie o wiele częściej niż pozostałe guzy.²¹⁸ W miarę usprawniania

diagnostyki (wprowadzenie CT i MRI) liczba wykrywanych przerzutów mnogich wzrasta, bowiem obecne zdjęcia MRI pozwalają uwidocznic guz o średnicy 3 mm. Było to niemożliwe w dobie diagnostyki angiograficznej i scyntygrafii mózgowej.

Mnogie przerzuty liczą zazwyczaj od 2 do 6 guzów, czasami znajdujących się pod i nadnamiotowo. Spotykano też nawet i kilkaset małych guzków rozsianych po obu półkulach (encephalitis carcinomatosa).⁶⁴ Cały mózg usiany jest wtedy drobnymi, wielkości ziarenka prosa przerzutami, co naśladuje sprawę wieloogniskową.⁶⁵ Przerzuty do opon miękkich w poprzednich dekadach były rzadką postacią guzów przerzutowych, rozpoznawalną dopiero na sekcji; obecnie coraz częściej rozpoznaje się ją u chorych przyżyciowo, szczególnie, że powoduje szybkie i widoczne inwalidztwo.²⁰⁷

W chwili gdy opony są zaatakowane przez ogniska przerzutowe, nowotwór rozprzestrzenia się wzdłuż przestrzeni podpajęczynówkowej, głównie za pośrednictwem płynu mózgowo-rdzeniowego i osiedla się tam.²¹⁷ Najczęstsze miejsca przerzutów to zbiorniki podstawy, szczelina Sylwiusza i bruzdy hipokampa oraz wokół ogona końskiego. Głównymi objawami są : wodogłowie i wzmożone ciśnienie śródczaszkowe wywołane upośledzeniem absorpcji i zaburzeniami krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. Drgawki i inne objawy ogniskowe wywołane są bezpośrednim wniknięciem guza do parenchymy oraz uszkodzeniem nerwów czaszkowych i korzeni rdzeniowych wywołane inwazją guza. Często ogniska stwierdza się w kręgach, co powoduje duże trudności lecznicze.¹⁴⁶

Przerzuty do opony miękkiej i pajęczej są powodowane głównie przez nowotwór

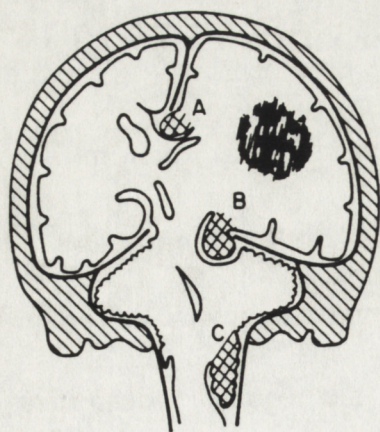
pierwotny sutka i rak płuca, jak również przez chłoniaka i czerniaka złośliwego. Wśród 90 przypadków pochodzących z Centrum Onkologii im.Sloana-Ketteringa z lat 1975-1980,²⁰⁷ tylko 23 wywołane były przerzutami raka płuca (przeżycie medialne 4 mies.), ale aż 46 pochodziło z raka sutka (przeżycie medialne 7,2 mies.). Diagnoza oparta jest na badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego, pobieranego cienką igłą. Nakłucie powinno być wykonywane z dużą ostrożnością, w 2-3 dni po rozpoczęciu podawania deksametazonu. Leczenie jest mało efektywne i opiera się na chemioterapii podawanej za pomocą zbiorniczka Ommaya lub dokanałowo.²⁰⁷

Pomiędzy wagą mózgu, przepływem mózgowym a pojawianiem się przerzutów istnieje dość ścisła korelacja.^{33,78} Około 80% nowotworów występuje w przedziale nadnamiotowym natomiast podnamiotowo wykrywa się od 10% do 15%. Postulowano, że mózdzek ma szczególne powinowactwo do przerzutów bowiem w stosunku do jego wagi występuje tam procentowo więcej nowotworów.⁴ Prawdziwość tej teorii częściowo została potwierdzona przez Delattre i wsp.³³ ale dotyczy to guzów pierwotnych jamy brzusznej i miednicy. Przeciętnie 10% do 15% nowotworów przerzutowych wędruje do mózdzku.^{163,192} Według Willisa,²¹⁴ wzajemny stosunek liczby nowotworów w półkulach, mózdzku i pniu mózgu ma się do siebie jak 4:2:1. Wydaje się, że rozsiew pomiędzy prawą i lewą półkulą jest przypadkowy i jednakowy, zarówno wśród pojedynczych jak i mnogich guzów. Starsze prace podają, że w lewej półkuli stwierdza się więcej przerzutów, ale tego nie potwierdza się współcześnie.^{183,192,214,217}

Pojedyncze guzy najczęściej lokują się podkorowo albo w korze, w obszarze unaczynienia trzech głównych tętnic mózgowych: środkowej, tylnej i przedniej. Często występują w płacie czołowym (20%) lub skroniowo-ciemieniowym (37%) aczkolwiek w literaturze istnieje duża rozpiętość danych.^{64,162}

**E. Zaburzenia stosunków objętościowo-ciśnieniowych w mózgu,
wywołane guzem przerzutowym.**

Wewnątrzczaszkowy rozrost nowotworowy szczególnie szybko daje znać o sobie pod postacią narastających objawów neurologicznych. Czaszka jest zamkniętą przestrzenią i każdy dodatkowy przyrost objętości narusza mechanizm homeostatyczny konieczny do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Rosnący guz wywiera ciśnienie na otaczającą go tkankę nerwową, prowadząc do przesunięcia struktur mózgowych i prowadząc w końcu do wgłobienia mózgu. [Ryc.4]



Ryc.4. Diagramatyczne przedstawienie przesunięcia i wgłobienia struktur mózgowych, spowodowane przez guz przerzutowy usadowiony w półkuli mózgu. Linia środkowa i układ komorowy są przesunięte. Można zaobserwować różny rodzaj wgłobienia: (A) pod sierp mózgu, (B) pod namiot mózdzku, (C) do otworu potylicznego. [Zaadaptowano z rozdziału J.D. Millera i J.H. Adamsa, Greenfield's Neuropathology, IV ed.¹¹¹]

Ekspansja samego guza lub otaczającego go obrzęku, powoduje przede wszystkim zmniejszenie objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w odpowiedniej przestrzeni czaszki. I tak w guzach nadnamiotowych prowadzi to do zmniejszenia przestrzeni podpajęcznej nad wypukłością mózgu, ze spłaszczeniem zwojów i zwężeniem bruzd pomiędzy nimi. Zwykle następuje też zwężenie komory bocznej, której światło może zostać całkowicie zaciśnięte. Dalsze zwiększanie objętości guza prowadzi do przesunięcia linii środkowej, wklonowania zakrętu obręczowego pod krawędź sierpu, wgłobienie zakrętu hipokampa pod krawędź wcięcia namiotu i zepchnięcie rdzenia przedłużonego ku dołowi.⁶⁴

Guzy przestrzeni podnamiotowej powodują skrócenie i zamknięcie wodociągu Sylwiusza oraz IV komory, wklonowanie górne mózdzku w rozwór namiotu i dolne wklonowanie migdałków mózdzku w otwór wielki, powodując ucisk rdzenia przedłużonego przez brzeg przedni otworu wielkiego.

Im wolniej rośnie guz, tym wolniej narasta ciśnienie śródczaszkowe, bowiem następuje kompensacja przyrostu objętości guza poprzez zmniejszenie objętości płynu mózgowo-rdzeniowego. Jednak gdy objętość guza przyrasta zbyt szybko to mechanizm kompensacyjny zostaje wyczerpany albo nie może się rozwinąć i ciśnienie śródczaszkowe narasta błyskawicznie. Guzy przerzutowe charakteryzują się szczególnie szybkim wzrostem ciśnienia śródczaszkowego bowiem dodatkowo przyczynia się do tego okołoguzowy obrzęk mózgu.¹¹¹

Obrzęk mózgu jest to nieprawidłowy przyrost objętości tkanki mózgu, związany ze zwiększeniem w niej zawartości płynu.⁸¹ Przyczyną tego może być zwiększenie ciśnienia wewnątrznaczyniowego, uszkodzenie i podwyższenie przepuszczalności śródbłonna naczyń mózgowych bądź spadek ciśnienia onkotycznego w surowicy. Każdy z tych czynników bądź wszystkie razem mogą wpłynąć na przenikanie wody z łoża naczyniowego do tkanki nerwowej.

W praktyce klinicznej obserwujemy dwa rodzaje obrzęku mózgu⁸⁰: obrzęk cytotoksyczny (komórkowy) związany z obrzmieniem elementów komórkowych, głównie astrocytów, co spowodowane jest zaburzeniami pracy pompy jonowej i mechanizmów transportu potasu, wapnia, chlorków i dwuwęglanów. Daje to peroksydację błon komórkowych i nagromadzenie się wody wewnątrzkomórkowo. Ta forma obrzęku jest spotykana przy mózgowych incydentach niedokrwiennie-niedotlennych i dotyczy głównie istoty szarej.

Drugi rodzaj obrzęku tzw. naczyniopochodny (wazogeny) jest wynikiem uszkodzenia bariery krew-mózg. Woda, jony sodu i cząsteczki białka przenikają przez ściany naczyń włosowatych, do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, głównie istoty białej. Ten typ obrzęku występuje wokół guzów mózgu, krwiaków śródmózgowych, ropni mózgu i ognisk stłuczenia tkanki nerwowej. Wg Klatzo, woda i cząsteczki białka uciekają przez ściany poprzez fenestracje i nieściśle połączenia komórek śródbłonna naczyń włosowatych.⁸⁰ Inni podkreślają dużą rolę aktywności pinocytarnej, przynajmniej jeśli chodzi o proteiny.¹¹¹

Obrzęk naczyniopochodny jest największym czynnikiem przyczyniającym się do wzrostu procesu ekspansywnego, szczególnie w nowotworach przerzutowych, gdzie budowa drzewa naczyniowego w guzie znacznie się różni od budowy naczyń w otaczającej tkance nerwowej.[Ryc.1] Błona naczyniowa ma przerwy pomiędzy połączeniami, spotyka się fenestracje w błonie kapilarnej jak również otwarte połączenia i nasiloną mikropinocytozę.⁹³

Te cechy naczyń są przyczyną otwarcia bariery krew-mózg. Nałożenie się czynnika wzrostu guza, z czym łączy się nasilenie tworzenia naczyń włosowatych koniecznych do odżywiania szybko rosnącej tkanki nowotworowej, prowadzi do zwiększenia ilości płynu obrzękowego i daje szybki wzrost ciśnienia śródczaszkowego. U osób w podeszłym wieku, cierpiących na znaczne zaniki mózgowo i związane z tym zwiększenie przestrzeni płynowych, proces ten przebiega znacznie wolniej.¹¹¹ Guzy przerzutowe szybko rosnące, wyczerpują mechanizm kompensacyjny w krótkim czasie i błyskawicznie w ciągu dni lub najdalej kilku tygodni doprowadzają do obrzmienia mózgu i nasilenia objawów. Jest to szczególnie charakterystyczne dla guzów przerzutowych z płuca.^{64,111}

F. Objawy.

Dolegliwości są skutkiem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego :głównie są to bóle głowy, nudności, wymioty, czasami tarcza zastoinowa na dnie oka (10%)⁶⁵

Pojawiają się one: **A/** gdy rozmiar guza przewyższy całkowitą objętość płynu mózgowo-rdzeniowego (około 120-140 cm³)

B/ gdy nagłe powiększenie objętości przerzutu przekracza możliwości ewakuacji płynu

mózgowo-rdzeniowego poza czaszkę (krwotok do guza, gwałtowny obrzęk, zastój żylny)

C/ gdy rozrost guza blokuje krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego. Guzy, które blokują III komorę, wodociąg Sylwiusza lub IV komorę prowadzą do wodogłowania uciskowego i szybkiego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego.⁶⁴

Drugim czynnikiem manifestacji klinicznej jest miejscowy ucisk guza na mózg lub niszczenie tkanki nerwowej przez przerastający ją nowotwór. Daje to objawy ogniskowe w postaci niedowładu czy też porażenia ruchowego najczęściej kończyn, u około 40% pacjentów. Częstym zwiastunem guza są parestezje. Mogą towarzyszyć temu zaburzenia mowy, widzenia jak również zaburzenia pamięci, zmiany charakterologiczne itp. Niezborność jest pierwszym objawem u 20% chorych.^{64,146} Uogólnione napady padaczkowe występują u około 15% chorych, głównie w dalszym rzucie choroby, a szczególnie u osób z przerzutami mnogimi.⁴⁹

Zespół paraneoplastyczny (w polskiej literaturze^{65,155} wspomniany jako zwyrodnienie mózdkowe - cerebellopathia carcinogenes i określany jako zanik kory mózdku w przebiegu raka innych narządów) jest mało znanym, odległym wpływem nowotworu pierwotnego na układ nerwowy.

Przejawia się zaburzeniami występującymi tylko lub głównie u chorych mających nowotwory złośliwe, takie jak rak oskrzeli, choroba Hodgkina, a u kobiet rak sutka, jajnika lub macicy.⁶⁴ Do tych zaburzeń należy podostre zwyrodnienie mózdku, zapalenie układu limbicznego, zapalenie pnia mózgu, mielopatia o charakterze nekrotycznym, podostre

miopatie ruchowe, degeneracja siatkówki. Najczęściej występuje zwyrodnienie mózdkowe przejawiające się zaburzeniami mowy o typie skandowania, ataksją mózdkową, oczopląsem, ośpieniem. W dalszej kolejności pojawia się spastyczność i zaburzenia ruchów o charakterze pozapiramidowym.¹⁴⁶ Wystąpienie tych objawów może pojawić się wiele miesięcy przed rozpoznaniem raka, niekiedy po rozpoznaniu nowotworu pierwotnego, a czasami jako zwiastun wznowy guza, który wydawałoby się, został całkowicie wyleczony.

Zwyrodnienie mózdkowe charakteryzuje się rozległą utratą komórek Purkyniego z kory mózdku, degeneracją tych, które ocalały z jednoczesnym rozrostem astrocytów. W jądrach mózdku następuje utrata neuronów z gliozą i demielinizacją. W surowicy chorego i płynie mózgowo-rdzeniowym można wykryć aktywne przeciwciała skierowane przeciw elementom cytoplazmatycznym komórek Purkyniego.³⁸

Zdaniem zespołu badawczego z Mayo Clinic,⁵⁹ każda kobieta, u której stwierdza się podostry lub ostry zespół mózdkowy, powinna mieć sprawdzony poziom przeciwciał i pozytywny wynik badania powinien prowadzić do szczegółowej diagnostyki, poszukującej raka płuc, sutka lub narządów rodnych, włączając w to laparatomie zwiadowczą!

Niezwłoczne leczenie guza pierwotnego, w ciągu paru tygodni od wystąpienia objawów mózdkowych, jest jedyną szansą uniknięcia nieodwracalnego uszkodzenia mózdku.⁵⁵

Przyczyną choroby wydają się być zaburzenia autoimmunologiczne i uważa się, że komórki nowotworu pierwotnego mają antygen podobny do tego, który posiadają komórki

Purkyniego. U osób, które są immunogenetycznie predysponowane do zespołu paraneoplastycznego, konsekwencją jest autoimmunologiczna odpowiedź humoralna, skierowana przeciw komórkom Purkyniego. Prawdopodobnie u osób tych są uszkodzone mechanizmy immunoregulacyjne, które tłumią autoimmunoodpornościowe komórki limfocytarne.³

G. Czasokres rozpoznania guza pierwotnego i przerzutu mózgowego.

Czasowe ujawnienie się przerzutu występuje¹⁴⁷ w trzech formach:

1/ **wczesna** albo ukryta [w bibliografii anglosaskiej "preccocious" lub "occult", w francuskiej "forme prévalente", w niemieckiej "Primärmanifestation"] kiedy to nie można wykryć nowotworu pierwotnego bądź dopiero zaczyna się go szukać. Przed erą tomografii komputerowej od 64%¹⁷⁸ do 79% przerzutów z płuc występowało w formie wczesnej.²⁰²

2/ **jednoczasowa** (synchroniczna), gdy przerzut i nowotwór pierwotny ujawnione są w tym samym czasie. Najczęściej w grę wchodzi okres od 1 do 60 dni,¹⁴⁹ ale w dobie diagnostyki CT guzy synchroniczne są zazwyczaj rozpoznawane w obrębie tygodnia a nawet jednego dnia.

3/ **różnoczasowa** (metachroniczna) powyżej dwóch miesięcy, przy czym na ogół nowotwór pierwotny był w leczeniu lub został wyleczony. Dodatkowo wyróżniamy guzy metachroniczne wczesne -przerzut do 12 miesięcy od ujawnienia się pierwotnego guza, i późne - powyżej roku.

H. Diagnostyka.

W latach sześćdziesiątych i wczesnych siedemdziesiątych głównym narzędziem diagnostycznym była angiografia naczyń mózgowych oraz scyntygrafia mózgu. Współczesna diagnostyka mózgu opiera się na tomografii komputerowej (CT) i magnetycznym rezonansie jądrowym (MRI). Samo badanie CT jest szybkie oraz bezpieczne i koszt-efektywne. Uwidocznione guzy mają charakter hypodensyjny i w 90% wykazują wzmocnienie kontrastowe po podaniu dożylnym środka kontrastowego, na ogół pochodnej jodu.¹⁵⁴ Stopień wzmocnienia zależy od ilości podanego kontrastu, odstępu czasu od chwili jego podania do wykonania zdjęcia, charakteru zmiany nowotworowej i bliskości położenia guza w stosunku do tkanek o wysokim wzmocnieniu tzn. o bogatym unaczynieniu np. kości. Wzmocnienie związane jest z załamaniem się bariery krew-mózg o czym wspomniano wcześniej. Wzmocnienie heterogeniczne jest widoczne w dużych, ponad 2 cm guzach i związane jest z rozpadem środka guza. Guzy przerzutowe o charakterze torbieli wykazują pierścieniowate wzmocnienie, z jasnym środkiem, co jest również charakterystyczne dla ropnia mózgu.

Czasami ostry krwiak powstały z pękniętego naczynia w guzie, przyczynia się do zamaskowania obrazu guza na zdjęciu CT. U części chorych skierowanych do zabiegu (10-20%) nadal wykonuje się angiografię mózgową w celu uwidocznienia unaczynienia guza.⁵⁰

MRI wykorzystuje silne pole magnetyczne i nisko-energetyczne fale radiowe do

umiejscowienia jonów wodorowych (protonów) w tkance ciała. Szczególnie dobrze widać struktury mózgu. Ograniczeniem klinicznym MRI jest niemożność wykrycia zwapnień lub detali kostnych, jak również często trudności w rozróżnieniu guza od otaczającego go obrzęku okołoguzowego. Jednakże zastosowanie kontrastów składających się ze znaczników paramagnetycznych połączonych z dużymi, rozpuszczalnymi w wodzie cząsteczkami, (gadolinium), które normalnie nie wychodzą poza układ naczyniowy, rozwiązało w części ten problem.²⁰ Szczególna czułość MRI na zmiany zawartości wody w tkankach, zapewnia mu wyższość nad CT w diagnostyce guzów linii środkowych, tylnej jamy i rdzenia kręgowego.¹⁹¹

W Centrum Onkologii Sloana-Ketteringa, obecnie każdy chory rozważany do zabiegu operacyjnego ma wykonane badanie CT w dwóch płaszczyznach i badanie MRI z kontrastem, co pozwala na wykrycie drobnych, mnogich guzów przerzutowych, szczególnie w zakresie mózdzku.

Zastosowanie wysokiej dawki kontrastu z opóźnionym podaniem pomaga w ujawnieniu dodatkowych guzów, niewidocznych na standartowych tomogramach.⁴⁹

Punkcja lędźwiowa jest przeciwwskazana w celu stricte diagnostycznym guza mózgu bowiem przy znacznie podwyższonym ciśnieniu śródczaszkowym może spowodować nagłą śmierć chorego przez wklonowanie się mózgu.⁶⁴

I. Ocena stanu chorego.

Przy omawianiu wyników leczenia chorych na raka konieczne jest ustalenie odpowiedniej skali, która by oceniała wydolność chorego przed i po leczeniu. W Stanach Zjednoczonych taką powszechnie używaną miarą jest Skala Oceny Karnofskiego,⁷³ którą przytoczono w poniższej tabeli. [Tab. 2]

Tabela 2. Skala Oceny Chorego z Chorobą Nowotworową wg. Karnofskiego.

Ilość pkt.(%)	Stopień wydolności chorego
100	prawidłowy, brak skarg, brak objawów choroby
90	prowadzi zwykły tryb życia, niewielkie objawy choroby
80	zwykły tryb życia trudny do utrzymania, objawy choroby
70	dba o siebie, nie prowadzi normalnej aktywności, nie pracuje normalnie
60	wymaga chwilowej pomocy, ale radzi sobie z większością swoich potrzeb
50	wymaga znacznej pomocy i częstej opieki medycznej
40	inwalidztwo, wymaga specjalnej troski i pomocy
30	inwalidztwo znacznego stopnia, konieczna hospitalizacja, ale zgon nie zagraża w danej chwili
20	poważnie chory, hospitalizacja konieczna, czynności życiowe podtrzymywane
10	umierający, proces umierania postępuje szybko

IV. OGÓLNE ZASADY LECZENIA

PRZERZUTÓW MÓZGOWYCH

Leczenie nowotworów przerzutowych mózgu rzadko ogranicza się tylko do jednego sposobu; najczęściej zaczyna się terapią sterydami i w ciągu kilku pierwszych dni rozważa się opcję neurochirurgiczną, zależną od charakteru (pojedynczy, mnogi) i dostępności guza. Im większe doświadczenie w zabiegach neuroonkologicznych tym łatwiej neurochirurg akceptuje trudniejsze przypadki. Nie zakwalifikowani do zabiegu chorzy mają możliwość radioterapii i jeśli to nie zahamuje rozwoju guza, to można jeszcze stosować chemioterapię.

Wyniki leczenia neurochirurgicznego będą przedstawione w końcowej części rozdziału. Teraz chciałbym pokrótce przedstawić zalety i wady sterydów, wyniki leczenia radioterapią i przedyskutować skuteczność i celowość stosowania cytostatyków.

A. Sterydy.

Leki sterydowe zostały wprowadzone do stosowania klinicznego w leczeniu guzów mózgu przez Galicicha i Frencha w 1961 roku.⁴⁷ Zmniejszają one obrzęk okołoguzowy, więc obecnie prawie każdy chory z objawami guza mózgu lub guza rdzenia kręgowego otrzymuje deksametazon. Mechanizm działania sterydów do dzisiaj nie jest dokładnie poznany. Uważa się, że mogą zarówno zmniejszać przenikanie płynu obrzękowego do przestrzeni pozanaczyniowej poprzez zmniejszanie przepuszczalności błony naczyń kapilarnych jak i zwiększać jego reabsorbcję. Leki sterydowe zmniejszają aktywność wolnych rodników poprzez mechanizm przeciwzapalny, wpływają na przechodzenie cząsteczek wody i jonów sodowych

przez błonę w komórkach śródbłona. Obniżają produkcję pł. m-rdz. w splocie pajęczynówki i dzięki zmniejszeniu gradientu ciśnienia umożliwiają łatwiejsze przechodzenie płynu obrzękowego z przestrzeni pozakomórkowej do pł. m-rdz.⁴¹ Uważa się, że sterydy mają też bezpośredni wpływ onkolityczny, szczególnie w guzach przerzutowych raka sutka oraz guzach pochodzących z tkanki limfatycznej.¹⁹²

Leczenie zaczyna się od dawki tzw. uderzeniowej tj. 10 mg deksametazonu i potem 4 x 4 mg na dobę. Czasami chory nie reaguje na powszechnie stosowaną dawkę i wtedy podaje się wyższe dawki - nawet do 100 mg dziennie. Droga podawania doustna lub dożylna czy też domięśniowa jest jednakowo skuteczna. Lek powinien być podawany od chwili diagnozy i celem zmniejszenia obrzęku mózgu zalecane jest co najmniej trzydniowe stosowanie przed zabiegiem operacyjnym. Lek utrzymywany jest przez okres pooperacyjny oraz w czasie radioterapii, co ma zapobiec ewentualnemu tzw. popromiennemu obrzękowi mózgu.⁵⁷

Natomiast w okresie chemioterapii sterydy powinny być odstawione, bo wykazano, że ilość metotreksatu w guzie i tkance okołoguzowej jest znacząco obniżona u chorych, którym podawano sterydy, w przeciwieństwie do grupy gdzie podawanie wstrzymano.²¹¹

O ile wszyscy znają uboczne działanie podawanych sterydów, to mniej zdajemy sobie sprawę z toksyczności tego leku, szczególnie po podawaniu dłuższym niż 3-4 tygodnie. Jest to pośrednio związane z obniżeniem poziomu albumin w surowicy poniżej 2,5 g/Dl. Najczęstszymi objawami toksycznymi są: grzybica gardła i przełyku, hiperglikemia powyżej 300 mg% oraz miopatia.²¹¹

Podawanie fenytoiny, fenobarbitalu czy diazepamu obniża skuteczność podawanych jednocześnie sterydów, ze względu na wzmożenie przemiany tych leków w wątrobie. Przy odstawianiu lub zmniejszaniu dawkowania leków sterydowych należy się liczyć z ponownym pojawieniem się objawów neurologicznych, uprzednio wywołanych obrzękiem okołoguzowym. Oczywiście natychmiastowe podniesienie czy też przywrócenie dawki leku powoduje zniknięcie objawów, ale pacjent staje się zależny od leku. Innym problemem jest zmniejszenie czynności osi przysadkowo-podwzgórzowej, któremu można zapobiec poprzez stopniowe obniżanie dawki leku.¹⁵⁰

B. Radioterapia.

Naświetlanie jest powszechnie uważane za metodę bardziej paliatywną niż leczniczą. U 75-80% chorych z przerzutem mózgowym, którzy nie są kwalifikowani do zabiegu bądź to z powodu mnogości guzów (50%) bądź z powodu niedostępności przerzutu (15%) lub z braku możliwości kontroli rozrostu nowotworu pierwotnego, (10-15%), radioterapia pozostaje jedyną szansą leczniczą.

Trzeba jasno podkreślić, że tylko chirurgiczne usunięcie przerzutu mózgowego może zapewnić choremu wielomiesięczne, a nawet wieloletnie przeżycie. Chorzy leczeni tylko naświetleniami mają przeżycie od dwóch¹⁷³ przez trzy i pół^{34,68} do sześciu i pół miesięcy⁵². Jest to najwyżej połowa okresu, który przeżywają chorzy operowani i naświetlani.¹³⁴ Okres przeżycia u chorych z rakiem płuca jest różny: u tych osób, u których nowotwór pierwotny nie został chirurgicznie usunięty, przeżycie wyniosło 4,8 mies. wobec 6,5 mies. u tych, którym

guz usunięto.⁵²

Karwicka-Módkowska i wsp.⁷⁴ w grupie 33 chorych z przerzutem pochodzącym z różnych narządów, uzyskała średnie przeżycie 5 mies. (od 1 do 15 mies.)

Diener-West i wsp.³⁶ w badaniach na 859 osobowej populacji chorych z przerzutami mózgowymi z różnych narządów stwierdzili, że tylko chorzy oceniani w skali Karnofskiego w granicach 70-100 pkt., z wyciętym lub kontrolowanym nowotworem pierwotnym i bez przerzutów systemowych, mają szansę przeżycia po naświetlaniu okres 7,4 mies. medialnych. W całej badanej grupie takich pacjentów było tylko 11% (87 osób). Ogółem z całości, 47% chorych przeżyło 5,5 miesiące, a 53% tylko 3 miesiące.

Zbliżone przeżycie 6 miesięczne podali West i Maor²¹² w grupie 350 chorych, z których 46% miało przerzuty mózgowie raka płuca, a 42% przerzuty raka sutka do mózgu.

Istotną informacją jest to, że ponad 50% naświetlanych pacjentów umiera z powodu wznowy przerzutu mózgowego i tylko 15% przeżywa pierwszy rok leczenia.¹⁷⁶

W ostatnich latach opierając się na rozwoju techniki komputerowej, próbuje się nowych, skuteczniejszych technik, takich jak jednorazowe, przezskórne, stereotaktyczne napromieniowanie dawką 20-30 Gy nakierowaną tylko na sam guz.¹⁸⁵ U połowy z 19 chorych metoda ta okazała się skuteczna, zmniejszając wielkość guza.

Inną techniką jest czasowe wszczepienie radioaktywnego jodu-125 do środka guza przy pomocy techniki stereotaktycznej.¹⁵³ U 14 pacjentów (6 miało przerzut z raka płuca) uzyskano przeżycie medialne 18,4 miesiące i w chwili publikacji 8 chorych ciągle żyło.

Najpoważniejszym efektem ubocznym naświetlania mózgu są zmiany nekrotyczne w tkankach mózgu i wystąpienie otępienia. Na zespół ten, opisywany w piśmiennictwie anglosaskim jako "radiation necrosis",¹⁸⁷ składa się: wodogłowie, zmiany encefalopatyczne w substancji białej, uszkodzenie kory mózgowej ze spadkiem metabolizmu glukozy.²⁹

Oстрыm objawem naświetlań mózgu jest całkowite wypadnięcie włosów, które jednak odrastają w kilka miesięcy później. Częstym objawem jest zmęczenie, bóle głowy, nudności, wymioty. Stosowanie sterydów na ogół zapobiega tym objawom bądź je zmniejsza. Dalszym objawem wczesnym, pojawiającym się po 4-12 tygodniach, jest senność. Pacjenci są letargiczni i śpią do 20 godzin na dobę, ale mija to bez śladu po 2-3 tygodniach. Objawy późne spostrzegane są rzadko, bowiem niezbędne jest co najmniej roczne przeżycie pacjenta.

Najpoważniejsza jest radionekroza mózgu, występująca po naświetlaniach wysokodawkowych, z reguły 4500-5000-7500 cGy, aczkolwiek opisywano ją już i po dawce 3000 cGy. Duże znaczenie ma wysokość dawki dziennej, która nie powinna przekraczać 300 Ra (cGy). Powikłanie te w 30-50% spotyka się u chorych, którym wszczepiono stereotaktycznie jod-125.²⁹

Uszkodzenie mózgu po gammaterapii może czasami imitować odrastający guz, z powiększającym się zaciemnieniem na kolejnych zdjęciach.⁴⁹

Diagnoza jest stawiana na podstawie badania CT, a odróżnienie zmian od wznowy nekrotycznej guza możliwe jest za pomocą PET-scanera, bowiem guz ma wzmożoną przemianę metaboliczną, w przeciwieństwie do zerowej występującej w radionekrozie.²⁸

Zaburzenia spostrzegania zostały opisane głównie u dwóch grup chorych: u dzieci

profilaktycznie naświetlanych w leczeniu ostrej białaczki limfatycznej¹⁰⁹ oraz u dorosłych napromieniowanych jako zabezpieczenie przed przerzutem mózgowym raka drobnokomórkowego płuca.⁷⁰ W badaniach przeprowadzonych po roku albo dwóch od chwili radioterapii, stwierdzono znaczne obniżenie intelektu. Zmiany te były nieodwracalne i nie ustąpiły mimo różnorodnego leczenia.

Ostatnio, postępującą utratę funkcji intelektualnych zaobserwowano też u pacjentów, którzy po zabiegu usunięcia przerzutu mózgowego byli poddani jeszcze radioterapii pooperacyjnej.²⁸ Obserwacja dotyczyła chorych operowanych w Centrum Onkologii im. Sloana-Ketteringa, którzy przeżyli parę lat od chwili zabiegu. Postępujące otępienie stwierdzono u około 5% operowanych chorych. Najczęściej stosowaną całkowitą dawką radiacyjną w Centrum Onkologii jest 3000 cGy, aplikowana obustronnie po 300 cGy dziennie, w 10 frakcjach w okresie 12-14 dni.

C. Chemioterapia.

Cytostatyki odgrywają ograniczoną rolę w leczeniu przerzutów mózgowych, a szczególnie przerzutów raka płuca. Ten sposób leczenia najczęściej jest rezerwowany dla chorych, których nie zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego i u których naświetlanie nie powiodło się.⁶⁶

Podawanie większości leków chemioterapeutycznych jest uważane za mało skuteczne w leczeniu przerzutów mózgowych, dlatego, że leki te nie przechodzą przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg.^{56,174} Guzy przerzutowe takie jak nie-drobnokomórkowy rak płuca,

czerniak złośliwy oraz rak przewodu pokarmowego, mimo częściowego otwarcia bariery krew-mózg w samym guzie, na ogół skutecznie opierają się obecnie stosowanym środkom takim jak winkrystyna, winblastyna, metotreksat, cisplatyna,¹⁹⁵ etoposid.²⁰¹

Jeżeli po trzecim kursie chemioterapeutyków nie obserwuje się zmniejszenia guza to leczenie należy przerwać jako nieskuteczne.¹⁹⁸

Co więcej, leki te nie tylko, że są mało skuteczne, to jeszcze są wysokotoksyczne i powodują olbrzymie, czasami nieodwracalne, uszkodzenia wielu narządów i całych układów,²⁰⁵ ale opis ich przekracza ramy tej pracy.

W piśmiennictwie można znaleźć pojedyncze doniesienia mówiące o skuteczności chemioterapii np. w 5 przypadkach^{17,71} czy też utrzymujące, że nastąpiła parumiesięczna remisja,¹³⁸ ale chorzy umierają i mediana przeżycia wynosi w granicach 3-4 mies.

W najświeższym doniesieniu z pochodzącym z Osaki, Japonia, Ushio i wsp.²⁰⁰ zastosowali tegafur (pochodna 5-fluorouracylu) w leczeniu chorych z przerzutem mózgowym raka płuca. Jedna z grup chorych była tylko naświetlana, dwie inne naświetlane i podawano im lek. Przeżycia wszystkich trzech grup były podobne - w granicach 6-7 miesięcy, co moim zdaniem jest wynikiem radioterapii. Te przypuszczenia są wspierane doniesieniem z Jugosławii,¹⁰³ gdzie 52 chorych leczonych radioterapią i 58 innych leczonych cytostatykami miało identyczną medianę przeżycia, wynoszącą 6 miesięcy.

Na zakończenie, należy pamiętać, że leki cytostatyczne stosowane w czasie radioterapii, bądź w krótkim czasie przed naświetleniami (jeden do trzech miesięcy) powodują zwielokrotnienie uszkodzeń poradiacyjnych. W związku z tym chemioterapia

powinna być zawsze stosowana po naświetleniach, nigdy przed, bowiem uszkodzenia tkanki nerwowej w takim wypadku są o wiele poważniejsze.³⁰

Bardzo toksyczne jest jednoczesne stosowanie cytostatyków i radioterapii. W jednym z doniesień autorzy poinformowali, że mieli 16% zgonów z tego powodu.¹⁹⁸

D. Leczenie operacyjne.

Pierwsze doniesienia w Stanach Zjednoczonych o skutecznym usunięciu przerzutów mózgowych wywodzących się z raka płuca pochodzą od współpracowników Harveya Cushinga i oparte są na jego materiale operacyjnym. Grant⁵⁴ w 1926 roku opisał 5 przypadków operowanych przez Cushinga, gdzie średnie przeżycie wyniosło trzy miesiące. Zdaniem Granta, brak jest wskazań do operacji leczniczych natomiast poleca dekompresję paliatywną, która zmniejsza chorym cierpienia. Jego kliniczni koledzy, Fried i Buckley⁴⁶ publikując w cztery lata później 15 operowanych przypadków podali, że jeden z ich pacjentów miał siedmioletnie, a drugi 2,5 letnie przeżycie od chwili usunięcia przerzutu mózgowego.

Autorzy ci byli absolutnymi zwolennikami leczenia operacyjnego przerzutów mózgowych, wierząc, że prowadzi to do przedłużenia chorym życia i oszczędzenia wielu cierpień związanych z rozrostem przerzutu i podwyższaniem ciśnienia śródczaszkowego.

Pionierami w Stanach Zjednoczonych, którzy skutecznie usunęli w 1948 roku nowotwór płuca i w rok później przerzut do mózgu, byli Ballantine i Byron.⁵

Należy podkreślić, że szerzyli oni nowatorski pogląd, że w przypadku jednoczasowego

rozpoznania przerzutu i nowotworu pierwotnego w płucach, należy najpierw operować przerzut mózgowy, bo jego wzrost jest szybki, a uszkodzenia wywołane wzrostem ICP są groźne dla chorego. W tym samym roku Flavell w Anglii opublikował przypadek jednoczasowego usunięcia obydwu guzów i chory operowany przez niego powrócił do normalnej pracy, będąc w chwili publikacji pracy, 18 miesięcy po zabiegu.⁴⁴ Podobno chory ten przeżył 10 lat.

Dopiero pod koniec lat trzydziestych zabiegi usunięcia przerzutów mózgowych zaczęły być uznawane jako rzadka opcja leczenia choroby nowotworowej. Niestety, we wszystkich pracach, które się ukazały drukiem do połowy lat sześćdziesiątych, podkreślano wysoką śmiertelność pooperacyjną i dość krótki okres przeżycia po zabiegu. I tak Störtebecker¹⁸⁴ w roku 1954 pośród 125 operowanych chorych miał 15 pacjentów z rakiem oskrzeli, których średnie przeżycie wyniosło 6,6 miesiąca i żaden z chorych nie przeżył roku od zabiegu. Śmiertelność pooperacyjna dla całej grupy wyniosła 25%. Vieth i Odom²⁰² od 1938 do 1962 operowali 155 chorych, w tym 33 z przerzutem raka płuca. Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 15%, ale tylko jeden chory przeżył dłużej niż rok. Pomimo to autorzy byli gorącymi propagatorami operowania pojedynczych guzów przerzutowych, wierząc, że daje to szansę na długie przeżycie. Stoier¹⁸³ w 1965 podał, że wśród 98 operowanych miał 25 przypadków przerzutów z płuca. Średnia przeżycia wyniosła 4,2 miesiące i tylko trzech chorych przeżyło w tej podgrupie dłużej niż rok. Autor zauważył, że dwóch chorych, którym wycięto także i ognisko pierwotne, żyło średnio 7,5 miesiąca. Ogólna śmiertelność pooperacyjna wyniosła 32%. Z danych Simionescu¹⁷⁸ wynika, że spośród 172 operowanych chorych z różnymi

guzami przerzutowymi, zmarło po zabiegu 38%, a tylko 6 żyło ponad rok, w tym jeden chory z przerzutem z raka oskrzeli żyjący prawie 6,5 roku. Richards i McKissock¹⁵⁸ w 1963 poinformowali, że spośród 101 operowanych chorych z przerzutem mózgowym raka oskrzeli po zabiegu zmarło 40% i tylko 7 przeżyło dłużej niż rok.

Wszyscy autorzy byli zgodni w tym, że chorzy po zabiegach usunięcia przerzutu mózgowego raka oskrzeli, mają wyjątkowo niepomyślną prognozę, ale jednocześnie zabieg operacyjny jest ich jedyną szansą na dłuższe przeżycie. Ze zbiorowego opracowania⁹⁴ wynika, że w latach 1949-1970 opublikowano 13 prac przytaczających 340 zabiegów usunięcia przerzutowego guza mózgu wywodzącego się z płuca. Tylko 34 chorych tzn. 10% przeżyło ponad rok.

Dopiero pod koniec lat siedemdziesiątych zaczęły się ukazywać prace, w których starano się ukazać korzystny wpływ zabiegów powiązanych (combined surgery - wycięcie zarówno guza przerzutowego w mózgu jak i ogniska pierwotnego w płucu) na długość przeżycia. Należy pamiętać, że w tym okresie podręczniki chirurgii podawały, że obecność przerzutu mózgowego jest bezwzględny przeciwwskazaniem do usunięcia ogniska w postaci raka oskrzeli.

Początkowo były to opisy pojedynczych przypadków, na ogół związanych z dłuższym przeżyciem.^{115,116,193} MacGee wspominał, że wśród jego 27 chorych operowanych z powodu przerzutu mózgowego raka oskrzeli, 9 osób (33%) miało usunięty też guz pierwotny.⁹⁴ Autor ten nie podał jednak żadnych innych danych.

Pierwszą poważną pracę na ten temat opublikował dopiero Magilligan i wsp.⁹⁶ przedstawiając 22 metachronicznych chorych operowanych w Szpitalu im.H.Forda w Detroit, w latach 1960-1975. Średnie przeżycie wyniosło 14 a medialne 9,5 miesiąca. Przerwa pomiędzy zabiegami średnio wynosiła 5,4 miesiąca i tylko czterech chorych miało najpierw operowany przerzut mózgowy, a bezpośrednio potem nowotwór pierwotny. Przeżycie medialne od zabiegu płucnego wyniosło 15 mies. W 10 lat później, po dodaniu 19 nowych przypadków, operowanych w latach 1975-1985, autor ten już dla całej grupy 41 chorych otrzymał medianę 13 miesięcy, wyliczoną od dnia operacji mózgu.⁹⁷ Spośród 16 analizowanych czynników, tylko klinowe wycięcie guza płuca znacząco wpływało na przeżycie, więc autorzy tej pracy sugerowali, że rozmiar guza pierwotnego może kształtować długość przeżycia.

Druga praca, w całości poświęcona 23 chorym operowanym z powodu raka płuca i przerzutu mózgowego ukazała się w 1978 roku, ale Salerno i wsp.¹⁶⁶ z Instytutu Neurologicznego w Montrealu, nie podali szczegółowych danych. 52% chorych zmarło przed upływem 6 miesięcy, w tym pięciu w okresie 30 dni po zabiegu. 26% (6 chorych) przeżyło rok, dwóch przeżyło dwa lata, a trzech przeżyło 10 lat. Wszyscy chorzy, z wyjątkiem dwóch, najpierw mieli zabieg płucny i średnio do zabiegu mózgowego upływało 15 miesięcy (od 2 do 36). Wyniki powyższe są jednak godne uwagi, szczególnie, że pochodzą z lat 1958-1976.

Deviri i wsp.³⁵ ze Szpitala Uniwersyteckiego w Tel Avivie, Izrael, nie mieli zgonów pooperacyjnych, ale liczba 11 chorych, którzy przeszli wiązany zabieg w latach 1975-1980, nie może odzwierciedlić żadnych istotnych zależności. Autorzy tej pracy wyrażają natomiast

opinię, że zgon chorego po operacji mózgowej przed upływem 6 miesięcy od daty zabiegu należy uważać za niepowodzenie lecznicze. Brak danych liczbowych nie pozwala wyliczyć medialnej, ale 7 ich chorych (63%) przeżyło rok, a trzech (27%) zmarło przed upływem 6 miesięcy.

Wzorową pracę podającą efekty powiązanego neuro- i torakochirurgicznego leczenia 17 chorych z wczesnym przerzutem mózgowym i rakiem płuca, opublikował w 1982 Lafitte i wsp.⁸⁸ z Centrum Uniwersyteckiego w Lille, Francja. Mediana przeżycia wyniosła 10 miesięcy. Średni odstęp między zabiegami wyniósł 40 dni. Z 15 chorych aż 9 miało wznowę w tym samym miejscu. Pięć lat później ten sam zespół po dodaniu 6 nowych pacjentów wyliczył medialne przeżycie na 11 miesięcy.³⁹ 26% chorych przeżyło 18 miesięcy, a trzech dłużej niż 2 lata. Wznowa nastąpiła u 13 (56%) chorych. Histologicznie dominował rak płaskonabłonkowy (14 chorych). Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 8,7% zmarło bowiem dwóch chorych po zabiegu torakochirurgicznym. W 1989 roku, w innej publikacji³² autorzy ci dodali dalsze trzy przypadki, uzyskując ponownie 11 -miesięczne przeżycie dla całej 26 osobowej grupy chorych. Jednoroczne przeżycie wyniosło 38%, a wznowa wystąpiła u 50% po 6,4 miesiącach medialnych.

Podobną grupę 21 chorych operowanych w latach 1976-1986 opublikował w 1988 Torre i wsp.¹⁹⁷ ze Szpitala Uniwersyteckiego w Mediolanie, Włochy. Według moich obliczeń, na podstawie danych podanych przez autorów, przeżycie medialne wyniosło 11 miesięcy, ale 9 chorych (42%) zmarło przed upływem 6 miesięcy od daty zabiegu płucnego,

który średnio następował od 15 do 25 dni po zabiegu neurochirurgicznym. Mediana dla 16 zmarłych chorych wyniosła 5,5 miesiąca, a dla pięciu żyjących wynosi 25 miesięcy. Ogółem 10 chorych (51%) przeżyło ponad rok i pomiędzy nimi pięciu żyło dłużej niż dwa lata, w tym jedna osoba 4 lata. Autorzy uważają, że radykalność wycięcia guza pierwotnego i brak chorobowo zmienionych węzłów chłonnych (N0) jest znaczącym czynnikiem wpływającym na długość przeżycia. Ich zdaniem, synchronizm pomiędzy wystąpieniem przerzutu, a ujawnieniem nowotworu pierwotnego w płucach niekoniecznie stanowi niekorzystną prognozę. W takim wypadku natychmiastowe usunięcie obydwu guzów (po wykluczeniu obecności przerzutów do innych narządów), może znacznie przedłużyć życie chorego.

Meneses i wsp.¹¹⁰ z Kliniki Neurochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Rouen, Francja, w latach 1975-1986 hospitalizowali 76 chorych z przerzutem mózgowym pochodzącym z raka płuca. Operowano 46 chorych (60%) i mediana wyniosła 8 miesięcy (wyliczona przez autora niniejszej pracy na podstawie danych zawartych w publikacji). 32,6% chorych (15 osób) miało przerzut do mózdzku. Ich doniesienie jest niestety niedopracowane pod względem statystycznym i autorzy nie stosują metody Kaplana-Meiera do obliczania i porównywania krzywych przeżycia.

Boumghar¹⁰ w 1985 opublikował dane dotyczące wyników leczenia w latach 1964-1984 14 chorych, u których przerzut mózgowy ujawnił guz pierwotny. Wszyscy jego pacjenci przeszli powiązany zabieg mózgowo-płucny. Według moich obliczeń, medialne przeżycie jego chorych wyniosło 10,5 miesiąca, zaś średnie przeżycie 19,3 miesiące (wliczając chorego, który przeżył ponad 11 lat od zabiegu).

Autor ten w nowej publikacji z roku 1987 dodał tylko trzy nowe przypadki, nie uaktualniając stanu przeżycia poprzednich chorych, więc mediana została ta sama, a praca merytorycznie nie wniosła nic nowego.¹¹

Mussi i wsp.¹²² ze Szpitala Uniwersyteckiego w Pizie podali, że w okresie lat 1975-1982 powiązanym operacjom torako- i neurochirurgicznym poddano 20 chorych. Wśród nich było 10 chorych, u których przerzut wystąpił w formie wczesnej (5 chorych) i jednoczasowej (5 chorych). Według moich obliczeń, ale na podstawie danych autorów, mediana w tej podgrupie wyniosła 17 miesięcy, a średnia 20,6 miesiąca.

Zespół ten opublikował ostatnio następną pracę⁹⁵ uwzględniając 17 nowych przypadków operowanych w latach 1983-1988. Dla wszystkich 37 operowanych chorych podali oni medianę 27 miesięcy, informując, że przeżycie obliczano od daty pierwszego zabiegu: to jest w przypadku chorych synchronicznych od operacji neurochirurgicznej, a w przypadku chorych metachronicznych od daty zabiegu płucnego. Ponieważ grupa tych dodatkowych 17 pacjentów była w całości metachroniczna, z medianą czasu ujawnienia przerzutu wynoszącą 12 miesięcy, (od 2 do 45 mies.) to o tyle wcześniejszy zabieg płucny podwyższył długość przeżycia. Co więcej, autorzy nie podali jakie było przeżycie jednoroczne, ile osób żyje z grupy poprzedniej i z grupy obecnej, natomiast poinformowali, że otrzymali 30% 5-letnie przeżycie. Co do innych wątków pracy, to niektóre dane autorów są ciekawe i zasługują na komentarz i porównanie. Ogółem 27 chorych miało wznowę lokalną i sześciu z nich reoperowano, co pozwoliło im na dodatkowe 4 miesięczne przeżycie. U innych 5 chorych z tej grupy, gdzie wznowa wystąpiła pod postacią guzów mnogich, radioterapia

odrostu dała 3-miesięczne przeżycie.

Hankins i wsp.⁶⁰ w 1988 przedyskutowali własne rezultaty zabiegu współczesowego u 19 chorych, wśród których 12 osobom rozpoznano przerzut mózgowy i raka płuca jednocześnie. Pacjenci pochodzili z 4 różnych szpitali w Baltimore, USA i stanowili wysoce wyselekcjonowaną grupę. Mediana przeżycia osiągnęła u nich wielkość 20 miesięcy (1,67 roku) i 65% chorych przeżyło 12 miesięcy, 45% 2 lata i 45% 5 lat od chwili usunięcia przerzutu mózgowego. Przy pomocy jednoczynnikowej analizy statystycznej autorzy stwierdzili, że cztery czynniki korelują ze znaczącym przeżyciem: całkowite usunięcie guza płuc ($p < 0.001$), stan węzłów chłonnych: N0 lub N1 ($p < 0.001$), stopień kliniczny I lub II ($p < 0.01$) i wiek mniejszy lub większy od 55 lat. Jednak, gdy te wszystkie czynniki włączono w wieloczynnikowy model Coxa, to tylko całkowite usunięcie pozostało znaczącym statystycznie ($p < 0.01$).

Danych Rossiego i wsp.¹⁶⁰ ze Szpitala Uniwersyteckiego w Iowa, USA, którzy w 1987 opublikowali pracę o wynikach leczenia 40 chorych po współczesowym usunięciu przerzutu mózgowego i nowotworu płuc, niestety nie da się zinterpretować. Praca nie podaje w jakim czasie operowano tych chorych, nie wspomina o różnicy czasu pomiędzy zabiegami, nie podaje żadnych statystycznych danych. Nie wiadomo jakie było przeżycie, bo autorzy łączą część chorych z grupy kontrolnej (którą stanowiło 40 osób z przerzutem mózgowym, ale u których zoperowano przerzut, nie operując nowotworu pierwotnego) z grupą I -badaną. Jednoroczne przeżycie wyniosło 35%, dwuletnie 25%, co wynika, że do 12 miesięcy zmarło 65% chorych. W streszczeniu autorzy podają, że 12,5% pacjentów grupy

I przeżyło 5 lat, a w tekście podkreślają, że wszyscy chorzy zmarli pod koniec 2 roku.

Praca Catinelli i wsp.¹⁸ z 1989 roku, aczkolwiek bogata w szczegóły, jednak też nie podaje medialnego przeżycia ich 12 chorych leczonych powiązaniem zabiegiem płucnym mózgowym. Dziewięciu chorych miało rozpoznanie metachroniczne i trzech synchroniczne. Średnia różnica między zabiegami 14,7 miesiąca, a średnie przeżycie po zabiegu neurochirurgicznym 26,3 miesięcy.

Read i wsp.¹⁵⁷ w 1989 podali wyniki leczenia 35 chorych z przerzutami do mózgu raka płuca, którym operowano oba ogniska: pierwotne i przerzutowe. Chorzy ci stanowili podgrupę z ogólnej ilości 92 pacjentów z tym samym schorzeniem, leczonych w tym ośrodku różnymi metodami. Interesująca mnie podgrupa miała średnią przeżycia 24,3 miesiące, ale mediany nie podano i na podstawie danych z pracy nie można było jej obliczyć. Autorzy podają, że u 27 chorych, u których całkowicie usunięto guz pierwotny, jednoroczne przeżycie wyniosło 52%, dwuletnie - 35% i 21% przeżyło 5 lat. Jednak dane te trudno zinterpretować ze względu na brak szczegółowych informacji.

Publikacja Hassego⁶² z Kliniki Torakochirurgicznej we Freiburgu, RFN, ukazała się w 1990, jednak ilość współcześnie operowanych chorych jest mała i wynosi 9 osób. Mediana tej małej grupki wyliczona przeze mnie, wynosi 16,5 miesiąca, a średnia dochodzi do 19 miesięcy. 6 chorych zmarło i tylko trzy osoby żyły w chwili publikacji pracy w 1990.

W latach 1983-1985 Rizzi i wsp.¹⁵⁹ ze Szpitala Onkologicznego w Sondalo, Włochy, leczyli 67 chorych z pojedynczym przerzutem mózgowym, z których 21 (31%) zostało wyselekcjonowanych do operacji. Wśród tych ostatnich 10 przeszło współcześnie zabieg

mózgowo-płuczny. Mediana przeżycia, (wyliczona przez autora niniejszej pracy) wyniosła 18 miesięcy dla wszystkich chorych.

Doniesienie Demange i wsp.³⁴ ze Szpitala Wojewódzkiego w Reims, Francja opisuje doświadczenia autorów w leczeniu 54 przypadków pojedynczego przerzutu mózgowego z nie-drobnokomórkowego raka płuca. Przerzut w 34 przypadkach pojawił się synchronicznie i w 20 przypadkach metachronicznie. Tylko 22 chorych (41%) było operowanych i mediana ich przeżycie wyniosła 8,5 miesiąca. Gdy chorych tych rozgraniczono na tych, którzy mieli naświetlanie po zabiegu (9 osób) i tych, którzy nie mieli, to przeżycie wyniosło 10 i 6 mies, przy czym różnica zbliżyła się, ale nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. U dziesięciu chorych wykonano zabieg współczesowy i ich przeżycie medialne wyniosło 13 mies. (z jednym pacjentem żyjącym 8 lat).

Nową publikacją na ten temat jest praca z Centrum Uniwersyteckiego w Lyonie, Francja, gdzie Veronique Trillet i jej 26 współpracowników (!) opisało swoje wyniki leczenia przerzutów mózgowych raka płuca.¹⁹⁸ Spośród 37 cytowanych przypadków, 11 to guzy raka drobnokomórkowego. Ten typ nowotworu, ze względu na cechującą go dużą agresywność, olbrzymi odsetek błyskawicznie ujawniających się wznów po leczeniu chirurgicznym i posiadający dużą oporność na radioterapię, na ogół jest wyodrębniany przy publikacjach. Tylko 20 chorych było operowanych neurochirurgicznie, i wśród nich znalazło się 16 przypadków raka nie-drobnokomórkowego. Mediana przeżycia wyniosła w tej podgrupie 10 mies. wobec 4,5 miesiąca u 17 chorych z przerzutem mózgowym nieoperowanym ($p < 0.0005$).

Z grupy operowanej, 8 chorych miało zabieg współczesowy i mediana u nich wyniosła 13 miesięcy. Wznowa guza pojawiła się u 12 uprzednio operowanych chorych (60%).

Ostatnio ukazała się też praca Sano,¹⁶⁷ którą autor wygłosił na Sympozjum Neuroonkologii w Rzymie, we wrześniu 1990 roku. Są to dane z Japońskiego Rejestru Guzów Mózgu, które już częściowo wykorzystano we wcześniejszej monografii,¹⁹¹ Obecna praca obejmuje przypadki zgłoszone do 1986 roku. Na 3728 chorych z przerzutowym guzem mózgu, 50% miało raka płuca. Operowano 684 chorych, przy czym u 338 całkowicie wycięto guz mózgu, u 186 prawie całkowicie (w 95%) i u 160 częściowo. Niestety brak jest mediany przeżycia. Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 5,3%, a rok od zabiegu przeżyło 36,7% chorych, dwa lata 14% , a 5 lat 8%.

Jak widać z powyższego przeglądu piśmiennictwa, przypadki przerzutowego raka płuca są starannie selekcjonowane do zabiegów operacyjnych i tylko chorzy z pojedynczym przerzutem, w dodatku umieszczonym nadnamiotowo, z usuniętym lub rokującym pełne usunięcie nowotworem pierwotnym, bez innych przerzutów narządowych mają szansę znaleźć się na stole operacyjnym neurochirurga.

V. METODYKA PRACY I MATERIAŁ.

1. METODYKA.

Dane do pracy zostały zebrane przez autora na podstawie listy kolejnych 194 pacjentów, operowanych z powodu przerzutu raka płuca do mózgu w okresie od 1 stycznia 1974 do końca grudnia 1989 w Oddziale Neurochirurgii Centrum Onkologii im. Sloana-Ketteringa w Nowym Jorku. Lista została udostępniona przez prof. Josepha H. Galicich'a, kierownika Oddziału.

Dla potrzeb pracy autor zaprojektował i sporządził komputerową bazę danych, wykorzystując program komputerowy D-Base III PLUS (Asthon-Tate Company, USA). Baza danych liczyła 122 pozycje. Informacje potrzebne do wypełnienia rubryk pochodziły przede wszystkim z historii choroby pacjenta, przechowywanych w orginale za jego życia, a po zgonie dostępne na mikrofilmach. Braki uzupełniano na podstawie korespondencji lub informacji telefonicznych pochodzących od rodziny, przyjaciół i lekarza leczącego [tzw.domowego].

Podstawowy materiał zebrano do końca czerwca 1990. Do tego czasu zbieranie danych nadzorował adiunkt Oddziału Torakochirurgii Michael Burt, M.D., Ph.D.

Zdołano dotrzeć i otrzymać informację o stanie zdrowia i losach wszystkich pacjentów.

Ponowne wywiady z żyjącymi osobami bądź członkami ich rodzin zostały przeprowadzone w marcu 1991 i zbieranie danych zamknięto z dniem 31 marca 1991.

Opracowanie statystyczne danych dokonano według wytycznych czasopisma *CANCER*.¹⁷⁹ Analiza statystyczna danych zawartych w pracy została sporządzona przez autora, przy użyciu programu statystycznego SAS,¹⁷⁰ Krzywe przeżycia wyliczono metodą Kaplana i Meiera,⁷² a różnice pomiędzy przebiegiem krzywych porównano testem log-rank.^{101,143} Wieloróżnicowe dane zanalizowano modelem proporcjonalnych niebezpieczeństw wg Coxa.²⁵ Analizę prawdopodobieństwa w podgrupach różnych grup dokonano testem χ^2 , a dane z dwóch grup porównano testem t-Studenta.¹⁶⁹ Przyjęto $p < 0.05$ jako istotny współczynnik prawdopodobieństwa.

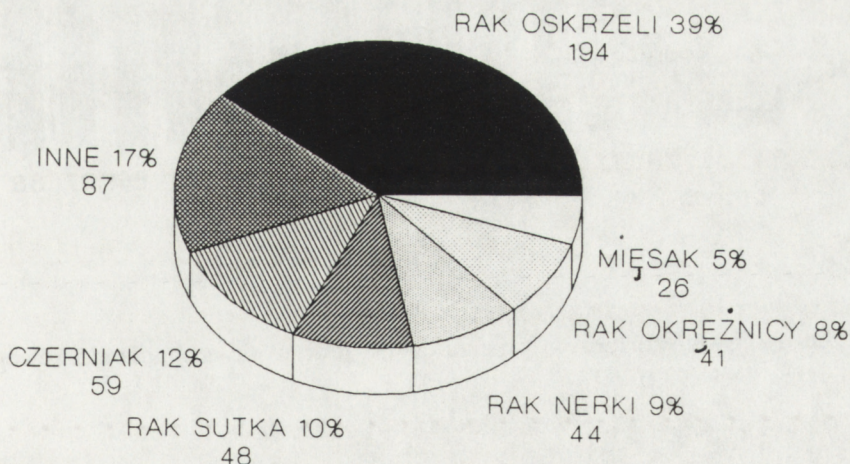
W pracy, ilekroć mówi się o długości przeżycia to stosuje się przede wszystkim medianę (50% całej dystrybucji), która jest wielkością o wiele wiarygodniejszą niż średnia arytmetyczna i co jest w zgodzie z wymaganiami wszystkich poważnych czasopism.² Jak te dwie wielkości różnią się od siebie ukazuje praca Langa i Slatera,⁸⁹ gdzie mediana przeżycia ich operowanych chorych liczona od dnia zabiegu, wyniosła tylko 4 miesiące, natomiast średnia arytmetyczna w tej samej grupie chorych wyniosła 12 miesięcy.

Obliczenia wykonano na komputerze osobistym DECstation 333c firmy Digital, USA (8 MB RAM, 200 MB pamięci twardego dysku). Grafikę sporządzono przy pomocy programu Sigma-Plot oraz Harvard-Graphics i wydrukowano na drukarce laserowej LaserJet IID firmy Hewlett-Packard.

2. MATERIAŁ

W okresie 16 lat (1974-1989) w Oddziale Neurochirurgii Centrum Onkologii im. Sloan-Ketteringa poddano leczeniu operacyjnemu 499 chorych z guzami przerzutowymi mózgu. [Ryc. 5] Wśród nich było 194 chorych z przerzutowym nowotworem mózgu wywodzącym się z płuc, co stanowiło 39% całości. Dalej, w mniej więcej zbliżonych wielkościach, 12% guzów pochodziło z przerzutów czerniaka złośliwego, 10% z raka sutka, 9% z raka nerki, 8% z raka okrężnicy i pozostałe 23% pochodziło z innych narządów.

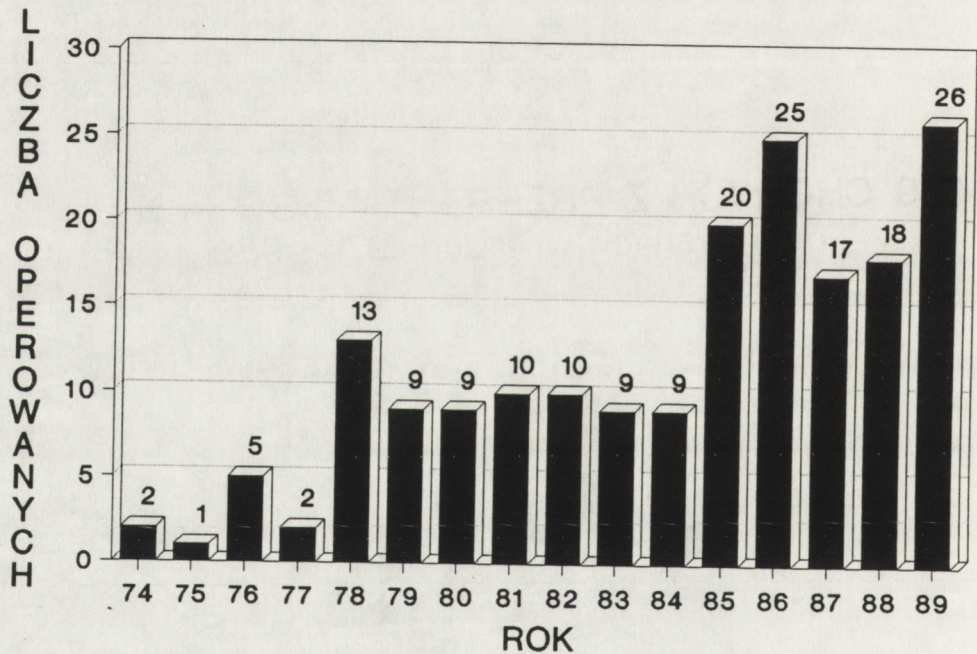
499 CHORYCH Z PRZERZUTAMI DO MOZGU operowanych w latach 1974-1989



Ryc.5. Pochodzenie narządowe najczęściej występujących przerzutów mózgowych wśród 499 pacjentów operowanych w Oddziale Neurochirurgii Centrum Onkologii im. Sloana-Ketteringa w latach 1974-1989.

W analizie pominięto 9 chorych, z których ośmiu miało raka drobnokomórkowego oraz jeden czerniaka złośliwego płuca. Pozostałych 185 chorych z rakiem płaskonabłonkowym, wielkokomórkowym i gruczolakorakiem poddano dokładnej analizie.

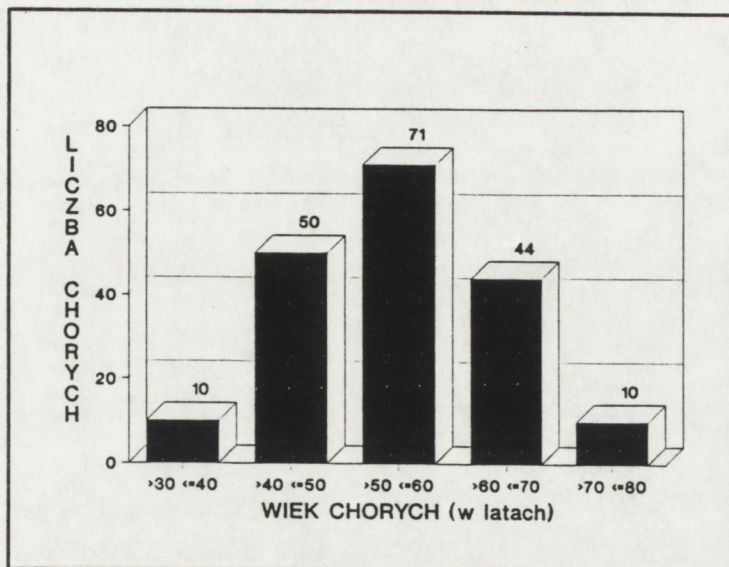
Liczba wykonanych zabiegów przeciętnie wynosiła około 20 rocznie [Ryc.6]. Prawie połowa przypadków była operowana w ostatnich pięciu latach. W roku 1990, nie ukazanym na rycinie, operowano 26 chorych.



Ryc. 6. Liczba operowanych rocznie przerzutów do mózgu nie-drobnokomórkowego raka płuca w okresie badanym (1974-1989).

Wśród badanych ogółem było 88 (47,6%) mężczyzn i 97 (52,4%) kobiet (współczynnik M:K=0.93). Ogólna średnia wieku wyniosła 54,7 lat, przy rozpiętości od 34 do 75 lat.[Ryc.7]

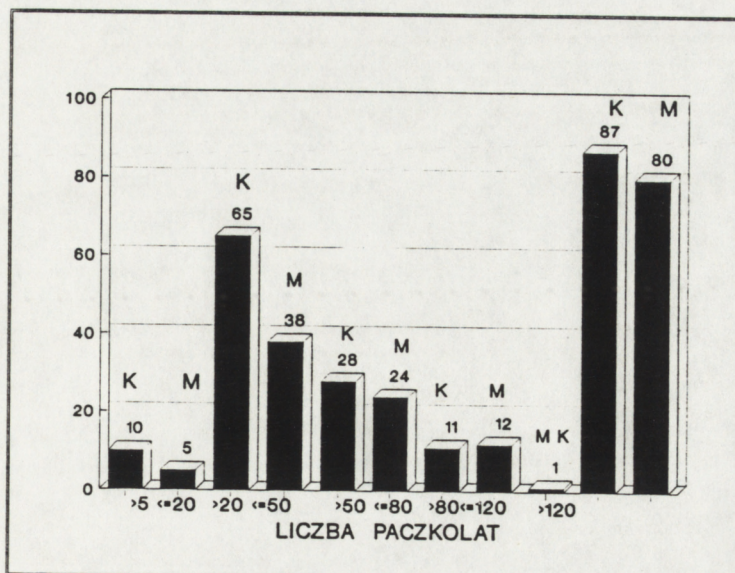
Największą grupę stanowiły osoby pomiędzy 40 a 60 rokiem życia.



Ryc. 7. Diagram ukazujący rozkład wieku 185 badanych chorych z przerzutem mózgowym.

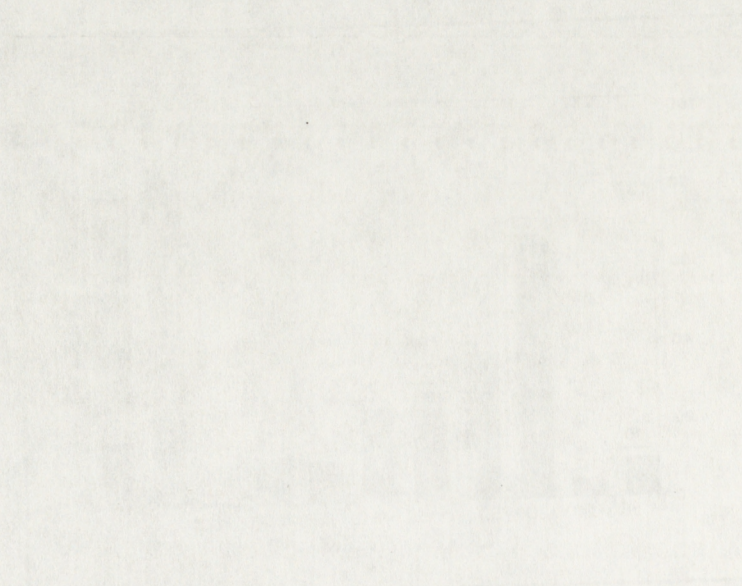
90% całej grupy paliło papierosy (167 osób), przeciętnie w ilości 56 paczko-lat (liczba paczek papierosów wypalanych dziennie pomnożona przez liczbę lat palenia). [Ryc.8]

Ryc. 8. Ilość wypalanych dziennie papierosów. K = kobiety, M = mężczyźni. Dwie ostatnie kolumny po prawej stronie diagramu przedstawiają liczbę palących kobiet i mężczyzn w całej grupie badanych.





Faint text or labels on the right side of the upper figure, possibly indicating different parts or components.



Faint text or labels on the right side of the lower figure, possibly indicating different parts or components.

ZARYS LECZENIA W CENTRUM ONKOLOGII im. SLOANA-KETTERINGA.

Ośrodek jest 609-łóżkowym, wieloprofilowym szpitalem onkologicznym, założonym przed 104 laty na Manhattanie, z potężnym zapleczem badawczym i akademicko związanym z położonym po przeciwnej stronie ulicy, Cornell University Medical Center. Roczny budżet Centrum Onkologii wyniósł w 1991 roku około 500 milionów dolarów i zatrudnionych jest tutaj ponad 5000 osób, w tym około 115 profesorów. Centrum ma renomę jednego z najlepszych ośrodków onkologicznych na świecie i rocznie leczy szpitalnie około 17 000 pacjentów.

Pacjenci z pierwotnym nowotworem płuca po przyjęciu przechodzą ogólne badania diagnostyczne w postaci badań radiologicznych i tomografii komputerowej klatki piersiowej, głowy, jamy brzusznej (włącznie z badaniem ultradźwiękowym dla wykluczenia przerzutów do innych narządów) oraz badania radioizotopowe układu kostnego i wątroby. Oprócz tego ogólne badania internistyczne, pulmonologiczne itd. Jeśli potwierdzony jest przerzut do mózgu to pacjent przechodzi badanie MRI z użyciem kontrastu i od razu jest leczony deksametazonem (10 mg w I dawce a dalej 4 mg co 6 godz.) Chorzy na ogół są przyjmowani na torakochirurgię 1-2 dni przed zabiegiem, a na neurochirurgię w południe dnia poprzedzającego.

Jeżeli chory najpierw jest operowany z powodu przerzutu mózgowego (guz synchroniczny) to po wprowadzeniu do znieczulenia ogólnego, torakochirurg wykonuje bronchoskopię fiberoskopem i dopiero po tym zaczyna się zabieg neurochirurgiczny.

U części chorych, po uśpieniu i po wprowadzeniu hiperwentylacji, jest zakładany cewnik do przestrzeni lędźwiowej celem drenażu pł. m-rdz. podczas operacji (dr Galicich). Wszyscy

pacjenci otrzymują mannitol (0,5 g/kg) i sterydy śródoperacyjnie. Do dyspozycji neurochirurga w sali operacyjnej (blok operacyjny liczy 16 sal) jest nowoczesny mikroskop operacyjny sprzężony z kamerą video, ssak ultradźwiękowy CUSA, nóż laserowy, ultradźwiękowy aparat dopplerowski, aparat i komputer do operacji stereotaktycznych.

Po zabiegu chory przebywa na 20-łóżkowym Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej, (który spełnia rolę oddziału wybudzeń) i jeśli stan jego jest dobry, następnego dnia rano przenoszony jest na 4-łóżkowy Pododdział Intensywnej Opieki Neurochirurgicznej, skąd w 2-3 dniu wraca do swojego pokoju. Jeżeli chory po zabiegu wymaga dłuższej niż 17-godzinnej kontynuacji kontrolowanego oddechu to umieszczony zostaje na 16-łóżkowym Oddziale Krytycznej Opieki Medycznej.

Zabieg torakochirurgiczny z reguły odbywa się w okresie około 10-14 dni po zabiegu mózgowym. Każdemu choremu wypisywanemu do domu zaleca się podjęcie bezwłocznego naświetlania mózgu w dawce 3000 Ra w okresie 15 dni. Chorzy przebywają pod dokładną kontrolą lekarzy leczących przez najbliższe lata po zabiegu, z częstym wykonywaniem (co 3 miesiące) badań CT lub MRI głowy.

Czasami u pewnych chorych torakochirurgicznych, u których guz płuca jest olbrzymi, stosuje się cytostatyki przed zabiegiem, aby zmniejszyć objętość nowotworu.

W leczeniu przerzutów mózgowych, neurochirurdzy pacjentom zakwalifikowanym do operacji nie zalecają chemioterapeutków zarówno przed ani po zabiegu. Jednak zdarza się, że chorzy tacy są leczeni cytostatykiem przez prowadzącego neurologa, zanim trafią do neurochirurga.

VI. WYNIKI.

1A. NOWOTWOR PIERWOTNY I JEGO LECZENIE.

Głównymi objawami klinicznymi, które spowodowały zgłoszenie się chorego do lekarza był: kaszel i krwiotłucie (36% chorych) jednak u 65 osób (35%) nie było objawów płucnych, a dominowały objawy neurologiczne [Tab. 3].

Tabela 3. Dolegliwości poprzedzające rozpoznanie nowotworu płuca.

<u>OBJAWY</u>	<u>LICZBA CHORYCH</u>
Brak objawów płucnych	65 (35%)
Kaszel	31 (17%)
Kaszel i krwiotłucie	25 (13,5%)
Krwiotłucie	12 (6,5%)
Chrypka	5 (3%)
Bóle (ramienia, kl.piersiowej)	18 (10%)
Duszność	9 (5%)
Męczliwość	7 (4%)
Stany gorączkowe	3 (1,5%)
Utrata wagi	2 (1%)
Inne (w tym badania okresowe)	8 (4,5%)

Stopień zaawansowania raka oskrzeli zgodny jest z Nowym Międzynarodowym Systemem Raka Płuca.¹²⁰ Pacjent oceniany był na podstawie protokołu operacyjnego, badania histopatologicznego, a w wypadku gdy był nieoperowany - na podstawie bronchoskopii i innych badań diagnostycznych. W ocenę nie włączano przerzutu mózgowego. 81 ze 185 chorych (44%) było we wczesnym stadium rozwoju nowotworu płuca (stopień I i II) a 104 (56%) w późnym stadium (stopień IIIA, IIIB, IV). Dokładne dane przytoczono w tabeli 4.

Ognisko pierwotne umiejscowione było w 127 przypadkach w prawym płucu (68,6%)

i w 58 w lewym płucu (31,4%) tzn. w stosunku 2:1.

Tabela 4. Wyniki zaawansowania klinicznego raka płuca u 185 chorych z przerzutowym guzem mózgu, z podziałem na histologię guza, płeć i wykonanie zabiegu operacyjnego. Objaśnienie skrótów: adca=gruczolakorak, epid=rak płaskokomórkowy, larg=rak olbrzymiokomórkowy.

<u>Stopień</u>	<u>N chorych</u>	<u>adca</u>	<u>epid</u>	<u>larg</u>	<u>σ</u>	<u>♀</u>	<u>zabieg oper.</u>	
							tak	nie
I	<u>69</u> (37,3%)	48	15	6	38	31	59	10
II	<u>12</u> (6,5%)	7	4	1	10	2	11	1
IIIA	<u>65</u> (35,1%)	48	11	6	38	27	57	8
IIIB	<u>26</u> (14,1%)	21	3	2	11	15	18	8
IV*	<u>13</u> (7,0%)	7	6	0	7	5	8	5

*wliczając w to chorych z przerzutami do narządów innych niż mózg (kości - 4, wątroba - 4, nerki - 2, nadnercza - 3)

Histologicznie dominującym (70,8%) był gruczolakorak (adenoarcinoma) natomiast rak płaskonabłonkowy, przeważający w poprzednich latach, obecnie spadł na drugą pozycję. [Tab. 5]

Tabela 5. Wyniki badania histopatologicznego u 185 chorych z pierwotnym nowotworem płuca i przerzutami do mózgu.

<u>Typ nowotworu</u>	<u>Liczba chorych</u>	<u>Meżczyźni</u>	<u>Kobiety</u>
gruczolakorak	131(70,8%)	63 (34%)	68 (36,7%)
płaskonabłonkowy	39(21,1%)	17 (9,2)	22 (12,8%)
wielkokomórkowy	15(8,1%)	8 (4,3%)	7 (3,8%)

153 pacjentów przebyło operację płuca (82,7%), natomiast 32 osoby (17,3%) nie zakwalifikowano do zabiegu bądź nie wyraziło zgody na zabieg chirurgiczny. W grupie operowanej 15 osób (8,1% całości) miało operację o charakterze zwiadowczym - nowotwór był tak umiejscowiony, że nie można go było usunąć, przy czym w badaniach diagnostycznych przed zabiegiem nie było danych sugerujących nieoperacyjność guza [Tab.6]

Tabela 6. Charakter zabiegu operacyjnego w grupie 153 operowanych chorych z pierwotnym nowotworem płuca.

<u>Rodzaj zabiegu</u>	<u>Liczba chorych</u>
całkowita resekcja	115 (75,2%)
częściowa resekcja	23 (15,0%)
zabieg eksploracyjny	15 (9,8%)

Typ zabiegu i ilość poszczególnych operacji torakochirurgicznych przedstawiano w tabeli 7. U ponad połowy chorych przeważały lobotomie (62%). Radioaktywny implant wszczepiono 30 chorym (19,5%), przy czym u 20 osób został on stałe. Żaden z pacjentów nie zmarł w okresie 30-dniowym po zabiegu. Średni czasokres pobytu w szpitalu, związany z zabiegiem płucnym, wyniósł 18 dni. Lista powikłań pooperacyjnych przedstawiona jest poniżej w tabeli 8.

Tabela 7. Rodzaj zabiegu chirurgicznego u 153 chorych z rakiem płuca.

<u>Rodzaj zabiegu</u>	<u>ilość chorych</u>
lobotomia prawostronna	64 (41,5%)
lobotomia lewostronna	31 (20%)
bilobotomia	18 (12%)
pneumotomia prawostronna	12 (8%)
pneumotomia lewostronna	6 (4%)
segmentotomia	3 (2%)
resekcja klinowata	1 (0,5%)
eksploracja	15 (10%)

Radioterapię zastosowano ogółem u 76 chorych (41.1% całości), przy czym 6 chorych (3,2%) napromieniowano przed zabiegiem torakochirurgicznym, 50 (27%) otrzymało naświetlanie po zabiegu. Z grupy 32 nieoperowanych, 20 poddało się radioterapii.

Chemioterapię stosowano ogółem u 45 pacjentów (24,3%) z tym, że przed operacją u 6 osób (3,2%), po operacji u 17 osób (9,2%) i u 22 chorych w miejsce zabiegu.

Tabela 8. Powikłania po zabiegu torakochirurgicznym u 153 chorych operowanych z powodu pierwotnego nowotworu płuca.

<u>Powikłania</u>	<u>Liczba chorych</u>
pooperacyjne zapalenie płuc	6
ostra niewydolność oddechowa z intubacją	2
częstoskurcz nadkomorowy	3
zapalenie osierdzia	1
odma powietrzna	2
odma krwotoczna	1
ropień płuc	1
niedodma pooperacyjna	1
infekcja rany	2
infekcja dróg moczowych	2
stan gorączkowy	5
zapalenie żył	2
nadciśnienie tętnicze	1
oporna na leczenie hyperkalcemia	1
bóle splotu ramiennego	2
uszkodzenie nerwu pachowego	1
	==
	35

Rozpatrując pacjentów (n=61), u których pojawiły się przerzuty do innych narządów stwierdzono następującą lokalizację ognisk metastatycznych: kości długie (17, 27%), kręgosłup i rdzeń kręgowy (13, 21%), wątroba (12, 20%), sąsiednie płuco (6, 10%), nadnercza (5, 8%), sutek (2, 3%), skóra (2, 3%). U 10 osób przerzuty były rozsiiane i zajmowały też inne narządy takie jak trzustka, nerki, śledziona. Wznowa nowotworu w ognisku pierwotnym wystąpiła u 44 % chorych (81 osób) i przeciętnie guz ujawniał się po 6,5 miesiącach . U 45 osób (tzn. 24,3% całości) rak płuca był główną przyczyną zgonu.

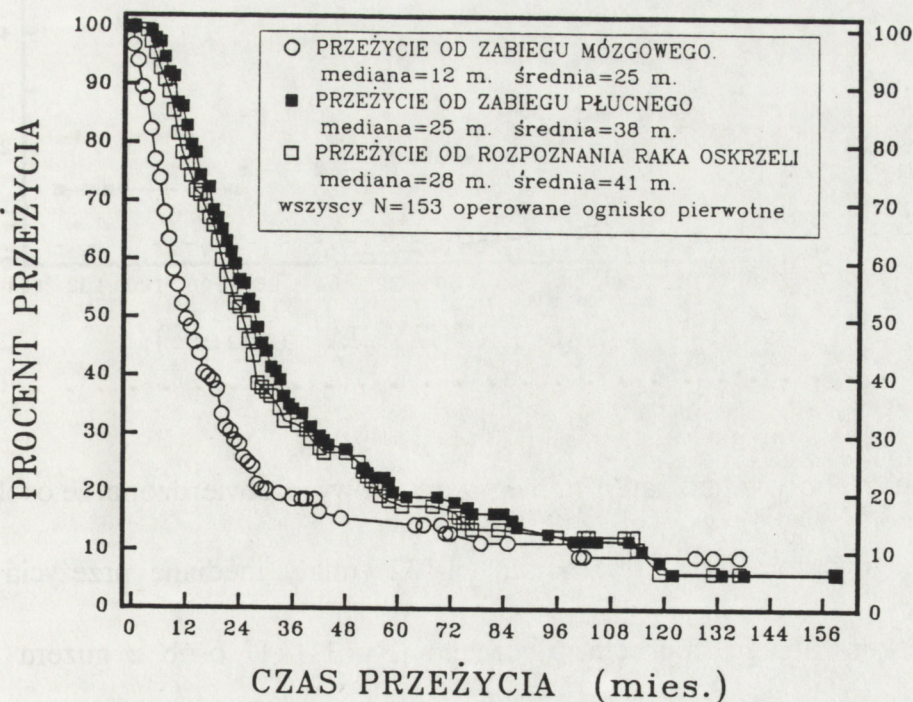
ANALIZA PRZEŻYCIA W ODNIESIENIU DO NOWOTWORU PIERWOTNEGO

Przeanalizowano następujące czynniki w odniesieniu do długości przeżycia:

- 1/ długość przeżycia od dnia rozpoznania i dnia zabiegu
- 2/ poddanie się operacji lub jej brak
- 3/ doszczętne lub częściowe usunięcia guza
- 4/ klasyfikacja kliniczna
- 5/ histologia guza
- 6/ wznowa guza lub jej brak
- 7/ pojawienie się przerzutów do innych narządów
- 8/ radioterapia guza płuca po zabiegu torakochirurgicznym

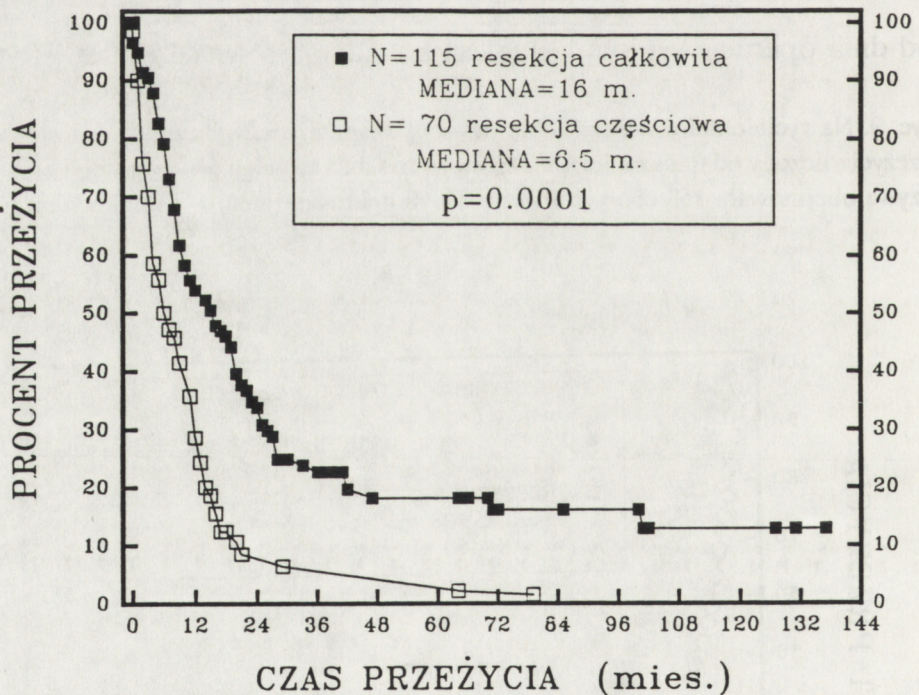
Średnia przeżycia wszystkich 185 chorych, licząc od dnia postawienia diagnozy wyniosła 33 mies, mediana 25 mies. Natomiast średnia przeżycia 158 operowanych chorych, liczona od dnia operacji wyniosła 38 mies., z medianą równą 25 mies. [Ryc. 9]

Ryc. 9. Na rycinie nałożono na siebie trzy krzywe przeżycia wyliczone wg Kaplana-Meiera. Okres przeżycia liczony od dnia zabiegu mózgowego, od dnia zabiegu płucego i od dnia rozpoznania. Każda krzywa obejmowała 153 chorych i wszyscy byli operowani neuro- i torakochirurgicznie.



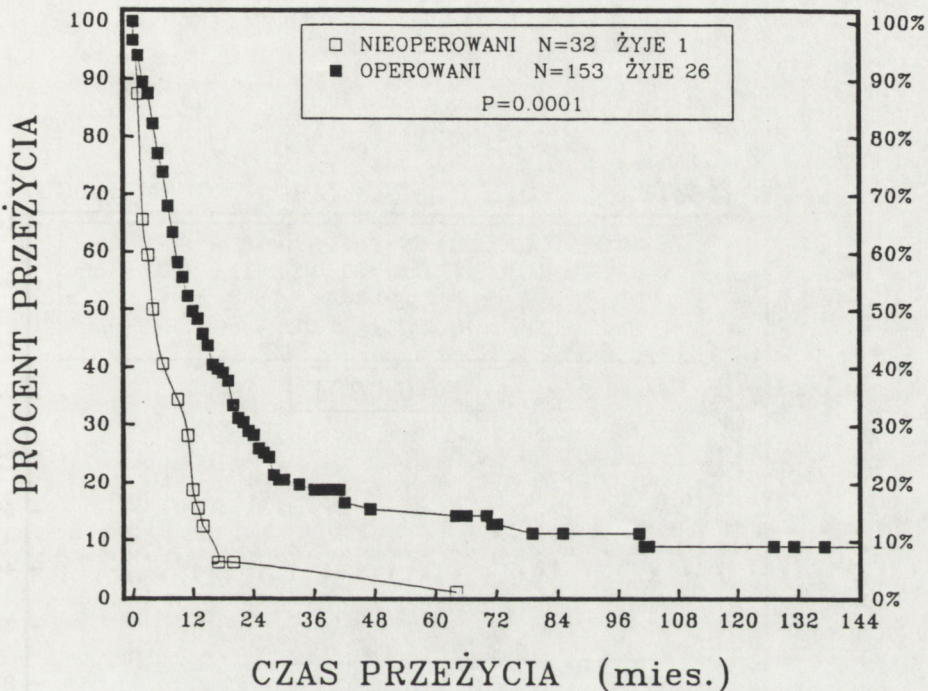
Przeżycie wyliczone od dnia zabiegu nowotworu pierwotnego w grupie osób operowanych torakochirurgicznie jest zależne statystycznie znacząco od wielkości resekcji guza płuc ($p < 0.0001$). I tak u 115 chorych, gdzie raka płuca wycięto całkowicie, [Ryc.10] mediana przeżycia wyniosła 28 miesięcy (średnia 43 mies.). Przy resekcji częściowej (23 osoby) mediana równała się 20 mies.(średnia 30 mies.), a po eksploracji i wszczepieniu radioaktywnego implantu u 15 chorych przeżycie wyniosło 17 miesięcy (średnia 18 mies.).

Ryc. 10. Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczona od dnia zabiegu płuca, w zależności od wielkości resekcji nowotworu pierwotnego.



Analizując chorych pod kątem zabiegów mózgowych, stwierdzono, że osoby, które nie poddano zabiegowi torakochirurgicznemu, ($n=32$) miały medianę przeżycia 5 miesięcy liczoną od chwili zabiegu neurochirurgicznego [Rys.11]. U osób z guzem pierwotnym

poddanych eksploracji, ale nie usuniętym, mediana wyniosła 4 miesiące. U osób operowanych (n=153), średnia wyniosła 25,5 i mediana 12 miesięcy (licząc od dnia zabiegu mózgowego).

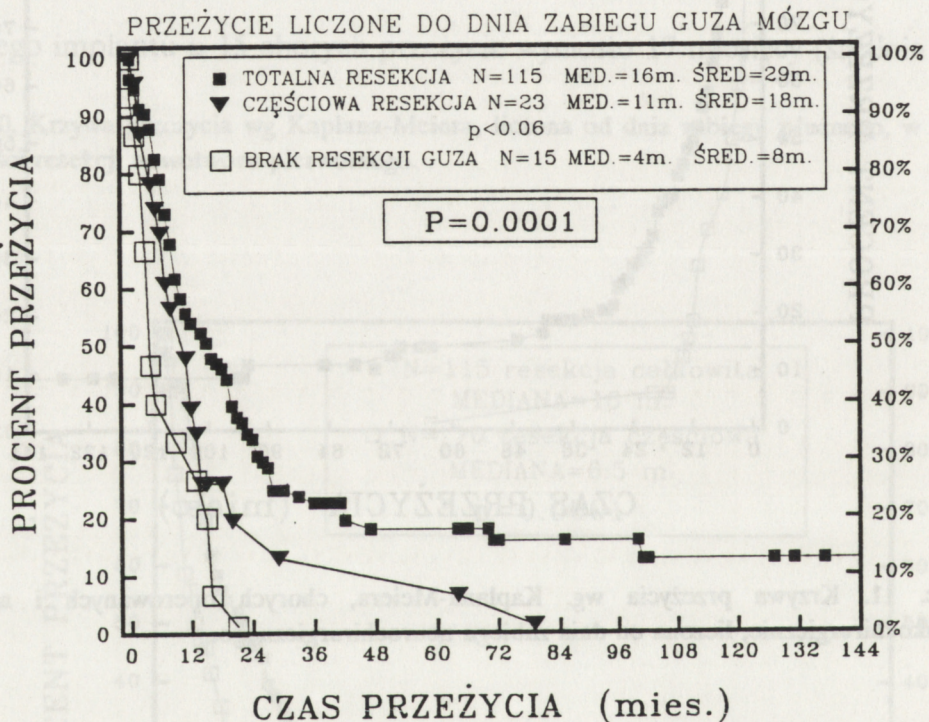


Ryc. 11. Krzywa przeżycia wg. Kaplana-Meiera, chorych operowanych i nie operowanych torakochirurgicznie, liczona od dnia zabiegu neurochirurgicznego.

Rozważając podgrupy, gdzie tylko częściowo udało się usunąć nowotwór pierwotny, ale założono większości chorym radioaktywny implant, można zaobserwować średnie przeżycie w granicach 18,3 mies. i medianę 11 mies. W grupie ostatniej (n=115), z doszczętnym usunięciem guza, widać znaczny wzrost czasu przeżycia, gdyż mediana wyniosła 16 mies., średnia 29,5 mies. i 20% osób jeszcze żyje. [Ryc. 12] Widoczna, zbliżająca się do progu istotności statystycznej ($p < 0.06$), różnica pomiędzy długością przeżycia u chorych, którym całkowicie usunięto guz pierwotny płuca, w stosunku do tych, którym usunięto częściowo. Natomiast różnica przeżycia pomiędzy tymi, którym usunięto guz (n=115), a tym

którym nie usunięto, (n=15) jest statystycznie znacząca. (p=0.0001).

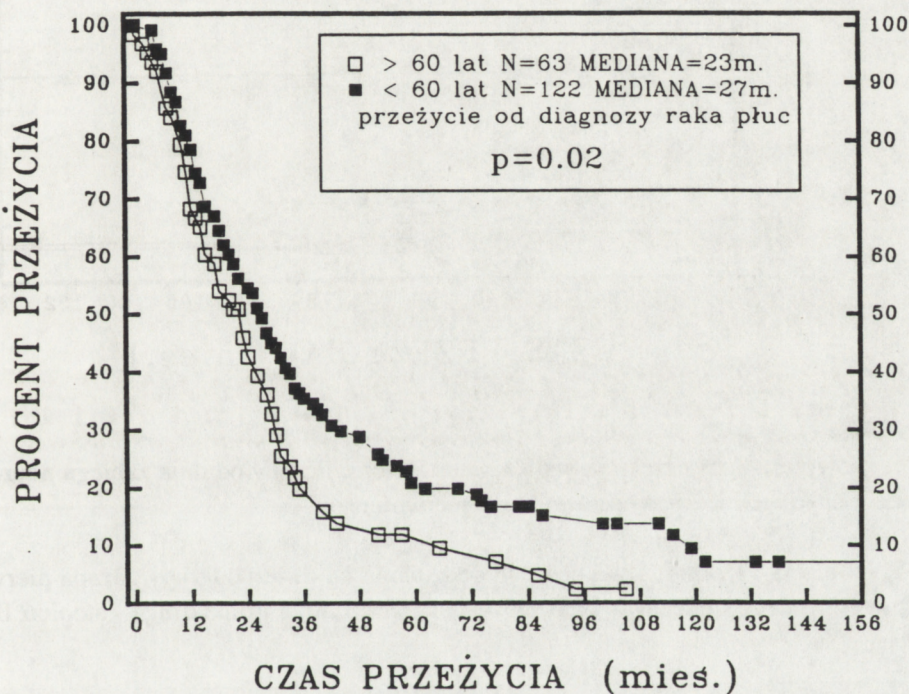
Ryc. 12. Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczona od dnia zabiegu mózgowego chorych operowanych z powodu pierwotnego nowotworu płuca (n=153).



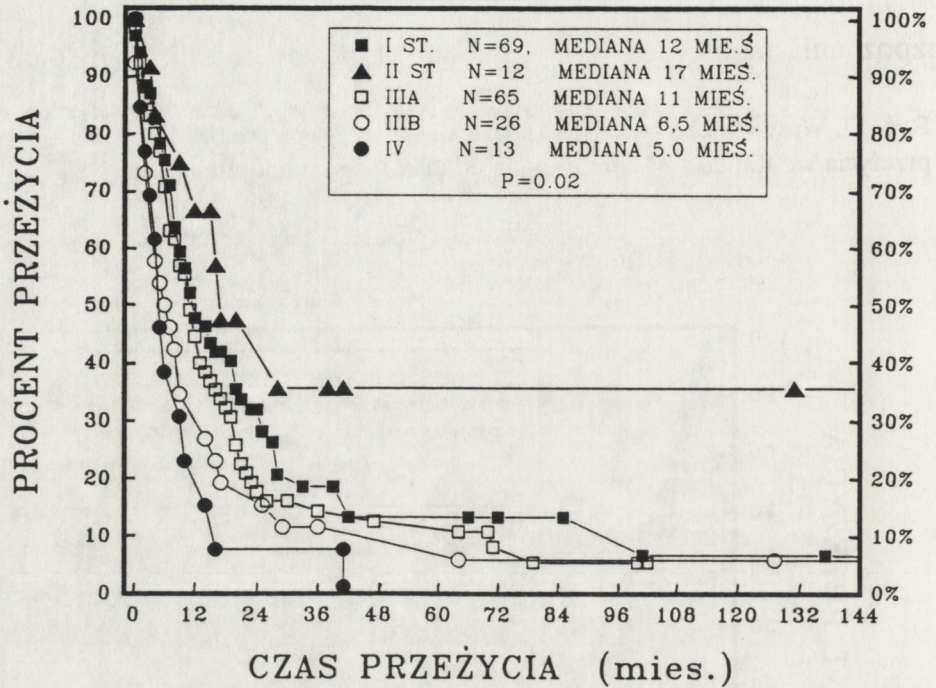
Płeć nie miała statystycznie istotnego wpływu na długość przeżycia liczoną od chwili rozpoznania guza, jednak widoczny jest trend ku dłuższemu przeżyciu kobiet, u których średnia wyniosła 40 miesięcy, w porównaniu do 37 mies. u mężczyzn. Różnice pomiędzy krzywymi są statystycznie nieistotne (p<0.22). Do dnia zakończenia badań przeżyło 24% kobiet i tylko 8,7% mężczyzn.

Wiek chorych, poniżej lub powyżej 60 roku życia, rzutował na przeżycie liczone od dnia rozpoznania raka płuca, wydłużając lub skracając przeżycie ($p < 0.02$) [Ryc.13]

Ryc. 13. Wpływ wieku badanych (podzielonych na grupę poniżej i powyżej 60 roku życia) na długość przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczoną od dnia rozpoznania raka płuca.

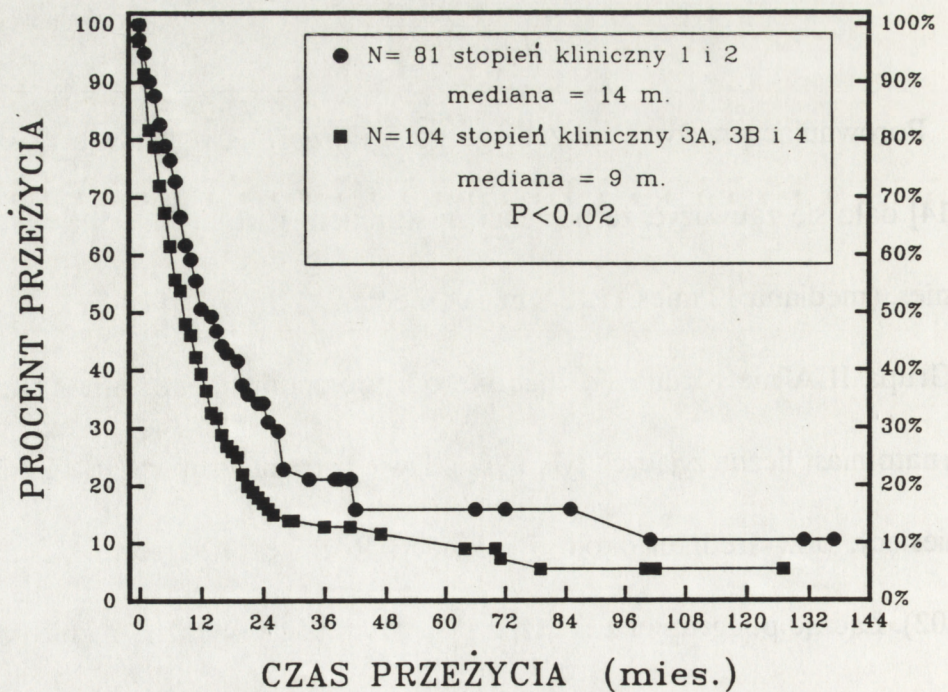


Porównując przeżycie od zabiegu guza mózgu, na podstawie klasyfikacji klinicznej, [Ryc.14] dało się zauważyć, że pacjenci ze stopniem I i II średnio przeżywają odpowiednio 25,7 mies. (mediana 12 mies.) i 18,8 mies. (mediana 17 mies.), i co ciekawe, ci ostatni w 41% żyją. Grupa IIIA nie różniła się znacznie od poprzednich (mediana 11 mies., średnia 19,6 mies., natomiast liczba żyjących tylko 9%). Dwie ostatnie grupy: IIIB i IV miały medianę 6,5 i 5 miesięcy, przy średniej około 7 miesięcy. Różnice te są również statystycznie istotne ($p=0.02$). Łącząc podgrupy I z II i III z IV otrzymujemy wyraźną różnicę przeżycia [Ryc.15]



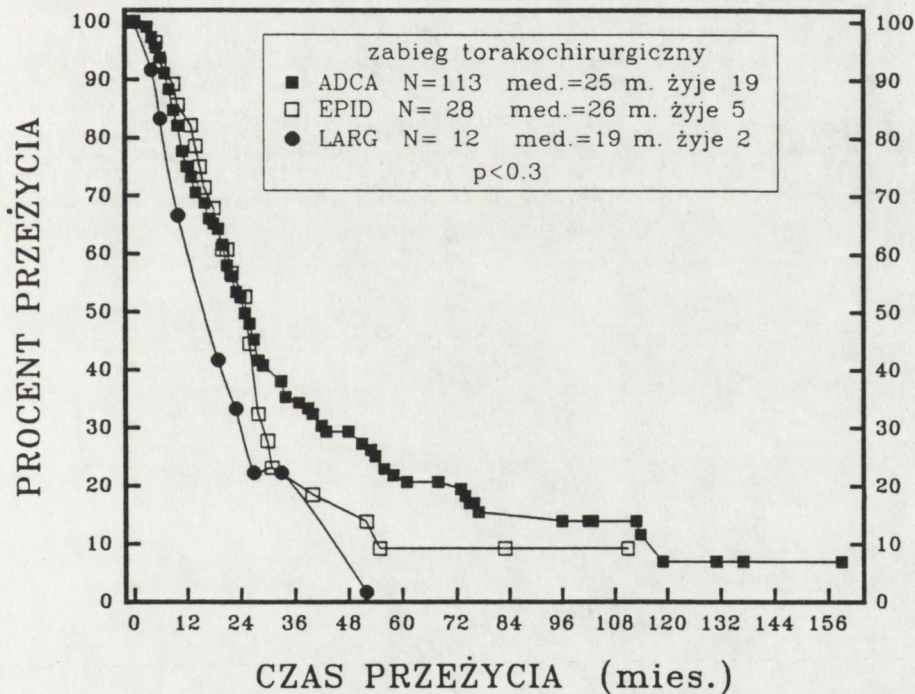
Ryc. 14. (powyżej) Czas przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczony od dnia zabiegu neurochirurgicznego, w świetle klasyfikacji klinicznej nowotworu pierwotnego.

Ryc. 15. (poniżej) Ta sama grupa chorych podzielona na dwie podgrupy. Grupa pierwsza obejmuje chorych ze stopniem klinicznym I i II, pozostali reprezentują grupę drugą - stopień IIIA, IIIB i IV.



Wyliczając przeżycie od dnia zabiegu torakochirurgicznego, zależność od histologii guza wykazuje pewien trend (jednak bez istotności statystycznej $p < 0.3$). Chorzy z gruczolakorakiem ($n=113$) przeżywają najdłużej: mediana 25 mies. i żyje ich 19%. Rak płaskonabłonkowy ($n=28$) dał przeżycie 26 miesięczne, a rak olbrzymiokomórkowy ($n=12$) 19 miesięczne. [Ryc. 16]

Ryc. 16. Długość przeżycia 153 chorych, obliczona od dnia zabiegu torakochirurgicznego, w zależności od budowy histologicznej nowotworu pierwotnego. ($p < 0.3$)



Radioterapia lub jej brak po usunięciu guza pierwotnego, były statystycznie nieistotne we wpływie na przeżycie ($p=0.95$) i w obu grupach mediana wynosiła odpowiednio 12 albo 14 miesięcy. Średni czas przeżycia wyniósł 25,5 mies. u chorych naświetlanych i 18 miesięcy u pacjentów nienaświetlanych.

Obecność lub brak przerzutów do narządów innych niż mózg zmienia zasadniczo czas przeżycia, wydłużając medianę do 25 mies. w przypadku chorych bez przerzutów.

23% z tej grupy (n=80) żyje, w porównaniu do 4% żyjących w grupie, gdzie przerzuty ujawniły się (n=78). Mediana wyniosła tu 17 miesięcy. Wszyscy powyżsi pacjenci mieli operowany nowotwór pierwotny i czas przeżycia liczony jest od dnia zabiegu torakochirurgicznego. Różnica statystyczna zbliżyła się do granicy istotności, ale nie osiągnęła jej ($p < 0.08$).

1B. PRZERZUT MÓZGOWY I JEGO LECZENIE.

Czasokres pomiędzy stwierdzeniem raka płuca, a rozpoznaniem przerzutu przeciętnie wyniósł 342 dni. Jednak u 17 osób (9%) rozpoznano guz mózgu przed stwierdzeniem raka płuca. U 5 chorych odstęp czasowy wyniósł od 5 miesięcy do 2 tygodni, a u 12 od 1 do 4 dni. 35 osobom postawiono rozpoznanie przerzutu raka płuca do mózgu w tym samym dniu, a dalsze 13 dowiedziały się w okresie dwóch miesięcy. 11 pacjentów miało przerzut od trzech do 9,5 lat od chwili stwierdzenia i operacyjnego usunięcia raka oskrzeli. [Tab. 9].

Tabela 9. Ujawnienie się czasowe przerzutu mózgowego w stosunku do momentu rozpoznania nowotworu pierwotnego.

<u>Liczba chorych</u>	<u>Odstęp czasowy</u>
17 (9%)	od 150 do 1 dnia przed diagnozą
35 (19%)	w tym samym dniu
13 (7%)	do 2 miesięcy
26 (14%)	od 2 do 6 miesięcy
29 (16%)	od 6 do 12 miesięcy
45 (24,5%)	od 1 roku do 2 lat
9 (4,5%)	między 2 a 3 rokiem
11 (6%)	od 3 lat do 9,5

Ogółem przerzut wczesny i jednoczasowy stwierdzono u 65 chorych (35%) natomiast diagnozę różnoczasową postawiono u 120 pacjentów.

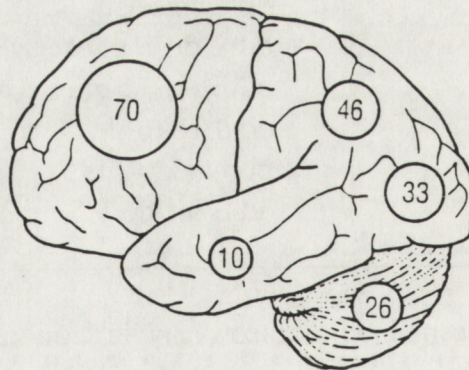
Skargi chorego na różnorodne dolegliwości utrzymywały się przez około 6 tygodni przed postawieniem diagnozy. Najczęstsze były bóle głowy (u 73 osób), ogniskowy niedowład neurologiczny (26), zaburzenia mowy (15) drgawki (25). Rzadziej występowała niezdolność (4), zawroty głowy (4), zaburzenia widzenia (5) zmiany osobowości (4), zaburzenia pamięci (4), drętwienie kończyn (4). Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego stwierdzono u 4 osób.

U wszystkich, oprócz 2 chorych, rozpoznanie postawiono na podstawie badania CT.

U 41 chorych (22%) wykonano dodatkowo angiografię naczyń mózgowych celem uwidocznienia unaczynienia guza.

Na 185 operowanych chorych, 162 (87,6%) miało guz pojedynczy, zaś 23 osoby (12,4%) miało przerzut mnogi. Wśród nich było 20 guzów podwójnych i 3 osoby miały po 3 guzy. Ogółem nadnamiotowo usadowił się guz u 159 pacjentów (86%), a w tylnej jamie czaszki u 26 (14%). Wśród całej grupy 7 chorych (3,5 %) miało mnogie guzy tak usadowione, że jeden był nad namiotem mózgu, a drugi podnamiotowo. Rozmieszczenie guzów ukazuje rycina 17. Po stronie lewej było 68 guzów i 103 po stronie prawej.

Ryc. 17. Łączne rozmieszczenie guzów przerzutowych w półkulach mózgowych i mózdzku.



Jeśli chodzi o kolejność operacji to w 37 przypadkach najpierw zoperowano przerzut mózgowy; pacjenci należeli do grupy jednoczasowej i omówieni szczegółowo będą w dalszej części pracy. U 116 osób (63%) usunięto w pierwszej kolejności guz pierwotny. 15 chorych było operowanych dwuetapowo; u 7 z nich usunięto najpierw przerzut w tylnej jamie, a później w odstępie 7-14 dni drugi przerzut w półkulach mózgowych. U 8 chorych wycięto

dwa guzy z obydwu półkul mózgowych w czasie tego samego zabiegu.

Średni okres pobytu w szpitalu wyniósł 24 dni, ale część chorych miała w ramach tego pobytu wykonaną radioterapię, a 40 pacjentom usunięto też guz pierwotny z płuca.

Leczenie polegało na całkowitym usunięciu guza przerzutowego w 174 przypadkach (94%) i częściowym u 11 chorych (6%). Obie te liczby wynikają z protokołów operacyjnych i oceny neurochirurga. Pooperacyjne badanie CT stwierdziło niecałkowite usunięcie guza w 14 przypadkach. Listę powikłań pooperacyjnych przytacza tabela 10.

Tabela 10. Powikłania pooperacyjne u 185 chorych operowanych z powodu przerzutowego guza mózgu.

<u>Powikłania</u>	<u>Liczba chorych</u>
Reoperacja-krwiak podtwardówkowy	5
Wodogłowie	5
Zapalenie opon mózgowych	3
Lekki niedowład połowiczny	4
Torbiel pooperacyjna	3
Uszkodzenie plamki wzrokowej	1
Infekcja rany	2
Zaburzenia wydzielania ADH, śpiączka	1
Ostra psychoza	4
Zatrzymanie krążenia	1
Częstoskurcz nadkomorowy	1
Migotanie przedsionków	2
Okołooperacyjny zawał serca	1
Zator płuc	7
Pooperacyjne zapalenie płuc	6
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1
Zapalenie żył	6
Infekcja układu moczowego	9
Odleżyny	1
Uogólnione zakażenie	1
Temperatura pochodzenia niezapalnego	2

=====

5 chorych (3%) zmarło w okresie 30 dni po operacji, a 13 (7%) w okresie 2 miesięcy. Większość chorych (83%) była leczona radioterapią albo przedoperacyjnie (32 osoby - 17%) albo pooperacyjnie (110 osób - 60%). Przed i po zabiegu naświetlono 11 chorych. Nie było różnicy pomiędzy liczbą chorych z guzami jednoczasowymi (53/65 - 82%) i chorych z guzami różnoczasowymi (100/120 - 83%), którzy byli leczeni naświetlaniami.

Ogółem do dnia 30 marca 1991, zmarło 158 chorych (85,4%) a przeżyło 27 (14,6%) pacjentów. Średnia przeżycia wyniosła 18,7 miesiąca, mediana 12 mies. liczone od dnia zabiegu neurochirurgicznego.

91 chorych zmarło w szpitalu, 42 w domu, a miejsca zgonu pozostałych 25 nie poznano. Przyczyną zgonu w 60 wypadkach była wznowa mózgowa, w 24 przypadkach mózgowo-układowa (razem stanowi to 53%). 45 chorych (30%) zmarło z powodu przerzutów do innych narządów i niekontrolowanego rozrostu guza w płucach. W 19 przypadkach nie ustalono dokładnej przyczyny zgonu. 4 osoby zmarły z powodu zatrzymania się krążenia, wywołanego niekontrolowanym wzrostem ciśnienia śródczaszkowego. Jedna osoba zmarła na zawał serca. Sekcję zwłok wykonano tylko u 13 pacjentów, przy czym 35 zgonów miało miejsce w Klinikach Centrum Onkologii. Tylko u jednego chorego za życia nie można było znaleźć nowotworu pierwotnego, który odkryty został dopiero podczas sekcji zwłok.

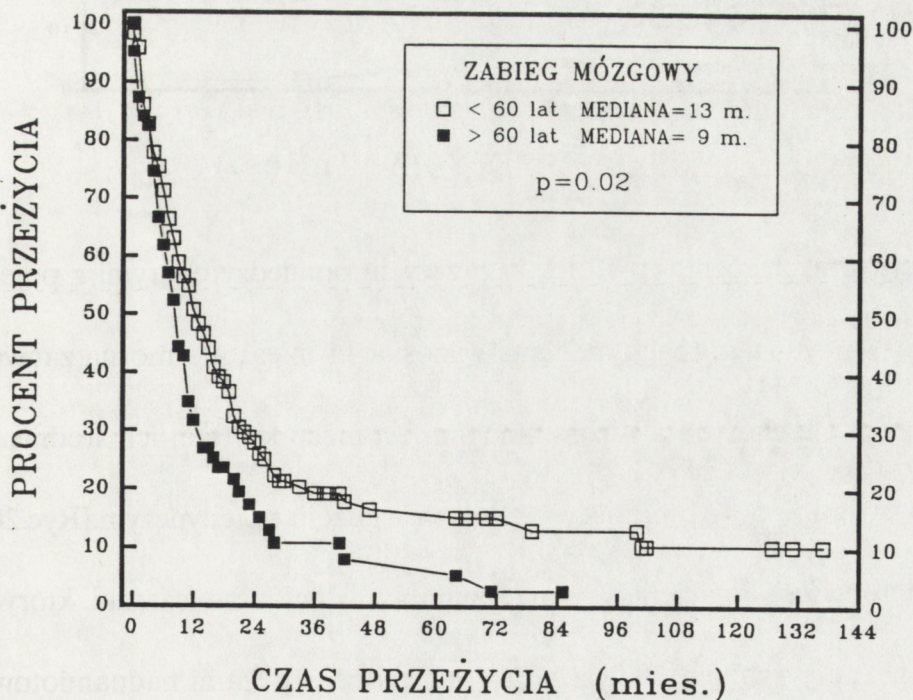
ANALIZA PRZEŻYCIA W ODNIESIENIU DO PRZERZUTÓW MÓZGOWYCH

Przeanalizowano następujące czynniki charakteryzujące chorych z przerzutem mózgowym i jego leczeniem, które mogłyby mieć wpływ na okres przeżycia:

- a/ wiek chorych; większy lub mniejszy niż 60 lat
- b/ płeć chorych
- c/ mnogość lub pojedynczość guzów
- d/ umiejscowienie podnamiotowe lub nadnamiotowe guza
- e/ histologię guza
- f/ zakres resekcji guza
- g/ radioterapię lub jej brak
- i/ obecność lub brak odrostu

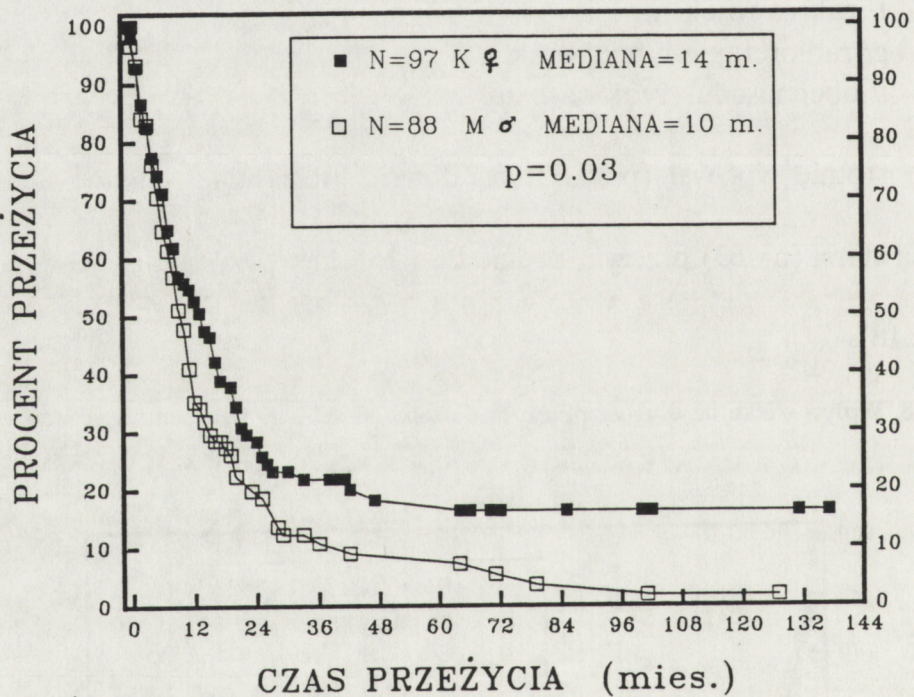
Wiek istotnie wpływał ($p=0.02$) na długość przeżycia i chorzy młodszy niż 60 lat ($n=122$) jak i starsi ($n=63$) przeżyli średnio 26 i 15 mies. przy medialnej odpowiednio 13 i 9 mies. [Ryc.18]

Ryc. 18. Wpływ wieku na długość przeżycia liczoną od zabiegu neurochirurgicznego.



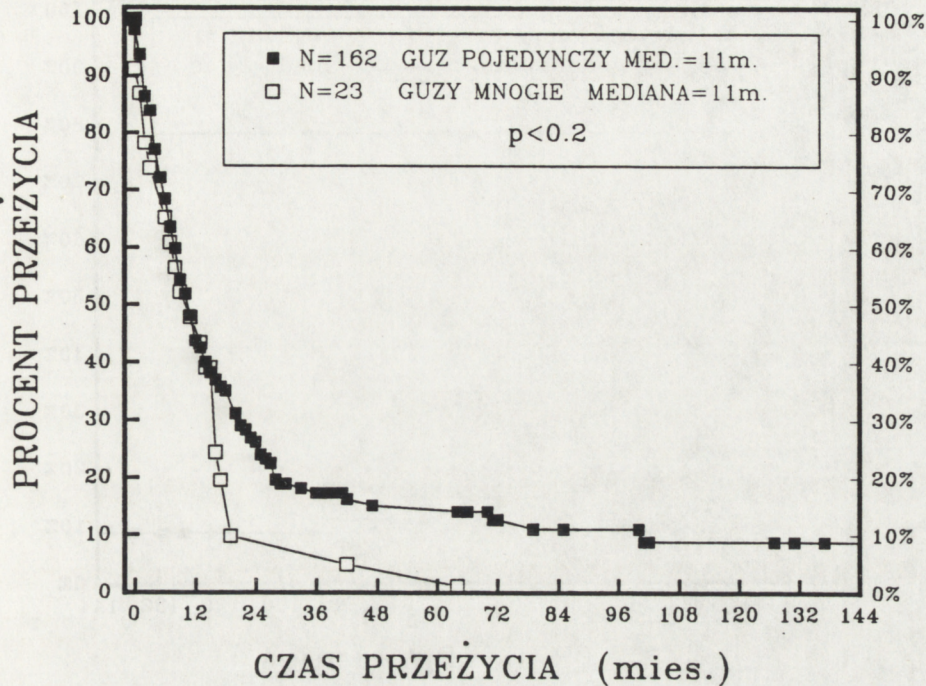
Z kolei również okazało się, że kobiety żyją statystycznie istotnie dłużej ($p=0.02$) i ich mediana wynosi 14 mies., ze średnim okresem przeżycia 21,7 mies. oraz, że 21,6% żyło podczas ostatniego uaktualniania danych.[Ryc.19] Mężczyźni ($n=88$) przeżyli tylko w 6,8%, ich średnia wyniosła 17,6 i mediana 10 miesięcy.

Ryc.19. Wpływ płci chorych na długość przeżycia po zabiegu usunięcia przerzutu mózgowego.



Brak jest istotnych różnic ($p=0.13$) w przeżyciu pomiędzy chorymi z pojedynczym i mnogim guzem. W obydwu grupach mediana wynosiła 11 mies., ale można zauważyć trend sugerujący, że przeżycie chorych z guzem mnogim jest nieco krótsze; ich średnią wyliczono na 13,8 mies. w stosunku do 24 miesięcy u chorych z guzem pojedynczym.[Ryc.20]

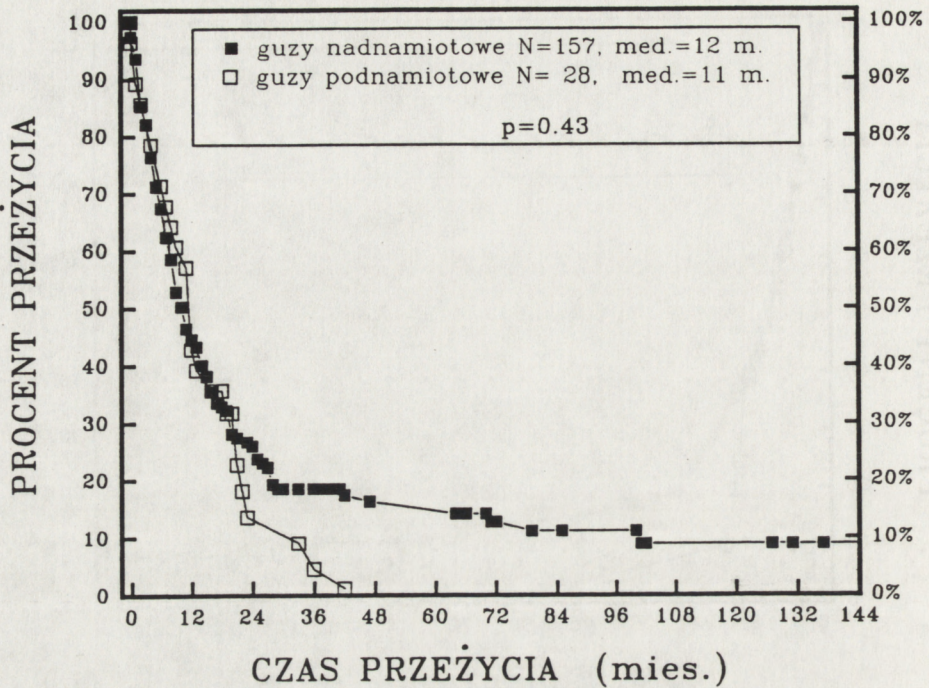
Podobny trend jest u pacjentów z przerzutem w tylnej jamie czaszki, których krzywa przeżycia sugeruje, że po zabiegach żyją krócej niż chorzy z guzami nadnamiotowymi,



Ryc. 20. Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera, wyliczona od dnia zabiegu mózgowego, dla chorych z guzem pojedynczym i mnogim.

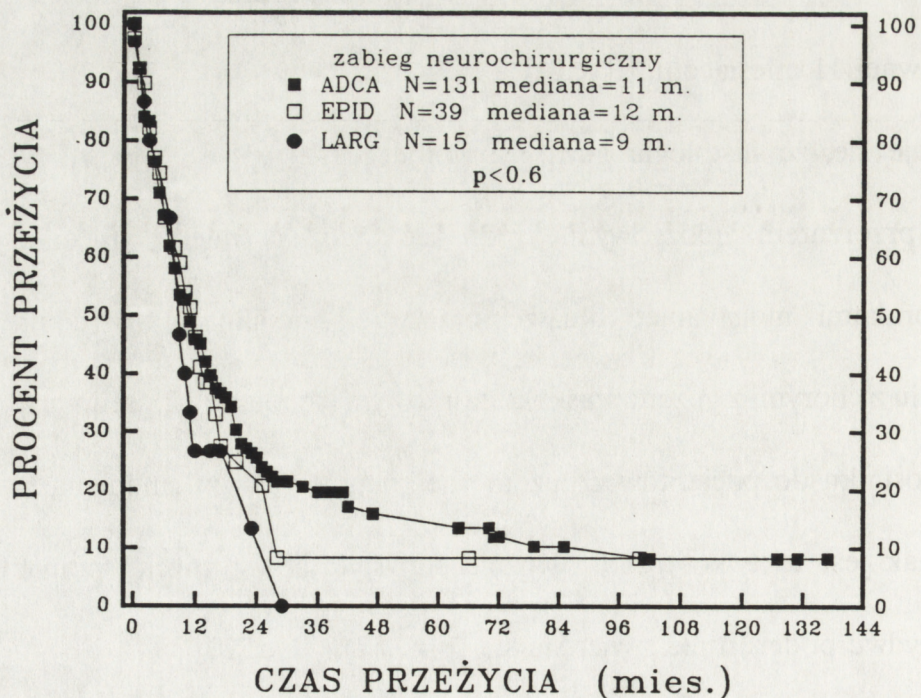
aczkolwiek różnica nie jest istotna statystycznie ($p=0.43$). Mediana wynosi 12 mies., przy średniej 14,6 mies., kiedy to druga grupa osiągnęła średnią 24,2 mies., przy zbliżonej medianie równej 11 miesiącom. [Ryc.21]

Wydaje się, że histologia guza pierwotnego nie wpływa na przeżycie chorych z usuniętym przerzutem mózgowym. Jednakże można mieć wrażenie, że chorzy z gruczolakorakami mogą mieć dłuższe przeżycie (mediana 11, średnia 24,3 mies.) w porównaniu z chorymi z guzem płaskokomórkowym (mediana 12, średnia 13,3 mies.), a ci z kolei w stosunku do pacjentów z guzem wielkokomórkowym (mediana 9, średnia 12,3 mies.). Jednak jest to tylko trend. Różnic statystycznie istotnych pomiędzy krzywymi przeżycia obydwu podgrup nie stwierdza się ($p=0.57$). [Ryc.22]



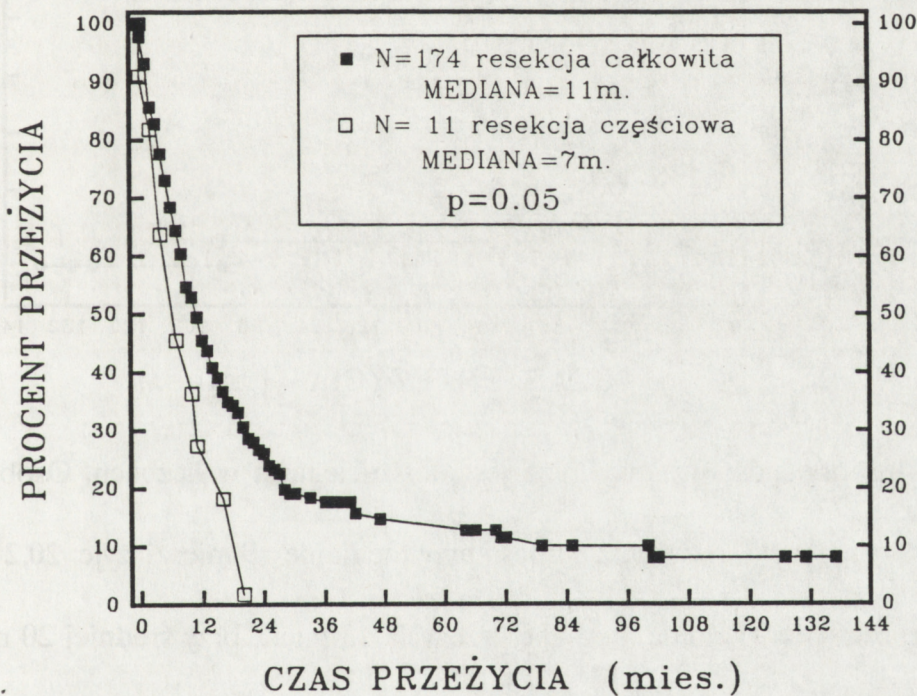
Ryc.21.(powyżej). Krzywe przeżycia chorych z guzem umiejscowionym nad- i podnamiotowo.

Ryc.22.(poniżej). Krzywe przeżycia chorych w zależności od histologii usuniętego guza. Objaśnienie skrótów: ADCA=gruczolakorak, EPID=rak płaskokomórkowy, LARG=rak olbrzymiokomórkowy.



Porównując krzywe przeżycia chorych, którym doszczętnie usunięto guz mózgu (n=174, 94%) w stosunku do tych, którym usunięto częściowo (n=11) [Ryc.23] jasnym jest, że żaden z drugiej grupy nie przeżył dłużej niż 2 lata (p=0.03), mimo, że większość z nich poddała się naświetlaniu. Z grupy pierwszej żyje 15% chorych. Mediana i średnia przeżycia w obydwu grupach wynosiły odpowiednio 11/24 mies. i 7/8 mies.

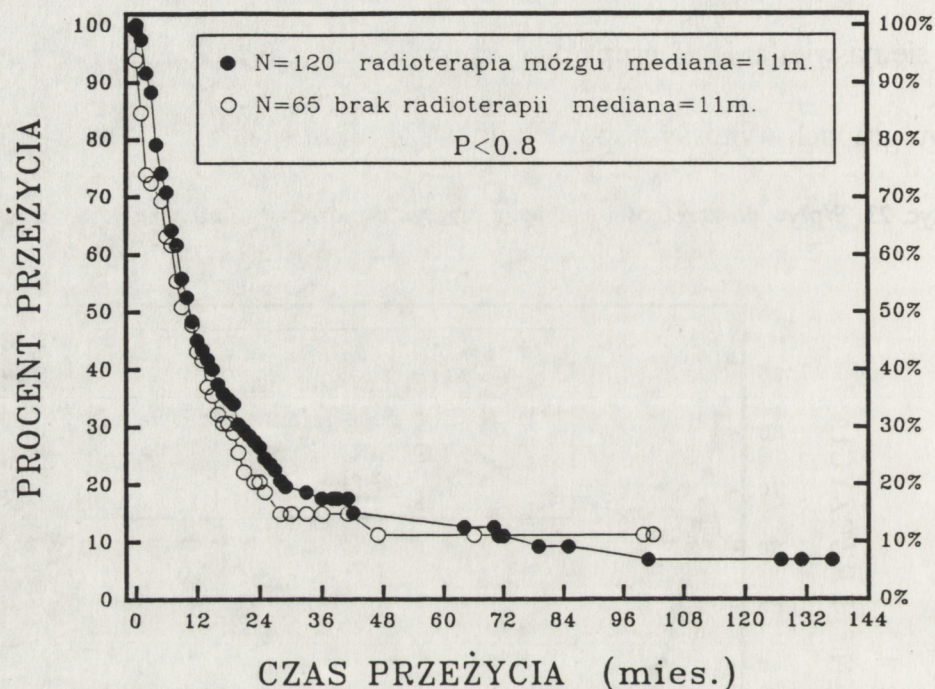
Ryc. 23. Wpływ doszczętności usunięcia przerzutu mózgowego na przeżycie operowanych chorych.



Jeśli chodzi o wpływ radioterapii na przeżycie [Ryc.24] to nie było znamiennej różnicy w przeżyciu pomiędzy chorymi, którzy otrzymali radioterapię (n=120), a tymi, którzy nie byli naświetlani (n=65) po zabiegu neurochirurgicznym. W obydwu wypadkach mediana wyniosła 11 mies. średnie odpowiednio 15 oraz 24 miesiące. (p=0.8) Różnica przejawiała się w odsetku żyjących, który wynosi 22,5% u chorych po radioterapii i 13% u osób nie naświetlanych, co

może być częściowo tłumaczone mniejszą liczbą pacjentów w podgrupie. Świadczy to o korzystnym trendzie dla osób naświetlanych, ale brak jest statystycznej istotności.

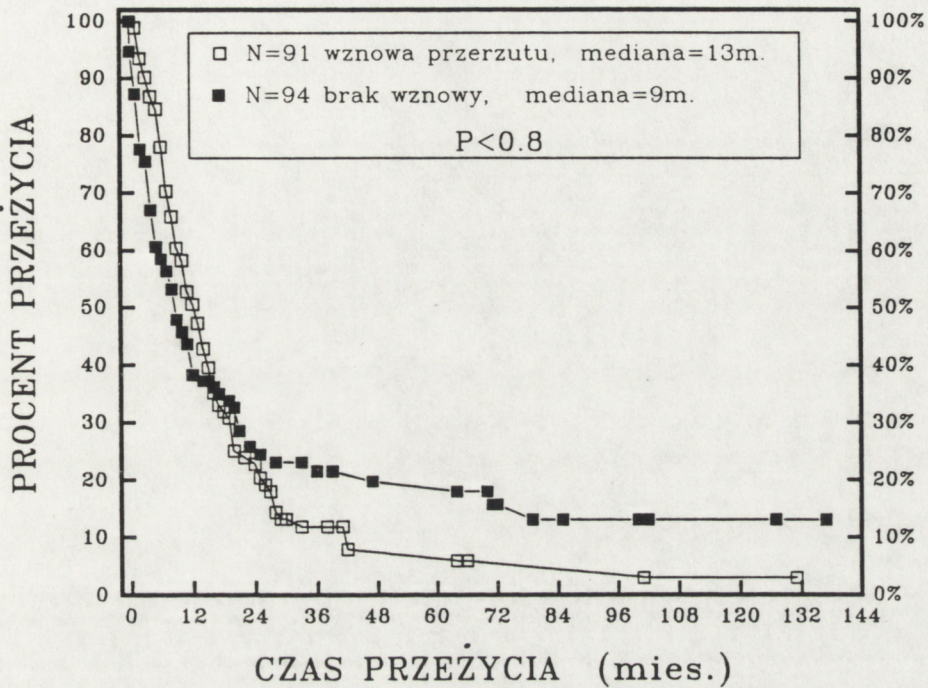
Ryc. 24. Wpływ radioterapii mózgu po usunięciu przerzutu mózgowego na długość przeżycia chorych.



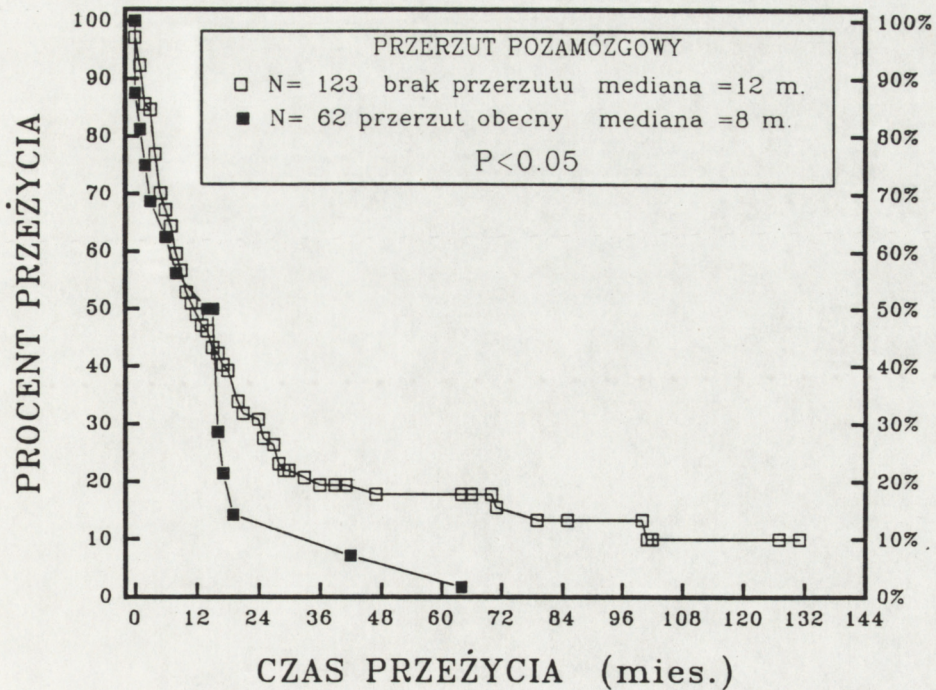
Brak lub obecność wznowy guza jest dosyć ciekawa w liczbach. Osoby nie mające odrostu ($n=94$) przeżyły średnio 22,8 mies., przy medianie=9 mies. i żyje 20,2 % podgrupy. Osoby ze wznową ($n=91$) mają medianę przeżycia 13 mies., przy średniej 20 mies., ale żyje tylko 8,8%. [Ryc.25]

Obecność przerzutu pozamózgowego, który ujawnił się w jakiś czas po zabiegu (na ogół do 6 miesięcy), w sposób istotny wpływa na przeżycie, ($p < 0.05$). [Ryc. 26] liczone od zabiegu neurochirurgicznego. Osoby bez przerzutu miały średni czas przeżycia 25,5 mies. w porównaniu do okresu 13 mies. u osób z ujawnionym przerzutem. Różnica w przeżyciu jest statystycznie istotna.

Ryc.25. Brak istotnych różnic pomiędzy długością przeżycia chorych, u których wystąpiła bądź nie wystąpiła wznowa guza przerzutowego.



Ryc.26. Wpływ przerzutu pozamózgowego na długość przeżycia po zabiegu neurochirurgicznym.



2. PODGRUPA SYNCHRONICZNA I ZABIEG WSPÓŁCZASOWY.

W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie wynikami leczenia chorych, u których ze względu na jednoczasową diagnozę przerzutu mózgowego i nowotworu pierwotnego, można dokonać usunięcia obydwu guzów w krótkim odstępie czasu. Zabiegi te są określane w piśmiennictwie anglosaskim jako "combined surgery"⁹⁶ (powiązane zabiegi). W języku polskim proponuję używać terminów "współczesowe zabiegi" lub "jednoczasowe zabiegi" w odniesieniu do chorych zdiagnozowanych synchronicznie, a słowa "powiązane" do chorych, gdzie przerzut mózgowy był stwierdzony metachronicznie.

Z grupy 65 pacjentów synchronicznych, wyodrębniono podgrupę 35 chorych, gdzie operowano zarówno przerzut jak i guz pierwotny i w której różnica czasowa pomiędzy zabiegiem usunięcia guza płuca, a usunięciem przerzutu mózgowego była minimalna i średnio wynosiła 14,5 dnia (od 6 do 122 dni). Wśród pozostałych 30 pacjentów z rozpoznaniem synchronicznym przerzutu mózgowego, sześciu chorych miało odstęp czasu między zabiegami większy niż 4 miesiące, a dalszych 24 nie miało zabiegu torakochirurgicznego.

Celem porównania przeżycia i wyników leczenia z pozostałej, metachronicznej grupy chorych wybrano metodą komputerową (na ślepo) pacjentów, którzy odpowiadali następującym kryteriom: okres pomiędzy diagnozą raka płuca, a przerzutem mózgowym oraz odstęp pomiędzy zabiegiem mózgowym i płucnym był równy lub większy od 365 dni. Okazało się, że tym warunkom odpowiadało także 35 chorych, z których stworzono grupę kontrolną (metachromatyczną). Dane liczbowe i demograficzne obu grup (n=70) przedstawia tabela 11, rozważająca chorych w aspekcie przerzutu i zabiegu neurochirurgicznego. Następna

tabela [Tab.12] ukazuje z kolei chorych operowanych torakochirurgicznie.

Porównując statystycznie obie grupy (metoda Chi^2 oraz test t-Studenta) stwierdzono, że były one pod względem większości danych jednakowe i różnice statystycznie istotne przejawiały się tylko w odstępnie pomiędzy diagnozą nowotworu pierwotnego i przerzutem

Tabela 11. Porównanie danych odnoszących się do przerzutu mózgowego grupy synchronicznej i metachronicznej. Pacjenci obydwu grup mieli usunięty guz płuca i mózgu.

DANE	GRUPA N=35 synchroniczna	GRUPA N=35 metachroniczna
Przerzut mózgowy		
Średni wiek **	53,5 lat	58,7
Płeć M/K	20/15	15/20
Czas między diagnozami ****	1,1 dnia	516 dni
Przerzut pojedynczy	30	30
Przerzut mnogi	5	5
Nadnamiotowo	30	29
Podnamiotowo	5	6
Resekcja całkowita	34	34
Resekcja częściowa	1	1
Usunięcie w bloku	16	15
Średnica guza (średnia)	2,7cm	2,8cm
Radioterapia		
Przed zabiegiem	3	12
Po zabiegu	27	21
Chemioterapia	3	3
Pobyt w szpitalu (Nchir)	20 dni	26 dni
Wznowa	14	21
Czas od zabiegu	108 dni	155 dni
Reoperacja wznowy	4	9
Skala Karnofskiego		
Przed zabiegiem ***	83	73
Po zabiegu *	80	73

test t-Studenta

****p<0.0001 ***p<0.005 **p<0.02 *p=0.05

mózgowym (co wynikało z założenia), w wieku chorego w momencie zabiegu mózgowego bowiem grupa synchroniczna była młodsza w chwili diagnozy ($p < 0.02$), liczby chorych naświetlanych przed zabiegiem neurochirurgicznym (3 chorych wobec 12) ($p < 0.009$). Wydaje się, że jest to nieistotne, bowiem liczba naświetleń po zabiegu jest podobna. Można przypuszczać, że różnica w liczbie chorych naświetlanych wynika stąd, że chorzy diagnozowani

Tabela 12. Porównanie danych odnoszących się do nowotworu pierwotnego w grupie synchronicznej i metachronicznej.

DANE	GRUPA N=35 synchroniczna	GRUPA N=35 metachroniczna
Ognisko pierwotne		
Średni wiek (lata)	53	57
osoby palące	33	34
Histologia raka		
Gruczołakorak	28	23
Płaskonabłonkowy	4	9
Wielkokomórkowy	3	3
Klasyfikacja kliniczna		
1	12	15
2	1	5
3A	16	8
3B	2	7
4	4	0
Resekcja płuca		
Całkowita	27	28
Częściowa	4	5
Brak resekcji	4	5
Pobył szpitalny*	21 dni	15,4 dni
Radioterapia	10	14
Chemioterapia	6	7
Wznowa guza w płucach	13	12
Po ilu dniach ?	89 dni	217 dni
Odległe przerzuty	14	10

* $p < 0.01$

metachronicznie początkowo wahali się co do zabiegu operacyjnego wycięcia guza mózgu i próbowali naświetleń, które okazały się nieskuteczne. Różnica w skali Karnofskiego świadczy, że chorzy synchroniczni przyjmowani byli w lepszym stanie ($p < 0.05$) (83 pkt. wobec 73).

Wśród 27 pacjentów nowotwór pierwotny i przerzut stwierdzono u 18 chorych tego samego dnia, zaś u dalszych 9 w ciągu tygodnia. Trzem chorym rozpoznano raka płuca w 26, 39 i 41 dniu od diagnozy przerzutu mózgowego. U pięciu chorych przerzut mózgowy znaleziono w 17, 25, 30, 33 i 55 dniu od dnia stwierdzenia raka oskrzeli.

23 chorych nie miało żadnych objawów związanych z ogniskiem pierwotnym w płucu. Tylko czterech skarżyło się na ból w klatce piersiowej, a trzech innych miało uporczywy kaszel. U dwóch osób guz objawił się drętwieniami ręki, a u trzech dalszych pacjentów przejawiał się gorączką, osłabieniem i omdleniem. U wszystkich guz przerzutowy został zdiagnozowany przy pomocy CT lub MRI. Rozrost nowotworu pierwotnego oceniany był na podstawie zdjęć klatki piersiowej, badań radioizotopowych układu kostnego oraz wątroby. W ostatnich latach pacjentom wykonywano też rozszerzone badania diagnostyczne obejmujące CT klatki piersiowej i brzucha oraz badanie jamy brzusznej przy pomocy ultrasonografii (USG).

Ogółem u 31 chorych wykonano najpierw kraniotomię zaś torakotomia nastąpiła średnio w 22 dni później. U 18 chorych zabieg płucny wykonany był w odstępie dwóch tygodni lub krótszym, u 9 pacjentów w odstępie jednego miesiąca i u czterech pomiędzy dwoma a pięcioma miesiącami. 4 chorym najpierw wykonano torakotomię i zabieg

neurochirurgiczny nastąpił w odstępie 4 do 8 tygodni. Rodzaj zabiegu chirurgicznego i ocenę stanu klinicznego przedstawiono w tabeli 12.

Podczas śledzenia losów chorego po zabiegu, u 13 pacjentów rozwinęły się przerzuty i 14 miało wznowę w płucach. Po torakotomii 10 chorych miało radioterapię ukierunkowaną na śródpiersie bądź płuco i 6 chorych podjęło chemoterapię.

Nie było zgonów w okresie 30 dni po operacji, ale 4 chorych zmarło pomiędzy 4 a 6 miesiącem od zabiegu płucnego. Przyczyna zgonu u 3 osób jest nieznana, natomiast choroba układowa przyczyniła się do śmierci 10 chorych. Wznowa mózgowa spowodowała śmierć 11 chorych.

Okres od czasu wystąpienia pierwszych objawów guza mózgu do chwili zabiegu przeciętnie wynosił 6 tygodni (od 0 do 50 tyg.). Główną skargą były napady padaczkowe (8 osób), niedowład połowiczny (7), silne bóle głowy (7), natomiast niezborność, niedowład kończynowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia mowy, zmiany osobowości i drętwienie kończyny górnej -przejawiały się każdorazowo u dwóch pacjentów. U jednego chorego guz mózgu był asymptomatyczny.

Przerzut mózgowy umiejscowiony był w płacie czołowym u 6 chorych, w płacie ciemieniowym u 8, czołowociemieniowym u 8, potylicznym u 6, ciemieniowo-potylicznym u 2, w skroniowym u 2, w mózdzku u 5 (wliczając dwóch chorych, którzy mieli także guz nadnamiotowo). U wszystkich poza jednym, usunięcie guza było doszczętne. Tym niemniej 14 chorych miało odrost guza, a siedmiu z nich również przerzuty do innych narządów (kości długie-4, wątroba-2, nadnercza-1). Wznowa pojawiła się w tym samym miejscu u 11 osób,

u 2 osób pojawił się nowy guz w mózdzku i u jednej w okolicy czołowo-ciemieniowej.

Reoperację wykonano u pięciu chorych. Trzech chorych operowano dwukrotnie z powodu odrostu. Pacjenci ci mieli średnie przeżycie 18 miesięcy w porównaniu do 12 miesięcy u dziewięciu chorych, których nie operowano po stwierdzeniu odrostu.

U 29 chorych skala Karnofskiego wynosiła przed zabiegiem 80 do 100 pkt., 70 pkt. u 5 chorych i 40 pkt. u jednego pacjenta. Po zabiegu poprawa w ocenie wystąpiła u 8 chorych, nie zmieniła się u 19 chorych i pogorszyła się u 8 osób.

Po zabiegu operacyjnym radioterpię otrzymało 28 chorych, u trzech zdecydowano zastosować chemioterapię (w tym u dwóch, u których nastąpiła wznowa przerzutu). Średnia dawka radiacyjna wyniosła 3000 Ra u 16 chorych, 2500 Ra u 11 osób.

ANALIZA PRZEŻYCIA OBYDWU PODGRUP (N=35).

Dane dotyczące długości przeżycia zawarte są w tabeli 13.

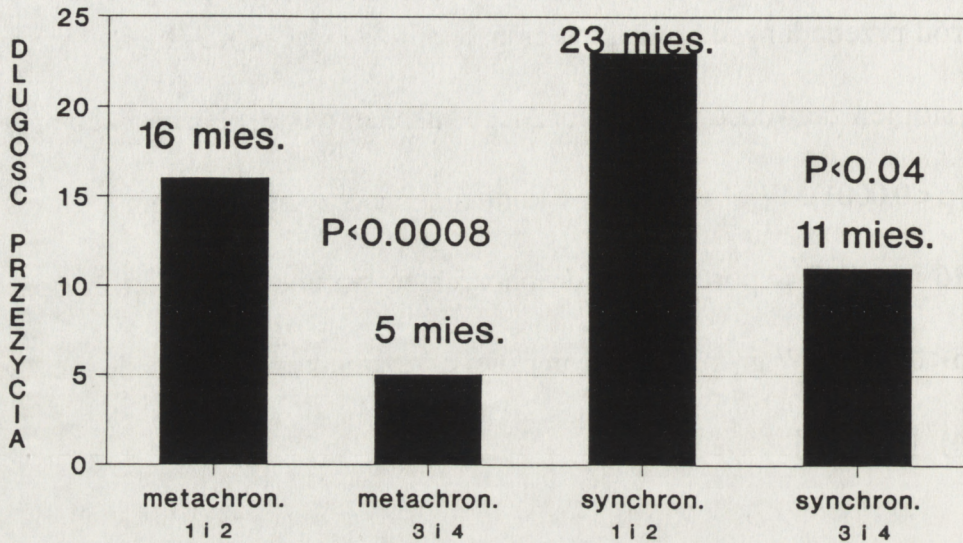
Wśród przebadanych czynników mogących mieć wpływ na długość przeżycia obydwu grup tylko stopień zaawansowania klinicznego raka, statystycznie znacząco zmieniał krzywą przeżycia ($p < 0.0001$). W obrębie grupy kontrolnej chorzy ze stopniem 1 i 2 mieli przeżycie medialne 16 miesięcy w porównaniu do chorych ze stopniem 3 i 4, którzy przeżyli tylko 5 miesięcy ($p < 0.0008$). W grupie synchronicznej przeżycie kształtowało się jak 23 miesiące do 11 ($p < 0.04$). [Ryc. 27]

Tabela 13. Przeżycie chorych zdiagnozowanych i operowanych jednocześnie z powodu przerzutu raka płuca do mózgu (operowany przerzut i guz pierwotny). Grupe kontrolną stanowią chorzy z rozpoznaniem i operacją różnoczasową (minimum rok różnicy pomiędzy rozpoznaniem nowotworu pierwotnego i pojawieniem się przerzutu oraz następnym zabiegiem neurochirurgicznym).

<u>PRZEŻYCIE</u> <u>liczone</u> <u>od dnia</u>	<u>GRUPA N=35</u> <u>synchroniczna</u> <u>miesiące</u>	<u>GRUPA N=35</u> <u>metachroniczna</u> <u>miesiące</u>
średnia od zabiegu mózgowego	19,6	18,7
mediana	12	9
średnia od diagnozy guza mózgu	21	22,6
mediana	13	13
średnia od zabiegu płucnego *	20	38
mediana*	12	28
średnia od diagnozy guza płuc **	21	40
mediana**	13	31

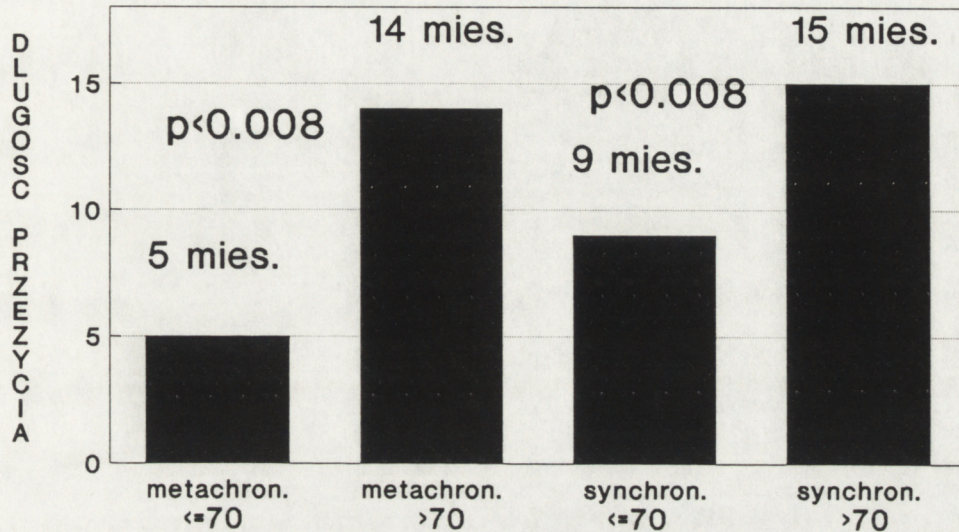
* test t-Studenta $p < 0.007$ **test t-Studenta $p < 0.0001$

Ryc. 27. Długość przeżycia podgrupy synchronicznej i metachronicznej (n=35) w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego raka.



Czynnikiem, który był także statystycznie istotnym, jest skala Karnofskiego przed zabiegiem, gdzie chorzy z ilością punktów mniejszą lub równą 70 mieli gorsze przeżycie w grupie kontrolnej (7,5 miesiąca) w porównaniu do grupy synchronicznej (14 miesięcy). Różnica statystyczna zbliżyła się do istotności ($p=0.08$) ale nie osiągnęła jej. Wielkość skali Karnofskiego po zabiegu także wpływała na przeżycie chorych : w grupie różnoczasowej przeżycie wyniosło 5 mies. wobec 14 mies. jeśli porównano pacjentów w skali odpowiadającej poniżej lub równej ≤ 70 pkt. z pacjentami w tej samej grupy , ale w skali wyższej niż 70 pkt. W grupie synchronicznej przeżycie to odpowiednio wyniosło 9 i 15 miesięcy. W obydwu grupach różnica była statystycznie znacząca ($p < 0.008$). [Ryc. 28]

Ryc. 28. Długość przeżycia podgrupy synchronicznej i metachronicznej (n=35) w zależności od oceny chorego w skali Karnofskiego w okresie dwóch tygodni po zabiegu mózgowym.



Nie miały wpływu na przeżycie obydwu grup : całkowite lub niecałkowite usunięcie nowotworu pierwotnego (tylko w obrębie grupy synchronicznej było to statystycznie istotne $p=0.05$), umiejscowienie guza nad- lub podnamiotowo ($p < 0.8$), samotność lub mnogość guzów ($p < 0.3$), płeć ($p < 0.2$) i wiek chorych poniżej lub powyżej 60 roku życia ($p < 0.53$), istnienie lub brak wznowy guza mózgu ($p < 0.7$), obecność lub brak radioterapii ($p < 0.95$)

3. PRZEŻYCIE GRUPY SYNCHRONICZNEJ N=65 I METACHRONICZNEJ N=120.

Rozważając całość chorych w odniesieniu do następstwa czasowego rozpoznania przerzutu mózgowego stwierdzono, że obie grupy :synchroniczna i metachroniczna nie różnią się wiekiem chorych zarówno w chwili diagnozy raka płuc (54,3 lat wobec 55 lat, $p=0.66$) jak i przerzutu mózgowego (55 lat wobec 56,4 lat, $p=0.29$). Różnica w czasie od chwili pojawienia się objawów do momentu diagnozy nowotworu pierwotnego w obydwu grupach wynosiła odpowiednio 3,6 i 6 tygodni. Okres trwania objawów mózgowych był jednakowy w obydwu grupach. Statystycznie istotna była jednak różnica pomiędzy długością pobytu szpitalnego w klinice torakochirurgicznej (chorzy synchroniczni 23 dni wobec 15,7 dni $p<0.0006$), ale nie w neurochirurgicznej (25,5 wobec 23 dni $p=0.34$). Różnica da się wytłumaczyć koniecznością wykonania dodatkowych badań diagnostycznych: pacjenci metachroniczni badania mieli wykonane ambulatoryjnie i dlatego ich pobyt przed zabiegiem był krótszy. Różnica czasowa pomiędzy zabiegami w grupie synchronicznej wyniosła średnio 26 dni wobec 505 dni w grupie różnoczasowej. Różnica w medialnym i średnim przeżyciu obydwu grup przedstawiona jest w tabeli 14 i jest statystycznie nieistotna ($p<0.13$).

Tabela 14. Porównanie przeżycia całej grupy synchronicznej N=65 i metachronicznej N=120.

GRUPA	N	PRZEŻYCIE OD ZABIEGU		OD ZABIEGU	
		<u>neurochirurgicznego</u> <u>mediana</u>	<u>średnie</u>	<u>torakochirurgicznego</u> <u>mediana</u>	<u>średnia</u>
JEDNOCZASOWA	65	12,5	15,4	13	18,3
P pomiędzy grupami		P<0.2	P<0.13		P<0.0001
RÓŻNOCZASOWA	120	9	20,5	23,3	40,6

Nie stwierdzono też statystycznie istotnej różnicy pomiędzy okresem po jakim nastąpiła wznowa guza mózgu (grupa różnoczasowa po 135 dniach , jednoczasowa po 65 dniach, $p < 0.42$). Różnica była jednak w stosunku do wznowy guza płuc (metachroniczni 261 dni, synchroniczni po 64 dniach $p < 0.0001$).

Chorzy synchroniczni byli też przyjmowani w lepszym stanie przed zabiegiem neurochirurgicznym (80 pkt vs 75 pkt, $p = 0.009$) niż chorzy metachroniczni. Po zabiegu stan chorych był zbliżony (74 vs 76 pkt, $p = 0.35$). Procent przeżycia po 6, 12, 24, 36 i 60 miesiącach ukazuje tabela 15, a różnice w długości przeżycia w poszczególnych przedziałach czasowych są statystycznie istotne ($p < 0.05$).

Tabela 15. Procent pacjentów w pełnej grupie synchronicznej i metachronicznej, którzy przeżyli do pół roku, do roku, do dwóch, do trzech lat, powyżej trzech do pięciu lat i powyżej pięciu lat od chwili zabiegu neurochirurgicznego. W nawiasach procent całej grupy. Dla całej tabeli różnice są statystycznie istotne ($p < 0.05$)[Chi²]

GRUPA	0-6 mies	6-12 mies	12-24 mies	24-36 mies	36-60 mies	5>lat
SYNCHR N=65	15(23%)	23(36%)	19(29%)	2(3%)	3(4,5%)	3(4,5%)
METACHR N=120	36(30%)	22(18%)	30(25%)	14(12%)	6(5%)	12(10%)

Do 1 roku przeżyło w obydwu grupach odpowiednio 58% i 48% chorych, natomiast powyżej roku żyło 42% z grupy synchronicznej i 52% chorych z grupy metachronicznej, co pozwala zauważyć wyraźną, statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy metachronicznej.

Jeżeli w grupie synchronicznej weźmiemy pod uwagę zakres resekcji nowotworu pierwotnego, to podgrupa 33 chorych, którym całkowicie wycięto ognisko pierwotne, miała medianę przeżycia 14 miesięcy, natomiast 32 innych chorych, którym usunięto guz częściowo lub nie usunięto wcale, przeżyła 7 miesięcy ($p < 0.0003$). Różnica jest znacząca statystycznie i warto wspomnieć, że z pierwszej podgrupy żyje jeszcze 6 osób (18%), a z drugiej tylko 1 osoba (3%).

Wśród 185 chorych z usuniętym przerzutem mózgowym, całkowite wycięcie nowotworu pierwotnego miało 115 osób. Chorzy ci przeszli współczesowy zabieg (combined surgery). Mediana przeżycia liczona od dnia operacji mózgu wyniosła 16 miesięcy, a 28 miesięcy jeśli liczone ją od dnia zabiegu płucnego. Tylko 9% (10 chorych) przeżyło 5 lat bądź dłużej.

Z grupy 115 chorych, 33 osoby miały przerzut mózgowy rozpoznany synchronicznie a ich przeżycie od zabiegu mózgowego podano powyżej (mediana odstępu pomiędzy zabiegami = 10 dni) oraz 82 osoby zdiagnozowano metachronicznie. Podgrupa metachroniczna miała przeżycie medialne 16 miesięcy, wyliczone od zabiegu neurochirurgicznego lub 33 miesiące, liczone od zabiegu torakochirurgicznego (mediana odstępu pomiędzy zabiegami 14 miesięcy).

4. WZNOWA PO ZABIEGU MÓZGOWYM.

Jak wcześniej wspomniano, [Ryc. 25] odrost nastąpił u 49% operowanych chorych, średnio po 8,3 mies. od chwili pierwszego zabiegu (mediana 5 mies.) Średni wiek chorych w chwili zabiegu wynosił 55,8 lat. Były wśród nich 52 kobiety, których przeżycie wyniosło 14 mies. i 39 mężczyzn z medianą 11 mies. ($p < 0.23$). Żyje 13,5% kobiet (7) wobec 2,5% mężczyzn (1).

Aktualna mediana przeżycia u 91 chorych ze wznową wyniosła 13 mies. co jest dłuższym od 9 miesięcy w grupie 94 chorych, którzy nie mieli odrostu. Krzywe przeżycia nie różnią się jednak statystycznie ($p < 0.8$). Przeżycie średnie wyniosło odpowiednio 17,7 i 19,7 miesięcy ($p = 0.57$). Nie było też różnicy pomiędzy obiema grupami w średnim przeżyciu liczonym do dnia diagnozy guza pierwotnego : 34 wobec 32 miesięcy. Wśród innych danych, na granicy istotności statystycznej ($p < 0.08$) jest różnica pomiędzy czasem trwania dolegliwości neurologicznych przed rozpoznaniem przerzutu mózgowego. U chorych z odrostem objawy trwały 6,8 tygodni zanim chory udał się do lekarza, wobec 4,8 tygodni w grupie bez odrostu.

Różnica czasowa pomiędzy zabiegiem płucnym a mózgowym jest także na granicy istotności statystycznej, bowiem w grupie ze wznową wyniosła 373 dni wobec 252 dni w grupie bez odrostu ($p < 0.08$).

Wśród chorych ze wznową żyje tylko 8 osób (8,8%) natomiast w grupie kontrolnej żyje 19 pacjentów (20,2%). Różnica jest statystycznie istotna ($p < 0.03$)

Przyczyny zgonu chorych są następujące: u 46 chorych (50,5%) była to wznowa guza

mózgowego, 4 dalszych chorych zmarło z powodu rakowego zapalenia opon mózgowych i przyczyna jest określona też jako neurologiczna. U 19 pacjentów (21%) przyczyną śmierci była zarówno wznowa mózgowa jak i choroba układowa. Tak więc 75% chorych zmarło z powodów neurologicznych, bowiem tylko 8 osób zginęło z przyczyn systemowych tzn. z powodu rozwoju nowotworu pierwotnego. Niestety, przyczyny zgonu pozostałych chorych nie udało się ustalić. W grupie porównawczej - bez wznowy guza mózgu, zmarło z przyczyn neurologicznych tylko 21% chorych (21), a nieznana przyczyna figuruje u 15% chorych (14 osób).

Stosunek poszczególnych rodzajów budowy histologicznej w obydwu grupach był jednakowy. W grupie ze wznową liczba chorych z gruczolakorakiem w stosunku do chorych z guzem płaskonabłonkowym i olbrzymiokomórkowym wynosi jak 3:1:0,5 a mediana przeżycia odpowiednio 14, 11 i 8 miesięcy. Różnica nie jest statystycznie istotna ($p=0.2$)

Przerzuty do innych narządów miało 28 chorych (31%) i mediana wyniosła tu 9 mies., a 63 chorych (69%) bez przerzutów pozamózgowych w grupie odrostowej miało medianę 14 mies. Różnica statystycznie nieistotna ($p<0.2$). Patrząc na wznowę w miejscu guza pierwotnego tj. płuca, to mediana u 40 chorych ze wznową wyniosła 15,5 miesiąca wobec 11 miesięcy u 51 osób, wśród których nie było żadnych zmian w narządzie oddechowym. Jednak różnice w krzywych przeżycia nie są statystycznie istotne ($p=0.33$). Ciekawym jest, że w grupie porównawczej-bezodrostowej, wznowa w płucach wystąpiła u podobnej liczby osób (41 chorych).

Analizując czas rozpoznania przerzutu mózgowego w stosunku do nowotworu pierwotnego, to 31 chorych było synchronicznych (34%), a mediana wyniosła u nich 11 mies. U pozostałych 60 chorych metachronicznych mediana wyniosła 15 mies. i różnica krzywych przeżycia jest istotna statystycznie ($p < 0.05$).

W grupie porównawczej-bez wznowy mózgowej, w podgrupie synchronicznej, 34 chorych miało medianę 9 mies. a średnią 17 mies. W podgrupie 60 chorych metachronicznych, mediana i średnia odpowiednio wyniosły 8 i 25 miesięcy, a różnica w przebiegu krzywych przeżycia w obydwu podgrupach jest statystycznie nieistotna ($p = 0.7$).

U 76 chorych wznowa nastąpiła nadnamiotowo i przeżycie wyniosło 13 miesięcy. Z kolei 15 chorych (54% wszystkich pacjentów z guzem w tylnej jamie) miało odrost w mózdzku i medianę równą 12 miesiącom ($p = 0.6$).

Wznowa nastąpiła też u 13 chorych operowanych uprzednio z mnogimi guzami mózgu, co jednak nie wpłynęło na zmniejszenie medialnej przeżycia, która wyniosła 14 miesięcy. Chorzy z odrostem po operacji guza pojedynczego mieli medianę 12 miesięcy ($p < 0.9$).

43 chorych, którym w czasie zabiegu neurochirurgicznego usunięto guz w jednym bloku, miało medianę przeżycia wyższą (14 mies.) od pozostałych 48, u których guz usuwany był w kawałkach bądź nie miał trwałej konsystencji (11 mies.) ($p = 0.45$). Charakter usuniętego guza i związaną z tym długość przeżycia ilustruje tabela 16.

Miejsce, w którym nastąpiła wznowa w przeszło połowie przypadków było to samo, skąd usuwano guz. Całkiem nowy przerzut pojawił się u 16 chorych. U dalszych 19 znaleziono zarówno wznowę jak i nowy przerzut. Mediana przeżycia wyniosła w tych

podgrupach po 13 mies. U ośmiu chorych wznowa ujawniła się w postaci rakowego zapalenia opon mózgowych i mediana wyniosła tutaj 7,5 mies. Odrosty w tylnej jamie i z guzów mnogich przenikają się wzajemnie, dlatego trudno jest odgraniczyć te podgrupy. Jednak interesującym jest, że u 8 chorych z odrostem w tylnej jamie mediana przeżycia wyniosła 25 mies. a średnia 24,5 mies. Chorzy z mnogimi guzami odrostowymi mieli medianę 11 miesięcy. Różnice między krzywymi przeżycia są jednak statystycznie nieistotne ($p=0.34$).

Tabela 16. Cechy makroskopowe usuniętego guza w czasie zabiegu neurochirurgicznego u 91 chorych, u których nastąpiła wznowa. Długość przeżycia podana w miesiącach od chwili operacji. Różnica statystycznie nieistotna ($p=0.15$)

<u>Charakter guza</u>	<u>liczba chorych</u>	<u>zmarło</u>	<u>mediana przeżycia</u>
Cysta	12	11	14,5 mies.
Kruchy	10	9	12,5 mies.
Twardy	14	12	16 mies.
Nekrotyczny	16	15	8 mies.
Miękki	14	12	14,5 mies.
Nieznany	25	24	9 mies.
Średnica ≤ 3 cm	71		12 mies.
Średnica > 3 cm	20		13 mies.

Wpływ stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu pierwotnego w grupie odrostowej zbliżył się do granicy istotności statystycznej ($p<0.09$) (przeżycie 14,5 wobec 12 mies.), natomiast w grupie porównawczej, gdzie wzorem poprzedniej grupy złączony stopień I i II wobec połączonych III i IV dały odpowiednio medianę 12 i 7 miesięcy, a różnica jest statystycznie istotna ($p<0.05$). Jednak, gdy porównano krzywe przeżycia wszystkich czterech grup jednocześnie, to zabrakło istotnej różnicy w ich przebiegach ($p<0.1$).

Gdy wzięto pod uwagę zakres resekcji guza pierwotnego w płucach, to okazało się, że podobnie jak w grupie głównej (n=185) przeżycie chorych z całkowitą resekcją guza jest dłuższe od przeżycia chorych z nie usuniętym lub częściowo usuniętym guzem. Różnica w przebiegu krzywych przeżycia jest statystycznie znacząco istotna ($p < 0.004$). Kiedy porównano ten sam czynnik w grupie 94 chorych bez wznowy, to stwierdzono wyraźną różnicę w długości przeżycia w odpowiadających sobie podgrupach (tabela 17)

Tabela 17. Średnie i medialne przeżycie w grupie chorych ze wznową (N=91) i w grupie porównawczej bez wznowy (n=94) analizowanych pod względem zakresu resekcji pierwotnego guza płuc (nie-drobnokomórkowy) u chorych po zabiegu usunięcia przerzutu mózgowego.

<u>GRUPA i podgrupa</u> <u>Zakres resekcji</u>	<u>N</u>	<u>Zmarło</u>	<u>Żyje</u>	<u>Mediana</u> <u>w mies.</u>	<u>Średnia</u> <u>w mies.</u>
<u>WZNOWA</u>	91				
Brak zabiegu	12	12	--	8.5	8.3
Guz nie usunięty	7	7	--	13	10
Częściowa resekcja	10	9	1	14	22
Całkowita resekcja	62	55	7 (11%)	14	23
					$p < 0.0004$
<u>BRAK WZNOWY</u>	94				
Brak zabiegu	20	19	1	4	11
Guz nie usunięty	8	8	--	4	6
Częściowa resekcja	13	12	1	6	17
Całkowita resekcja	53	36	17 (32%)	20	30
					$p < 0.0001$

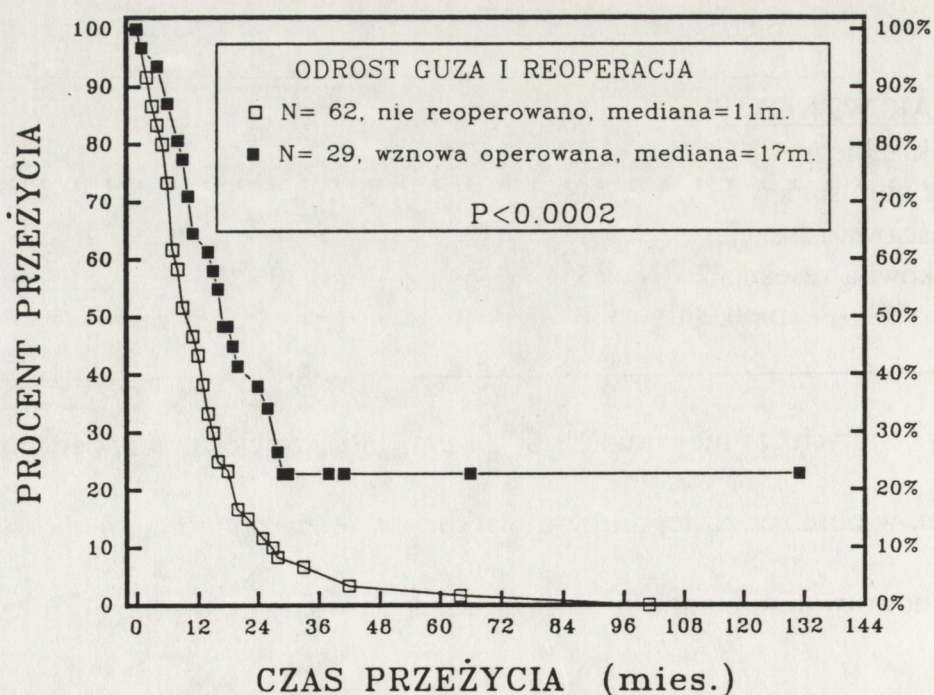
Gdy chorych z nie usuniętym guzem lub częściowo usuniętym nowotworem pierwotnym, w obrębie każdej grupy połączono w jedną podgrupę, a chorzy z całkowicie usuniętym nowotworem stanowili drugą podgrupę i wtedy obie grupy (grupę ze wznową i

grupę bez wznowy) porównano ze sobą, to okazało się, że różnice przeżycia są znacząco statystycznie istotne. ($p < 0.0001$)

Napromieniowanie po usunięciu guza mózgu nie wpływa na przeżycie chorego. Okazało się, że 33 chorych w grupie odrostowej nie poddało się radioterapii, tym niemniej ich mediana wyniosła 13 miesięcy, przy czym 5 chorych (15%) z grupy żyje. Osoby naświetlane ($N=60$) miały zbliżone, 12,5 miesięczne medialne przeżycie, ale żyje tylko trzech chorych (5%).

29 chorych miało reoperowaną wznowę przerzutu mózgowego i okazało się, że ich mediana wynosi 17 mies. co w porównaniu z 11 mies. medianą 62 nie operowanych osób, dało statystycznie znaczącą różnicę w przebiegu obu krzywych ($p < 0.002$). Co więcej, 8 osób żyjących z całej 91 osobowej grupy, to osoby, które były reoperowane. [Ryc.29]

Ryc. 29. Długość przeżycia chorych ze wznową przerzutu mózgowego, u których zreoperowano bądź którym nie operowano odrostu. ($p < 0.002$)



Medialne przeżycie liczone od chwili drugiego zabiegu wyniosło 10 mies. (średnie przeżycie 18 mies.), natomiast średni odstęp czasowy pomiędzy pierwszą a drugą operacją wyniósł 7 mies. (mediana 5 mies.)

Drugą reoperację (a trzeci kolejny zabieg neurochirurgiczny) przeszło ośmiu chorych mniej więcej w 3, 4, 6, 8 tygodni oraz 4, 4, 5,5 8,5 i 17 miesięcy od drugiego zabiegu. Średni odstęp czasowy wyniósł 4,9 mies.(mediana 4 mies.) Przeżycie po tym zabiegu wyniosło średnio 12,5 mies. a mediana 10,5 mies.

Rozważając procentowe przeżycie chorych po pierwszym zabiegu neurochirurgicznym okazało się, że powyżej roku przeżyło 53% chorych u których wystąpiła wznowa, co jest wynikiem dobrym. Zastanawiającym jest, że wśród grupy porównawczej przeżycie jednoroczne wyniosło 43% (tabela 18)

Tabela 18. Przeżycie procentowe względem różnych odstępów czasowych wśród 91 chorych, u których wystąpiła wznowa po usunięciu przerzutu mózgowego raka płuca, oraz u chorych bez objawów wznowy.

<u>GRUPA</u>	<u>≤6mies.</u>	<u>≥1rok</u>	<u>≥2lata</u>	<u>≥3lata</u>	<u>≥5lat</u>
WZNOWA (N=91)	22%(20)	53%(48)	23%(21)	10%(9)	4%(4)
BEZ WZNOWY (N=94)	42%(39)	43%(41)	20%(19)	16%(15)	12%(11)

Medicine

1910-1911

1912-1913

1914-1915

1916-1917

1918-1919

1920-1921

1922-1923

1924-1925

1926-1927

1928-1929

1930-1931

1932-1933

1934-1935

GRLEA

WZKOWA (2-3)

BEE WZKOWY (2-3)

VI. DYSKUSJA.

Pozytywny wpływ usunięcia ogniska pierwotnego na przeżycie chorych z przerzutami raka oskrzeli do mózgu zaobserwowano już prawie pięćdziesiąt lat temu.^{5,44}

Omawiając obecne rezultaty zabiegów współczesnych na tle danych przytoczonych przez innych autorów, należy wziąć pod uwagę, że tylko prace Magilligana⁹⁷ i grupy Mussi-Macchiarini⁹⁵ dorównują obecnej pracy pod względem ilości przypadków, przy czym większość ich chorych to przypadki przerzutów metachromatycznych. Praca Duboisa i wsp.³⁹ obejmuje identycznych chorych jak omawiani przeze mnie, ale ich liczba jest mniejsza (23 przypadki). Jednak 12-miesięczne medialne przeżycie badanej przeze mnie 35-osobowej podgrupy chorych zdiagnozowanych i operowanych jednocześnie jest zbliżone do wyników zarówno Duboisa jak Magilligana, którzy otrzymali 11-miesięczne przeżycie.

Dla mojej podgrupy synchronicznej, korzystnym prognostycznie okazało się, gdy operowani chorzy byli klasyfikowani wg stopnia I i II oceny klinicznej co dawało medianę 16-miesięczną. Skala Karnofskiego przed zabiegiem większa od 70 pkt również wpływała na podwyższenie mediany do 14 miesięcy. Potwierdza to dane wcześniejszych autorów^{60,198}

Ciekawym jest, że doszczętność resekcji guza pierwotnego miała istotny wpływ na przeżycie tylko w grupie synchronicznej ($p < 0.05$), co zgadza się z wnioskiem innych.^{60,197} Potwierdzono wcześniejsze spostrzeżenia,^{32,99} że histologia guza i w tej grupie chorych nie wpływa na długość przeżycia.

Wiek nie wpływał na przeżycie, co zgodne jest z Macchiarinim,⁹⁵ ale co nie zgadza się z inną pracą,⁶⁰ w której stwierdzono, że chorzy młodszy niż 55 lat mają dłuższe przeżycie,

statystycznie istotne.

Innymi czynnikami mało istotnymi w przeżyciu badanych chorych synchronicznych było umiejscowienie guza (pod- i nadnamiotowo), samotność lub mnogość guzów. Stosowanie lub brak radioterapii po zabiegu neurochirurgicznym nie miało istotnego wpływu na długość przeżycia, zgodnie z wcześniejszą sugestią Degreeffa.³²

Na podstawie przeanalizowanej podgrupy można przyjąć, że synchroniczność diagnozy przerzutu i nowotworu pierwotnego nie jest czynnikiem samym przez się prognostycznie obciążającym, co wnioskował też i Torre¹⁹⁷. Fakt ten jednak powinien być sygnałem ostrzegawczym zarówno dla pulmonologa i torakochirurga jak i neurochirurga. Chorzy synchroniczni wymagają szczególnie starannego leczenia i wycięcie przerzutu jak i nowotworu pierwotnego powinno być absolutnie całkowite. Związane jest to z dużą agresywnością przerzutowych komórek nowotworowych. Jednak chorzy ci mogą być całkowicie wyleczeni czego dowodem jest wiele osób z wieloletnim przeżyciem.^{112,127} O zwiększonej agresywności przerzutu świadczy fakt, że wśród pacjentów ze wznową guza mózgu, mediana chorych synchronicznych wyniosła 11 miesięcy i większość z nich zginęła, natomiast wśród chorych metachronicznych mediana równa się 15 miesięcy ($p < 0.05$) a liczba osób żyjących jest trzykrotnie większa.

Leczenie tego typu chorych wymaga ścisłej współpracy neurochirurga i torakochirurga, tak, aby dwa poważne zabiegi: neurochirurgiczny i torakochirurgiczny zostały wykonane w obrębie jednego pobytu szpitalnego, z odstępem czasowym nie większym niż dwa, trzy

tygodnie. Jest to możliwe, o czym świadczy niniejsza podgrupa.

Rzeczą istotną jest, aby u chorych zdiagnozowanych synchronicznie, guz mózgu był operowany pierwszy. Jest to związane z tym, że okres podwajania się komórek nowotworowych (tumor doubling time) w przerzutowym guzie mózgu pochodzącym z raka płuc, wynosi 25 dni.¹⁰⁷ Oznacza to, że 2 cm guz będzie miał średnicę 5 cm w trzy miesiące, a 6 cm osiągnie w 4 miesiące, co już powoduje śmierć chorego. Nie przeprowadzono dotąd żadnych badań ukazujących, czy istotnie pierwszoplanowe usunięcie ogniska pierwotnego zmniejsza szansę dłuższego przeżycia synchronicznie diagnozowanych chorych, w porównaniu do pierwszoplanowego usunięcia przerzutu mózgowego.

Zdecydowane faworyzowanie przez neurochirurgów amerykańskich tej drugiej opcji, związane jest z faktem, że chorzy do zabiegu usunięcia guza mózgu powinni być w pełni wydolni oddechowo, co umożliwi osiągnięcie różnego stopnia długotrwałej hiperwentylacji w okresie 4-6 godzinnego zabiegu i często po nim.⁷ Usunięcie w pierwszej kolejności ogniska pierwotnego w płucu (lobotomia lub pneumotomia) związane jest ze upośledzeniem wydolności oddechowej chorego, co znacznie zwiększa ryzyko anestezjologiczne.⁷ Co więcej, ciągły kaszel po zabiegu torakochirurgicznym nasila zwyczajki ciśnienia śródczaszkowego i przy obniżonym mechanizmie kompensacyjnym może spowodować znaczne szkody neurologiczne. Upośledzona wentylacja (ze względu na ból pooperacyjny i obecność drenów w jamie opłucnowej) utrzymuje $p_a\text{CO}_2$ na podwyższonym poziomie, co również przyczynia się do podwyższenia ciśnienia śródczaszkowego.

Na ogół zabieg mózgowy jest planowany nie wcześniej niż po miesiącu od daty

zabiegu torakochirurgicznego. Związane to jest z potrzebą pełnej rekonwalescencji chorego. Przez ten czas przyrost masy guza w mózgu może dać tak poważne pogorszenie się stanu neurologicznego chorego, że powoduje to jego dyskwalifikację do wcześniej ustalonego zabiegu. Byłem tego wielokrotnym świadkiem w czasie mojej pracy w Klinice Neurochirurgii we Wrocławiu. Pierwszoplanowe wycięcie guza mózgu omija te problemy.

Ponieważ guz pierwotny cały czas "sypie" komórkami przerzutowymi do krwioobiegu, to niezbędnym jest jak najszybsze wycięcie ogniska pierwotnego po wycięciu przerzutu mózgowego. W niniejszej pracy stwierdzono, że najszybciej wykonano zabieg torakochirurgiczny w 8 dni po zabiegu mózgowym, a średnio operacja następowała w 10-14 dni od interwencji neurochirurgicznej.

Tylko w wypadku podejrzenia, że nowotwór płuca może być nie usunięty w całości to najpierw można dokonać zabiegu torakochirurgicznego.⁶⁰ Jest to rzadko praktykowane w Centrum Onkologii w Nowym Jorku. Dzieje się to na ogół u chorego, u którego przerzut mózgowy jest mały i podkorowy lub powierzchowny, a guz pierwotny jest w środku płuca, z możliwym zajęciem śródpiersia.¹⁰⁴ Nie stosuje się też zasady, że jeśli guz płuca nie jest do usunięcia to pacjent powinien być zdyskwalifikowany do zabiegu mózgowego.¹⁶⁴

Odpowiadając na pytanie Posnera¹⁴⁸, czy chorzy ci mają "nabytą" korzystną przewagę wobec chorych z metachronicznym przerzutem mózgowym, należy odpowiedzieć przecząco. Ogólnie biorąc, chorzy ci mają gorsze szanse, chyba, że trafią do czołowego ośrodka, wyspecjalizowanego w tego typu zabiegach. Tam ich szanse są równe.

Warto pamiętać, że chorzy synchroniczni, którzy nie operowano, a tylko leczono ich

naświetleniami, mieli przeżycie medialne 4 miesięczne. Jednoroczne przeżycie wyniosło w tej grupie 18%, ale dwóch lat nie przeżył już nikt.⁹⁹

Jak już wspomniano we wstępie, w ostatnich latach ukazało się wiele prac dotyczących różnych aspektów leczenia przerzutów mózgowych, ale większość dotyczy przerzutów pochodzących z różnych narządów i oparta jest na stosunkowo niewielkim materiale operacyjnym. Praca niniejsza dotyczy dużej bo 185 osobowej, ale jednolitej pod względem nowotworu pierwotnego, grupy chorych, co pozwala na wyciągnięcie wiarygodnych statystycznie wyników i potwierdzenie lub obalenie wcześniejszych wniosków.

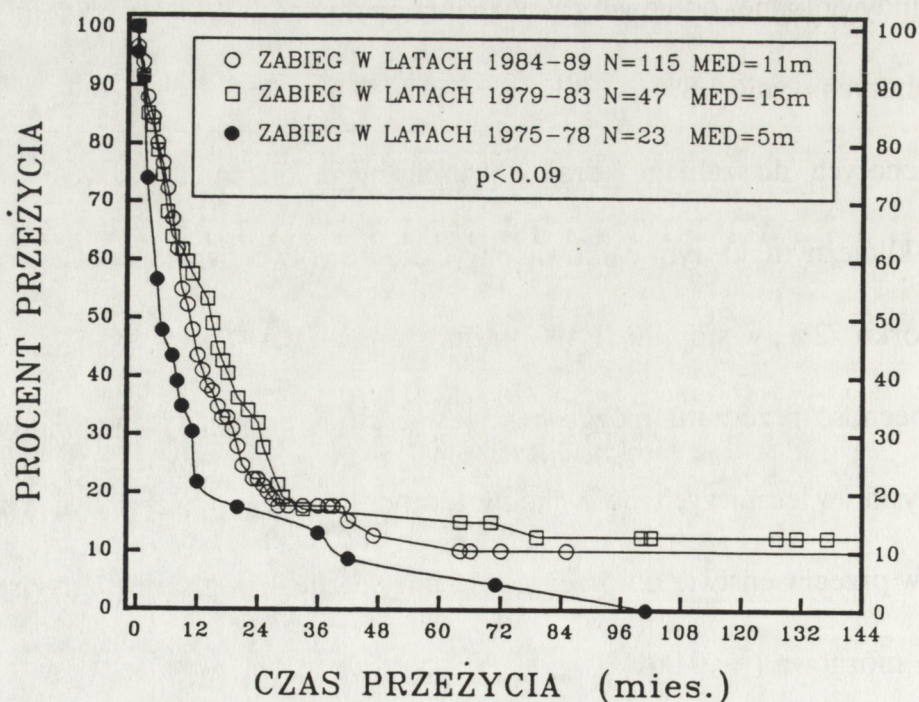
Aby przyjąć odpowiednią perspektywę w stosunku do podawanych liczb określających długość przeżycia chorych z operowanym przerzutem mózgowym raka płuc, należy zdać sobie sprawę, że według dokładnych danych Cancer Society,¹²³ w Stanach Zjednoczonych, w latach 1973-1975 było 16 257 przypadków pierwotnego raka płuc, których leczenie monitorowano na bazie indywidualnej od chwili rozpoznania aż do zgonu chorego. 5-letni okres przeżycia dla tych chorych wyniósł 8%, a 10 lat przeżyło 5% chorych. Oczywiście, przy odpowiednim doborze chorych do zabiegu torakochirurgicznego, 5-letnie przeżycie u pacjentów z I stopniem klinicznym, którym całkowicie wycięto nowotwór, wynosi w Centrum Onkologii w Nowym Jorku 72%, w stopniu II 49% a dla stopnia IIIA -56%.¹⁰⁵

Obecność przerzutu mózgowego jest faktem prognostycznie ujemnym¹¹³ i mimo różnych wysiłków leczniczych radio-chemioterapeutycznych, przeżycie tych chorych osiąga 3,6 miesięcy, w przeciwieństwie do przeżycia 11 miesięcznego w grupie chorych nie obciążonych metastazą mózgową ($p < 0.001$)

Aktualne przeżycie medialne liczone od dnia zabiegu neurochirurgicznego wśród całej grupy 185 badanych chorych, wyniosło 12 miesięcy co może nie jest wielkością imponującą w porównaniu do niektórych wcześniejszych prac. Należy podkreślić, że są to kolejno operowani chorzy i żaden z operowanych nie został usunięty z bazy danych ani z obliczeń statystycznych, co czasami obserwuje się w innych doniesieniach.¹²⁶ To pełne opracowanie ma dodatkową zaletę, że pacjenci pochodzą z jednej instytucji oraz że wszyscy operowani byli tylko przez 4 neurochirurgów : dr Galicich, dr Arbit, dr Sundaresan i dr Patterson.

Jednak, gdy pacjentów podzielimy na trzy, mniej więcej równe, grupy czasowe to dają się zauważyć wyraźne różnice w wielkości przeżycia, zbliżające się do granicy istotności statystycznej ($p < 0.09$). [Ryc.30]

Ryc. 30. Porównanie przeżycia chorych operowanych w trzech różnych okresach czasowych przez dr.Galicich'a i neurochirurgów z nim współpracujących.



Dr Galicich zaczął pracować w Centrum Onkologii w 1972 roku i w latach 1974-1978 zoperował 23 przypadki. Wszyscy chorzy już nie żyją, a mediana przeżycia wyniosła 5 miesięcy. Były to lata wypracowywania odpowiedniej techniki chirurgicznej, ale wielkość ta nie odbiega od danych innych autorów z tego samego okresu czasu,^{19,31,192,213,220} a nawet niektórych prac publikowanych w 1988.⁷⁹ Najlepsze wyniki osiągnięto w latach 1979-1983, gdzie mediana 47 operowanych chorych wyniosła 15 miesięcy.

Zgadza się to z danymi Kelly'ego,⁷⁶ który używając techniki stereotaktycznej we wspomaganiu komputerowym zoperował 16 chorych otrzymując 14 miesięczną medianę przeżycia (obliczenie mediany moje, na podstawie danych podanych przez autora). Moser i Johnson¹¹⁸ podali, że w latach 1983-1986 operując 41 chorych uzyskali przeżycie 16 - miesięczne, co spotkało się z dużym uznaniem ze strony recenzenta.¹³⁶ (Jednak wczytując się głębiej w pracę stwierdziłem, że przeżycie to liczone było od chwili rozpoznania).

Ostatni okres, gdy w Centrum Onkologii w ciągu 5 lat wykonano zabieg u 115 chorych, dał medianę 11 miesięcy, co pokrywa się z pracami innych autorów, jednak opierających swoje wyniki na cztero lub pięciokrotnie mniejszej liczbie operowanych pacjentów.¹³⁵ Zmniejszenie mediany, moim zdaniem, związane jest w ostatnich latach z szerszą akceptacją chorych do zabiegów .

Wyniki leczenia operacyjnego chorych z przerzutami mózgowymi z Centrum Onkologii w Nowym Jorku częściowo były publikowane wielokrotnie, zarówno przez prof. J.Galicicha jak i przez inne zespoły lekarskie. Dane dotyczące przerzutów z płuca opublikowano głównie w czterech publikacjach (Tabela 19).

Tabela 19. Zestawienie przeżycia medialnego u chorych operowanych z powodu przerzutu mózgowego z raka płuca w Centrum Onkologii w Nowym Jorku, podawanego w pracach publikowanych uprzednio. W nawiasach wytłuszczonym drukiem rzeczywista liczba chorych operowanych w badanym okresie i rzeczywista wysokość mediany wyliczona obecnie.

AUTOR	ROK	Badany okres	Liczba chorych (rzeczywista)	Mediana (mies.) (rzeczywista)
Galicich i wsp. ⁴⁸	1980	1972-78	21 (23)	11 (5)
Sundaresan i wsp. ¹⁸⁸	1983	1978-81	35 (41)	14 (16)
Sundaresan, Galicich ¹⁸⁹	1985	1978-83	50 (60)	18 (14)
Mandell i wsp. ⁹⁹	1986	1978-80	35 (31)	16 (15)
Patchell i wsp. ¹³⁴	1986	1978-82	37 (51)	19 (16)

Praca z 1983 dotyczyła 35 chorych: czternastu z nich miało rozpoznanie synchroniczne, a 21 metachroniczne. Dla całej serii średni okres pomiędzy diagnozami wyniósł 4 miesiące. U 18 chorych usunięto też całkowicie nowotwór pierwotny (zabieg wiązany), zaś u 10 zabieg płucny był paliatywnym. Mediana przeżycia w całej grupie wyniosła 14 miesięcy. Rozpatrując 14 chorych synchronicznych przeżycie wyniosło 8,5 miesiąca, a grupa 21 pacjentów metachronicznych miała medianę 15 miesięcy. Zaś 8 chorych synchronicznych operowanych współcześnie miało medianę 19 miesięcy. Zdaniem autorów, po wykluczeniu raka drobnokomórkowego, należy operować wszystkie przypadki synchroniczne. Lepsze wyniki leczenia są osiągnięte dzięki doborze chorych i lepszej technice operacyjnej zarówno w neurochirurgii jak i torakochirurgii.

W następnej pracy¹⁸⁹ medialne przeżycie dla całej grupy 50 chorych wyniosło 18 miesięcy. Dwa lata przeżyło 40% chorych. Nie stwierdzono różnic pomiędzy 36 osobami z metachronicznym ujawnieniem się przerzutu, gdzie mediana liczyła 18 miesięcy (9 osób żyło w chwili publikacji), a pacjentami synchronicznymi, gdzie wśród 14 przeżyło trzy osoby, i mediana wyniosła też 18 miesięcy. Chorzy, którym usunięto całkowicie nowotwór pierwotny (N=28) miało medianę 28 miesięcy liczoną od operacji płuc (metachroniczni), zabieg paliatywny dał przeżycie płucne 16-miesięczne.

Mandell i wsp.⁹⁹ na podstawie 104 chorych leczonych w Klinice Radioterapii w latach 1978-1980, porównała skuteczność leczenia operacyjnego 35 pacjentów, którym usunięto przerzut i naświetlano po zabiegu, w stosunku do grupy 69 osób, których nie operowano, a tylko naświetlano. Mediana przeżycia w grupie operowanych wyniosła 16 miesięcy wobec 4 miesięcy grupy nieoperowanej ($p < 0.0001$). Jednak zdaniem autorów, do tak dużej różnicy przyczyniło się: **A/** pełniejsze leczenie operacyjne nowotworu pierwotnego, **B/** brak przerzutów do innych narządów w grupie chirurgicznej, gdy zaś w grupie naświetlanej przerzuty były u 49% chorych. **C/** w grupie operowanej nowotwór pierwotny u połowy chorych został usunięty i chorzy byli bez objawów choroby nowotworowej, natomiast w grupie naświetlanej taka sytuacja istniała tylko u 1/4.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy przeżyciem w grupie metachronicznej wczesnej (do 12 miesięcy od chwili rozpoznania raka pierwotnego) i późnej (>12 miesięcy). Przeżycie w obu podgrupach wynosiło 16 versus 33 miesiące oraz po dwu

latach przeżyło odpowiednio 22% versus 72% chorych. Jeśli guz pierwotny został usunięty to podgrupa synchroniczna (gdzie jednak było mało osób) miała przeżycie medialne 21 miesięcy.

We wnioskach Mandell uważa, że 1\ przeżycie zależne jest od lokalnej kontroli guza pierwotnego, 2\ przy przerzutach do innych organów prognozowanie jest złe, 3\ agresywne naświetlanie chorych nie przyczynia się do zwiększenia przeżycia i wnioski ten opiera się na spostrzeżeniu, że 40% chorych z długim przeżyciem było leczonych niskodawkowym, standartowym naświetlaniem.

Galicich, Sundaresan i Arbit⁴⁸ omawiając podgrupę 21 chorych z przerzutami wywodzącymi się z raka płuca, którą wyodrębniono z 78 pacjentów z przerzutami mózgowymi z różnych narządów leczonych operacyjnie, podali 11 miesięczne przeżycie. Stwierdzili oni, że krzywa przeżycia u chorych metachronicznych "wczesnych" tzn. takich, u których guz ujawnił się do 12 miesięcy i "późnych", u których ujawnił się po roku od chwili rozpoznania nowotworu pierwotnego, różni się statystycznie istotnie ($p < 0.05$).

Podobne przeliczenie, wykonane dla potrzeb niniejszej pracy, jednak na większej ilości chorych bo 58 "wczesnych" i 62 "późnych" metachromatycznie rozpoznanych przerzutach do mózgu raka płuc, nie dało żadnej, istotnie statystycznej różnicy przeżycia.

Patchell i wsp.¹³⁴ zbadał dwie grupy chorych: 37 operowanych i naświetlanych i 6 naświetlanych i operowanych oraz 43 leczonych tylko naświetlaniami. Przeżycie medialne

w grupie 37 osób operowanych i naświetlonych, wyniosło 19 mies. Z kolei u 29 pacjentów tylko naświetlanych mediana równała się 9 miesiącom.

Autorzy ci uważają, że duże guzy przerzutowe, większe niż 3 cm, częściej miały wznowę niż małe guzy ($p < 0.05$). Nie znaleźli natomiast związku pomiędzy wielkością guza pierwotnego i umiejscowieniem wznowy mózgowej.

Kiedy w obecnej pracy ponownie przeliczono długość przeżycia i policzono liczbę chorych operowanych w przedziale czasowym podanym przez autorów wymienionych w tabeli 19 okazało się, że są pewne, niekiedy istotne, różnice. W tabeli nowe dane wyszczególniono wytłuszczonym drukiem i ujęto w nawiasach.

Porównując wyniki otrzymane w bieżącej pracy, zdawano sobie sprawę, że jedyna praca bazująca na podobnej wielkości materiale została opublikowana w 1982 roku przez autorów japońskich.¹⁹² Była to monografia dotycząca przerzutów mózgowych, oparta na wynikach autorów pochodzących z kilku szpitali. Materiał stanowiło 616 chorych leczonych w Klinice Neurochirurgii Uniwersytetu Tokijskiego i Narodowym Centrum Onkologii w Tokio. Oprócz tego autorzy wykorzystali dane Japońskiego Centrum Rejestracji Raka, Japońskiego Rejestru Guzów Mózgu jak również wyniki autopsji chorych zmarłych w Montefiore Medical Center w Nowym Jorku. Ogółem było 115 chorych operowanych w latach 1959-1978 z powodu przerzutu mózgowego raka płuc, przed erą tomografii komputerowej.

Pacjenci analizowani w obecnej pracy pochodzą z okresu diagnostyki CT i MRI (oprócz dwóch chorych). Już w 1982¹⁹ zauważono, że zastosowanie tomografii komputerowej w diagnostyce przed i pozabiegowej u chorych z przerzutami mózgowymi i skalą Karnofskiego w chwili przyjęcia ≥ 70 pkt. spowodowało wydłużenie mediany przeżycia z 5 do 12 miesięcy ($p < 0.05$). Potwierdza się to całkowicie, bowiem mediana dla 115 operowanych w Tokio pacjentów wyniosła 7,7 miesiąca, a mediana w tej pracy wynosi 12 miesięcy dla 185 operowanych pacjentów. Chorzy operowani w latach 1976-1989 w Klinice Neurochirurgii w Essen, RFN mieli medianę przeżycia 5,5 miesiąca, a operowani w latach 1981-85 przeżyli 8,6 miesięcy.⁸³

W Tokio, na 278 pacjentów z przerzutem wywodzącym się z raka płuca, tylko 115 (41%) było leczonych operacyjnie. Wśród tych ostatnich 54 osoby miały całkowite usunięcie guza mózgu, 40 częściowe i 21 przeszły dekompresję. Zabieg i radioterapię miało 51 chorych. Chorzy, którzy byli operowani, mieli medianę 7,7 mies., liczoną od dnia zabiegu. Pacjenci, którzy byli operowani i potem naświetlani mieli przeżycie 10,9 miesiąca, natomiast u tylko operowanych mediana wyniosła 5,1 miesiący. Do 12 miesięcy przeżyło 22,5% operowanych chorych, dwa lata żyło 6,9% chorych, 3 lata - 3% chorych i ponad 5 lat przeżył tylko jeden chory (8,5 roku). Wśród 54 chorych, którym całkowicie usunięto przerzut mózgowy przeżycie medialne wynosiło 11,7 miesiący. Pośród nich 24 osoby, które zostały napromieniowane przeżyły 18,2 miesiąca, natomiast dla 30 nie napromieniowanych, mediana zmalała do 6,6 miesiący. 40 chorych, którym tylko częściowo udało się usunąć przerzut, miało medianę 5,3 miesiąca i nawet naświetlanie nie podwyższało przeżycia (6 mies.).

Następny wskaźnik (obok mediany), który jest porównywany w pracach klinicznych analizujących wyniki leczenia chirurgicznego w chorobach nowotworowych, to procent przeżycia w określonych przedziałach czasowych po zabiegu. Wartość ta jednakże musi być rozważana w aspekcie liczby przypadków, gdyż np. dwuletnie przeżycie 8 chorych z 19 ostrożnie zakwalifikowanych i operowanych przypadków w okresie 22 lat daje autorom⁶⁰ 45% przeżycie, co jest jednak trudno porównywalne z przeżyciem 26,5% wyliczonym z 185 kolejnych chorych operowanych w okresie 15 lat.

Rozkładając przeżycie chorych w niniejszej pracy na procenty to w okresie od 1 do 6 miesięcy po zabiegu zmarło 29% (54 osoby). W kolejnych 6 miesiącach zmarło dalsze 24,4% chorych (45 osób), po roku do dwóch lat umarło kolejne 23,3% (43 osoby). Powyżej 5 lat przeżyło tylko 8% (15 chorych) przy czym trzy osoby żyją od 8 do 9 lat, a trzy przeżyły już 10 lat. Identyczne 5-letnie przeżycie podano ostatnio w Japonii, wg danych tamtejszego Rejestru Guzów Mózgu.¹⁶⁷

Z osób długo żyjących dwie wymagają stałej ciągłej opieki osób trzecich i praktycznie są przykute do łóżka lub fotela, dwie inne wymagają periodycznego nadzoru, ale w życiu domowym poruszają się raczej samodzielnie. Najdłużej żyjąca osoba, kobieta po 11,5 latach od chwili zabiegu, jest w pełni zdrowia. Część osób wróciła do pracy. Jeden z pacjentów, w 9 roku od chwili zabiegu, miał rozpoznanego pierwotnego raka żołądka i jest po resekcji.

Jeśli ktoś jest pesymistą to śmiało może powiedzieć, że jednego roku od chwili zabiegu nie dożyło 56,3% operowanych natomiast przeżyło tylko 43,7%. Są to dane w zasadzie

zbliżone do danych podawanych przez innych autorów. Moser i Johnson¹¹⁸ podali, że osiągnęli 61 % jednoroczne przeżycie u 41 operowanych chorych z przerzutem raka płuca do mózgu, ale liczone od chwili przybycia chorego pierwszy raz do Szpitala. Trudno się z pracy zorientować czy autorzy mają na myśli leczenie nowotworu pierwotnego czy też przerzutu.

Chorzy Takakury¹⁹² przeżyli w 22,5% pierwszy rok, ale dane dotyczą okresu przed stosowaniem CT. Rossi i wsp.¹⁶⁰ utrzymują, że na 62 operowanych chorych z przerzutem raka płuc 48% przeżyło jeden rok. W innej pracy z Japonii, Matsutani i wsp.¹⁰⁶ wśród 42 chorych, operowanych w latach 1976-1986, miał 57,2% jednoroczne przeżycie, z medianą 14,5 miesiąca. Sano z kolei miał 36,7% przeżycie po 12 miesiącach od zabiegu usunięcia guza mózgu¹⁶⁷ co jest pięknym wynikiem.

Histologiczny typ guza w obecnej pracy nie miał statystycznego wpływu na przeżycie aczkolwiek zarysował się korzystny trend dla gruczolakoraka, [Ryc.22] co stwierdzają też wcześniejsze prace.^{99,197,198} Nie ma to jednak znaczenia prognostycznego, ale warto podkreślić, że żaden z 15 chorych z guzem olbrzymiokomórkowym nie dożył trzeciego roku.

Rozpatrując histologię guza w pracy Takakury¹⁹², 67 operowanych chorych z gruczolakorakiem miało przeżycie 7,3 miesiąca, w porównaniu do 14,4 miesięcy u 19 chorych z rakiem płaskokomórkowym. Guz olbrzymiokomórkowy u 10 chorych dał 7-miesięczną medianę.

Guzy olbrzymiokomórkowe dają przerzuty do mózgu w krótszym czasie od diagnozy

nowotworu pierwotnego niż inne typy guzów, bowiem wg Komakiego⁸⁵ wszystkie tego typu przerzuty mózgowie ujawniły się do roku , w porównaniu do gruczolakoraka, gdzie guzy ujawniają się nawet i po pięciu latach. Jednak gruczolakorak daje trzy razy częściej przerzuty do mózgu niż inne typy guzów,²¹⁰ co też potwierdza się i w niniejszej pracy. Prawie 71% analizowanych przeze mnie chorych miało właśnie ten typ guza. Zgadza się to z wcześniejszą pracą Tarvera i wsp.¹⁹⁴ którzy stwierdzili, że chorzy z gruczolakorakiem stanowili 64% całej grupy z przerzutem do mózgu.

W większości prac wpływ płci nie jest dyskutowany bowiem przeważają mężczyźni w stosunku 3:1,¹⁹² 5:1,¹⁵⁸ a nawet większym.¹⁹⁸ W analizowanej przeze mnie grupie chorych, liczba kobiet i mężczyzn wynosi jak 1:1. Długość przeżycia u kobiet jest istotnie statystycznie dłuższa jeśli liczymy od dnia rozpoznania, natomiast nie różni się jeśli liczymy od dnia zabiegu. Autorzy innych publikacji^{152,213} dotyczących chorych po usunięciu przerzutów mózgowych pochodzących z różnych narządów, stwierdzili, że kobiety przeżywają statystycznie dłużej. Jest to najpewniej związane z obecnością dość dużej liczby przypadków przerzutów raka sutka, gdzie przeżycie jest wyraźnie dłuższe w porównaniu do raka płuca.

Wiek wpływa na przeżycie liczone od dnia diagnozy: chorzy powyżej 60 r.ż. mają statystycznie istotnie krótsze przeżycie ($p < 0.03$). Należy jednak pamiętać, że średni wiek diagnozowanych chorych wyniósł około 58 lat. Według innych autorów tylko 10% chorych powyżej 65 r.ż. przeżywa po zabiegu operacyjnym dłużej niż 12 mies.¹⁶⁵ W innej pracy,

Komaki badając 68 chorych z nieoperacyjnym guzem Pancoasta,⁸⁶ stwierdził, że wśród 34% tych, którzy mieli przerzut mózgowy, pacjenci młodszy niż 60 lat mieli częściej przerzut w stosunku do chorych powyżej 60 lat, ale z kolei przeżycie młodszych było dłuższe: 19 wobec 12 miesięcy ($p < 0.01$).

Kontrwersyjnym zagadnieniem jest kwalifikacja do zabiegów neurochirurgicznych chorych z guzami mnogimi i guzami tylnej jamy czaszki. Według ostatnich danych, guzy mnogie stanowią 30,4% rozpoznawanych przerzutów do mózgu, a guzy tylnej jamy 11,5%.¹⁶⁷

Wśród omawianych 185 chorych zooperowane przerzuty mnogie stanowiły 12,4% co jest liczbą wysoką, biorąc pod uwagę, że większość neurochirurgów dyskwalifikuje pacjenta z dwoma lub więcej guzami przerzutowymi, nawet jeśli są one operacyjnie dostępne.^{139,156,217,218,220}

Jest to oparte na wnioskach ze starszych prac, głównie pracy Vieth'a i Odoma z 1965 roku,²⁰² którzy przedstawili wyniki leczenia 155 chorych operowanych w latach 1938-1962 (w tym 33 chorych z przerzutem z płuc). Autorzy ci nie podają długości przeżycia, ale kategorycznie stwierdzają, że mnogie przerzuty są przeciwwskazaniem do zabiegu.

W niektórych współczesnych pracach pogląd ten nie uległ zmianie^{215,218} i ich autorzy uważają, że w dobie obecnej mimo, że są już pojedyncze doniesienia o skuteczności leczenia guzów mnogich, to jednak dalej nie należy ich operować. Ich zdaniem, ryzyko związane z dostępem chirurgicznym do guzów mnogich na ogół przewyższa potencjalne korzyści.

Nie wszyscy jednak zgadzają się z taką opinią. Takakura i wsp.¹⁹² jeszcze przed

rokiem 1982 zoperowali 31 chorych z guzami mnogimi i otrzymali medianę przeżycia 4,4 miesiąca, wobec 9 miesięcy u 84 chorych z guzem pojedynczym. Nomura¹²⁶ podał, że zoperował 15 pacjentów z przerzutem mnogim co stanowiło 40% ogólnej liczby chorych.

Moser z MD Anderson Center w Houston, Teksas, uważa, że guzy mnogie należy operować, szczególnie wtedy, gdy na podstawie CT wiemy, że jest jeden duży guz, dający objawy neurologiczne, oraz kilka mniejszych "cichych". Po usunięciu największego guza, pozostałe mogą być usunięte w kolejnych zabiegach dopiero wtedy gdy zaczną dawać objawy. W tamtejszym ośrodku usunięto dwóm chorym po 7 guzów, a 20% z ostatnio operowanych 47 przypadków to guzy mnogie.¹¹⁸

Galicich i Arbit z Centrum Onkologii im.Sloana-Ketteringa, od dawna są zwolennikami elastycznego podejścia do tego problemu, i akceptują do zabiegu chorych z dwoma lub trzema guzami przerzutowymi.⁵⁰ Podobne jest zdanie Younga i Beckera.²²²

Natomiast Selker podchodzi ostrożnie do problemu,¹⁷² uważając, że pacjent z mnogim przerzutem powinien być kwalifikowany do zabiegu jedynie wtedy, gdy jest pewność, że przyniesie mu to długie przeżycie.

Otwarte wyzwanie dotychczas utrwalonym poglądom podjął Brauch, który ostatnio opublikował pracę zatytułowaną "Mnogie przerzuty mózgowe: czy kwalifikują się do zabiegu neurochirurgicznego?"¹² Autor podał, że średnie przeżycie 12 operowanych chorych z przerzutami z różnych narządów, wyniosło 5,5 miesiąca. Uważa on, że do przerzutów mnogich należy podchodzić jak do guzów pojedynczych: czyli ważny jest stan chorego i

dostępność operacyjna. Jego wyniki jednak nie są zachęcające i dlatego w komentarzu redakcyjnym do tej pracy,¹⁹⁶ Tindall, senior i jeden z autorytetów neurochirurgii amerykańskiej, podkreśla, że jego zdaniem, tylko wyjątkowo powinno się operować takich chorych. Decyzja o zabiegu zawsze powinna być podjęta porozpatrzeniu każdego przypadku indywidualnie. Dla złagodzenia swego stanowiska Tindall przytacza fakt, że przed paroma laty sam zoperował młodego człowieka z dwoma guzami przerzutowymi, który obecnie po 3,5 roku od zabiegu, jest bez śladu choroby i powrócił do pracy.

Pacjenci operowani w Centrum Onkologii w Nowym Jorku mieli przeżycie medialne 11 miesięcy: identycznie jak chorzy z guzem pojedynczym [Ryc. 20]. Tylko średnia arytmetyczna może wskazywać, że chorzy z guzami mnogimi nie osiągają tak często jak chorzy z guzem pojedynczym, wieloletniego przeżycia (14 mies. wobec 24 mies.) Żaden z nich nie przeżył dłużej niż 6 lat, i tylko kilku osiągnęło granicę 5 roku. Większość chorych zmarła w okresie pomiędzy 12 a 24 miesiącem po zabiegu usunięcia guzów mnogich, głównie z powodu wznowy, która w tej podgrupie chorych występuje w 75%. Tym niemniej wyliczona 11-miesięczna mediana przeżycia jest dużym osiągnięciem terapeutycznym i wskazuje, że los chorych nie jest przesadzony.

Markesbery i wsp.¹⁰² porównał liczne rodzaje leczenia grupy 75 chorych z przerzutami mnogimi i 111 chorych z przerzutami pojedynczymi do mózgu pochodzących z różnych nowotworów pierwotnych. Autorzy ci stwierdzili, że nie ma różnic statystycznych w

medialnym przeżyciu obu grup chorych, bez względu na rodzaj podjętego leczenia. Faktem jest, że pojedyncze przypadki guzów samotnych sporadycznie przeżywały trochę dłużej, ale po roku od leczenia liczba chorych z obydwu grup była zbliżona. Różnica statystycznie istotna jest tylko w przypadku gdy oba typy guzów były nie leczone. W takim wypadku mediana naturalnego przeżycia od chwili diagnozy w guzach mnogich jest dwukrotnie krótsza : 5 do 9,5 tygodni. Jest to jednak całkowicie zrozumiałe biorąc pod uwagę o wiele szybszy wzrost ciśnienia śródczaszkowego, wywołanego szybszym przyrostem masy i obrzęku kilku guzów i w związku z tym szybciej wyczerpujący się mechanizm kompensacji.

Wydaje się, że dane otrzymane w obecnej pracy jak i dane Markesbery'iego¹⁰² zaprzeczają rozpowszechnionym poglądom, że chorzy z guzami mnogimi stanowią odrębną grupę, " która jest bez szans na wielomiesięczne przeżycie po zabiegu operacyjnym" jak to utrzymują neurochirurdzy, operujący tylko guzy pojedyncze.

Jestem przekonany, że pogląd ten w najbliższych latach zaniknie, w miarę dochodzenia do szczytu umiejętności zawodowych kolejnych grup młodych neurochirurgów, którzy są skłonni podjąć wyzwanie "przeciw niemożności".

Następną kontrwersyjną sprawą są wyniki operowania chorych z przerzutem do mózdzku. I znów powszechna opinia dowodzi, że obecność guza w tej przestrzeni jest czynnikiem negatywnie prognostycznym i że wyniki leczenia takich chorych nie są zachęcające. W 1978 Sharr i Garfield¹⁷⁵ z Southampton, Anglia donieśli, że u 39 chorych z

przerzutem mózgowym do tylnej jamy, pochodzącym z płuc, osiągnęli przeżycie średnie 3,1 mies. wobec 6,3 mies. u 45 chorych z guzem nadnamiotowym. Interesującym jest, gdy spojrzymy w tabelę, gdzie podzielono chorych na poszczególne podgrupy wg przerzutów narządowych, że 10 kobiet z przerzutem do mózdzku z raka sutka miało średnie przeżycie dłuższe (12,3 mies.) niż 9 pacjentek z guzem w półkulach (10,3). We wnioskach autorzy podkreślili, że przerzut do tylnej jamy skraca przeżycie.

Yardeni i wsp.²²⁰ u swoich 14 operowanych pacjentów z guzem przerzutowym mózdzku stwierdzili przeżycie dwu-miesięczne, w porównaniu do 7,5 miesięcy w grupie z guzem nadnamiotowym ($p < 0.0001$).

Z kolei White i wsp. z Mayo Clinic, w pracy opublikowanej przed dziesięcioma laty,²¹³ podali, że aż 11 chorych z grupy liczącej 16 osób, która zmarła w okresie 60 dni po zabiegu, miało usuniętego guza w tylnej jamie, co ich zdaniem świadczy o niekorzystnym czynniku. W ciągu 5 lat zoperowano tam ogółem 37 chorych z guzem przerzutowym ulokowanym podnamiotowo, na ogólną liczbę 122 pacjentów i różnica w krzywych przeżycia była statystycznie istotna, aczkolwiek nie podano mediany.

W materiale pochodzącym z Centrum Onkologii chorzy z przerzutem w tylnej jamie stanowili 14% (28 pacjentów), a ich medialne przeżycie wyniosło 11 mies. wobec 12 mies. w grupie nadnamiotowej, co jest statystycznie nieistotne.[Ryc. 21] Są to najlepsze wyniki, jakie dotąd opublikowano. Radość z tego trochę pomniejsza fakt, że żaden z 28 chorych nie przeżył 4 lat od chwili zabiegu.

Fadul i wsp.⁴² przebadali 59 chorych z przerzutowym guzem mózdzku, wywodzącym się z różnych narządów i stwierdzili, że aż 39 miało guz pierwotny w płucach (w tym 11 przypadków raka małokomórkowego) Wśród 26 chorych z guzem pojedynczym tylko 16 operowano i połowa z nich miała raka płuca. Mediana przeżycia u operowanych wyniosła 6 miesięcy, a pozostali, których naświetlano, przeżyli 4,7 miesiąca.

Przerzut mózdzkowy jest schorzeniem szczególnie zagrażającym życiu, bowiem każdy guz w tej okolicy jest bardzo źle tolerowany przez chorego i szybko daje objawy, z których najczęstszym (60%) są zaburzenia chodu. Przebieg choroby jest gwałtowny, podobny do przebiegu u chorych z ostrym krwawieniem do mózdzku, co powoduje wodogłowie i wgłobienie podmigdałkowe, kończące się z reguły zgonem chorego.¹⁴

W Centrum Onkologii panuje pogląd, przewijający się też i u innych autorów,⁶⁰ że gdy wielkość i umiejscowienie guza CUN (np. tylna jama) jest takie, że stwarza bezpośrednie ograniczenie życia chorego lub wpływa na jakość jego życia, to usunięcie przerzutu mózgowego powinno być dokonane bez względu na usuwalność guza pierwotnego płuca. Dlatego więc nie dyskwalifikuje się takich chorych⁵⁰

Już wcześniej doniesiono,²¹⁶ że aczkolwiek stan neurologiczny przed zabiegiem u chorych z przerzutami do mózdzku był gorszy niż chorych z guzami nadnamiotowymi, to jednak po zabiegu, ci pierwsi byli w lepszej kondycji. Potwierdziło się to w moich badaniach. Warte podkreślenia jest, że reoperacja wznowy u chorych z przerzutem do tylnej jamy spowodowała wydłużenie czasu medialnego przeżycia aż do 25 miesięcy. Wprawdzie badana

przeze mnie grupa liczyła tylko 8 osób, ale wzrost mediany jest zastanawiający i wyraźnie sugeruje, że ta podgrupa chorych ma zwiększone szanse na długie przeżycie. Mimo, że przerzuty do tylnej jamy są często mnogie, bo towarzyszy im guz nadnamiotowy, to wydaje się, że chorzy ci dobrze znoszą oba zabiegi i mają duże szanse na przeżycie.

Ostatnim zagadnieniem, które chciałbym przedyskutować, jest różnica czasowa pomiędzy rozpoznaniem nowotworu pierwotnego, a ujawnieniem się przerzutu mózgowego. Większość autorów prac poglądowych i rozdziałów poświęconych leczeniu przerzutów mózgowych, podaje że długi okres bezobjawowy jest związany ze statystycznie istotnym dłuższym przeżyciem. Za podstawę tego twierdzenia służą dwa doniesienia:

1/ Galicicha i wsp.⁴⁸ (1980), którzy u 78 chorych z przerzutem mózgowym o różnej histologii narządowej stwierdzili, że grupa u której przerzut ujawnił się przed upływem roku, miała krótsze bo 4 miesięczne przeżycie medialne, a grupa z przerzutem rozpoznany po okresie dłuższy niż rok, żyła 7 miesięcy ($p < 0.04$). Autorzy nie podali jednak liczebności obydwu grup. W 20-osobowej grupie chorych z przerzutem z raka płuc zależność ta zbliżyła się do progu istotności ($p < 0.06$).

2/ Chana i Steinboka¹⁹ (1982), którzy na podstawie 14 chorych zdiagnozowanych przed upływem pół roku, których przeżycie medialne wyniosło 3 mies. i 12 chorych z 10-miesięcznym przeżyciem, u których okres między diagnozami wyniósł dłużej niż pół roku, oświadczyli, że dłuższy okres bezobjawowy wydłuża przeżycie.

Obliczenia wykonane przez autora niniejszej pracy, przedstawione we wcześniejszym fragmencie tej pracy, nie stwierdzają żadnej statystycznej istotności w tych samych grupach chorych. Nie da się zaprzeczyć, że chorzy metachroniczni mają częściej dłuższe przeżycia, niż chorzy synchroniczni, jednak nie jest to statystycznie potwierdzone.

Tylko w grupie chorych ze wznową po usunięciu przerzutu mózgowym (n=91) znalazłem statystycznie istotną różnicę ($p < 0.05$) pomiędzy przeżyciem tych obydwu grup chorych. Chorzy synchroniczni (n=31) przeżyli 11 mies., a chorzy metachroniczni (n=61) przeżyli 15 mies. Jeśli chodzi o procentowe przeżycie, to różnica zaczyna być statystycznie istotna poczynając od dwóch lat od zabiegu. Od tego momentu bowiem, w każdym następnym rocznym odstępie czasowym, pozostaje przy życiu większa liczba chorych różnoczasowych, w porównaniu do grupy jednoczasowej ($p < 0.05$).

Być może w innych podgrupach narządowych, gdzie przerzuty pochodzą z raka sutka²²⁴ czy też czerniaka złośliwego, różnica może być statystycznie istotna. Wymaga to dalszych badań na większej liczbie operowanych chorych.

Wznowa usuniętego przerzutu mózgowego wystąpiła prawie u połowy chorych (91 osób) co zgodne jest z doświadczeniem innych autorów.^{79,95,98,198} W większości przypadków (75%) guz pojawił się w tym samym miejscu, co stwierdził też Dubois.³⁹ W 25% towarzyszył temu dodatkowy guz w nowej okolicy. 29 chorych operowano ponownie i mediana przeżycia po drugim zabiegu wyniosła 10 miesięcy, a odstęp między zabiegami 5 miesięcy. Grupa chorych reoperowanych miała przeżycie medialne statystycznie istotnie dłuższe, wynoszące

17 miesięcy, w porównaniu do 11 miesięcy u chorych ze wznową, których nie reoperowano ($p < 0.002$). Sugeruje to, że ponowna reoperacja odrostu znacznie przedłuża życie chorego i warta jest rozważenia w każdym przypadku dobrego stanu funkcjonalnego chorego.

Przytoczone powyżej wyniki są o lepsze od podawanych przez innych autorów.

I tak w materiale Sundaresana¹⁹⁰ z St. Luke-Roosevelt Hospital Center w Nowym Jorku, który przeanalizował reoperacje wznowy u 21 chorych (w tym siedmiu z przerzutem z płuc), medialne przeżycie wyniosło 9 miesięcy. Lokalnie wznowa pojawiła się u 14 chorych (75%). Magilligan⁹⁷ podał, że reoperowano 11 chorych z grupy 41 pacjentów, którym leczniczo usunięto nowotwór pierwotny płuca w operacji współczesowej. Nikt z ponownie operowanych nie przeżył pełnego roku oprócz jednego, który zresztą zmarł po kilkunastu miesiącach. W innej pracy⁹⁵ 6 reoperowanych chorych przeżyło tylko 4 miesiące i w związku z tym jej autorzy uważają, że w przypadku wznowy żadne leczenie nie jest skuteczne. Opinia ta jest krańcowa i w świetle wyżej przedstawionych wyników, nie można się z nią zgodzić.

Wznowa przerzutowego guza mózgu jest częstym "efektem ubocznym" zabiegu neurochirurgicznego, mimo, że operacje są przeprowadzane z wykorzystaniem mikroskopu operacyjnego, a dno jamy po guzie "golone" jest nożem laserowym na głębokość około 2 milimetrów celem usunięcia niewidocznych komórek nowotworowych i koagulacji naczyń krwionośnych.¹⁶⁴

Nie stwierdziłem statystycznie istotnej zależności ($p < 0.8$) pomiędzy ilością wznów, a sposobem usunięcia guza: w jednym bloku czy przez rozkawałkowanie.

Większość chorych, u których pojawia się wznowa, jest leczona ponownym napromieniowaniem 2500 cGy w 10 dawkach w okresie dwóch tygodni. Przeciętne średnie przeżycie wynosi 5 mies. od takiego zabiegu²³ bądź dwa miesiące medialne,⁶³ i conajmniej od 15% do 50% ginie z powodu rozległej, popromiennej martwicy mózgu, co stwierdzono sekcyjnie.⁹⁹

Naświetlanie po zabiegu operacyjnym zalecane jest rutynowo pacjentom w Centrum, ale analiza długości przeżycia pacjentów naświetlanych (N=120) i nienaświetlanych (N=65) wykazała brak statystycznie istotnych różnic. W obu grupach mediana wyniosła 11 miesięcy. Różnica przejawiała się natomiast w odsetku osób żyjących, który wyniósł 22,5% u chorych naświetlanych i 13% u chorych nie naświetlanych. Różnica ta może być częściowo wytłumaczona nierówną liczbą chorych w podgrupach. Część wcześniejszych publikacji podkreśla dłuższe przeżycie chorych naświetlanych,^{106,192,199} ale nie jest to oparte na przekonujących danych statystycznych.

Ostatnio Patchell^{1*} poinformował, że przeprowadza wieloośrodkowe, prospektywne badania nad wpływem radioterapii po wycięciu przerzutu mózgowego, na długość przeżycia. Z jego wypowiedzi wynika, że dotychczasowe wyniki nie wskazują na konieczność stosowania naświetlania po całkowitym wycięciu guza, co w pełni zgadza się z danymi pochodzącymi z niniejszej pracy. Sugerowano to we wcześniejszej pracy innego autora.³²

¹ Wykład: "The treatment of brain metastases" Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 20 września 1991

Perspektywy leczenia operacyjnego przerzutów mózgowych są obecnie o wiele jaśniejsze niż 10 czy 15 lat temu, ale mimo to stosunkowo mała ilość chorych korzysta z postępów neurochirurgii. Związane jest to z ciągle niskim odsetkiem przeżycia 2-3 letniego po zabiegu operacyjnym i brakiem wiary pulmonologów i neurologów, że szybkie leczenie chirurgiczne może być skuteczne.

Z punktu widzenia neurochirurgicznego, kluczową sprawą jest znalezienie metody, która by pozwoliła neurochirurgowi wykrywać in situ pozostawione w jamie guza komórki nowotworowe, które stają się zarzewiem odrostu. Pewne nadzieje można wiązać ze znakowanymi izotopowo przeciwciałami monoklonalnymi, nad którymi badania w wielu laboratoriach są w toku. Z powyższej pracy wynika, że wznowa w miejscu operowanym przyczynia się w 75% do śmierci chorego.

Przy dużej konsumpcji tytoniu w naszym kraju, gdzie prawie 70% dorosłej populacji pali papierosy, ilość raka płuca będzie systematycznie wzrastać, a wraz z tym liczba wykrywanych przerzutów mózgowych. Łatwiejszy dostęp do diagnostyki CT czyli wyposażenie mniejszych ośrodków nie-akademickich, w tomografy komputerowe, liczby te jeszcze bardziej powiększy.

Niestety, wydaje się, że ze względów ekonomicznych i organizacyjnych, medycyna polska nie będzie w stanie sprostać tej dużej fali zachorowań. Jediną drogą zmniejszenia liczby zachorowań na raka płuca jest energiczna kampania antynikotynowa, szczególnie wymierzona w kilkunastoletnich obywateli, dla których palenie kojarzy się z wkroczeniem w tak upragnione dorosłe życie. Jednak kampanii tej nie widać...

Ostatnio w Stanach Zjednoczonych^{2*} wykryto gen zlokalizowany w chromosomie 10, którego obecność uruchamia specjalny mechanizm enzymatyczny obecny we krwi. Enzymy te powodują przekształcenie się prokarcinogenu (to jest substancji chemicznych zawartych w dymie papierosowym i przenikających do krwi palacza) w karcinogen, pod wpływem którego dochodzi do 100% zachorowania na nowotwór płuca. Nosicielem tego genu jest około 10% białej populacji, co daje odpowiedź na pytanie dlaczego tylko niektórzy, długoletni palacze (w przybliżeniu 1 na 14 palących) mają raka oskrzeli.

Jestem przekonany, że w najbliższych latach bogate kraje będą w stanie wyodrębnić osoby zwiększonego ryzyka i w ten sposób zmniejszyć zapadalność na raka płuca, pośrednio zmniejszając ilość przerzutów nowotworowych do mózgu.

^{2*} Nebert D. et al. Proceedings of the 8th International Congress of Human Genetics, Washington, DC, October 1991.

Ostatecznie w wyniku przeprowadzonych prac, w których uczestniczyli wszyscy członkowie zespołu, udało się osiągnąć założone cele. Wynikami badań są liczne publikacje naukowe, które zostały opublikowane w renomowanych czasopiśmie. Wyniki te są niekwestionowane i stanowią cenne źródło informacji dla innych badaczy.

W ramach projektu zostały również przeprowadzone liczne szkolenia i warsztaty, które miały na celu podniesienie wiedzy i umiejętności pracowników. Dzięki tym działaniom, zespół jest teraz lepiej przygotowany do podejmowania podobnych zadań w przyszłości.

Podsumowując, projekt został wykonany zgodnie z harmonogramem i budżetem. Wyniki są obiecujące i wskazują na możliwość dalszego rozwoju w tym obszarze. Dziękuję wszystkim zaangażowanym osobom za ich wkład i poświęcenie.

W tym celu zostały przeprowadzone liczne badania i analizy, które pozwoliły na zidentyfikowanie kluczowych obszarów do poprawy. Wyniki te są niekwestionowane i stanowią cenne źródło informacji dla innych badaczy.

W ramach projektu zostały również przeprowadzone liczne szkolenia i warsztaty, które miały na celu podniesienie wiedzy i umiejętności pracowników. Dzięki tym działaniom, zespół jest teraz lepiej przygotowany do podejmowania podobnych zadań w przyszłości.

Podsumowując, projekt został wykonany zgodnie z harmonogramem i budżetem. Wyniki są obiecujące i wskazują na możliwość dalszego rozwoju w tym obszarze. Dziękuję wszystkim zaangażowanym osobom za ich wkład i poświęcenie.

VII. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.

1. Pacjenci z przerzutowym guzem mózgu nie-drobnokomórkowego raka płuca, u których nie stwierdza się innych przerzutów układowych, powinni być kwalifikowani do operacyjnego usunięcia guza mózgu, pod warunkiem jego dostępności. Mediana przeżycia takich chorych wynosi 12 mies. od chwili zabiegu mózgowego i 27 mies. od chwili zabiegu torakochirurgicznego. Przeżycie jest statystycznie zależne od całkowitego usunięcia guza pierwotnego, a nie zależne od histologii guza.

Wysoki stopień zaawansowania klinicznego nowotworu pierwotnego nie powinien automatycznie wykluczać chorego od zabiegu torakochirurgicznego i całkowitego usunięcia nowotworu pierwotnego jak i przerzutu mózgowego, bo chorzy tacy osiągają długie przeżycie. Ponad pięcioletnie przeżycie chorych z przerzutem mózgowym nie-drobnokomórkowego raka płuc osiągnęło 8% chorych (15 osób), przy czym wszystkie osoby były poddane zabiegowi współczesowemu.

2. Pacjenci z przerzutem mnogim, złożonym z dwóch-trzech czy nawet czterech guzów, z których ten największy, dający symptomy, jest dostępny operacyjnie, powinni być akceptowani do zabiegu na takich samych warunkach jak chorzy z guzem pojedynczym. Brak jest różnic w przebiegu krzywej przeżycia operowanych chorych z guzami mnogimi i guzem pojedynczym. Mediana w obu grupach wynosi 11 mies.

3. Pacjenci z przerzutem do mózdzku (do przestrzeni podnamiotowej) mają identyczne przeżycie po zabiegu neurochirurgicznym jak pacjenci z przerzutem nad-namiotowym.

4. U chorych z rozpoznaniem synchronicznie przerzutem mózgowym i nowotworem nie-drobnokomórkowym raka płuca, poddającym się współczesowemu zabiegowi usunięcia guza mózgu i guza płuca, mediana przeżycia wynosi 12 miesięcy, w porównaniu do 9 mies. chorych diagnozowanych i operowanych różnoczasowo. Okres przeżycia jest liczony od zabiegu neurochirurgicznego i różnica nie jest statystycznie istotna. Gdy przeżycie jest liczone od diagnozy guza płuca to wynosi odpowiednio 13 wobec 31 miesięcy ($p < 0.007$)

U chorych synchronicznych, przerzut mózgowy powinien być usunięty jako pierwszy, a nowotwór pierwotny operowany w drugiej kolejności, w odstępie nie większym niż dwa, maksimum trzy tygodnie.

Komórki nowotworu przerzutowego w guzach synchronicznych są o wiele bardziej agresywne i długie przeżycie chorego jest zależne od całkowitego usunięcia obydwu guzów.

5. Obecność lub brak radioterapii po usunięciu guza nie wpływa na długość przeżycia chorego i mediana wynosi w obu grupach 11 miesięcy.

6. Wznowa usuniętego przerzutu mózgowego nie-drobnokomórkowego raka płuca występuje u połowy operowanych chorych i zależy od budowy guza i sposobu jego usunięcia.

Najdłuższy okres przeżycia (16 mies.) wystąpił u chorych, u których guz miał konsystencję twardą i zwięzłą, najkrótszy u chorych z guzem nekrotycznym (8 mies.) jednak różnice w przebiegu krzywych przeżycia były statystycznie nieistotne.

Grupa chorych ze wznową miała przeżycie dłuższe od grupy bez wznowy guza, aczkolwiek krzywe przeżycia nie różniły się statystycznie istotnie.

Reoperacja wznowy przedłuża chorym życie o 10 miesięcy, a w grupie chorych ze wznową w mózdzku, mediana przeżycia osiąga nawet 25 miesięcy (n=8).

7. Współczesny poziom diagnostyki i techniki operacyjnej zapewnia skuteczność w leczeniu chorych z przerzutami mózgowymi, która jest zależna od "agresywnego" podejścia chirurgicznego. Wskazana jest szersza kwalifikacja do zabiegów operacyjnych zarówno neurochirurgicznych jak i torakochirurgicznych.

PIŚMIENICTWO

1. Amornman R., Prempre T., Ostrowski M.L., Nguyen T. Long-term survival of lung cancer with brain metastasis. J. Fla. Med. Assoc.; 1990; 77: 659-62.
2. Anderson J.R., Crowley J.J., Propert K.J. Interpretation of survival data in clinical trials. Oncology; 1991; 5: 104-110.
3. Anderson N.E., Rosenblum M.K., Posner J.B. Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical-immunological correlations. Ann. Neurol.; 1988; 24: 559-567.
4. Ask-Upmark E. Metastatic tumors of the brain and their localization. Acta Med. Scand.; 1956; 154: 1-9.
5. Ballantine H.T., Byron F.X. Carcinoma of the lung with intracranial metastasis. Successful removal of metastatic and primary lesions. Arch. Surg.; 1948; 57: 849-854.
6. Batson O.V. The function of vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann.Surg. 1940; 112: 138-149.
7. Bedford R.F. Anesthetic management for supratentorial tumor surgery. J. Neuro-Oncology; 1983; 1: 319-326.
8. Boring C.C., Squires T.S., Tong T. Cancer Statistics 1991. CA.; 1991 ; 41:19-36.
9. Borzędowska-Mądrozkiewicz E. Nowotwory przerzutowe w materiale kliniki neurochirurgii Akademii Medycznej w Krakowie. Folia Med.Crac.; 1974; 16: 367-389.
10. Boumghar M. Les carcinomes broncho-pulmonaires révélés par une métastase cérébrale (à l'exclusion des cancers à petites cellules). Schweitz. med. Wschr.; 1985; 115: 403-407.
11. Boumghar M. Carcinomes broncho-pulmonaires révélés par une métastase cérébrale solitaire. A propos de deux survies, onze et quatorze ans après exérèse bifocale. Ann. Chir.; 1987; 41: 100-103.
12. Brauch C.L. Multiple brain metastases: are they surgical lesions? Perspectives in Neurological Surgery; 1990; 1: 35-44.
13. Brem H., Tamargo R.J., Guerin C., Brem S.S., Brem H. Brain tumor angiogenesis. In: P.L. Kornblith, M.D. Walker. Advances in Neuro-Oncology. New York, Futura Publishing Co., 1988, pp. 89-102.

14. Brennan R.W., Berglund R.M. Acute cerebellar hemorrhage. Analysis of clinical findings and outcome. Neurology; 1977; 27: 527-532.
15. Brewis M., Poskanzer D.C., Rolland C., Miller H. Neurological disease in an English city. Acta Neurol. Scand.; 1966; 42: (Suppl) 1-89.
16. Butler T.P., Gullino P.M. Quantitation of cell shedding into efferent blood mammary adenocarcinoma. Cancer Res.; 1975; 35:512-516.
17. Cascino T.L., Bryn T.N., Deck M.D.F. et al. Intraarterial BCNU in the treatment of metastatic brain tumors. J. Neuro-Oncol.; 1983; 1: 212-218.
18. Catinella P.F., Kittle C.F., Faber P., Milloy F.J., Warren W.H., Von Roenn K., Surgical treatment of primary lung cancer and solitary intracranial metastasis. Chest; 1989; 95: 972-975.
19. Chan R.C., Steinbok P. Solitary cerebral metastasis: the effect of craniotomy on the quality and the duration of survival . Neurosurgery; 1982; 11: 254-257.
20. Cherryman G. Magnetic resonance imaging in oncology. Br. J. Cancer; 1990; 61: 5-6.
21. Le Chevalier T., Smith P., Caille P., Constans J.P., Rouesse J.G. Sites of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases. A review of 120 cases. Cancer; 1985; 56: 880-882.
22. Cho K.G., Hoshino T., Pitts H.L., Nomura K., Shimosato Y. Proliferative potentials of brain metastases. Cancer; 1988; 62: 512-515.
23. Cooper J.S., Steinfeld A.D., Lerch J.A. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. Radiology; 1990; 174; 883-885.
24. Cornford E.M. The blood-brain barrier. A dynamic regulatory interface. Molec. Physiol.; 1985; 7: 219-27.
25. Cox D.R. Regresion models and life tables. J. R. Stat. Soc.; 1972; 34: 147-199.
26. Cullen J.W. The National Cancer Institute's smoking, tobacco and cancer program. Chest; 1989; 96: Suppl. 9S-13S.
27. Cushing H. **Intracranial tumors: notes upon a series of 2000 verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto.** Springfield, Ch.C.Thomas, 1932.

28. De Angelis L.M., Delattre J-Y., Posner J.B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. Neurology; 1989; 39; 789-796.
29. De Angelis L.M. Complication of radiotherapy. In: J.B. Posner (ed.) **Neuro-Oncology IV. Recent developments in the management of neuro-oncological illness. Syllabus of post-graduate course.** New York, MSKCC, 1991, pp. 221-229.
30. De Angelis L.M., Shapiro W.R. Drug/radiation interactions and central nervous system injury. In: P.H. Gutin, S.A. Leibel, G.E. Sheline (eds.) **Radiation injury to the nervous system.** New York, Raven Press, 1991, pp. 336-382.
31. Defesche H.F.H.S. Cerebral metastases from pulmonary and mammary carcinoma. Clin. Neurol. Neurosurg.; 1982; 84; 1: 45-50.
32. Degreff J.M., Lafitte J.J., Dubois F. et al. Faut-il opérer un cancer bronchique après exérèse d'une métastase cérébrale révélatrice? Rev. Mal. Resp.; 1989; 6: 429-434.
33. Delattre J.Y., Krol G., Thaler H.T., Posner J.B. Distribution of brain metastases. Arch. Neurol.; 1988; 45: 741-744.
34. Demange L., Tack L., Morel M. et. al. Single brain metastasis of non-small cell lung carcinoma. Study of survival among 54 patients. Br. J. Neurosurg.; 1989; 3: 81-88.
35. Deviri E., Schachner A., Halevy A., Shalit M., Levy M.J. Carcinoma of the lung with a solitary cerebral metastasis; surgical management and review of literature. Cancer ; 1983; 52: 1507-1509.
36. Diener-West M., Dobbins T.W., Phillips T.L., Nelson D.F. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.; 1989; 16: 669-673.
37. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. Br. Med. J.; 1950; 2: 739-748.
38. Dropcho E.J., Whitaker J.N. Cerebellar ataxia as a paraneoplastic syndrome. Hospital Practice; 1989; 24: 69-84.
39. Dubois F., Lafitte J.J., Rousseaux M., Lesoin F., Pruvot F.R. Brain metastases revealing lung cancer. The effect of combined surgery on quality and duration of survival. In: M. Chatel, F. Darcel, J. Pecker (eds.). **Brain Oncology.** Dordrecht, Martinus Nijhoff Publishers; 1987; pp. 287-291.

40. Editorial. Lung cancer and smoking - is there a proof ? Br. Med. J.; 1976; 2: 2439-440.
41. Ehrenkranz J.R.L., Posner J.B. Adrenocorticosteroid hormones. In: L.Weiss, H.A.Gilbert, J.B.Posner (eds.) **Brain metastasis**. Boston, G.K. Hall and Co., 1980, pp. 340-363.
42. Fadul C., Misulis K.E., Wiley R.G. Cerebellar metastases: diagnosis and management considerations. J. Clin. Oncology; 1987; 5: 1107-1115.
43. Fiedler I.J., Hurt I.R. Biologic diversity in metastatic neoplasms. Origins and implications. Science; 1982; 217: 998-1003.
44. Flavell G. Solitary cerebral metastases from bronchial carcinomata. Their incidence and a case of successful removal. Br. Med. J.; 1949; 2: 763-764.
45. Folkman J. Tumor angiogenesis: a possible control of tumor growth. Ann. Int. Med. 1975; 82: 96-100.
46. Fried B.M., Buckley R.C. Primary carcinoma of the lungs. IV. Intracranial metastases. Arch. Pathol.; 1930; 9: 483-527.
47. Galicich J.H., French L.A., Melby J.C. Use of dexamethasone in the cerebral edema associated with brain tumors. J. Lancet; 1961; 81: 46-53.
48. Galicich J.H., Sundaresan N., Arbit E., Passe S. Surgical treatment of single brain metastasis: factor associated with survival. Cancer; 1980; 45: 381-386.
49. Galicich J.H., Sundaresan N. Metastatic brain tumors. In: R.Wilkins, S.S. Rengacharry (eds.) **Neurosurgery**. New York, McGraw-Hill Co., 1985, pp. 597-610.
50. Galicich J.H., Arbit E. Metastatic brain tumors. In: J.R. Youmans (ed.) **Neurological Surgery**. IIIrd Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990, pp.3204-3222.
51. Galuzzi S., Payne P.H. Brain metastases from pulmonary bronchial carcinoma. A statistical study of 741 necropsies. Br. J. Cancer ; 1956; 10: 408-414.
52. Gelber R.D., Larson M., Borgelt B.B., Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. Cancer; 1981; 48: 1749-1753.
53. Goumundsson K.R. A survey of tumors of the central nervous system in Iceland during the 10th year period 1954-1963. Acta Neurol. Scand.; 1970; 46: 538-552.

54. Grant F.C. Intracranial malignant metastases: their frequency and value of surgery in their treatment. Ann. Surg.; 1926; 84: 635-646.
55. Greenberg H.S. Paraneoplastic cerebellar degeneration. J. Neuro-Oncology; 1984; 2: 377-382.
56. Grieg N.H. Chemotherapy of brain metastases. Current status. Cancer Treat. Rev.; 1984; 11: 157-186.
57. Gutin P.H. Corticosteroid therapy in patients with cerebral tumors: benefits, mechanisms, problems, practicalities. Sem. Oncol.; 1975; 2: 49-56.
58. Halpert B., William S.F., DeBakey M.E. Intracranial metastasis from carcinoma of the lung. Surgery; 1954; 35: 346-349.
59. Hammack J.E., Kimmel D.W., O'Neill B.P., Lennon V.A. Paraneoplastic cerebellar degeneration: a clinical comparison of patients with and without Purkinje cell cytoplasmatic antibodies. Mayo Clinic Proc.; 1990; 65: 1423-1431.
60. Hankins J.R., Miller J., Salcman M., Ferraro F., Green D., Attar S., McLaughlin J.S. Surgical management of lung cancer with solitary cerebral metastasis. Ann. Thorac. Surg.; 1988; 46: 24-28.
61. Harley N.H., Harley J.H. Potential lung cancer risk from indoor radon exposure. CA; 1990; 40: 265-275.
62. Hasse J. Surgery in bronchial carcinoma with metastasis. Lung; 1990; Suppl.168: 1145-52.
63. Hazuka M.B., Kinzie J.J. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. Int. J. Rad. Oncology Biol. Phys.; 1988; 15: 433-437.
64. Henson R.A., Urich H. **Cancer and nervous system. The neurological manifestations of systemic malignant disease.** Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1982, pp. 3-58.
65. Herman E. **Diagnostyka chorób układu nerwowego.** Wyd.V. Warszawa, PZWL, 1982, str. 460-461.
66. Hildebrand J. Chemotherapy of brain metastases. Eur. J. Cancer Clin. Oncol.; 1988; 24: 1097-1098.
67. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. Br. Med. J.; 1981; 283: 183-189.

68. Hoskin P.J., Crow J., Ford H.T. The influence of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.; 1990; 19: 111-115.
69. Infante-Rivard C., Armstrong B., Petitclerc M., Cloutier L.G., Theriault G. Lung cancer mortality and silicosis in Quebec 1938 - 1985. Lancet ; 1989; 2: 1504-06.
70. Johnson B.E., Becker B., Goff W.B. et al. Neurologic, neuropsychologic and computed cranial tomography scan abnormalities in 2 - 10-year survivors of small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. ; 1985; 3: 1659-1667.
71. Kantarijan H., Farha P.M. Spitzer G. Murphy W.K. Valdiveso M. Systemic combination chemotherapy as primary treatment of brain metastasis from lung cancer. Southern Medical J. ; 1984; 77: 426-429.
72. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc.; 1958; 53: 457-481.
73. Karnofsky D.A., Burchenal J.H., The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: C.M. McLeod (ed.) Evaluation of chemotherapeutic agents. New York, Columbia Univeristy Press, 1949, pp. 191-205.
74. Karwicka-Módkowska H., Jassem J., Dziewulska-Bokiniec A. Zastosowanie teleterapii radioizotopem kobaltu u chorych z przerzutem do mózgu. Neurol. Neurochir. Pol.;1987; 21: 193-196.
75. Kelly P.J., Kall B.A., Goers S.J. Computer-interactive stereotactic resection of deep-seated and centrally located intraaxial brain lesions. Appl. Neurophysiol.; 1987; 50: 107-113.
76. Kelly P.J., Kall B.A., Goers S.J. Results of computed tomography-based computer assisted stereotactic resection of metastatic intracranial tumors. Neurosurgery; 1988; 22: 7-17.
77. Kerr R.A. Indoor radon - the deadliest pollutant. Science ; 1988; 240: 606-608.
78. Kindt G.W. The pattern of location of cerebral metastatic tumors. J. Neurosurg.; 1964; 21: 54-57.
79. Kitaoka K., Abe H., Nakagawa Y., Satoh M., Itoh T., Kawamoto T. Assessment of surgery for solitary brain metastasis from lung cancer. Neurol. Med. Chir.(Tokyo); 1988; 28: 259-264.

80. Klatzo I. Neuropathological aspects of brain edema. J. Neuropathol. Experiment. Neurol.; 1967; 26: 1:14.
81. Klatzo I. Brain edema following brain ischaemia and the influence of therapy. Br. J. Anesth.; 1985; 57: 18-22.
82. Kleinerman J., Liotta L. Release of tumor cells. In: S.B.Day et al. (eds) **Cancer invasion and metastasis: Biologic mechanisms and therapy**. New York, Raven Press, 1977, pp. 135-43.
83. Kocks W., Kalff R., Roosen K., Grote W., Chirurgische Therapie zerebraler Metastasen. Indikationen und Ergebnisse. TumorDiagnostik & Therapie; 1989; 10: 172-176.
84. Koivukangas J., Kelly P.J. Application of ultrasound imaging to stereotactic brain tumor surgery. Ann. Clin. Res. (Suppl.47) 1986; 18: 25-32.
85. Komaki R., Cox J.D., Stark R. Frequency of brain metastases in adenocarcinoma and large cell carcinoma of the lung: correlation with survival. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.; 1983; 9: 1467-1470.
86. Komaki R., Derus S.B., Perez-Tamayo C., Byhardt R.W., Hartz A., Cox J.D. Brain metastasis in patients with superior sulcus tumors. Cancer; 1987; 59; 1649-1653.
87. Kotwica Z., Zawirski M. Krwotoki do guzów mózgu. Neurol. Neurochir. Pol.;1987; 21: 60-65.
88. Lafitte J.J., Rousséaux M., Duval G. et al. Cancer bronchique révélé par métastase cérébrale. Intérêt des exérèses bifocales. Presse Médicale; 1982; 11: 1927-1930.
89. Lang E.J., Slater J. Metastatic brain tumors : results of surgical and nonsurgical treatment. Surg. Clin. North Am.; 1964 ;44: 865-872.
90. Lesse S., Netsky M.: Metastasis of neoplasms to the central nervous system and meninges. Arch. Neurol. ; 1954; 75: 133-137.
91. Lewiński T. Tumors of the lung. In: T.Koszarowski, A.Kuśakowski, T.Lewiński (eds) **Cancer Surgery**. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1982, pp. 329-366.
92. Liotta L.A., Stetler-Stevenson W.G. Principles of molecular biology of cancer: cancer metastasis. In: V. DeVitta, S. Helleman, S.A. Rosenberg (eds). **Cancer. Principles and practice of oncology**. IIIrd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1989, pp. 98-115.

93. Long D.M. Capillary ultrastructure in human metastatic brain tumors. J. Neurosurg.; 1979; 51: 53-58.
94. Mac Gee E. Surgical treatment of cerebral metastases from lung cancer. The effect on quality and duration of survival. J. Neurosurg.; 1971; 35: 416-420.
95. Macchiarini P., Buonaguidi R., Hardin M., Mussi A., Angeletti C.A. Results and prognostic factors of surgery in the management of non-small cell lung cancer with solitary metastasis. Cancer; 1991; 68: 300-304.
96. Magilligan D.J., Rogers J.S., Knighton R.S., Davila J.C. Pulmonary neoplasm with solitary cerebral metastasis. Results of combined excision. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 1976; 72: 690-698.
97. Magilligan D.J., Duvernoy C., Malik G., Lewis J.W., Knighton R., Ausman J.J. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: 25 years experience. Ann. Thorac. Surg.; 1986; 42: 360-364.
98. Magilligan D.J. Treatment of lung cancer metastatic to the brain. Results of combined excision. Surg. Clin. North Am.; 1987; 67: 1073-1080.
99. Mandell L., Hilaris B., Sullivan M. et al. The treatment of single brain metastasis from non-oat lung carcinoma. Surgery and radiation versus radiation therapy alone. Cancer ; 1986; 58: 641-69.
100. Mandybur T.J. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. Neurology; 1977; 27: 650-655.
101. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother. Rep.; 1966; 50: 163-170.
102. Markesbery W.R., Brooks W.H., Gupta G.D., Young A.B. Treatment for patients with cerebral metastasis. Arch. Neurol.; 1978; 35: 754-756.
103. Markulin-Grigic L., Sautek F., Krajina Z., Jadko-Santel D. The influence of radiotherapy nad chemotherapy on cerebral metastases. Neurologija; 1990; 39: 9-18.
104. Martini N. Rationale for surgical treatment of brain metastasis in non-small cell lung cancer. Ann.Thorac. Surg.; 1986; 42: 357-358.
105. Martini N. Surgical treatment of non-small cell lung cancer by stage. Seminars in Surgical Oncology; 1990; 6: 248-254.

106. Matsutani M., Nakamura O., Tanaka H. et al. The treatment of brain metastasis from lung cancer. Jpn. J. Cancer Chemother.; 1987; 14: 567-573.
107. Matsutani M. Treatment of metastatic brain tumors from lung cancer (in Japanese). Surgical Therapy;1990; 63: 150-154.
108. Matthews M.J., Gordon P.R. Morphology of pulmonary and pleural malignancies. In: M.J. Straus (ed.) **Lung cancer - clinical diagnosis and treatment**. IInd edition. New York, Grune and Straton, 1983, pp. 63-84.
109. Meadows A.T., Massari D.J., Fergusson J. et al. Declines in IQ scores and cognitive dysfunction in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. The Lancet; 1981; 7: 1015-1018.
110. Meneses M.S., Creissard P., Lerebours-Pigeonnière G., Nouvet G. La chirurgie des métastases intra-crâniennes d'origine bronchique. Rev. Pneumol. Clin.; 1987; 43: 219-223.
111. Miller J.D., Adams J.H. The pathophysiology of raised intracranial pressure. In J.H.Adams, J.A.N.Corsellis, L.W.Duchen.(eds.) **Greenfield's Neuropathology**. IV ed. New York, Wiley and Sons, 1984, pp. 53-84.
112. Milroy F.J., Head L.R., Voris D.C. 29-year survival after removal of a bronchogenic carcinoma and a single brain metastasis. Proc. Inst. Med. Chicago; 1984; 37: 122-124.
113. Milstein D., Sapir D., Cohen Y., Robinson E. Prognostic factors in patients with lung cancer. Isr. J. Med. Sci.; 1988; 24: 588-592.
114. Minna J.D., Pass H., Glatstein E., Ihde D.C. Cancer of the lung. In: V.T.DeVita, S.Hellman, S.A.Rosenberg (eds.) **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. 3rd ed. New York, J.B. Lippincott, 1989; 591-705.
115. Modesti L.M., Feldman R.A. Solitary cerebral metastasis from pulmonary cancer. Prolonged survival after surgery. J. A. M. A. ; 1975; 321: 1064.
116. Mosberg W.H. Twelve year "cure" of lung cancer with metastasis to the brain. J. A. M. A. ; 1976; 235: 2745-2746.
117. Moser R.P. Tumors, tools and technology. The role of the neurosurgeon. Prog. exp. Tumor Res. ; 1985; 29: 256-268.
118. Moser R.P., Johnson M.L. Surgical management of brain metastases: how aggressive should we be? Oncology; 1989; 3: 123-127.

119. Moser R.P., Blacklock J.B. Management of metastases to the brain and spinal axis: surgery. In: V.L. Levin, W.A. Yung (eds.) **Proceedings of Symposium on Cancer in the Nervous System**, 3-6, XI 1990, Houston, M.D. Anderson Cancer Center, 1990, pp. 33-34.
120. Mountain C.F. A new international staging system for lung cancer. Chest; 1986; Suppl. 89: 225S-233S.
121. Muir C. Smans M., Casset F. (eds.). **Cancer incidence in five continents**. Vol. V. WHO, International Agency for Research on Cancer and International Association of Cancer Registries, Lyon, 1987.
122. Mussi A., Janni A., Pistolesi M. et al. Surgical treatment of primary lung cancer and solitary brain metastasis. Thorax; 1985; 40: 191-193.
123. Myers M.H. Cancer Statistics. CA; 1989; 39: 23.
124. Newman S.J., Hansen H.H. Frequency, diagnosis and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. Cancer; 1974; 33:492-496.
125. Nicholson W.J., Selikoff J.J. Occupational exposure to asbestos: population at risk and projected mortality 1980-2030. Am. J. Ind. Med.; 1982; 3:259-311.
126. Nomura K., Watanabe T., Nakamura O., Matuoka K., Shibui K. Advantage of surgical intervention for metastatic brain tumor from lung cancer. In: J.Lapis, E.Eckhardt (eds.) **Oncological Surgery. Lectures and Symposia of 14th. International Cancer Congress in Budapest 1986**. Karger, Basel and Akadémiai Kiadó, Budapest, 1987, pp. 29-34.
127. Noterman J., Hildebrand J., Rocmans P., Brotchi J. Survie a long terme après ablation d'une métastase cérébrale solitaire d'un cancer pulmonaire. Cas clinique et revue de la littérature. Neurochirurgie; 1990; 36: 308-311.
128. O'Connor P.J. Molecular mechanisms in chemically induced cancer. Chest; 1989; Suppl.96: 24S-25S.
129. O'Neill B.P., Dinapoli R.P., Okazaki H. Cerebral infarction as a result of tumor emboli. Cancer; 1987; 60: 90-94.
130. Onuigbo W.J. Batson's theory of vertebral venous metastasis. A review. Oncology; 1975; 32: 145-150.
131. Paillas J.E., Soulayrol R., Combalbert A. et al. Etude sur les métastases cérébrales solitaires des cancers viscéraux. Neuro-chirurgie; 1966; 12: 337-360.

132. Paillas J.E., Pellet W. Brain metastases. In: P.J Vinken, G.W. Bryun (eds.) **Handbook of Clinical Neurology**. New York, Elsevier, 1975, pp. 201-232.
133. Parkin D.M., Laara E., Muir C.S. Estimates of the worldwide frequency of 16 major cancers. Int. J. Cancer; 1988; 41:184-197.
134. Patchell R.A., Cirrincione C., Thaler H.T., Galicich J.H., Kim J.H., Posner J.B. Single brain metastases:surgery plus radiation or radiation alone. Neurology; 1986;36:447-53.
135. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N. Engl. J. Med.; 1990; 322: 494-500.
136. Patterson R.H. Comment to Moser and Johnson paper. Oncology; 1989; 3: 128.
137. Pauli B.U., Augustin-Voss H.G., El-Sabbau M., Johnson R.C., Hammer D.A. Organ preference of metastasis. The role of endothelial cell adhesion molecules. Cancer and Metastasis Review; 1990; 9: 175-190.
138. Pawlicki M., Kowalczyk J., Żuchowska B. Wyniki dokanałowego podawania metotreksatu chorym z przerzutami do mózgu i rdzenia kręgowego. Nowotwory; 1984; 34: 359-364.
139. Penzholz H. Surgical management of metastatic brain tumors. Advances in Neurosurgery; 1984; 3-9.
140. Percy A.K. Neoplasms of the central nervous system. Neurology; 1972; 22: 40-48.
141. Perera F.P. Molecular epidemiology: a new tool in assessing risks of environmental carcinogens. CA; 1990; 40: 277-288.
142. Perese D.M. Prognosis in metastatic tumors of the brain and the skull: an analysis of 16 operated and 162 autopsied cases. Cancer ; 1959; 12: 609-613.
143. Peto R., Pike M.C., Armitage P. et al. Design and analysis of randomized clinical trails required prolonged observations of each patient. II. Analysis and examples. Br. J. Cancer ; 1977; 35: 1-39.
144. Pickern J.W., Lopez G., Tsukada Y., Lane W.W. Brain metastases: an autopsy study. Cancer Treat. Symp.; 1983; 2: 295-313.
145. Posner J.B., Chernik N.L. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv. Neurol.; 1978; 19: 575-587.

146. Posner J.B. Neurological complications of systemic cancer. Med. Clin. North Am.; 1979; 63: 783-800.
147. Posner J.B. Brain metastasis; a clinician view. In : L.Weiss, H.A.Gilbert, J.B. Posner (eds). **Brain metastasis**. Boston, G.K.Hall and Co. 1980, pp. 2-29.
148. Posner J.B. (Editorial) Surgery for metastases to the brain. N. Engl. J. Med.; 1990; 322: 544-545.
149. Posner J.B. - informacja osobista
150. Posner J.B. Complications of steroid therapy. In: J.B. Posner (ed.) **Neuro-Oncology IV Recent developments in the management of neuro-oncological illness. Syllabus of post-graduate course**. New York, MSKCC, 1991, pp. 213-217.
151. Poste G., Doll J., Hart I. et al. In vitro selection of murine B₁₆ melanoma variants with enhanced tissue-invasive properties. Cancer Res.; 1980; 40: 1636-1644.
152. Potthoff P.C., Keim H. Comparison of radiotherapy alone compared with surgery plus irradiation in two groups of patients with brain metastases. Advances in Neurosurgery; 1984; 12: 79-85.
153. Prados M., Leibel S., Barnett C.M., Gutin P. Interstitial brachytherapy for metastatic brain tumors. Cancer; 1989; 63: 537-660.
154. Pruszyński B. Rozpoznawanie ognisk pierwotnych. Wybrane zagadnienia z zakresu taktyki postępowania oraz próba oceny możliwości rozpoznawczych, stosowanych wspólnie metod radiologicznych. Pol. Przegl. Radiol.; 1985; 52: 165-170.
155. Rafałowska J. Sobkowicz H. Zespoły neurologiczne w przebiegu raka płuc. Neurol. Neurochir. Psych. Pol.; 1960; 10: 61-71.
156. Ransohoff J. Surgical therapy of brain metastases. In: L.Weiss, H.A.Gilbert, J.B.Posner (eds.) **Brain metastasis**. Boston; G.K. Hall and Co.; 1980, pp. 380-389.
157. Read R.C., Boop W.C., Yoder G., Schaefer R. Management of non-small cell lung carcinoma with solitary brain metastasis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 1989; 98: 884-91.
158. Richards P., Mc Kisson W. Intracranial metastases. Br. Med. J.; 1963; 1: 15-18.
159. Rizzi A., Tondini M., Rocco G., Rossi G., Robustellini M., Radaelli F., Pona C.D. Lung cancer with a single brain metastasis: therapeutic options. Tumori; 1990; 76: 579-581.

160. Rossi N.P., Zavala D.C., VanGilder J.C. A combined surgical approach to non-oat cell pulmonary carcinoma with single cerebral metastasis. Respiration; 1987; 51: 170-178.
161. Ruderman N.B., Hall T.C. Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. Cancer; 1965; 18: 298-306.
162. Russell D.S., Rubinstein L.J. Secondary neoplasms of the nervous system. In: **Pathology of tumors of the nervous system**. IIIrd Ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp. 809-854.
163. Sachsenheimer W., Bimmler T., Piotrowski W. Prognostic factors of patients with cerebral metastases in the early postoperative phase. Onkologie; 1991; 14:234-238.
164. Salcman M. Metastatic brain tumors: diagnostic and therapeutic management. Contemp. Neurosurg.; 1979; 26: 1-9.
165. Salcman M. Solitary intracranial metastases. In: D.M.Long (ed.) **Current therapy in neurosurgical surgery-2**. Toronto, B.C. Decker, 1989, pp. 69-73.
166. Salerno T.A., Munro D.D., Little J.R. Surgical treatment of bronchogenic carcinoma with a brain metastasis. J. Neurosurg.; 1978; 48: 350-354.
167. Sano K. Intracranial metastatic tumors: an overview. In: P. Paoletti, et al. (eds.) **Neuro-Oncology**. Dordrecht, Kluwer Academics Publishers., 1991, pp. 309-319.
168. Sarma D.P., Weilbaecher T.G. Long-term survival after brain metastasis from lung cancer. Cancer ; 1986; 58: 1366-70.
169. **SAS Institute Inc. SAS User's Guide: Statistics. Freq. Procedures.** Version 5 Edition. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1985, pp.403-432.
170. **SAS Institute Inc. SAS User's Guide: Statistics.** Version 5 Edition. Cary, N.C., SAS Institute Inc. 1985, pp. 529.
171. Schirmacher V. Cancer metastasis. Experimental approaches, theoretical concepts and impacts for treatment strategies. Adv. Cancer Res.; 1985; 43: 1-42.
172. Selker R.G. Intracranial metastatic disease: development of surgical philosophy. In: D.M. Long (ed.) **Current therapy in neurosurgical surgery-2**. Toronto, B.C.Decker, 1989, pp. 54-56.
173. Sham J.S.T., Lan W.H., Tung Y. Radiotherapy of brain metastases from carcinoma of the bronchus. Clinical Radiology; 1989; 40: 193-194.

174. Shapiro W.R. Chemotherapy of metastatic central nervous system carcinoma. In : L. Weiss, H.A. Gilbert, J.B. Posner (eds): **Brain Metastases**, Boston, G.K.Hall, 1980, pp.328-39.
175. Sharr J.M., Garfield J.S. Management of intracranial metastases. Br. Med. J.; 1978; 1: 1535-1537.
176. Sheline G.E., Brady L.W. Radiation therapy for brain metastases. J. Neuro-Oncology; 1987; 4: 219-225.
177. Silverberg E., Lubera J.A. Cancer Statistics 1988. CA; 1988, 38: 5-22.
178. Simionescu M.D. Metastatic tumors of the brain. A follow-up of 195 patients with neurosurgical considerations. J. Neurosurg.; 1960; 17:361-373.
179. Simon R., Wittes R.E. Methodologic guidelines for reports of clinical trial. Cancer; 1986; 58: 212-214.
180. Sørensen J.B., Hansen H.H., Hansen M. Dombernovsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk group and prognosis. J. Clin. Oncology; 1988; 6: 1471-1480.
181. Sperry R.J. Clinical physiology of the central nervous system. In: R.J.Sperry, J.A.Stirt, D.J.Stone (eds.) **Manual of Neuroanesthesia**. Toronto, B.C.Decker Inc. 1989, pp. 27-36.
182. **Stedman's Medical Dictionary**. 25th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.
183. Stoier M. Metastatic tumors of the brain. Acta Neurol. Scandinav.; 1965; 41: 262-278.
184. Störtebecker T.P Metastatic tumors of the brain from a neurosurgical point of view. A follow-up study of 158 cases. J. Neurosurg.; 1954; 11: 84-111.
185. Sturm V., Kober B., Höver K-H. et al. Stereotactic percutaneous single dose irradiation of brain metastases with a linear accelerator. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.; 1987; 13: 279-282.
186. Sugarbaker E.V. Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions. In : R.C. Hickey (ed.) **Current problems in cancer**. Chicago, Yearbook Medical Publ. 1979, pp. 5-59.
187. Sundaresan N., Galicich J.H., Deck M.H., Tomita T. Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. Neurosurgery; 1981; 8: 329-333.

188. Sundaresan N., Galicich J.H., Beattie E.J. Surgical treatment of brain metastases from lung cancer. J. Neurosurg. ; 1983; 58: 666-671.
189. Sundaresan N., Galicich J.H. Surgical treatment of single brain metastases from non-small cell lung cancer. Cancer Investigation; 1985; 3: 107-113.
190. Sundaresan N., Sachder V.P., DiGiacinto G.V., Hughes J.E.O. Reoperation for brain metastases. J. Clin. Oncol.; 1988; 6: 1625-1629.
191. Sze G., Milano G., Johnson C., Heler L. Detection of brain metastases: comparison of contrast-enhanced MR with unenhanced MR and enhanced CT. AJNR; 1990, 11: 785-791.
192. Takakura K., Sano H., Hojo S., Hirano A. **Metastatic tumors of the central nervous system.** Tokyo, Igaku-Shoin, 1982.
193. Tarnoff J.E., Calinog T.A., Byla J.G. Prolonged survival following cerebral metastasis from pulmonary cancer. Thorac. Cardiovasc. Surg.; 1976; 72: 933-937.
194. Tarver R.D., Richmond B.D., Klatter E.C. Cerebral metastases from lung carcinoma: neurological and CT correlation. Radiology; 1984; 153: 689-692.
195. Thomas P., Herkert A., Soyeyz F., Teleisbauer J.P. Chimiothérapie des métastases cérébrales des cancers bronchiques. Rev. Pneumol. Clin.; 1990; 46: 5-9.
196. Tindall G.T. Editors Perspective. Perspectives in Neurological Surgery; 1990; 1: 45-47.
197. Torre M., Barbieri B., Bera E. et al. Surgical therapy in lung cancer with single brain metastasis. Eur. J. Cardiothorac. Surg.; 1988; 2: 336-339.
198. Trillet V., Catajar J.F., Croisile B. et al. Cerebral metastases as first symptom of bronchogenic carcinoma. Cancer; 1991; 2935-2940.
199. Tummarello D., Porfiri E., Rychlicki F., Miseria S., Cellerino R. Non-small cell lung cancer; neuroresection of the solitary intracranial metastasis followed by radiochemotherapy. Cancer; 1985; 56: 2569-72.
200. Ushio Y., Arita N., Hayakawa T. et al. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. Neurosurgery; 1991; 28: 201-205.
201. Viens P., Lagrange J-L., Thyss A. et al. Brain metastases of lung cancer: excessive toxicity of high dose VP 16 213. Eur. J. Cancer Clin. Oncol.; 1988; 24: 1905-1906.

202. Vieth R.G., Odom L.G. Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. J. Neurosurg.; 1965; 23: 375-383.
203. Wagner J.C., Sleggs C.A., Marchand P., Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br. J. Ind. Med.; 1960; 17: 260-271.
204. Wald N.J., Nanchahal K., Thompson S.G., Cule H.S. Does breathing other people tobacco smoke cause lung cancer? Br. Med. J.; 1986; 293: 1219-21.
205. Walker R.W. Complications of chemotherapy. In: J.B.Posner (ed.) **Neuro-Oncology IV. Recent developments in the management of neuro-oncological illnesses. Syllabus of post-graduate course.** New York, MSKCC, 1991, pp. 199-209.
206. Walker A.E., Robins M., Weinfeld F.D. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology; 1985; 35: 219-226.
207. Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors. Experience with 90 patients. Cancer; 1982; 49: 759-772.
208. Weinstein J.D., Toy F.J., Jaffe M.E., Goldberg H.J. The effect of dexamethasone on brain edema in patients with metastatic brain tumors. Neurology; 1973; 23: 121-129.
209. Weiss L. Factors that govern the metastatic process. In: R.H.Wilkins, S.S.Rengachary. **Neurosurgery.** New York, McGraw-Hill Co., 1985, pp. 591-596.
210. Weiss W., Boucot K.R., Cooper D.A. The histopathology of bronchogenic carcinoma and its relation to growth rate, metastasis and prognosis. Cancer; 1970; 26: 965-970.
211. Weissman D.E. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression. A review. J. Clin. Oncology; 1988; 6: 543-551.
212. West J., Maor M. Intracranial metastases: behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.; 1980; 6: 11-15.
213. White K.T., Fleming T.R., Laws E.R. Single metastases to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. Mayo Clin. Proc.; 1981; 56: 424-428.
214. Willis R.A. **The spread of tumors in the human body.** London, Butterworth, 1973, 251-8.
215. Wilson C. Brain metastases: the basis for surgical selection. Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.; 1977; 2: 169-172.

216. Winston K.R., Walsh J.W., Fisher E.G. Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. Cancer; 1980; 45: 2639-2645.
217. Wisławski J., Mazurowski W., Lewicki Z. Przerzutowe nowotwory mózgu. Nowotwory; 1964; 14: 253-257.
218. Wright D., Delaney T.F. Treatment of metastatic cancer to the brain. In: V.DeVita, S. Helleman, S.A. Rosenberg (eds.). **Cancer. Principles and practice of oncology**. 3rd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1989, pp. 2245-2260.
219. Wroński J. Informacja osobista.
220. Yardeni D., Reichenthal E., Zucker G. et al. Neurosurgical management of single brain metastasis. Surg. Neurol.; 1984; 21: 377-384.
221. Young B. Brain tumours. In: R.G. Grossman, W.J. Hamilton (eds.) **Principles of neurosurgery**. New York, Raven Press, 1991, pp. 113-163.
222. Young H.F., Becker D.P. Indications for resection of intracranial metastasis. Surgical Rounds; 1985; 8: 42-51.
223. Ziche M., Jones J., Gullino P.M. Role of prostaglandin E1 and copper in angiogenesis. J. Natl. Cancer Inst.; 1982; 69: 475-482.
224. Zimm S., Wampler G., Stablein D., Hazra T., Young H.F. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. Cancer; 1981; 41: 384-394.

STRESZCZENIE PRACY DOKTORSKIEJ

MAREK WROŃSKI

WYNIKI LECZENIA OPERACYJNEGO PRZERZUTÓW RAKA PŁUCA DO MÓZGU.

Praca dotyczy wyników leczenia chirurgicznego w latach 1974-1989 185 chorych z przerzutowym guzem mózgu pochodzącym z nie-drobnokomórkowego raka płuca, operowanych w Memorial Sloan-Kettering Cancer Center w Nowym Jorku i ma charakter retrospektywny. Dane dotyczące pacjentów wyciągnięto z ich historii choroby oraz przeprowadzono wywiady z rodziną i lekarzem domowym. Przeżycie chorych wyliczono metodą Kaplana-Meiera, a krzywe przeżycia różnych podgrup porównywano testem log-rank, przyjmując $p < 0.05$ jako istotne statystycznie.

WYNIKI. Ogółem przebadano 88 mężczyzn i 97 kobiet, o średniej wieku 54,7 lat i rozpiętości od 34 do 75 roku życia (mediana wyniosła 54 lat). U 35% pacjentów przerzut mózgowy zdiagnozowano w tym samym czasie co nowotwór pierwotny (synchronicznie), a u 65% (120 osób) objawił się on po leczeniu nowotworu pierwotnego (metachronicznie).

NOWOTWÓR PIERWOTNY. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu płuca był oceniany na I u 69 chorych (37%), na II u 12 (6,5%), na IIIA u 65 (35%), na IIIB u 26 (14%) i na IV u 13 (7%). Histologicznie dominował gruczolakorak (71%) bowiem rak płaskokomórkowy był u 21% chorych, a wielkomórkowy u 8%. Nowotwór pierwotny usunięto w całości u 115 chorych (62%), częściowo u 23 (12,5%), a u 47 (25%) guza nie usunięto. Przeżycie medialne u 153 operowanych torakochirurgicznie chorych wyniosło 25 miesięcy od dnia zabiegu (średnie przeżycie 38 miesięcy). Zakres resekcji płucnej istotnie wpływał ($p < 0.0001$) na długość przeżycia liczoną zarówno od dnia zabiegu torakochirurgicznego jak i neurochirurgicznego; mediana odpowiednio wyniosła 28 i 16 miesięcy w grupie doszczętnych operacji, 20 i 11 mies. w grupie częściowego usunięcia guza oraz 17 i 4 mies. w grupie chorych bez operacji. Wiek powyżej lub poniżej 60 roku życia statystycznie istotnie wpływał na przeżycie liczone tylko od dnia rozpoznania raka płuc u 185 chorych, ($p < 0.02$) mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 23 i 27 miesięcy. Zaliczenie chorych do I i II stopnia klinicznego również istotnie wydłużało przeżycie ($p < 0.02$) do 14 mies. liczonych od zabiegu mózgowego, w stosunku do grupy chorych w III i IV stopniu, gdzie mediana wyniosła 9 mies. Histologia nowotworu nie wpływała statystycznie istotnie na długość przeżycia jak również obecność lub brak radioterapii po operacji płucnej. Obecność lub brak przerzutów do narządów innych niż mózg, skraca lub wydłuża medianę z 17 do 25 miesięcy, aczkolwiek różnica w przebiegu krzywych przeżycia nie jest statystycznie istotna ($p < 0.08$).

PRZERZUT MÓZGOWY. Odstęp pomiędzy diagnozą nowotworu pierwotnego, a diagnozą przerzutu mózgowego średnio wyniósł 342 dni u 120 chorych metachronicznych. Średnia przeżycia wszystkich 185 chorych liczona od dnia zabiegu neurochirurgicznego wyniosła 18,7 miesięcy, mediana zaś równa się 12 miesiącom. Śmiertelność pooperacyjna wyniosła 3 % (30 dni po zabiegu), ale tylko 14,6% chorych żyło w dniu zakończenia badań. Ogółem jednoroczne przeżycie osiągnęło 43,7% chorych, dwuletnie przeżycie 23,3%, a ponad 5-letnie 8% chorych. Wiek poniżej 60 r.ż. zwiększał medialną przeżycia do 13 mies., wobec 9 mies. chorych powyżej 60 lat. Kobiety przeżywały dłużej licząc od dnia zabiegu mózgowego. Samotność lub mnogość przerzutów, ich histologia lub umiejscowienie nad- lub podnamiotowe, brak lub obecność radioterapii po zabiegu mózgowym, nie wpływały statystycznie istotnie na długość przeżycia operowanych chorych. Zakres resekcji przerzutu mózgowego miał natomiast istotny wpływ na przeżycie ($p < 0.05$); chorzy, którym guz usunięto częściowo, żyli krócej w stosunku do tych, u których resekcja była całkowita (7 mies. wobec 11 mies.) Pacjenci, u których nastąpiła wznova guza żyli dłużej (mediana 13 mies.) w stosunku do chorych bez wznovy (mediana 9 mies.), ale różnica w przebiegu krzywych przeżycia jest statystycznie nie istotna. Obecność lub brak przerzutu pozamózgowego istotnie wpływała na długość przeżycia ($p < 0.05$) 8 miesięcy wobec 12 mies. Przeżycie od dnia zabiegu mózgowego chorych diagnozowanych synchronicznie jest nieco dłuższe niż chorych diagnozowanych metachronicznie (12,5 mies. wobec 9 mies.), ale różnica w przebiegu krzywych nie jest istotna statystycznie.

WNIOSKI. Dane te ukazują, że możliwe jest wielomiesięczne, a nawet wieloletnie przeżycie chorych z przerzutem mózgowym raka płuca. Wskazana jest o wiele szersza kwalifikacja chorych do operacji.

THESIS SUMMARY.**MAREK WRONSKI****SURGICAL TREATMENT OF BRAIN METASTASES FROM NON-SMALL CELL LUNG CANCER**

This retrospective study was conducted at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York on 185 patients in whom a metastatic brain tumor from non-small cell lung cancer was resected from 1984 to 1989. The patients data were obtained from the medical records and pathology reports. Follow-up was accomplished by receiving outpatient records or contacting the patient, family member, friend or personal physician by letter or telephone call. Median survival analysis was done by Kaplan-Meier method, with comparisons of survival by log-rank analysis. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Patients characteristics. There were 89 men and 97 women, whose ages ranged from 34 to 75 yrs (median 54 yrs). Synchronous brain metastases (diagnosed less than 60 days from time of diagnosis of the primary) were found in 65 of patients (35%) and metachronous brain metastases (diagnosed greater than or equal to 60 days from time of diagnosis of the lung primary) were found in 120 patients (65%). In all but two patients diagnosis was made by computer tomography. 69 pts. presented with stage I, 12 with stage II, 65 with stage IIIA, 26 with stage IIIB and 13 with stage IV of locoregional non-small cell lung cancer. Adenocarcinoma was the predominant histology type, occurring in 71% pts., squamous cell in 21% and large cell in 8%.

Analyses relating to primary cancer. The primary lung cancer was totally resected in 115 pts. (62%), partially resected in 23 pts. (13%) and no resection was in 47 pts. (25%). The median survival in 153 patients who underwent thoracic surgery was 25 mo. since surgery (mean survival time was 38 mo.). The extent of primary resection significantly influenced survival ($p < 0.0001$) when calculated from the date of primary surgery and brain tumor resection. In the group with total primary resection the median survival was in both groups 28 and 16 mo., respectively, comparing to 20 and 11 mo. in the group with partial resection, 17 and 4 mo. in the both groups without resection. Age (older or younger than 60 yrs) had a statistically significant impact ($p < 0.02$) on survival calculated from the day of primary diagnosis, with median survival of 23 and 27 mo. respectively.

Histology and radiation therapy before or after lung surgery had no impact on survival. The presence of metastasis to other organs than brain shortened median survival to 17 mo., as compared to 25 mo. in the absence of metastasis, but the difference is not statistically significant ($p < 0.08$).

Analyses relating to brain metastases. The mean time lapse between diagnosis of lung primary and brain metastases was 242 days. In the full sample of 185 pts. median survival calculated since brain surgery was 12 mo. while mean survival was 18.7 mo. Surgical mortality was 3% within 30 days, but only 14.6% of patients were found alive during the last follow-up conducted in March 1991. After brain surgery one year survival was 43%, 2-year-survival 23% and 5-year survival 8% of patients.

Factors affecting survival time calculated since brain resection. Age younger than 60 yrs. increased median survival (calculated from brain surgery) to 13 mo. versus 9 mo. in patients older than 60 yrs. ($p < 0.03$). Women had longer survival than men: 14 mo. versus 10 mo. ($p < 0.04$). Patients who presented with early locoregional disease (stage I or II) had better median survival (14 months) than those who presented with advanced disease (stage III or IV) (median 9 mo.) The difference is statistically significant ($p < 0.02$). Median survival was not affected by solitary or multiple metastases, histological subtypes, supra or infratentorial location of the tumor, presence or absence of whole brain radiotherapy after surgery. Only partial or complete resection of brain metastases had significant impact on survival (7 versus 11 months) ($p < 0.05$).

The patients who had recurrence of the brain tumor after resection lived longer (median survival 13 mo. versus 9 mo.), but the difference between survival curves was not statistically significant. Presence or absence of metastases other than brain had impact on survival : 8 mo. versus 12 mo. ($p < 0.05$).

Synchronously diagnosed patients appear to live longer than metachronous cases (12,5 mo. versus 9 mo.) but the difference is not statistically significant. In synchronous patients the brain metastases should be operated first and then after 1-2 or 3 weeks lung primary should be totally resected.

CONCLUSION. These data indicate that a more aggressive implementation of surgical intervention is warranted in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer.

SURGICAL TREATMENT OF ...

The purpose of this study was to evaluate the results of surgical treatment of ...

182 patients with ... The patients were divided into two groups: those treated by ... or those treated by ... The results of the study showed that ...

of metastasis ... Another study ... not only ... were found ... Factor ... survival ... disease ... (stage III or IV) ... affected by ... presence of ... metastasis ...

The ... and ... or ... but the difference ... first and ... CONCLUSION ... in patients ...

SPIS TABEL

STR.

Tabela 1. Klasyfikacja przerzutów mózgowych	13
Tabela 2. Skala Oceny Chorego z Chorobą Nowotworową wg Karnofskiego	41
Tabela 3. Dolegliwości poprzedzające rozpoznanie nowotworu pierwotnego płuca.	69
Tabela 4. Wyniki zaawansowania klinicznego raka płuca u 185 chorych z przerzutowym guzem mózgu, z podziałem na histologię guza, płęć i wykonanie zabiegu operacyjnego.	70
Tabela 5. Wyniki badania histopatologicznego u 185 chorych z pierwotnym nowotworem płuca i przerzutami do mózgu.	70
Tabela 6. Charakter zabiegu operacyjnego w grupie 153 operowanych chorych z pierwotnym rakiem płuca.	71
Tabela 7. Rodzaj zabiegu torakochirurgicznego u 153 chorych z pierwotnym rakiem płuca.	71
Tabela 8. Powikłania po zabiegu torakochirurgicznym u 153 chorych operowanych z powodu pierwotnego raka płuca.	72
Tabela 9. Ujawnienie się czasowe przerzutu mózgowego w stosunku do momentu rozpoznania nowotworu pierwotnego.	81
Tabela 10. Powikłania pooperacyjne u 185 chorych operowanych z powodu przerzutowego guza mózgu.	83
Tabela 11. Porównanie danych odnoszących się do przerzutu mózgowego grupy synchronicznej i metachronicznej. Pacjenci obydwu grup mieli usunięty guz płuca i mózgu.	94
Tabela 12. Porównanie danych odnoszących się do nowotworu pierwotnego w grupie synchronicznej i metachronicznej.	95
Tabela 13. Przeżycie chorych zdiagnozowanych i operowanych jednocześnie z powodu przerzutu raka płuca do mózgu (operowany przerzut i guz pierwotny). Grupę kontrolną stanowią chorzy z rozpoznaniem i operacją różnoczasową (minimum rok różnicy pomiędzy rozpoznaniem nowotworu pierwotnego i pojawieniem się przerzutu oraz następnym zabiegiem neurochirurgicznym).	99
Tabela 14. Porównanie przeżycia całej grupy synchronicznej N=65 i metachronicznej N=120.	103
Tabela 15. Procent pacjentów w pełnej grupie synchronicznej i metachronicznej, którzy przeżyli do pół roku, do roku, do dwóch, do trzech lat, powyżej trzech do pięciu lat i powyżej pięciu lat od chwili zabiegu neurochirurgicznego. W nawiasach procent całej grupy.	104
Tabela 16. Cechy makroskopowe usuniętego guza w czasie zabiegu neurochirurgicznego u 91 chorych, u których nastąpiła wznowa. Długość przeżycia podana w miesiącach od chwili operacji.	110

Tabela 17. Średnie i medialne przeżycie w grupie chorych ze wznową (N=91) i w grupie porównawczej bez wznowy (n=94) analizowanych pod względem zakresu resekcji pierwotnego guza płuca u chorych po zabiegu usunięcia przerzutu mózgowego. 111

Tabela 18. Przeżycie procentowe względem różnych odstępów czasowych wśród 91 chorych, u których wystąpiła wznowa po usunięciu przerzutu mózgowego raka płuca, oraz u chorych bez objawów wznowy. 113

Tabela 19. Zestawienie przeżycia medialnego u chorych operowanych z powodu przerzutu mózgowego raka płuca w Centrum Onkologii w Nowym Jorku, podawanego w pracach publikowanych uprzednio. W nawiasach wytłuszczonym drukiem rzeczywista liczba chorych operowanych w badanym okresie i rzeczywista wysokość mediany wyliczona obecnie. 122

Ryc. 1. Porównanie włośniczki mózgu, będącej istotą bariery krew-mózg, z włośniczką tkanki obwodowej, znajdującej się w guzie przerzutowym mózgu.	12
Ryc. 2. Najistotniejsze miejsca kaskady przerzutowej.	22
Ryc. 3. Prawdopodobny mechanizm fenotypowej modulacji powierzchni komórki śródbłonna przez zewnątrzkomórkową macierz.	25
Ryc. 4. Diagramatyczne przedstawienie przesunięcia i wgłobienia struktur mózgowych, spowodowane przez guz przerzutowy usadowiony w półkuli mózgu.	32
Ryc. 5. Pochodzenie narządowe najczęściej występujących przerzutów mózgowych wśród 499 pacjentów operowanych w Oddziale Neurochirurgii Centrum Onkologii im. Sloana-Ketteringa w latach 1974-1989.	63
Ryc. 6. Liczba operowanych rocznie przerzutów do mózgu nie-drobnokomórkowego raka płuca w okresie badanym (1974-1989).	64
Ryc. 7. Diagram ukazujący rozkład wieku 185 badanych chorych z przerzutem mózgowym.	65
Ryc. 8. Ilość wypalanych dziennie paczek papierosów, przemnożonych przez liczbę lat palenia	65
Ryc. 9. Na rycinie nałożono na siebie trzy krzywe przeżycia wyliczone wg Kaplana-Meiera. Okres przeżycia liczony od dnia zabiegu mózgowego, od dnia zabiegu płucnego i od dnia rozpoznania.	73
Ryc. 10. Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczona od dnia zabiegu płucnego, w zależności od wielkości resekcji nowotworu pierwotnego.	74
Ryc. 11. Krzywa przeżycia chorych operowanych i nie operowanych torakochirurgicznie, liczona od dnia zabiegu neurochirurgicznego.	75
Ryc. 12. Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczona od dnia zabiegu mózgowego chorych operowanych z powodu pierwotnego nowotworu płuca (n=153).	76
Ryc. 13. Wpływ wieku badanych (podzielonych na grupę poniżej i powyżej 60 roku życia) na długość przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczoną od dnia rozpoznania raka płuc.	77
Ryc. 14. Czas przeżycia wg Kaplana-Meiera, liczony od dnia zabiegu neurochirurgicznego, w świetle zaawansowania klinicznego nowotworu pierwotnego.	78
Ryc. 15. Ta sama grupa chorych podzielona na dwie podgrupy. Grupa 1 obejmuje chorych ze stopniem klinicznym I i II, pozostali reprezentują grupę 2 - stopień IIIA, IIIB i IV.	78

Ryc. 16. Długość przeżycia 153 chorych, obliczona od dnia zabiegu torakochirurgicznego, w zależności od budowy histologicznej nowotworu pierwotnego.	79
Ryc. 17. Łączne rozmieszczenie guzów przerzutowych w półkulach mózgowych i mózdzku.	82
Ryc. 18. Wpływ wieku na długość przeżycia liczoną od zabiegu neurochirurgicznego.	85
Ryc. 19. Wpływ płci chorych na długość przeżycia po zabiegu usunięcia przerzutu mózgowego.	86
Ryc. 20. Krzywa przeżycia wg Kaplana-Meiera, wyliczona od dnia zabiegu mózgowego, dla chorych z guzem pojedynczym i mnogim.	87
Ryc. 21. Krzywe przeżycia chorych z guzem umiejscowionym nad- i podnamiotowo.	88
Ryc. 22. Krzywe przeżycia chorych w zależności od histologii usuniętego guza.	88
Ryc. 23. Wpływ doszczętności usunięcia przerzutu mózgowego na przeżycie operowanych chorych.	89
Ryc. 24. Wpływ radioterapii mózgu po usunięciu przerzutu mózgowego na długość przeżycia chorych.	90
Ryc. 25. Brak istotnych różnic pomiędzy długością przeżycia chorych, u których wystąpiła bądź nie wystąpiła wznowa guza przerzutowego.	91
Ryc. 26. Wpływ przerzutu pozamózgowego na długość przeżycia po zabiegu neurochirurgicznym.	91
Ryc. 27. Długość przeżycia podgrupy synchronicznej i metachronicznej (n=35) w zależności od stopnia oceny klinicznej.	100
Ryc. 28. Długość przeżycia podgrupy synchronicznej i metachronicznej (n=35) w zależności od oceny chorego w skali Karnofskiego w okresie dwóch tygodni po zabiegu mózgowym.	101
Ryc. 29. Długość przeżycia chorych ze wznową przerzutu mózgowego, u których zreoperowano bądź którym nie operowano odrostu.	112
Ryc. 30. Porównanie przeżycia chorych operowanych w trzech różnych okresach czasowych przez dr.Galicich'a i współpracujących z nim neurochirurgów.	120