

**Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy  
Wydział Lekarski**

**Maciej Mielczarek**

**Wyniki leczenia operacyjnego guzów przerzutowych  
do mózgu, w świetle zastosowania najnowszych  
technik operacyjnych.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych.**

**Promotor:  
prof. dr hab. n. med. Marek Harat**

**Bydgoszcz rok 2020**

Dedykuję moim autorytetom moralnym i naukowym:  
profesorowi Haratowi, mamie Lucynie, ojcu  
Waldemarowi, bratu Aleksandrowi i Annie.

Wykaz używanych skrótów .....	5
1. Wstęp	
1.1 Rys historyczny .....	6
1.2 Epidemiologia i histopatologia guzów przerzutowych do mózgu .....	9
1.2.1 Cechy charakterystyczne guzów dających przerzuty do mózgu .....	14
2. Cele pracy .....	22
3. Materiał i metoda	
3.1 Materiał .....	25
3.2 Ocena kliniczna .....	25
3.3 Protokół badania .....	29
3.4 Metody .....	31
3.5 Analiza statystyczna .....	32
4. Wyniki	
4.1 Statystyki opisowe wraz z testami normalności rozkładu .....	33
4.1.1 Analiza przeżycia Kaplana-Meier.....	34
4.1.2 Różnice w wartościach KPS przy przyjęciu i 30 dni po zabiegu z podziałem na grupy histopatologiczne (HP).....	35
4.1.3 Różnice pomiędzy grupami HP w liczbie dni z wartością KPS poniżej 40 i długości przeżycia z KPS powyżej 40.....	36
4.1.4 Zależność pomiędzy grupami HP a długością przeżycia.....	39
4.2 Ocena wpływu wybranych czynników na długość życia chorych na guz przerzutowy do mózgu leczony operacyjnie. Badaniu poddano następujące czynniki kliniczne: wiek chorych oraz jakość życia pacjenta przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego.....	44
5. Dyskusja	
5.1 Obecne strategie leczenia pacjentów z guzami przerzutowymi do mózgu.....	47
5.2 Ocena długości życia pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.....	48
5.3 Ocena jakości życia pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego po leczeniu operacyjnym.....	51

5.4 Ocena ryzyka wczesnego zgonu (przeżycie poniżej 90dni) w zależności od histopatologii.....	53
5.5 Wpływ wieku oraz stanu ogólnego pacjenta na przeżywalność.....	55
6. Wnioski .....	58
7. Streszczenie .....	59
8. Summary .....	61
9. Piśmiennictwo .....	63

## WYKAZ SKRÓTÓW

**ALK-** anaplastic lymphoma kinase

**CK-20-** cytokeratyna 20

**CK-7-** cytokeratyna 7

**EGFR-** receptor nabłonkowego czynnika wzrostu

**ER-** receptor estrogenowy

**fMRI-** funkcjonalny rezonans magnetyczny/ functional magnetic resonance imaging

**GCDFP-15-** gross cystic disease fluid protein 15

**GPA-** Graded Prognostic Assessment

**HER2-** receptor ludzkiego czynnika wzrostu naskórka 2

**HP-** histopatologiczny

**KPS-** skala Karnofsky`ego/ Karnofsky Performance Status

**MRC-NPS-** medical research council neurological performance score

**MRI-** rezonans magnetyczny/ magnetic resonance imaging

**NCCN-** The National Comprehensive Cancer Network

**OUN-** ośrodkowy układ nerwowy

**RTOG-** Radiation Therapy Oncology Group

**SFRT-** frakcjonowana stereoradiochirurgia/ stereotactic fractionated radiotherapy

**SRS-** stereoradiochirurgię pojedynczej dawki/ single dose stereoradiosurgery

**TK-** tomografia komputerowa

**TTF-1-** thyroid transcription factor-1

**USA-** Stany Zjednoczone Ameryki/ United States of America

**USG-** ultrasonografia/ ultrasoundography

**VEGF-** czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego/ vascular endothelial growth factor

**WBRT-** whole brain radiotherapy/ radioterapia całego mózgowia

## 1. WSTĘP

### 1.1 Rys historyczny

Przeglądając historię onkologii, z łatwością można zauważyć, że pojęcie nowotwór, rak, spotkamy u ojca medycyny- Hipokratesa. Określił on raka jako postępujący proces chorobowy, bez odpowiedniego leczenia prowadzący do wyniszczenia organizmu i śmierci<sup>[1]</sup>.

Wiedza o nowotworach sięga bardzo odległych czasów, bowiem już u Hipokratesa, a nawet przed nim - u starożytnych Greków - odkrywa się informacje o tym, w jaki sposób nowotwory złośliwe niszczyły życie ludzkie. Twardym obrzmieniem i owrzodzeniem, często widocznym na piersi lub wystającym z pochwy czy odbytu, nadawali specyficzną nazwę pokrywającą się z tym, co mogły stwierdzić ich oczy i palce. Aby jednak odróżnić je od zwykłych zlokalizowanych obrzęków i owrzodzeń, które nazywali onkos oznaczający masa, ciężar, używali określenia karkinos, czyli rak.

W dziele Hipokratesa "O karceniu" znajduje się opis pochodzącej z Abdery kobiety, u której z ust wydobywa się surowiczo - krwista wydzielina. Kiedy wydzielina przestała się wydobywać, kobieta zmarła. Wydaje się, że wydarzenie to stało się przyczyną rozpoczęcia stosowania nazwy rak, której jako pierwszy użył Hipokrates, porównując tym samym rozprzestrzenianie się złośliwych guzów twarzy i piersi do odnoży kraba (Hippocrates Omnia opera Hippocratis).

W okresie późniejszym do powszechnego użycia wszedł łaciński odpowiednik raka - cancer, zaś opisując guzy, zaczęto używać nazwy onkos. Od niej to właśnie pochodzi termin onkologia, oznaczający naukę zajmującą się badaniem guzów. Obecnie w jej zakres wchodzi wszystkie dyscypliny naukowe i kliniczne związane z nowotworami.

Nie ma wielu prac medycznych sprzed czasów Hipokratesa. Jednym z najbardziej znanych opisów nowotworów jest przypadek chirurgiczny z papirusów Edwina Smitha, który opisuje, że guzy na klatce piersiowej człowieka są wielkie, twarde i rozprężające<sup>[2]</sup>. Kolejne wzmianki dotyczące guzów jąder, czy powiększonych piersi można odnaleźć na egipskich obrazach. Jednak trudno jest odnieść je do choroby nowotworowej. Starożytni Egipcjanie podczas mumifikacji zachowali niektóre narządy wewnętrzne. Współcześni badacze po ich przeanalizowaniu stwierdzili w jednym przypadku nowotwór jajnika. Pozostałe dowody na istnienie nowotworów w przeszłości uzyskiwane są na podstawie badań szkieletu, zwłaszcza czaszki<sup>[2]</sup>.

W II. wieku naszej ery słynny i chyba najwybitniejszy interpretator i kodyfikator greckiej medycyny, Galen, pisał, że zmiany powodowane obecnością guzów były podobne do nabrzmiałego zwierzęcia. Rak jest guzem złośliwym i twardym, owrzodziałym lub nieowrzodziałym. Jego nazwa pochodzi od zwierzęcia – raka<sup>[2]</sup>.

W okresie średniowiecza i renesansu badania nad nowotworami stały się coraz dokładniejsze. W 1139 roku Henri de Mondeville stwierdził, że nie można wyleczyć żadnego raka, jeśli nie usunie się go radykalnie w całości. Jeśli pozostawi się nawet niewielką część, złośliwość szerzy się w podłożu. Do czasów współczesnych obowiązuje ta zasada w leczeniu nowotworów jako jedna z najskuteczniejszych<sup>[3]</sup>.

Kolejny pogląd dotyczący tworzenia się nowotworów opublikował Le Drian. Pisał on, że choroba nowotworowa może zaczynać się od ograniczonego guza, który w trakcie swojego rozwoju potrafi rozprzestrzeniać się do innych części ciała za pomocą limfy, czyli płynu rozsączającego się z krwi otaczającej tkanki i komórki. W ten sposób tworzą się oddzielne ogniska tkanki rakowej położone daleko od miejsca, gdzie pierwotnie utworzył się nowotwór. Proces ten nazwał przerzutem. Z kolei Recamier jako pierwszy w historii opisał przebieg tego zjawiska<sup>[3]</sup>.

Rozwój mikroskopu spowodował drastyczny skok wiedzy odnośnie budowy wszystkich organizmów. Pierwsze badania nad jądrem komórkowym roślin opracował Matthias Schleiden. Dało to podwaliny do powstania słynnej teorii komórkowej głoszącej, iż każda żywa komórka powstaje z innej komórki. Komórki nowotworowe musiały więc powstać z wcześniejszych komórek, które uległy przeobrażeniu. Mylne więc były pierwotne założenia Rudolfa Vierchow'a, że komórki nowotworowe powstają z niezróżnicowanej tkanki łącznej. Whitehouse i Slevin przywołują niezwykle ważną datę, kiedy to Johannes Muller w 1838 roku ogłosił swoją hipotezę, w której po zdumiewająco trafnych i obfitych obserwacjach istota raka została połączona z komórką. Dało to logiczne uzasadnienie dla leczenia, które wcześniej nie było ani nowatorskie, ani skuteczne. Lissa w 1865 roku wskazał na działania arsenianu potasowego w leczeniu niektórych przewlekłych białaczek, jednakże chemioterapia, czyli inaczej mówiąc leczenie raka za pomocą środków chemicznych, rozwinęła się dopiero po 1940 roku<sup>[4]</sup>.

Rok 1896 był momentem wielkich nadziei, bowiem Victor Despeignes wprowadził leczenie promieniami jonizującymi odkrytymi przez Roentgena oraz Piotra i Marię Curie. Nadzieje te spełniły się jednak tylko częściowo, albowiem pacjent opisywany jako pierwszy przypadek raka żołądka leczony radioterapią szybko zmarł. W jego opisie przeczytać można o zmniejszeniu dolegliwości bólowych oraz objętości guza. Mimo niepowodzenia, prace

odnośnie terapii promieniowaniem jonizujących objęły dermatologię i reumatologię. W dalszym ciągu napromienianie pozostaje jedną z głównych broni w walce z rakiem<sup>[5]</sup>.

Zima 1943 roku przyniosła nowe odkrycie, które w późniejszym okresie stało się niezwykle ważne w walce z rakiem. W grudniu tego roku doszło do zatopienia przez niemieckie bombowce statku transportującego gaz musztardowy. Ulatniający się gaz bojowy po kilku dniach ujawnił straszne skutki swojego działania. U marynarzy, którzy przeżyli, lekarz Steward Francis Alexander zauważył uszkodzenie szpiku kostnego i zmniejszenie liczby białych krwinek. Wydarzenie to zapoczątkowało dalsze badania nad zastosowaniem iperytu w trakcie leczenia białaczki. Pierwsze prace na myszach przeprowadzili Goodman i Gilman<sup>[6]</sup>.

Kolejną postacią, która zaznaczyła się w historii medycyny był Pasteur. Wykazał on możliwość leczenia za pomocą surowic i szczepionek. Był mocno przekonany, że sposoby te można zastosować w walce z rakiem z takim samym dobrym skutkiem, jak przy leczeniu chorób zakaźnych. Jednak po licznych niepowodzeniach w leczeniu immunoterapią zaniechano dalszych badań w tej dziedzinie. Ostatnie trzydzieści lat było okresem ponownego zainteresowania immunoterapią, zwłaszcza szczepionką BCG, która zwiększając odporność immunologiczną organizmu, mogła również zwiększyć odporność wobec raka<sup>[7]</sup>. Profesor Georges Mathe zainicjował ponowne badania nad dziedziną zapoczątkowaną przez Pasteura, a przez tak długi czas pozostającą w cieniu innych form walki z tą groźną chorobą<sup>[7]</sup>.

Kolejną skuteczną formą terapii nowotworów jest hormonoterapia. Około 1941 roku Huggins zapoczątkował leczenie raka za pomocą hormonów. Zauważył, że leczenie nowotworu gruczołu krokowego powiodło się po zastosowaniu żeńskiego hormonu - estrogeny lub poprzez kastrację. Tę samą metodę zastosowano w walce z rakiem sutka u kobiet, podając męskie hormony i usuwając jajniki. Ten właśnie sposób leczenia nazwano

Przyznać należy, że pomimo postępu, jaki dokonał się w walce z rakiem, onkologia jest w dalszym ciągu dziedziną medycyny, gdzie prowadzi się najwięcej badań, poszukując ciągle nowszych i bardziej skutecznych środków oraz metod leczenia.



## 1.2 Epidemiologia i histopatologia guzów przerzutowych do mózgu

Dane epidemiologiczne pokazują wzrastającą liczbę przypadków guzów przerzutowych do mózgu. Dokładna liczba nie jest znana z uwagi na ograniczenia diagnostyczne oraz rozbieżności metodologiczne. Wyniki pochodzą z badań opartych na badaniach populacyjnych, klinicznych oraz autopsyjnych. Każda z metod badawczych posiada swoje ograniczenia oraz czułość. Nie wszystkie guzy przerzutowe do mózgu u osób z rozsianą chorobą nowotworową dają objawy neurologiczne. Z uwagi na to badania diagnostyczne (MRI mózgowia z kontrastem) nie są wykonywane. Osoby z rozsianą chorobą nowotworową po zgonie nie są zwykle poddawane badaniom sekcyjnym, co więcej- ogniska stwierdzone podczas badania autopsyjnego w mózgowiu rzadko poddawane są ocenie mikroskopowej (z góry zakładany jest przerzutowy charakter zmiany). Pierwsza analiza statystyczna przerzutowych guzów do ośrodkowego układu nerwowego przeprowadzona była w latach 1954-1963. Islandzka populacja cechowała się zapadalnością na przerzutowe guzy do ośrodkowego układu nerwowego na poziomie 2.8 osoby na rok na 100000 mieszkańców. W tym samym badaniu proporcja do pierwotnych guzów mózgu wynosiła zaledwie 1:4<sup>[9]</sup>. Przeprowadzone dziesięć lat później badanie retrospektywne w USA ze znacznie większą grupą badawczą pokazało wzrost znaczenia epidemiologicznego guzów przerzutowych do mózgu. Oszacowano wtedy roczną zapadalność na 8.3 przypadków na 100000<sup>[10]</sup>. Retrospektywne badanie przeprowadzone na podstawie Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System od 1973 do 2001 badało częstotliwość przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego podstawowych guzów przerzutowych (rak płuc, czerniak, rak piersi, rak jelita grubego). Wyniki sugerowały, iż ok 9.6% guzów dało przerzuty do mózgu<sup>[9]</sup>. Tendencje wzrostową potwierdziło szwedzkie badanie analizujące częstość guzów przerzutowych od 1987 do 2006 roku. Wykazany wzrost był przeszło dwukrotny. Zapadalność zwiększyła się z 7 do 14 zachorowań rocznie na 100000 mieszkańców<sup>[11]</sup>. W retrospektywnym badaniu opartym na bazie danych Nationwide Inpatient Sample, roczna liczba zabiegów usunięcia guza przerzutowego wzrosła z 3900 w 1988 roku do 7000 w 2000 roku<sup>[12]</sup>.

Jak już wcześniej wspominałem, każde badanie oparte na danych populacyjnych jest obarczone błędem niemych przerzutów. W badaniach sekcyjnych wykazano, iż 1/4 pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym ma przerzuty do mózgu[13,14]. Bazując na

rejestrach nowotworowych oraz powyższych danych, można obliczyć przybliżoną roczną zapadalność na guzy o charakterze przerzutowym. Szacuje się, iż roczna zapadalność w 2019 roku w USA wyniesie 1,762,450<sup>[15]</sup>. 440,612 spośród wspomnianych nowych zachorowań rozwinię guz przerzutowy do mózgu, przy czym aż 70% zrobi to w pierwszym roku od rozpoznania<sup>[11]</sup>. Można zatem łatwo oszacować, iż około 308,428 osób miało guz przerzutowy do mózgu w 2019 roku w Stanach Zjednoczonych. Przeprowadzając podobną analizę dla 2009 roku i posługując się taką samą bazą danych w USA, otrzymujemy 258,886 nowych zachorowań. Daje to wzrost zachorowalności o około 20% w skali 10 lat. W oparciu o dane z krajowego rejestru nowotworów można wysnuć wnioski o tendencji wzrostowej. Niestety dane odnośnie przewidywanej zachorowalności nie wyszczególniły 2019 roku<sup>[16]</sup>. Celem tego opisu jest oddanie skali oraz trendu, nie zaś dokładna analiza statystyczna nowych przypadków w Polsce. Większa grupa badawcza oraz dokładniejsze badania zostały przeprowadzone w USA. Na tych publikacjach opieram dalsze analizy.

Histologia guza pierwotnego oraz szacowana długość przeżycia są dwoma najważniejszymi czynnikami, od których zależy wystąpienie guzów przerzutowych do mózgu. Guzy najczęściej przerzutujące do mózgu to guzy płuc, piersi, czerniaki, guzy nerki i guzy przewodu pokarmowego<sup>[17]</sup>.

W USA w 2019 roku na pierwotnego raka płuca zachoruje 228,150 osób<sup>[15]</sup>. 30%-60% wszystkich guzów przerzutowych do mózgu to guzy płuca, co stanowi największą grupę wśród przerzutów. Największy odsetek guzów przerzutowych notowany jest u chorych z pierwotnym guzem płuca w wieku pomiędzy 40. a 49. rokiem życia. Różnorodność typów histologicznych guzów płuca jest przyczyną dużej rozpiętości statystycznej w zakresie częstości występowania pacjentów z guzem płuca oraz przerzutem do mózgu. Szacuje się, że od 17 do 65 procent osób z rakiem płuca będzie miało przerzuty do mózgu<sup>[11,18]</sup>. Najczęstszymi guzami płuc dającymi przerzuty są raki drobnokomórkowe płuca oraz gruczolakoraki. Często pierwszymi objawami choroby nowotworowej są zaburzenia neurologiczne. Związane są one z obecnością ogniska przerzutowego w ośrodkowym układzie nerwowym. Dzieje się tak z uwagi na bardzo krótkie okresy od powstania guza do przerzutu do mózgu. Mediana czasu pomiędzy rozpoznaniem choroby pierwotnej oraz przerzutu wynosi od 2 do 9 miesięcy. Aż 91% z pacjentów, którzy będą mieli przerzut do mózgu, wystąpi on już w pierwszym roku trwania choroby<sup>[11,18]</sup>. Czynnikiem predestynującym do rozwoju przerzutów do mózgu z raka niedrobnokomórkowego jest obecność mutacji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR)<sup>[19]</sup>. Z danych

zaprezentowanych powyżej można oszacować występowanie przerzutowych guzów mózgu z raka płuca w Stanach Zjednoczonych w 2019 roku na liczbę 138,792.

W przeciwieństwie do raka płuca, rak piersi daje przerzuty późno. Przedział od stwierdzenia pierwotnego ogniska do przerzutu guza do mózgu wynosi przeciętnie 2 do 3 lat. Szacunkowa zapadalność na raka w 2019 w USA wynosiła 271,270<sup>[15]</sup>. Jest to najczęstszy nowotwór wśród kobiet przerzutu do mózgu, stanowiąc ok 5-30% guzów przerzutowych tego narządu<sup>[20]</sup>. Większe ryzyko przerzutu do mózgu mają chore poniżej 40 roku życia, z dodatnim receptorem HER 2, ujemnym receptorem estrogenowym (ER), z guzem mało zróżnicowanym histopatologicznie oraz dużym współczynnikiem proliferacji. Ponadto, do czynników zwiększających ryzyko przerzutów do OUN zaliczamy duży czas od rozpoznania pierwotnego nowotworu oraz dużą sumaryczną objętość innych już występujących guzów przerzutowych w innych narządach<sup>[21, 22, 23]</sup>. Graesslin et al. stworzyli nomogram określający ryzyko powstania przerzutu biorące pod uwagę wyżej wymienione czynniki ryzyka. Pozwala on w procentowy sposób ocenić, jak duże jest zagrożenie przerzutem do mózgu<sup>[24]</sup>. Szacunkowo w USA w 2019 roku będzie 56,966 nowych rozpoznań przerzutu do mózgu z guza piersi.

W ostatnich dekadach liczba czerniaków stale rośnie. Szacunki podają, iż w 2019 roku będzie 96,480 nowych rozpoznań. Bazując na badaniach populacyjnych, częstotliwość guzów przerzutowych w czerniakach w IV. stopniu zaawansowania wynosi 37%. Istnieje jednak olbrzymia inkoherencja między nimi, a badaniami autopsyjnymi. Podczas sekcji zwłok okazało się, że aż około 90% osób z rozpoznaniem czerniakiem ma ogniska w mózgu. Dla porównania, IV stopień raka jelita grubego daje przerzut do mózgu w około 10% przypadków. Co więcej, czerniaki rozsiane do mózgu roją dużo gorzej niż jakikolwiek inny przerzut. Wytyczne NCCN sugerują wykonywanie MRI głowy u chorych z czerniakiem jedynie w III i IV stopniu. Wyniki badań Mustafy i współpracowników wykazują, iż wskazane jest wcześniejsze pogłębienie badań. Sugerują oni wykonanie badania MRI głowy nawet przy dobrze ograniczonej zmianie<sup>[25]</sup>.

Szacowana liczba nowych przypadków raka jelita grubego w USA w 2019 roku wyniesie 101,420 przypadków z przewagą mężczyzn. Liczba nowych zachorowań rośnie z roku na rok<sup>[15]</sup>. Są to guzy, które późno dają przerzuty do mózgu. Średni okres czasu pomiędzy diagnozą pierwotnego guza, a przerzutem do mózgu wynosi 2-3 lat. Większość z tych przypadków posiada również ogniska w płucach<sup>[18]</sup>. Szacunkowe wartości liczbowe

guzów przerzutowych, oraz pierwotnych mózgu znajdują się w tabeli poniżej (Tabela 1). Zaznaczyć również trzeba, iż wartości te odbiegać będą od danych populacyjnych z wcześniej już zaznaczonych powodów.

Tabela 1

Szacunkowe wartości liczbowe guzów przerzutowych do mózgu w USA w 2019 roku.

	Szacunkowa ilość nowych zachorowań			Szacunkowa ilość zgonów			Szacunkowa ilość przerzutów do mózgu
	Ogólna	Mężczyźni	Kobiety	Łączna	Mężczyźni	Kobiety	
Ilość guzów łączna	1762450	870,970	891,480	606880	321670	285,210	308,428
Jelito grube	101,420	51,690	49,730	51,020	27,640	23,380	10,142
Płuca	228,150	116,440	111,710	142,670	76,650	66,020	138,792
Czerniak	96,480	57,220	39,260	7,230	4,740	2,490	60,782
Piers	271,270	2,670	268,600	42,260	500	41,760	56,966
Nerka	73,820	44,120	29,700	14,770	9,820	4,950	Dane niewystarczające do przeprowadzenia szacunków

Pierwotne guzy mózgu	23,820	13,410	10,410	17,760	9,910	7,850	-
----------------------	--------	--------	--------	--------	-------	-------	---

Najczęstszym sposobem szerzenia się przerzutów jest droga krwionośna. Około 80% przerzutów do mózgu lokalizuje się w półkulach. Szczególnie narażonymi miejscami są graniczne obszary ukrwienia tętniczego na połączeniu istoty białej oraz kory mózgu. 15% przerzutów lokalizuje się w mózdzku, a 5% w pniu mózgu. Odpowiada to stosunkowo przepływowi krwi poprzez powyższe struktury. Istnieje jednak dysproporcja wśród guzów z miednicy mniejszej oraz przewodu pokarmowego. Wśród powyższych nowotworów widać tendencje do występowania w tylnej jamie. Sugeruje to szerzenie się przez tylną część koła tętniczego Wilisa. Najczęściej przerzuty zdarzają się w tym obszarze mózgu, który jest zaopatrywany przez tętnicę środkową mózgu. Wydaje się to być najprostszą drogą dla komórek nowotworowych. Udowodniono także występowanie większej ilości przerzutów w granicach pomiędzy unaczynieniem tętnic (najczęstszą jest granica pomiędzy tętnicą środkową mózgu oraz tylną mózgu)<sup>[13]</sup>.

Zdarzają się również rzadko występujące nowotwory szerzące się przez ciągłość drogą nerwów czaszkowych. Są to zwykle złośliwe nowotwory ślinianek, bądź nowotwory warstwy rogowej naskórka<sup>[26]</sup>. Najwięcej komórek nowotworowych szerzy się do mózgu przechodząc przez krążenie płucne. Są to pierwotne nowotwory płuc albo guzy zlokalizowane obwodowo, które- aby dotrzeć do mózgu- muszą pokonać krążenie płucne. Stąd wynika duża korelacja pomiędzy zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym, a ogniskami w klatce piersiowej.

Większość przerzutów do głowy dotyczy mózgu. Tym niemniej, przerzuty do pajęczynówki, opony twardej czy też do kości czaszki nie są rzadkością. Przerzuty do kości czaszki zwykle dotyczą nowotworów mających dużą powinowatość do kości. Zaliczamy do nich guzy piersi oraz prostaty.

W literaturze można spotkać opisy przypadków przerzutów typu „tumor to tumor”. Zjawisko to polega na przerzucie raka o innym typie histologicznym do guza (najczęściej pierwotnego) w ośrodkowym układzie nerwowym. Opisy przypadków dotyczyły zwykle złośliwych guzów (czerniaki czy raki drobnokomórkowe płuca) do gruczolaków przysadki czy też oponiaków<sup>[27]</sup>.

Guzy przerzutowe do ośrodkowego układu nerwowego możemy podzielić na pojedyncze, z innymi ogniskami układowymi oraz rozsianą chorobę nowotworową. Pojedyncze bez innych ognisk układowych stanowią według niektórych badań aż 45,6%

przypadków. Pojedyncze ogniska w ośrodkowym układzie nerwowym z innymi guzami systemowymi to z kolei około 26,5%. Reszta przypadków to rozszkana choroba nowotworowa z dwoma lub więcej przerzutami do mózgu<sup>[28]</sup>. Histologicznie predestynowanymi do dawania dwóch lub więcej przerzutów są guzy płuca oraz czerniaki. Pojedyncze przerzuty dotyczą zwykle guzów piersi, nerek czy jelita grubego.

### **1.2.1 Cechy charakterystyczne guzów dających przerzuty.**

#### **Guz płuca**

Nowotwory płuc są najczęstszymi guzami- zarówno ogólnopopulacyjnie, jak i w przypadku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego<sup>[12,29]</sup>. Badania pokazują, iż są to również najczęściej rozpoznawane histopatologicznie guzy, które jako pierwsze manifestują się pod postacią przerzutu do mózgu. Ekspresja TTF-1 (thyroid transcription factor) występuje w prawidłowych komórkach tarczycy oraz nabłonku płuc. TTF-1 występuje również w większości raków płuc włącznie z gruczolakorakami, rakami drobnokomórkowymi, nowotworami neuroendokrynnymi, niedrobnokomórkowymi rakami o niskim stopniu zróżnicowania. Negatywne oznaczenia można natomiast uzyskać w rakach płaskonabłonkowych płuca<sup>[30, 31, 32]</sup>. Istnieją doniesienia o mniejszej ekspresji TTF-1 w materiale pobranym z guzów przerzutowych do mózgu<sup>[33]</sup>. Bardziej specyficzne wydaje się być połączenie markerów. W gruczolakorakach CK-7 jest pozytywne, CK-20 negatywne, TTF-1 pozytywne. Taki sam układ prezentują guzy tarczycy. One jednak odznaczają się charakterystyczną strukturą komórkową oraz bardzo rzadko dają przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego<sup>[34]</sup>. Kolejnym czułym markerem nowotworów płuc jest napsyna A<sup>[30,35,36]</sup>.

#### **Rak sutka**

Rak piersi jest najczęstszym guzem wśród kobiet. Podobnie jak w guzach płuca CK-7 jest pozytywne, a CK-20 negatywne, ale TTF-1 oraz napsyna-A są negatywne<sup>[36]</sup>. Ponadto, obserwowana jest ekspresja GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein 15) w normalnych komórkach sutka, jak i w komórkach nowotworowych. GCDFP-15 występuje również w przydatkach skórnych, gruczołach ślinowych oraz prostaty<sup>[37]</sup>. Innymi markerami weryfikującymi przerzuty z sutka są mammaglobina oraz receptory estrogenowe. Podobnie

jak przy markerach w guzach płuca, również i tutaj do kompletnej oceny należy wykonać pełen panel badań złożony z wielu markerów oraz oceny mikroskopowej preparatów<sup>[36]</sup>.

### **Guz przewodu pokarmowego**

Guzy jelita grubego o typie gruczolakoraków są CK-7 negatywne oraz CK-20 pozytywne. Czyni je to dosyć łatwymi do rozróżnienia od raków płuc, nawet w przypadku słabo zróżnicowanych guzów. CDX2 jest markerem dla komórek fizjologicznie występujących w jelitach, drogach żółciowych, a zarazem jest bardzo czułym i specyficznym markerem dla gruczolakoraków jelit. Niektóre nowotwory jajnika oraz pęcherza moczowego mogą mieć silnie wyrażoną ekspresję CDX2. Przerzuty z tych nowotworów do ośrodkowego układu nerwowego są jednak bardzo rzadkie<sup>[38]</sup>.

### **Guzy nerek**

Większość guzów nerek to guzy jasnokomórkowe. Inne podtypy stanowią mniejszość, a ich przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego są bardzo rzadkie. Pomimo charakterystycznej morfologii wysokozróżnicowanych guzów jasnokomórkowych, niekiedy mniej zróżnicowane mogą sprawić trudności diagnostyczne. Nowotwory nerki charakteryzują się koekspresją keratyny oraz vimentyny. Profil ten nie jest jednak wystarczająco specyficzny. CD10 jest endopeptydazą znajdującą się na powierzchni komórki. Występuje ona w około 85% przypadków raków nerki. Jest to również marker wielu nowotworów hematologicznych, czerniaków oraz mięsaków. Przeciwciała RCC jest także markerem nowotworów nerek. Jest ono specyficzne w 99% oraz czułe w 86%<sup>[39,40]</sup>. W nowotworach nerek pozytywne wyniki uzyskujemy dla PAX2 oraz PAX 8. Są one również pozytywne w guzach tarczycy oraz guzach wywodzących się z przewodu Mullera<sup>[41,42]</sup>.

### **Czerniak**

Jest to guz wywodzący się zwykle ze skóry lub błony śluzowej. W fazie pionowego wzrostu występują obszerne i bardzo nieregularne gniazda atypowych melanocytów, które mogą znajdować się w znacznej odległości od siebie albo łączyć się. Warstwa naskórka jest

nierównomiernie ścieńczała, dochodzi do zajęcia przydatków skóry. Komórki tracą cechy dojrzewania. Mogą być obecne komórki, które uległy martwicy. Obecny bywa naciek limfocytów

Tabela 2

*Ważniejsze markery nowotworowe guzów mogących dawać przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego oraz porównanie z glejakiem wielopostaciowym.*

Typ histologiczny guza	CD 5/6	CK 56	CK 7	CK 20	TTF-1	CDX2	RCC	Vimentyna	Melanina
Glejak wielopostaciowy	-	+	-	-	-	-	-	+	-
Rak drobno-komórkowy płuc	-	+	+	-	+	-	-	-	-
Gruzołakorak płuc	-	-	+	-	+	-	+/-	-	-
Rak sutka	+/-	-	+	-	-	-	-	-	-
Rak jelita grubego	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Rak nerki	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Czerniak	-	-	-	-	-	-	-	+	+



### 1.3 Leczenie przerzutów do mózgu

Rokowanie pacjentów drastycznie pogarsza się w przypadku stwierdzenia przerzutów do mózgu. Najbardziej obiektywnym obecnie używanym kwestionariuszem do oceny rokowania wydaje się być Graded Prognostic Assessment (GPA). Według niego, średnia przeżycia pacjentów z przerzutami do mózgu wynosi 7.18 miesiąca. Różnorodność histologiczna oraz molekularna guzów powoduje jednak dużą rozpiętość pomiędzy uzyskiwanymi przeżyciami. Na przykład pacjenci z przerzutem guza sutka z dodatnią mutacją HER2, przy dobrze kontrolowanej chorobie systemowej oraz multimodalnej terapii mogą średnio przeżywać nawet powyżej 5 lat. Zupełnie inaczej przedstawia się mediana przeżycia u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc lub czerniakiem. W tych przypadkach nawet młodzi pacjenci z dobrą jakością życia przeżywają krócej niż rok<sup>[43]</sup>. Z uwagi na to, leczenie powinno być dobierane możliwie indywidualnie. Schemat leczenia powinien brać pod uwagę histologię guza (o ile jest możliwa do określenia), dostępne leczenie celowane, wiek pacjenta, jakość życia ocenianą w skali Karnofskyego, ilość przerzutów do mózgu oraz aktywność pozaczaszkowej choroby<sup>[44]</sup>. Do głównych metod leczenia zaliczamy leczenie operacyjne, radioterapię całego mózgowia, stereoradiochirurgię oraz chemioterapię.

Leczenie nowo zdiagnozowanych przerzutów do mózgu było oceniane dotychczas w badaniach porównujących skuteczność radioterapii WBRT do leczenia chirurgicznego uzupełnionego WBRT<sup>[45,46,47]</sup>. Wszystkie z powyższych badań wykazały korzyści ze stosowania zabiegu operacyjnego połączonego z napromieniowaniem. Wydłużyły się czasy przeżycia (mediana wzrosła z 4-6 miesięcy do 10). Ponadto, uzyskano większy czas wolny od choroby oraz mniejszy odsetek wznów w ośrodkowym układzie nerwowym. Jedynym zastrzeżeniem wynikającym z przeprowadzonych badań była niska wyjściowa jakość życia przy stosowaniu WBRT. Większość zabiegów operacyjnych przynosi dobry efekt kliniczny. 60%-90% operowanych pacjentów uzyskiwało remisję objawów wynikających z guza wewnątrzczaszkowego<sup>[48]</sup>. Zastosowanie technik okołoperacyjnych, takich jak przedoperacyjne MRI, neuronawigacja, czy śródoperacyjne techniki elektrofizjologiczne zwiększyło zakres wykonywanych zabiegów, poprawiło doszczętność resekcji oraz zwiększyło bezpieczeństwo zabiegu<sup>[49]</sup>. Ostatnie lata przyniosły narzędzia, które pomogły w zrewolucjonizowaniu leczenia operacyjnego. Jednocześnie uczyniły leczenie chirurgiczne bezpieczniejszym dla chorego oraz łatwiejszym dla operatora. Rozwój neuronawigacji w

latach 90. pozwolił na dokładną ocenę położenia guza. Na tej podstawie wybór drogi resekcji stał się bardziej precyzyjny, a otwarcia mniejsze. Dodatkowo, neuronawigacja pozwala na dokładną ocenę śródoperacyjną struktur anatomicznych dookoła guza. Sekwencje DWI pozwoliły na wykonywanie planowania z użyciem traktografii. Jest to bardzo użyteczne narzędzie pozwalające ocenić włókna nerwowe. Najczęściej pomocne są w lokalizacji dróg piramidowych, bruzdy centralnej (co zwykle w guzach przerzutowych nie jest proste z uwagi na palczasty obrzęk zacierający punkty odniesienia oraz efekt masy powodujący przesunięcie struktur mózgowia), pęczka łukowatego, promienistości wzrokowej czy nerwów czaszkowych. Neuronawigacja pozwala również na nakładanie badań naczyniowych na MRI mózgu pacjenta. Narzędzie to umożliwia precyzyjną ocenę ważnych naczyń, jak również identyfikację tętnic odżywczych. Dzięki temu można znacznie zredukować utratę krwi oraz zapobiegać udarom. Innym sposobem zapobiegającym krwotokom śródoperacyjnym jest embolizacja, która w przypadku guzów przerzutowych stosowana jest w ograniczonym zakresie (w przypadkach guzów podstawy czaszki).

Guzy położone w okolicach bruzdy centralnej obarczone są dużym ryzykiem pooperacyjnych deficytów. Śródoperacyjne monitorowanie potencjałów ocenia położenie rejonów mownych, a co za tym idzie zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia deficytów pooperacyjnych<sup>[50]</sup>. Otrzymana dzięki temu narzędziu informacja dostarczana jest do operatora w czasie rzeczywistym i jest bardziej wiarygodna niż traktografia czy fMRI. Obecne wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Monitoringu Neurofizjologicznego zalecają monitorowanie zarówno dróg ruchowych, jak i czuciowych<sup>[51]</sup>. Somatosensoryczne potencjały wywołane (SSEP) pozwalają na zidentyfikowanie pól czuciowych i ruchowych aż w 92%<sup>[52]</sup>.

Rozumienie i wypowiedzanie mowy jest bardzo ważnym aspektem naszego życia. Obecna wiedza na temat języka opiera się na teorii dwutorowego przekazywania informacji. Kolejnym ważnym narzędziem operacyjnym są zabiegi z wybudzeniem. Co prawda, operacje bez zniesienia świadomości były wykonywane już przed wieloma wiekami. Jednakże pierwszy opis zabiegu operacyjnego z wybudzeniem połączonego ze stymulacją mózgu pojawił się w 1937 roku<sup>[53]</sup>. Był to zabieg mający na celu leczenie padaczki. Dopiero w ostatnich dekadach Ojemann i Berger wykorzystali zabiegi z wybudzeniem u chorych z guzami mózgu w celu oszczędzenia mownych części mózgu, w tym ośrodków odpowiedzialnych za rozumienie i formułowanie języka. Doniesienia o udoskonalaniu tej metody widnieją w literaturze do dziś<sup>[54]</sup>.

Widać więc wobec powyższego, iż metody leczenia operacyjnego zmieniają się dynamicznie. Wykorzystanie wszystkich metod zwiększa znacznie skuteczność leczenia oraz jego bezpieczeństwo. Wykonywane pooperacyjnie badanie MRI uwidacznia niedoszczędność usunięcia guza tylko w 20% przypadków. Brak doszczędności resekcji przerzutu jest największym czynnikiem ryzyka wznowy miejscowej guza<sup>[55]</sup>. Bardzo ważnym czynnikiem z punktu widzenia chirurga jest dobranie odpowiednich narzędzi dodatkowych przy wykonywaniu zabiegu. Wpływ operacyjnych metod leczenia na stan chorych po zabiegu, zarówno w elokwentnych, jak i nieelokwentnych rejonach jest kluczowy w podejmowaniu decyzji o rodzaju zabiegu. W dużym badaniu retrospektywnym oceniającym skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia operacyjnego uzyskano wyniki potwierdzające, iż jest możliwe usunięcie pojedynczego przerzutu do mózgu bez ubytków neurologicznych u chorego nawet w okolicach elokwentnych<sup>[17]</sup>.

Leczenie operacyjne dwóch, a nawet trzech przerzutów do mózgu ma podobną skuteczność w stosunku do skuteczności leczenia pojedynczego przerzutu. Badania były prowadzone u osób w dobrym stanie ogólnym i neurologicznym przy dobrze kontrolowanej chorobie podstawowej<sup>[56]</sup>.

W ostatnich latach wiąże się duże nadzieje z rozwojem stereoradioterapii. Jest to metoda pozwalająca na bardzo precyzyjne napromienianie masy guza. Konwergencja wielu nakładających się promieni pozwala na kumulację dawki w jednym miejscu, oszczędzając przy tym otaczający mózg. Ta cecha charakterystyczna stereoradioterapii pozwala na bardzo skuteczne leczenie zmian trudno dostępnych operacyjnie oraz małych przerzutów<sup>[57]</sup>. Stereoradioterapię możemy podzielić na frakcjonowaną (stereotactic fractionated radiotherapy SFRT) oraz na stereoradioterapię pojedynczej dawki (single dose stereoradiosurgery SRS). Z uwagi na sugerowane ograniczenia w podawanych dawkach, niektóre guzy wymagają napromieniowania dawkami frakcjonowanymi. Stereoradioterapia pojedynczej dawki stosowana u chorych z liczbą ognisk w mózgu nieprzekraczającą 3, uzyskuje lokalną kontrolę (definiowaną jako brak wzrostu lub zmniejszenie masy guza po roku) u około 80-90% badanych. Pacjenci z przerzutami również z guzów uznawanych za radiooporne (czerniaki czy raki jasnokomórkowe nerek) uzyskują efekty leczenia podobne, jak w przypadku guzów radiowrażliwych. Kolejną zaletą stereoradioterapii jest możliwość stosowania u osób starszych (powyżej 80 r.ż.)<sup>[58,59,60,61,62]</sup>. Doniesienia odnośnie łączenia WBRT ze stereoradioterapią udowodniły poprawę rokowania tylko u osób z pojedynczym

przerzutem. W przypadku pacjentów z gorszym współczynnikiem prognostycznym (GPA fraded prognostic assessment) nie ma wyraźnej różnicy w porównaniu WBRT z WBRT wspomaganym stereoradioterapią<sup>[63]</sup>. Warto również wspomnieć o pracach pokazujących, iż toksyczność przy leczeniu SRS nie zależy od ilości przerzutów, a jedynie od ich sumarycznej objętości<sup>[60]</sup>.

Dynamiczny rozwój zarówno radiochirurgii, jak i chirurgii klasycznej przyniósł istotne wątpliwości odnośnie kwalifikacji do leczenia. Odpowiedź na pytanie: „którzy chorzy z przerzutami powinni być kwalifikowani do zabiegu operacyjnego, a którzy do stereoradioterapii” trzeba szukać w dyskusji pomiędzy neurochirurgami, radioterapeutami oraz onkologami. Najnowszy konsensus wiedzy na ten temat został opracowany w Bydgoszczy na konferencji naukowej zatytułowanej „Leczenie Przerzutów do Mózgu. Konsensus Neurochirurgiczno-Onkologiczny”. Opracowane tam stanowisko obowiązuje jako schemat leczenia pacjentów z przerzutami do mózgu. Zjazd ten odbył się w 2018 roku po dokonanych przez mnie badaniach<sup>[64]</sup>.

Z uwagi na obecność bariery krew- mózg, guzy przerzutowe nie reagują na chemioterapię systemową. Klasyczna chemioterapia w przypadku guzów mózgu stosowana była jedynie celem kontroli komórek nowotworowych na obwodzie. Istnieją jednak wyjątki od tej reguły. Uzyskano bowiem już dowody potwierdzające radiologiczną odpowiedź niedrobnokomórkowego raka płuca z mutacją EGFR na erlotinib, gefitinib oraz osinertinib<sup>[65]</sup>. Powyższe leki należą do grupy tzw. celowanej terapii molekularnej. Rozwój tych metod leczenia wydaje się obiecujący. Obecnie pod kątem powyższej metody leczenia badane są szlaki PI3K/Akt/mTOR, HER 3, VEGF oraz inhibitory polimerazy (PARPi).

Odrębności immunologiczne mózgu w stosunku do reszty organizmu powodują, że immunoterapia stanowi duże wyzwanie, ale także wiązana jest z wielkimi, nieodkrytymi dotąd możliwościami. Do tej pory nie udowodniono mechanizmu działania pembrolizumabu (anty PD-1), którego efekty w stosunku do przerzutów wewnątrzmożgowych czerniaka uwidoczono w 20-30% przypadków. Również nivolumab z ipilimumabem (anty-PD1 z CTLA-4) powoduje remisję guzów wewnątrzczaszkowych w 55% w leczeniu czerniaka<sup>[66,67]</sup>.

Obecnie prowadzone są prace nad szczepionkami przeciwnowotworowymi. Okazało się bowiem, iż nadekspresja antygenów biorących udział w karcinogenezie prowadzi do immunizacji. Obecnie najbardziej obiecującą szczepionką dla chorych z przerzutami do

mózgu w I/II fazie badań klinicznych jest PERCELLVAC3. Ponadto prowadzone są również badania nad wykorzystaniem onkolitycznych wirusów wprowadzanych do guza. Układ immunologiczny w odpowiedzi niszczy nie tylko wprowadzony wirus, ale także guz. Przebadano ten model wraz z podaniem PD-L1. Wyniki sugerują statystycznie istotne przedłużenie życia chorych poddanych tej terapii<sup>[68,69]</sup>.

## 2. CELE PRACY

Głównym celem badań była ocena długości oraz jakości życia chorych z przerzutami do mózgu w populacji polskiej poddanych leczeniu operacyjnemu.

Szczegółowymi celami badania były:

- 1.1. Ocena przeżycia chorych z guzami przerzutowymi do ośrodkowego układu nerwowego w zależności od histopatologii guza.
- 1.2. Ocena jakości życia 30 dni po zabiegu operacyjnym w zależności od histopatologii guza.
- 1.3. Ocena długości życia w jakości powyżej stanu niewydolności i konieczność szczególnej opieki (KPS > 40) oraz długości życia wymagającej stałej opieki osób trzecich (KPS<40) oraz zależność tych okresów od rozpoznania histopatologicznego guza.
- 1.4. Zależność pomiędzy pierwszymi objawami ze strony OUN a stroną i położeniem guza.

2. Ocena wpływu wybranych czynników na długość życia chorych na guz przerzutowy do mózgu leczony operacyjnie. W związku z powyższym, badaniu poddano następujące czynniki kliniczne:

- wiek chorych
- jakość życia pacjenta przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego.

Badania mają dużą wartość poznawczą i praktyczną. Poznawczą, gdyż umożliwiają poznanie wyników leczenia operacyjnego przerzutów do mózgu z wykorzystaniem aktualnie dostępnych na sali operacyjnej środków technicznych, takich jak neuronawigacja, traktografia, monitorowanie elektrofizjologiczne stanu chorego i operacje z wybudzeniem. Zastosowanie tych narzędzi jest możliwe od kilkunastu lat i zmieniło bezpieczeństwo i skuteczność leczenia operacyjnego przerzutów. W okresie, gdy prowadzono to badanie, neurochirurdzy mieli już kilkuletnie doświadczenie w stosowaniu tych narzędzi.

Praktyczne znaczenie tego badania to lepsza kwalifikacja chorych do leczenia operacyjnego. Ma to znaczenie, gdyż operacja nie jest jedynym sposobem leczenia przerzutu do mózgu. W okresie szybkiego rozwoju i zwiększania dostępności metod radiochirurgicznych wyznaczenie grupy chorych, którzy źle znoszą leczenie operacyjne, jest szczególnie istotne.

Mając na uwadze realizację celów badania sformułowano problemy i hipotezy badawcze.

Problemy badawcze:

1. Czy przeżycia chorych po operacji usunięcia guza przerzutowego do ośrodkowego układu nerwowego różnią się w zależności od histopatologii guza.
2. Czy leczenie operacyjne chorych z guzami przerzutowymi do mózgu wydłuża życie chorych lecz sprawia, iż jest ono w stanie niewydolności i konieczna jest opieka osób trzecich.
3. Czy leczenie operacyjne chorych z przerzutami do OUN obniża jakość życia w 30 dni po operacji.
4. Czy ryzyko zgonu okołoperacyjnego zależy od histopatologii guza.
5. Czy ryzyko wczesnego pooperacyjnego zgonu zależy od histopatologii guza.
6. Czy konieczność pooperacyjnej rehabilitacji pacjenta zależy od histopatologii guza.
7. Czy konieczność pooperacyjnej rehabilitacji pacjenta zależy od położenia guza.
8. Czy wiek operowanych pacjentów miał wpływ na czas przeżycia.
9. Czy stan ogólny i jakość życia pacjentów przed operacją miały wpływ na czas przeżycia.

Dla realizacji założonych celów badań zaproponowano następujące hipotezy badawcze.

#### Hipoteza I

Czas przeżycia chorych z guzami przerzutowymi do mózgu leczonych operacyjnie korelował z:

- rozpoznaniem histopatologicznym guza,
- wiekiem operowanego pacjenta,
- stanem ogólnym i jakością życia pacjenta przed operacją.

#### Hipoteza II

Leczenie operacyjne chorych z przerzutami do mózgu nie powodowało:

- obniżenia jakości życia w 30. dobie po operacji,
- wydłużenia życia w nieakceptowalnie niskiej jakości (poniżej 40 KPS).

#### Hipoteza III

Ryzyko okołoperacyjnego zgonu (do 10 dni od zabiegu) i wczesnego zgonu (do 90 dni od zabiegu) oraz konieczności pooperacyjnej rehabilitacji nie zależy od histopatologii guza.

#### Hipoteza IV

Konieczność pooperacyjnej rehabilitacji zależy od lokalizacji guza.



### **3. MATERIAŁ I METODA**

W Klinice Neurochirurgii X WSK z Polikliniką w Bydgoszczy od 2011 do 2017 roku było operowanych 324 pacjentów z guzami przerzutowymi do mózgu. Poniżej wymienione kryteria włączenia spełniło 240 pacjentów. Do badania włączone były osoby z potwierdzonym histopatologicznie guzem przerzutowym do mózgu, które były leczone chirurgicznie. Celem uzyskania zgody na przeprowadzenie badania wystąpiłem o zgodę do Komisji Bioetycznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (**Uchwała nr 1014/07 z dnia 8.11.2007r.**).

#### **3.1 Materiał**

W badaniu przyjęto następujące kryteria włączenia:

- wiek powyżej 18 lat,
- potwierdzony histopatologicznie przerzut do mózgu,
- przynajmniej jedno ognisko przerzutowe zakwalifikowane do resekcji,
- wysoka jakość życia w momencie kwalifikacji do zabiegu operacyjnego (większa lub równa 60 punktów w skali Karnofskiego (KPS)).

Kryteria dyskwalifikacji chorego z analizy badawczej:

- brak możliwości uzyskania wyniku ankiety telefonicznej,
- wiek poniżej 18 lat,
- chorzy poddani jedynie biopsji guza przerzutowego,
- niepełna dokumentacja medyczna,
- niska jakość życia w momencie kwalifikacji do zabiegu operacyjnego (mniej niż 60 punktów w skali Karnofskiego (KPS)).

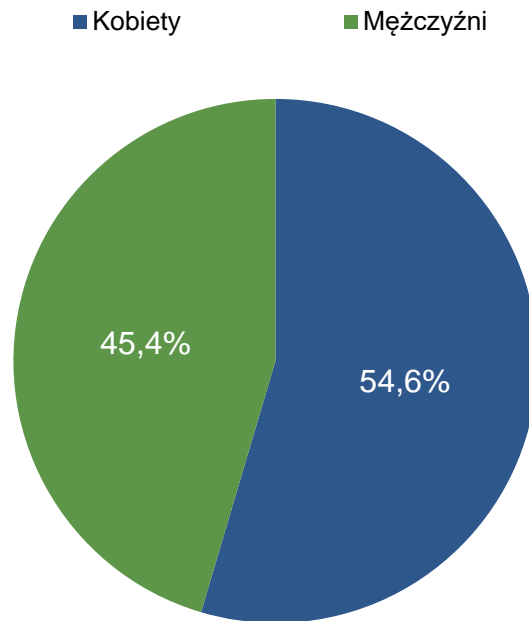
#### **3.2 Ocena kliniczna**

##### **Charakterystyka próby badawczej**

W niniejszym badaniu analizowano 240 pacjentów z przerzutami do mózgu, w tym 131 kobiet (54,6%) i 109 mężczyzn (45,4%). Badani znajdowali się w przedziale wiekowym od 25 do 82 lat ( $M = 59,18$ ;  $SD = 11,41$ ).

Tabela 3

Płeć pacjentów włączonych do badania.



Okres obserwacji został zakończony po 3 latach. Był to okres od najpóźniejszego rozpoznania aż do końca leczenia.

W grupie badanej najczęściej rozpoznawanym histopatologicznie nowotworem był rak gruczołowy płuca z liczebnością 78 ( 32,5%), najrzadszym zaś czerniak z liczebnością 15 (6,3%) (Tabela 4).

Tabela 4

Rozpoznanie histopatologiczne guzów przerzutowych poddanych operacji.

Rozpoznanie	Liczba bezwzględna	
Rak płaskonabłonkowy	35	14,6%
Rak gruczołowy płuca	78	32,5%
Rak nerki	23	9,6%
Gruczolakorak jelita	18	7,5%
Pierś	51	21,3%
Czerniak	15	6,3%
Inne	20	8,3%

W grupie badanej najczęściej poddawane resekcji były guzy płata czołowego - 65 pacjentów, co stanowiło 27,1%. Najrzadziej do resekcji kwalifikowane były guzy pnia mózgu - 5 osób, co stanowiło 2,1%. Guzy częściej położone były po stronie prawej z liczebnością 117 chorych (48,7%). Lewostronnie położonych było 108 (45%) pośrodkowo zaś 15 guzów (6,3%) (Tabela 5, Tabela 6).

Tabela 5

Położenie guza w zależności od strony występowania.

■ Strona prawa      ■ Strona lewa      ■ Pośrodkowo

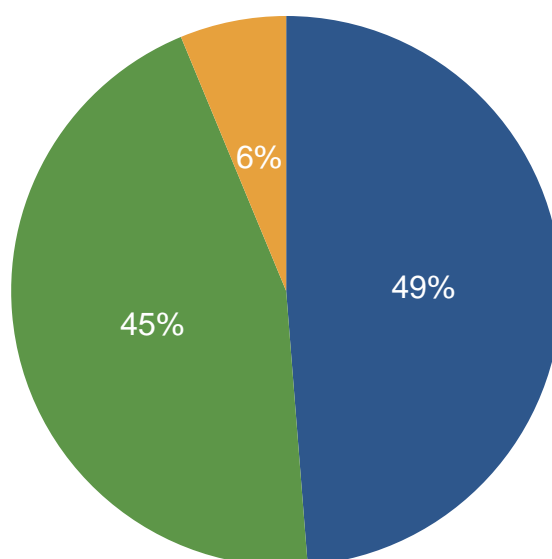


Tabela 6

Lokalizacja operowanych guzów w mózgu.

Położenie guza	Liczba	
Czoło	65	27,1%
Skroń	40	16,7%
Ciemię	46	19,2%
Potylica	24	10,0%
Mózdzek	53	22,1%
Pień	5	2,1%
Komory	7	2,9%

Wśród badanych najkrótsze przeżycie wynosiło 0 dni (zgon okołoperacyjny). Najdłuższy czas przeżycia wynosił 2843 dni. W trakcie obserwacji klinicznej zmarło 100% pacjentów (n=240). Liczba dni hospitalizacji wynosiła od 4 do 69 z medianą 8 dni.

Tabela 7

Czas przeżycia oraz hospitalizacji pacjentów z guzem przerzutowym leczonym chirurgicznie.

	<b>M</b>	<b>Me</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Dni przeżycia po zabiegu</b>	434,85	217	0	2843
<b>Liczba dni hospitalizacji</b>	10,20	8	4	69

### 3.3 Protokół badania

Badanie było przeprowadzone na podstawie dokumentacji medycznej (badań obrazowych, historii chorób oraz wyników badań histopatologicznych). Do badania włączono chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu resekcji guza przerzutowego. Następnie poddano analizie porównawczej chorych z poszczególnymi wynikami histopatologicznymi.

Chorzy byli oceniani pod kątem jakości życia przed zabiegiem oraz 30 dni po zabiegu przy użyciu skali Karnofsky'ego:

<b>Stopień sprawności</b>	<b>Opis</b>
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych

40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

Skala Karnofsky’ego (KPS) była również użyta w celu określenia jakości życia w dalszych etapach leczenia. Za niedopuszczalnie niską wartość uznano wartości mniejsze lub równe 40. Rodziny chorych były proszone o podanie czasu, w którym chorzy znajdowali się poniżej KPS 40. Analizowano czas po operacji, w którym jakość życia chorego wynosiła powyżej 40 oraz czas, który dzielił początek absolutnej niesamodzielności (KPS<40) do zgonu. Po zakończeniu hospitalizacji w Klinice Neurochirurgii pacjenci byli kierowani na dalsze leczenie onkologiczne. Kontrola ambulatoryjna odbywała się odpowiednio: 30 dni po zabiegu oraz po 3 miesiącach od zakońzonego leczenia onkologicznego. Następnie przeprowadzono ankietę telefoniczną. Podjąłem próbę kontaktu z 324 osobami oraz rodzinami. W przypadku braku odpowiedzi postępowalem zgodnie z następującym schematem: w każdym przypadku telefon wykonywany był pięciokrotnie. Dwa razy w ciągu jednego dnia, następnie w odstępach tygodniowych pod numer telefonu podany do kontaktu podczas pobytu w Klinice. Pełną ankietę wraz z wyrażeniem zgody przeprowadziłem w 240 przypadkach. W czasie ankiet szczególną uwagę zwracałem na jakość życia, deficyty wymagające ewentualnej rehabilitacji oraz czas od zabiegu operacyjnego do zgonu chorego. Zebrane wyniki poddałem analizie statystycznej czasu przeżycia w dobrej jakości w zależności od histopatologii guza.

### 3.4 Metody

Zabiegi były wykonywane w Klinice Neurochirurgii 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy. W ośrodku tym do dyspozycji neurochirurgów jest neuronawigacja Brainlab od 2003 roku. Potencjały neurofizjologiczne monitorowane są przy pomocy systemów firmy Inomed od 2010 roku. Do innych narzędzi dostępnych w Klinice zaliczamy operacje z wybudzeniem oraz modyfikacje neuronawigacji, takie jak traktografię, czy też nakładanie badań naczyniowych. W trakcie przeprowadzonych zabiegów metody te były już używane rutynowo i każdy z neurochirurgów wykorzystywał każdy z dostępnych sposobów. Metody każdorazowo dobierane były w zależności od położenia guza oraz stanu klinicznego chorego. Zabieg każdorazowo wykonano drogą kraniotomii przy użyciu neuronawigacji.

Przed operacją chory przechodził badanie MRI głowy po podaniu gadobutrolu w dawce 1ml/kg masy ciała. Po zabiegu przekazywany zostawał na salę pooperacyjnego intensywnego nadzoru przy bloku operacyjnym celem łagodnego wybudzenia na okres 1 doby po zabiegu. W tym czasie chory był monitorowany oraz pod stałym nadzorem anestezjologa i pielęgniarek anestezjologicznych. Na sali obchodów wieczornych oraz porannych dokonuje również neurochirurg. W razie potrzeby dyżurny neurochirurg był stale w kontakcie z anestezjologiem przeprowadzającym wybudzenie. Po 24h od zabiegu wykonywane było kontrolne badanie TK lub MRI, a następnie poddawane ocenie przez neurochirurga. W przypadku nieprawidłowości (np. krwiak w łoży, wodogłowie) w trybie natychmiastowym wykonywany był zabieg. Gdy badania kontrolne oraz stan chorego nie budził niepokoju, pacjent przekazywany był na salę pooperacyjną w Klinice Neurochirurgii, gdzie 2 pielęgniarki sprawują opiekę nad maksymalnie 10 chorymi (również monitorowanymi). W przypadku deficytów neurologicznych w Klinice dostępnych było 3 rehabilitantów, neurologopeda oraz psycholog. Badania patomorfologiczne przeprowadzane były w Zakładzie Patomorfologii 10 Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy. Preparaty przed oceną wybarwiane były hematoksyliną i eozyną. Wynik przekazywany był wraz z wypisem pacjentowi lub rodzinie. W wypisie zawarta była informacja odnośnie dalszego postępowania - pacjenci kierowani byli do onkologa celem ustalenia leczenia uzupełniającego. Podczas ankiety telefonicznej z rodziną ustalano datę zgonu. Czas przeżycia liczony był od daty zabiegu do daty śmierci.

### **3.5 Analiza statystyczna**

W celu udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze i przetestowania postawionych hipotez wykonane zostały analizy statystyczne przy użyciu oprogramowania IBM SPSS Statistics w wersji 25. Za jego pomocą wykonano analizę podstawowych statystyk opisowych, testy Shapiro-Wilka, testy niezależności chi-kwadrat, testy Wilcocona, testy Kruskala-Wallisa oraz analizę przeżycia przy pomocy estymatora Kaplana-Meier. Za poziom istotności w niniejszym rozdziale przyjęto  $\alpha = 0,05$ .



## 4. WYNIKI

### 4.1 Statystyki opisowe wraz z testami normalności rozkładu

Na początku wyliczone zostały podstawowe statystyki opisowe wraz z testami normalności rozkładu dla wybranych pomiarów KPS, dni przeżycia oraz dni hospitalizacji. Wyniki przeprowadzonych testów były istotne statystycznie dla wszystkich zmiennych, co oznacza, że rozkłady testowanych zmiennych różniły się istotnie od rozkładu normalnego. Zbioreczo wyniki dla wszystkich badanych umieszczono w tabeli 8.

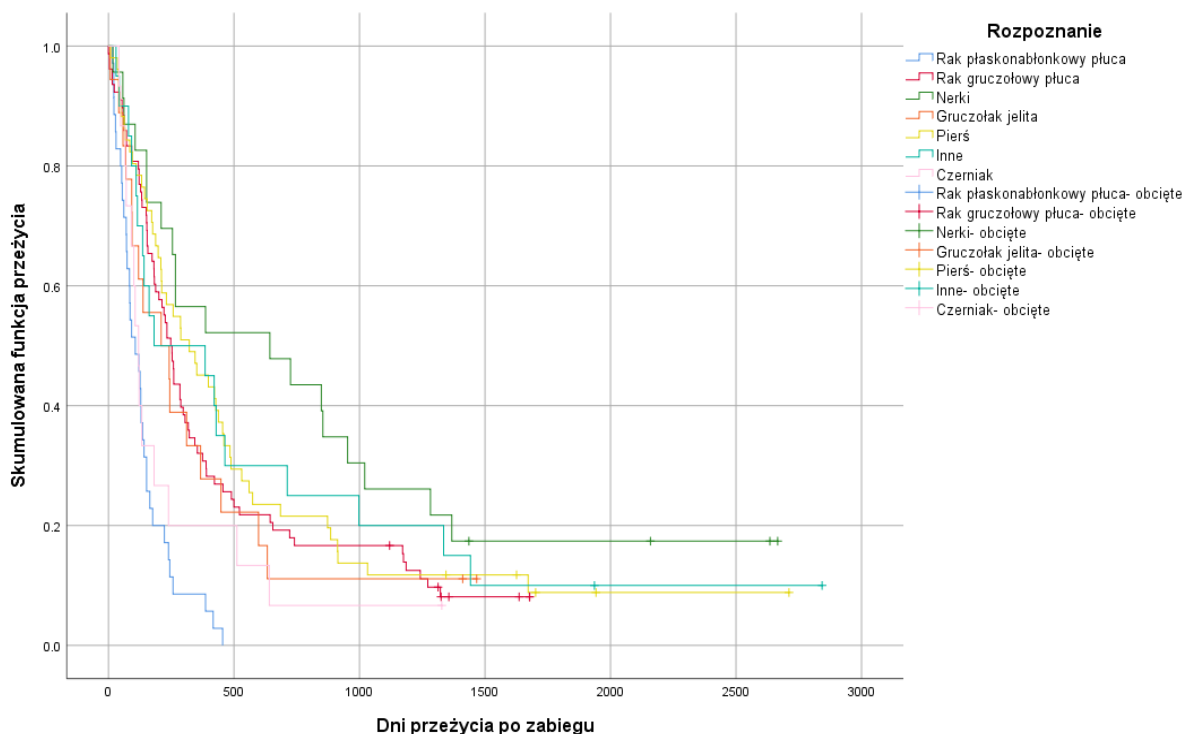
Tabela 8

*Podstawowe statystyki opisowe wraz z testami Shapiro-Wilka dla wszystkich badanych.*

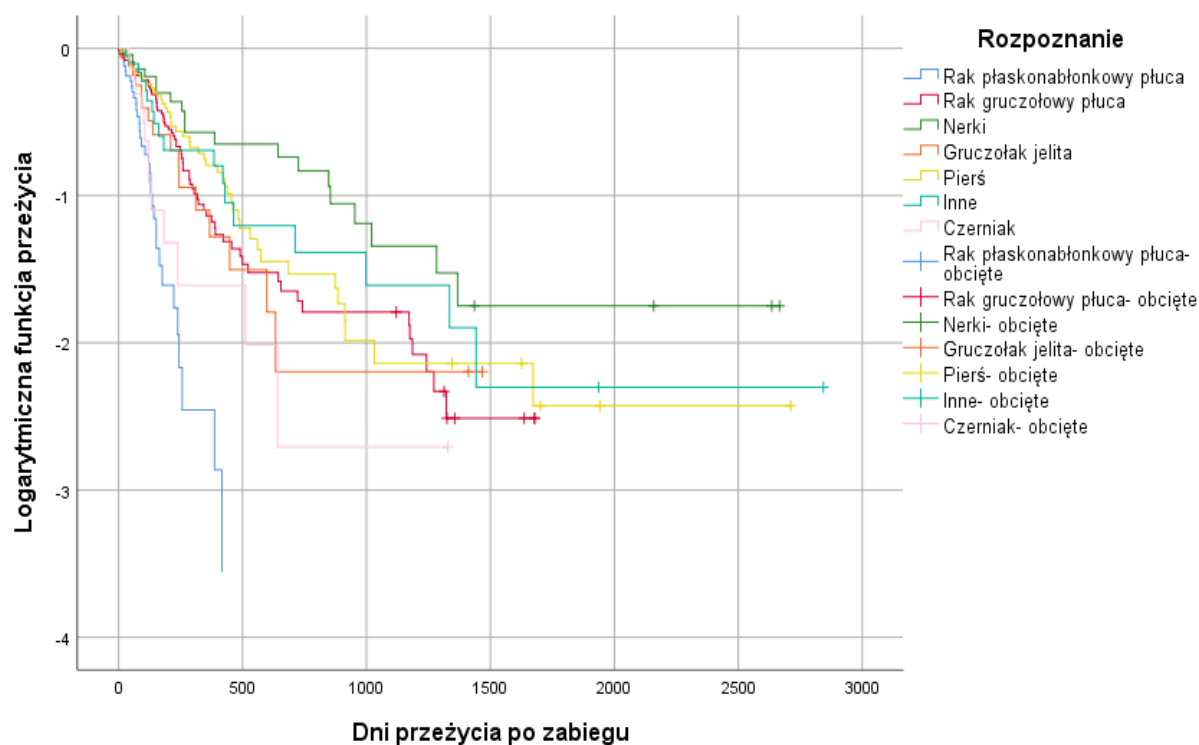
<i>Zmienna</i>	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>	<i>S-W</i>	<i>p</i>
KPS przy przyjęciu	86,0 0	90,0 0	12,9 0	- 1,18	1,69	40,00	100,00	0,85	<0,00 1
KPS 30 po zabiegu	86,1 7	100, 00	26,1 7	- 2,04	3,15	0,00	100,00	0,60	<0,00 1
Liczba dni z KPS < 40	61,4 0	31,0 0	94,4 5	5,34	41,4 7	0,00	980,00	0,53	<0,00 1
Liczba dni z KPS > 40	367, 17	156, 00	540, 84	2,24	5,33	- 430,00	2843,0 0	0,71	<0,00 1
Dni przeżycia po zabiegu	434, 85	217, 00	541, 20	2,14	4,76	0,00	2843,0 0	0,72	<0,00 1
Liczba dni hospitalizacji	10,2 0	8,00	7,24	4,67	28,3 4	4,00	69,00	0,54	<0,00 1

#### 4.1.1. Analiza przeżycia Kaplana-Meier

W pierwszym kroku wyliczona została analiza przeżycia za pomocą estymatora Kaplan-Meier z uwzględnieniem podziału na grupy histopatologiczne. Jako wydarzenie w analizie przeżycia potraktowano śmierć pacjentów. Wyniki testu logarytmicznego rangowania (*ang. log-rank*) Mantel-Cox był istotny statystycznie ( $\chi^2(6) = 44,01; p < 0,001$ ), co oznacza, że rozkłady dystrybucji długości przeżycia pomiędzy różnymi grupami HP są różne. Na rysunku 1 przedstawiono rozkłady krzywych dystrybucji długości przeżycia, a na rysunku 2 zlogarytmizowane krzywe.



Rysunek 1. Krzywe przeżycia w podziale na poszczególne grupy histopatologiczne.



Rysunek 2. Zlogarytmizowane krzywe przeżycia w podziale na poszczególne grupy histopatologiczne.

#### 4.1.2. Różnice w wartościach KPS przy przyjęciu i 30 dni po zabiegu z podziałem na grupy histopatologiczne (HP)

Następnie sprawdzone zostały różnice pomiędzy wartościami KPS przy przyjęciu i 30 dni po zabiegu z uwzględnieniem podziału na grupy histopatologiczne. W tym celu wykorzystany został nieparametryczny test znaków rangowych *Wilcocona*. Wyniki przeprowadzonych testów wskazały na jedną istotną statystycznie różnicę dla grupy raka gruczołowego płuca, a wielkość efektu była mała ( $0,1 < r < 0,3$ ). Wyniki KPS były istotnie wyższe po 30 dniach od zabiegu, niż przy przyjęciu. Różnice dla pozostałych grup były nieistotne statystycznie. Dokładne wyniki analiz zawarto w tabeli 9.

Tabela 9

Analiza różnic pomiędzy pomiarami KPS przy przyjęciu i po 30 dniach od zabiegu z uwzględnieniem podziału na grupy HP.

Grupa	KPS przy przyjęciu		KPS po 30 dniach		
	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Rak płaskonabłonkowy płuca ( <i>n</i> = 35)	80,00	100,00	0,73	0,467	0,09
Rak gruczołowy płuca ( <i>n</i> = 78)	90,00	100,00	2,68	<b>0,007</b>	0,22
Nerki ( <i>n</i> = 23)	90,00	100,00	0,56	0,579	0,08
Gruczolakorak jelita ( <i>n</i> = 18)	90,00	100,00	0,49	0,633	0,08
Piersć ( <i>n</i> = 51)	90,00	100,00	0,88	0,379	0,09
Czerniak ( <i>n</i> = 15)	85,00	100,00	1,54	0,123	0,28
Inne ( <i>n</i> = 20)	90,00	100,00	0,92	0,361	0,16

#### 4.1.3. Różnice pomiędzy grupami HP w liczbie dni z wartością KPS poniżej 40 i długości przeżycia z KPS powyżej 40.

W kolejnym kroku sprawdzone zostały różnice pomiędzy grupami HP w liczbie dni, w których wartość KPS wynosiła poniżej oraz powyżej 40. Przeprowadzone zostały testy Kruskala-Wallisa, których rezultaty wskazały na istotne statystycznie różnice dla obu zmiennych zależnych. W przypadku analizy dla KPS poniżej 40 wielkość efektu *epsilon-kwadrat* wyniosła 0,08, a w przypadku KPS powyżej 40 wielkość efektu wyniosła 0,10.

Oznacza to, że różnice pomiędzy grupami HP odpowiadają za około 8% i 10% wariacji zmiennych zależnych. Analiza testami *post-hoc* dla KPS < 40 wskazała, że grupa HP ‘inne’ istotnie dłużej utrzymywała wynik KPS < 40, niż grupa z czerniakiem. Natomiast grupa z czerniakiem istotnie krócej utrzymywała taki wynik pomiaru KPS, niż grupa z rozpoznaniem raka piersi. Pozostałe różnice międzygrupowe nie były istotne statystycznie.

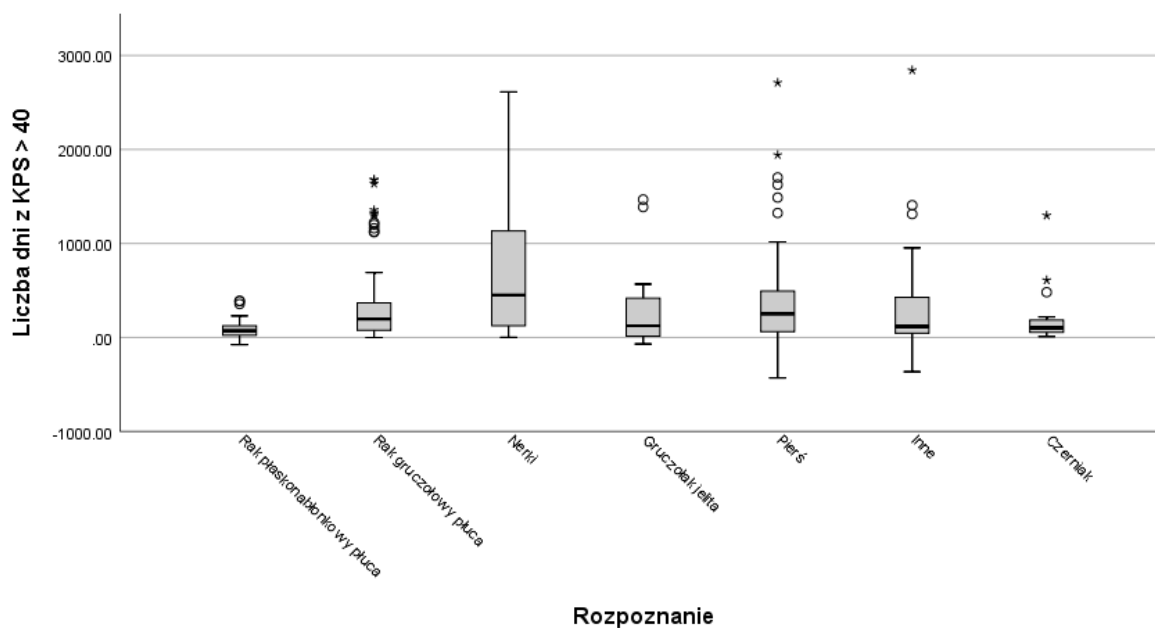
Porównanie parami *post-hoc* dla KPS > 40 wykazały, że grupa z rakiem płaskonabłonkowym płuc istotnie krócej posiadała wynik KPS > 40, niż grupa z rozpoznaniem raka nerek, piersi oraz rakiem gruczołowym płuc. Pozostałe różnice nie były istotne statystycznie.

Tabela 10

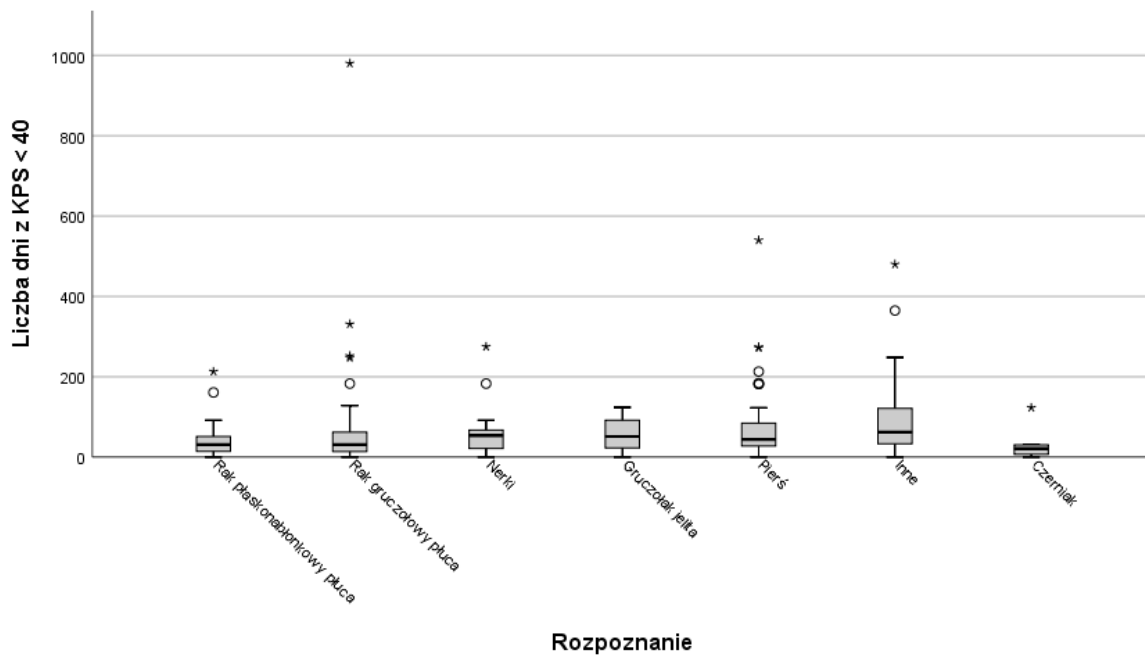
Analiza różnic dla wartości KPS poniżej 40 pomiędzy grupami HP.

Zmienne	Grupy HP							H	p	ε <sup>2</sup>
	RPP	RGP	NER	GJ	PIE	CZE	INNE			
KPS < 40	103,3	111,	128,0	137,0	136,4	72,00 <sup>ab</sup>	154,	19,56	0,003	0,08
KPS > 40	76,33 <sup>a</sup>	127,	155,8	110,6	132,6	104,70	113,	24,04	0,001	0,10

<sup>abc</sup>porównania parami *post-hoc* z poprawką Bonferroniego



Rysunek 3. Wykresy skrzynkowe dla liczby dni z wynikiem KPS powyżej 40 w podziale na grupy HP. Wykres pokazuje zależność pomiędzy czasem przeżycia mierzonym w dniach z KPS powyżej 40 w zależności od histopatologii. Środkowy ciemniejszy pasek na skrzyni wskazuje medianę, duży prostokąt pokazuje 25-75 centyl, a „wąsy” wskazują wartość najwyższego i najniższego wyniku. Pojedyncze wartości odstające zaznaczono punktowo.



Rysunek 4. Wykresy skrzynkowe dla liczby dni z wynikiem KPS poniżej 40 w podziale na grupy HP. Wykres pokazuje zależność pomiędzy czasem przeżycia mierzonym w dniach z KPS poniżej 40 w zależności od histopatologii. Środkowy ciemniejszy pasek na skrzyni wskazuje medianę, duży prostokąt pokazuje 25-75 centyl, a „wąsy” wskazują wartość najwyższego i najniższego wyniku. Pojedyncze wartości odstające zaznaczono punktowo.

#### 4.1.4. Zależność pomiędzy grupami HP a długością przeżycia i koniecznością rehabilitacji.

Następnie przeprowadzono serię testów niezależności *chi-kwadrat* Pearsona dla zależności pomiędzy grupami histopatologicznymi, a przeżyciem podzielonym na dwie grupy (<90 i >90 dni) oraz na trzy grupy (<10, <90, >90 dni) i koniecznością rehabilitacji. Rezultaty analiz wskazały na dwie istotne zależności pomiędzy przeżyciem 2. grupy oraz przeżyciem 3. grupy. Obie wielkości efektów były małe ( $0,1 < V < 0,3$ ). Analiza *post-hoc* dla przeżycia 2 grupy, wskazała na istotną zależność tylko w przypadku grupy z rakiem płaskonabłonkowym płuca. Pacjenci z tym rozpoznaniem częściej, niż należałoby oczekiwać, przeżywali mniej niż 90 dni. W przypadku podziału przeżycia na 3 grupy zaobserwowano identyczną zależność dla

tej samej grupy pacjentów, tylko dla kategorii <90 oraz >90 dni. Dokładne wyniki testów zawarto w tabeli 11 oraz liczebności w tabelach 12, 13, 14.

Tabela 11

Współczynniki testów chi-kwadrat Pearsona dla związków pomiędzy grupami HP a długością przeżycia podzieloną na 2 i 3 grupy oraz koniecznością rehabilitacji.

<i>Zmienne</i>	$\chi^2$	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>V Cramera</i>
Przeżycie 2 grupy	15,62	6	<b>0,018</b>	0,25
Przeżycie 3 grupy	23,06	12	<b>0,027</b>	0,22
Rehabilitacja	4,92	6	0,555	0,14



Tabela 12

Tabela krzyżowa dla zależności pomiędzy grupami HP a przeżyciem podzielonym na dwie grupy.

Grupy HP		Przeżycie	
		< 90 dni	>90 dni
Rak płaskonabłonkowy płuca	Liczebność	<b>16</b>	<b>19</b>
	Liczebność oczekiwana	<b>7,6</b>	<b>27,4</b>
Rak gruczołowy płuca	Liczebność	13	65
	Liczebność oczekiwana	16,9	61,1
Nerki	Liczebność	3	20
	Liczebność oczekiwana	5,0	18,0
Rak gruczołowy jelita	Liczebność	4	14
	Liczebność oczekiwana	3,9	14,1
Pierś	Liczebność	9	42
	Liczebność oczekiwana	11,1	40,0
Czerniak	Liczebność	4	11
	Liczebność oczekiwana	3,3	11,8
Inne	Liczebność	3	17
	Liczebność oczekiwana	4,3	15,7

Tabela 13

Tabela krzyżowa dla zależności pomiędzy grupami HP a przeżyciem podzielonym na trzy grupy.

		Przeżycie		
		<10 dni	<90 dni	>9 Od ni
Rak płaskonabłonkowy płuca	Liczebność	0	<b>16</b>	<b>19</b>
	Liczebność oczekiwana	0,7	<b>6,9</b>	<b>27,4</b>
Rak gruczołowy płuca	Liczebność	3	10	65
	Liczebność oczekiwana	1,6	15,3	61,1
Nerki	Liczebność	0	3	20
	Liczebność oczekiwana	0,5	4,5	18,0
Rak gruczołowy jelita	Liczebność	1	3	14
	Liczebność oczekiwana	0,4	3,5	14,1
Pierś	Liczebność	1	8	42
	Liczebność oczekiwana	1,1	10,0	40
Czerniak	Liczebność	0	4	11
	Liczebność oczekiwana	0,3	2,9	11,8
Inne	Liczebność	0	3	17
	Liczebność oczekiwana	0,4	3,9	15,7

Tabela 14

*Tabela krzyżowa dla zależności pomiędzy grupami HP a koniecznością rehabilitacji.*

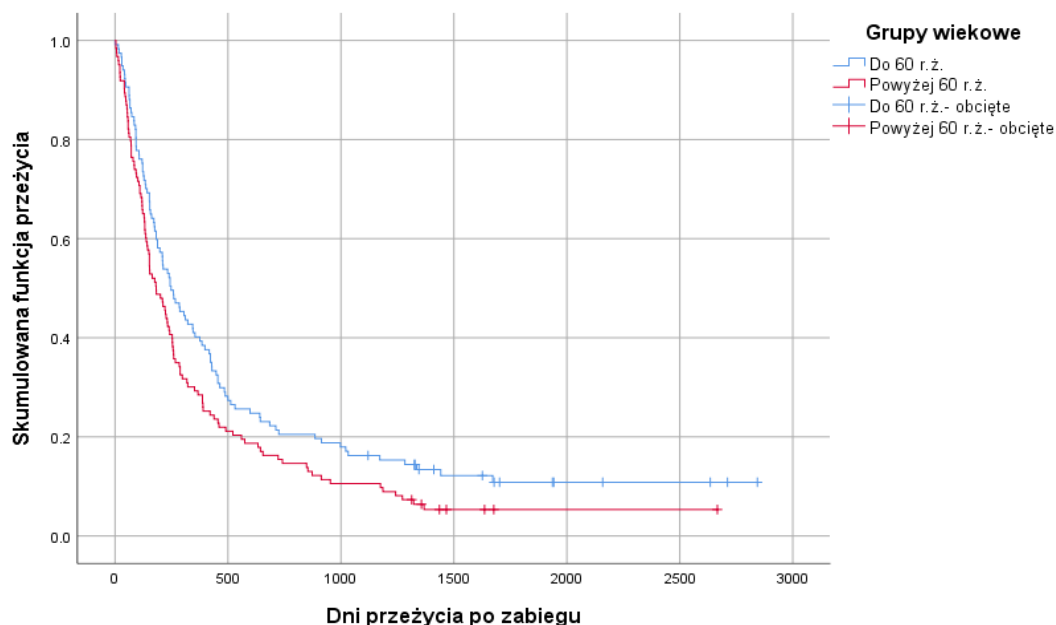
Grupy HP		Konieczność rehabilitacji	
		Nie	Tak
Rak płaskonabłonkowy płuca	Liczebność	16	19
	Liczebność oczekiwana	7,6	27,4
Rak gruczołowy płuca	Liczebność	13	65
	Liczebność oczekiwana	16,9	61,1
Nerki	Liczebność	3	20
	Liczebność oczekiwana	5,0	18,0
Gruczolakorak jelita	Liczebność	4	14
	Liczebność oczekiwana	3,9	14,1
Piersć	Liczebność	9	42
	Liczebność oczekiwana	11,1	40,0
Czerniak	Liczebność	4	11
	Liczebność oczekiwana	3,3	11,8
Inne	Liczebność	3	17
	Liczebność oczekiwana	4,3	15,7

## 4.2. Ocena wpływu wybranych czynników na długość życia chorych na guz przerzutowy do mózgu leczony operacyjnie. Badaniu poddano następujące czynniki kliniczne: wiek chorych oraz jakość życia pacjenta przed kwalifikacją do leczenia operacyjnego.

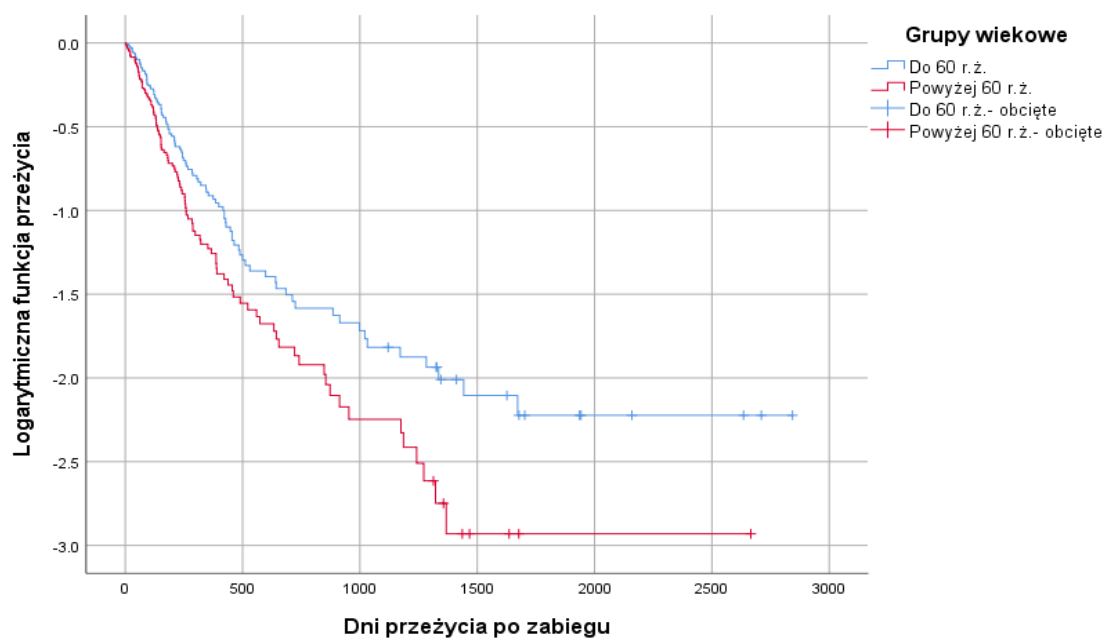
### Analizy eksploracyjne

W celach eksploracyjnych przeprowadzone zostały jeszcze dwie analizy przeżycia przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera, w których uwzględniono podział na badanych poniżej i powyżej 60. roku życia oraz na badanych z wartością KPS 100, 90 oraz poniżej 90. Wyniki testu logarytmicznego rangowania (*ang. log-rank*) Mantel-Cox dla grup wiekowych był istotny statystycznie ( $\chi^2(1) = 4,63; p = 0,032$ )-oznacza to, że rozkłady dystrybucji długości przeżycia pomiędzy badanymi poniżej i powyżej 60 roku życia były różne. Na rysunku 5. zawarto rozkłady skumulowanych funkcji przeżycia w zależności od dni przeżycia po zabiegu dla grup wiekowych, a na rysunku 6. przedstawione zostały zlogarytmizowane funkcje.

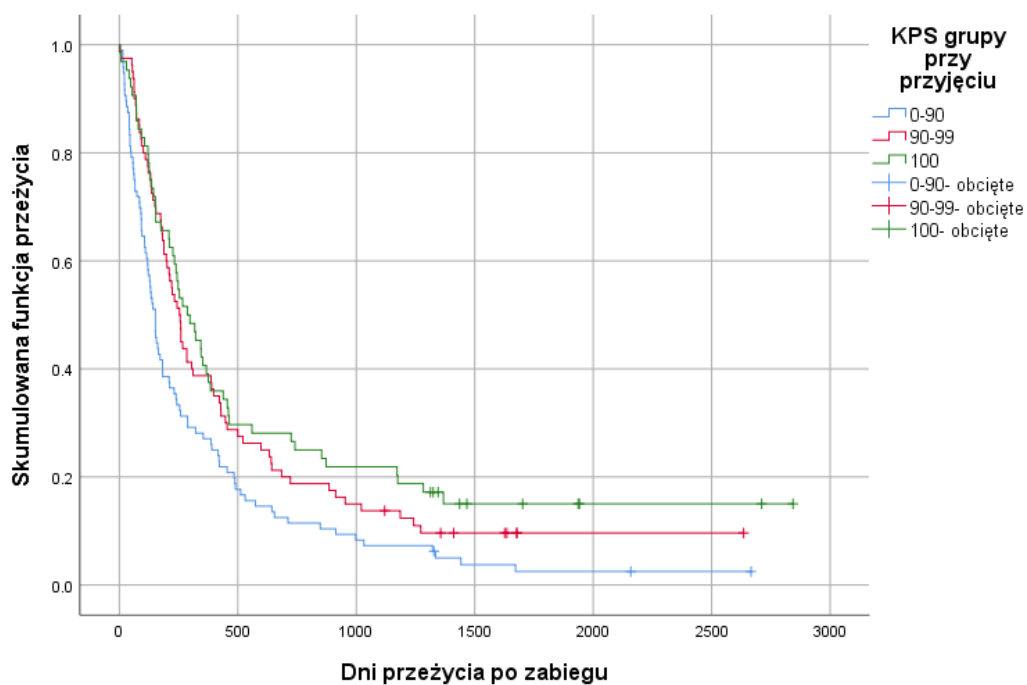
Również wynik testu logarytmicznego rangowania Mantel-Cox dla grup KPS był istotny statystycznie ( $\chi^2(2) = 12,29; p = 0,002$ )- oznacza to, że występowały istotne różnice pomiędzy funkcjami przeżycia w zależności od grupy KPS. Na rysunku 7. przedstawiono skumulowane funkcje przeżycia, a na rysunku 8. ich zlogarytmizowane odpowiedniki.



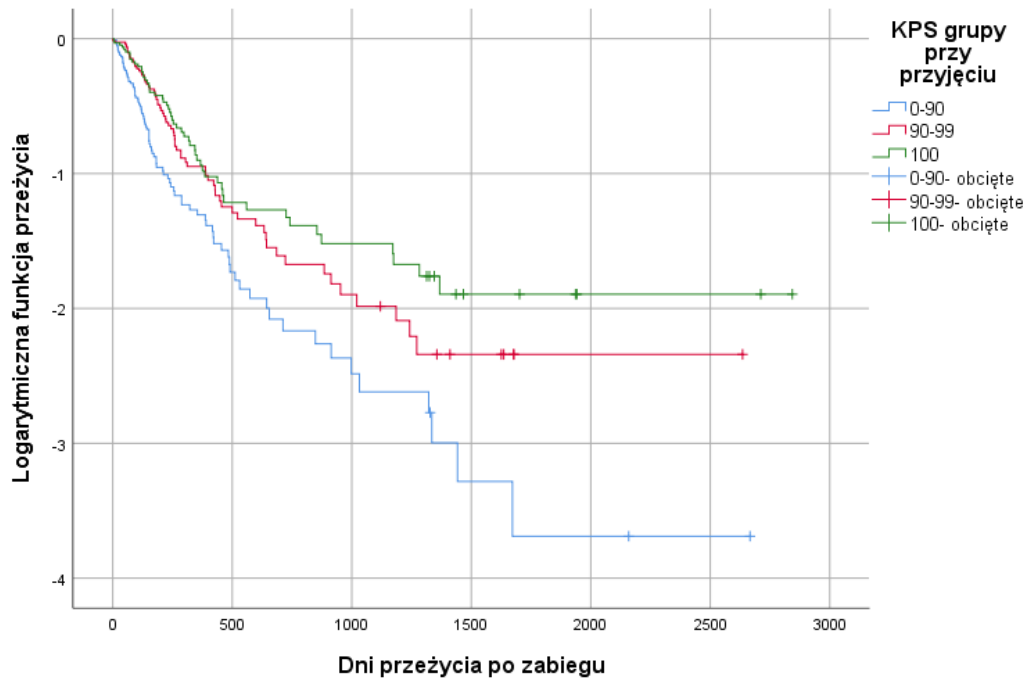
Rysunek 5. Skumulowane krzywe przeżycia w podziale na grupy wiekowe.



Rysunek 6. Zlogarytmizowane krzywe przeżycia w podziale na grupy wiekowe.



Rysunek 7. Skumulowane krzywe przeżycia w podziale na grupy KPS.



Rysunek 8. Zlogarytmizowane krzywe przeżycia w podziale na grupy KPS.

## 5. DYSKUSJA

### 5.1 Obecne strategie leczenia pacjentów z guzami przerzutowymi do mózgu.

W praktyce lekarskiej każdy neurochirurg stawiany jest przed wyborem strategii leczenia pacjentów, u których podejrzewa przerzuty do mózgu. Z uwagi na wzrastającą częstość występowania oraz pojawienie się relatywnie nowych metod leczenia (m.in. stereotaktycznej radiochirurgii), podjęto próbę usystematyzowania kwalifikacji do leczenia. Zasady postępowania opracowane na konferencji naukowej zatytułowanej „Leczenie Przerzutów do Mózgu. Konsensus Neurochirurgiczno-Onkologiczny” zostały opublikowane w czasopiśmie „Nowotwory” w 2018 roku (przed dokonanymi przeze mnie badaniami). Z powyższej pracy wynika, iż chorzy powinni być kwalifikowani do zabiegu resekcji guza jedynie w przypadku guzów objawowych, których lokalizacja pozwala na bezpieczne usunięcie guza oraz w przypadkach, gdy brak jest jakiegokolwiek rozpoznania nowotworowego u chorego, a zmiana radiologicznie sugeruje guz przerzutowy. Zmiany poddane resekcji są automatycznie oceniane histologicznie przez patologów. Może jednak zdarzyć się, że charakter zmiany w mózgu jest wątpliwy. W wyżej wymienionej pracy autorzy sugerują, iż guzy należy uznać za niepewne histologicznie w przypadku remisji choroby obwodowej powyżej 5 lat lub gdy guz obwodowy posiada mały potencjał przerzutowy do mózgu. Tutaj również rola neurochirurga wydaje się być nieoceniona, z uwagi na sugestię autorów wykonania biopsji stereotaktycznej. Autorzy zwracają zarazem uwagę, iż materiał histopatologiczny jest możliwy do pobrania z dowolnego miejsca w mózgu przy użyciu biopsji stereotaktycznej. Przed procedurą należy wykonać badania, które wykluczą występowanie innych guzów o wysokiej tendencji do tworzenia przerzutów do mózgu. Autorzy zalecają wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej oraz jamy brzusznej, a u kobiet również USG piersi. Przypadki inne, niż wyżej wymienione, kwalifikowane są do stereoradiochirurgii. Obostrzeniem dla tego typu postępowania jest rozmiar guza. Guzy powyżej 3 cm średnicy powinny być kwalifikowane do stereotaktycznej radioterapii. Obecnie odchodzi się od radioterapii całego mózgowia z uwagi na pogorszenie funkcji poznawczych po naświetlaniach, a co za tym idzie, pogorszenie jakości życia. Do radioterapii całego mózgowia kwalifikowani są pacjenci z mnogimi przerzutami do mózgu (>10) oraz w przebiegu raka drobnokomórkowego płuca. Należy również zwrócić uwagę na łączenie metod chirurgii oraz radiochirurgii. Naciekający wzdłuż naczyń charakter przerzutów do mózgu

(przekraczający torebkę guza) skłania do naświetlania łoży po usuniętym guzie. Połączenie terapii wydaje się również wskazane, gdy pacjent posiada kilka przerzutów, z których tylko pojedynczy jest objawowy. Według wytycznych, wskazane jest wtedy usunięcie guza oraz radiochirurgia pozostałych (bezobjawowych) ognisk<sup>[64]</sup>.

## **5.2 Ocena długości życia pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.**

Diagnoza przerzutu guza do mózgu wiąże się z krótkim czasem przeżycia i obniżeniem jego jakości, a także ograniczeniem funkcjonalności społecznej. W tym stadium choroba nowotworowa uważana jest za rozsianą. Z uwagi na postęp w dziedzinie onkologii (terapię celowane, immunoterapie, radioterapie oraz resekcje chirurgiczne) długość przeżycia pacjentów z chorobą stale wzrasta. Wobec powyższego, wzrasta również ilość chorych z przerzutami do mózgu<sup>[70]</sup>. Z uwagi na dostępność metod leczenia, podejście do chorego z guzem przerzutowym do mózgu powinno być zindywidualizowane oraz multidyscyplinarne. Umożliwiają to utworzone konsylia onkologiczne, gdzie pacjenci kwalifikowani są przez onkologów, radioterapeutów oraz chirurgów do zoptymalizowanego leczenia. Leczenie chirurgiczne wciąż stosowane jest jako jedna z podstawowych metod, w szczególności u chorych objawowych, u pacjentów, u których brak jest rozpoznania histopatologicznego oraz tych, których ognisko jest większe niż 3 cm średnicy<sup>[71,72,73]</sup>.

W mojej pracy pacjenci poddani byli obserwacji 36-miesięcznej. Mediana przeżycia wynosiła 217 dni dla wszystkich typów histopatologicznych. Wyniki wahały się od 0 (zgon okołoperacyjny) do 2843 dni. Średnia przeżycia wszystkich chorych wynosiła 435 dni (14,49 miesiąca) z medianą 217 dni (7,2 miesiąca). Przeżycie jest dłuższe w porównaniu do pracy Picarelliego i wsp. w porównywalnie dużej grupie chorych (200 osób w latach 2010-2016), uzyskali oni bowiem medianę przeżycia 5 miesięcy. Zwrócić jednak należy uwagę na to, że w grupie Picarelliego znalazło się dużo pacjentów z KPS < 60, co- jak wykazała jego praca (jeśli nie ulegnie poprawie po leczeniu operacyjnym)- jest czynnikiem prognostycznie złym<sup>[74]</sup>.

Dla poszczególnych histopatologii zaobserwowałem istotne różnice. Krzywe Kaplana-Meiera pokazują przeżywalność chorych z poszczególnymi rozpoznaniem histopatologicznymi. Średnie przeżycia pomiędzy różnymi histopatologiami wahały się od 134 dni (dla raka płaskonabłonkowego płuca) do 883 dni (dla raka nerki). Mediana dla raka płaskonabłonkowego płuca wynosiła 107 dni, dla raka nerki 643 dni. Chorzy z rakiem



gruczołowym płuca żyli średnio 437 dni (Me 248), z rakiem piersi 584 dni (Me322), gruczolakorakiem jelita 367 dni (Me 210), czerniakiem zaś 253(Me 120).

Dotychczasowe publikacje na temat najczęstszego wśród kobiet nowotworu (raka piersi) podawały, iż średnia przeżywalność w przypadku przerzutów do mózgu waha się w zakresie od 2 do 16 miesięcy. Uzyskane przeze mnie wyniki korelują z poprzednimi badaniami, choć mieszczą się w górnej części zakresu (średnia ok 19,4 miesiąca Me10,73)<sup>[75]</sup>. Średnie roczne przeżycie znacznie przewyższa doniesienia sprzed 15 lat. Shaffrey raportował przeżywalność powyżej roku chorych na poziomie 20%. W mojej grupie badanej wynosi ono 45,1%. Może być to związane z prężnym rozwojem terapii celowanych, które rozwinęły się po okresie, w którym prowadzone były badania Shaffreya oraz Engela. Terapie są skuteczne szczególnie u pacjentek z dodatnią manifestacją HER2, które częściej przerzutują do mózgu. Jest więc prawdopodobne, iż z uwagi na to chore przeżywały dłużej. Niestety nie były prowadzone badania molekularne w naszej grupie badanych.

Mehta MP opublikował w 2003 roku artykuł, na podstawie którego wynika, iż mediana chorych z rakiem niedrobnokomórkowym płuca przerzutującym do mózgu wynosi od 4 do 6 miesięcy<sup>[76]</sup>. Analizując moje wyniki widać, że dane te korespondują ze sobą. Jest jednak spore rozgraniczenie pomiędzy chorymi z guzami o histopatologii płaskonabłonkowej do guzów gruczołowych. Wśród chorych z guzem płaskonabłonkowym mediana wyniosła około 3,5 miesiąca, zaś z guzem gruczołowym 8,3 miesiąca. Po przeszukaniu bazy PubMed Praia Cochrane z lat 2000-2015 na temat guzów przerzutowych płuc (niedrobnokomórkowych) do mózgu prowadzonych było 21 badań<sup>[77]</sup>. Powyższe badania skupiają się na porównaniu terapii addytywnych do leczenia operacyjnego. Głównymi wnioskami płynącymi z nich jest to, że całkowite przeżycie było większe wśród chorych poddanych WBRT, niż chemioterapii. Bardzo duże nadzieje wiązane są z terapiami celowanymi, które –wchodząc- osiągają podobne rezultaty, co WBRT przy mniejszej szkodliwości w jakości życia. W populacji chińskiej udało się uzyskać medianę przeżycia 18,9 miesiąca przy zastosowaniu terapii erlotinibem<sup>[78]</sup>. W zastosowaniu terapii celowanych bardzo duże znaczenie mają konfiguracje molekularne nowotworów. Ostatnie doniesienia sugerują duży wpływ receptora HER2 EGFR oraz ALK<sup>[79]</sup>. W mojej grupie badawczej nie oceniałem wpływu tych czynników w rokowaniu. W opracowaniu Offina brak jest danych odnośnie przeżyć chorych z przerzutami do mózgu. Poddał on jedynie charakterystyce grupy molekularne nowotworów pod kątem przeżywalności oraz tendencji do dawania przerzutów do mózgu. Badania te wymagają pogłębienia, celem precyzyjnego określenia rokowania.

Pacjenci z przerzutami czerniaka badani w mojej grupie przeżywali średnio 253 dni (8miesiący) z medianą Me 120 dni(4miesiące). Sperduto P i wsp. opublikowali swoje wyniki leczenia przerzutów czerniaka do mózgu, kładąc duży nacisk na mutację BRAF. W dużej grupie badawczej, gdzie nie było badanej mutacji osiągnęli wynik średniego przeżycia na poziomie 8 miesięcy (korespondujący z moim). Pacjenci z tym wynikiem byli zbierani przez Sperduto w latach 2006-2009. Od 2010 roku wprowadził on rutynowe testy BRAF, co skutkowało podniesieniem średniej przeżywalności do 11 miesięcy. W swoich badaniach dowiódł również, iż pacjenci z dodatnią mutacją BRAF żyli dłużej, niż pacjenci bez mutacji. Wyniki te zachęcają do wprowadzenia rutynowych badań BRAF wśród chorych, którzy mają usuwane przerzuty czerniaka do mózgu.

W historycznych doniesieniach rokowanie pacjentów z przerzutami do mózgu z jelita grubego było bardzo złe. Badania z 1999 roku przeprowadzone na grupie 1292 osób z guzem przerzutowym do mózgu o histopatologii gruczolakoraka jelita grubego szacowały medianę przeżywalności na poziomie 3,4 miesiąca z przeżyciem rocznym na poziomie 36%<sup>[80]</sup>. W mojej populacji badanej mediana przeżycia była znacznie dłuższa i wyniosła 7 miesięcy (ze średnią na poziomie 12 miesięcy). Warto jednak zwrócić uwagę, że przeżycia roczne nie zwiększyły się. W mojej grupie badanej powyżej roku przeżyło 33,33% osób. Może być to spowodowane dużą niszą w prowadzeniu badań nad pacjentami z rakiem jelita grubego przerzutującymi do mózgu. Opracowanie dużych badań prospektywnych jest bardzo trudnym zadaniem, z uwagi na relatywnie małą reprezentację chorych z przerzutami do mózgu z jelita grubego (obecnie szacuje się, że tylko około 4% osób dotkniętych gruczolakorakiem jelita grubego rozwinięto przerzut do mózgu). Opracowanie schematów leczenia addytywnego do chirurgii jest więc zadaniem niezwykle trudnym.

Rak nerki jest guzem tworzącym w przerzutach do mózgu charakterystyczną kolagenową torebkę stanowiącą granicę, poza którą komórki nowotworowe praktycznie nie naciekają mózgu. Ułatwia to zdecydowanie warunki operacyjne. Wydawać mogłoby się, że miejscowy nawrót choroby jest więc rzadkością, a po usunięciu guza pacjenci mogliby cieszyć się wieloletnim okresem bez wznowy. Tak też sugerują wyniki przeżywalności, które uzyskałem. Średnia przeżycia chorych z rakiem nerki wyniosła 882 dni (29,4 miesiąca), mediana zaś 643 dni(21,4 miesiąca). Są to wyniki odbiegające od dotychczasowych doniesień. W retrospektywnym badaniu wielośrodkowym, do którego włączono aż 711 chorych z przerzutem do mózgu raka nerki, uzyskano medianę rzędu 12 miesięcy<sup>[81]</sup>. Różnica wynika prawdopodobnie z grupy badanej. Sperduto kwalifikował do

swojego badania pacjentów, wśród których aż 16 % posiadało więcej niż 3 ogniska przerzutowe w mózgu oraz około 85% posiadających inne ogniska przerzutowe poza ośrodkowym układem nerwowym. Pacjenci, których choroba na obwodzie nie jest dobrze kontrolowana są dyskwalifikowani z leczenia operacyjnego w naszej Klinice.

### **5.3 Ocena jakości życia pacjentów z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego po leczeniu operacyjnym.**

Zabiegi operacyjne guzów przerzutowych są bardzo ważnym punktem leczenia objawowego. Usunięcie guza powoduje zmniejszenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego poprzez usunięcie masy guza oraz zmniejszenie obrzęku. Dotychczasowe doniesienia sugerowały wybór metody operacyjnej w przypadku wysokich wartości KPS<sup>[45,82]</sup>. Chorzy w naszym badaniu kwalifikowani byli do zabiegu jedynie przy KPS wyjściowym powyżej 60. We wszystkich typach histologicznych uzyskaliśmy wzrost KPS 30 dni po zabiegu operacyjnym. Analiza statystyczna różnic KPS przy przyjęciu oraz KPS 30 dni po zabiegu operacyjnym uwidoczniła jest w Tabeli 3. Widać tam, że we wszystkich typach nowotworów mediana KPS po 30 dniach od zabiegu wynosiła 100. Mediana przy przyjęciu wahała się od 80 przy raku płaskonabłonkowym płuca do 90 w raku gruczołowym, raku nerki, gruczolaku jelita grubego czy raku piersi. Siłę tendencji pokazuje współczynnik r. Najwyraźniejsza tendencja wykazana jest w czerniaku (wynosiła ona 0,28). Uznaje się, że wskaźnik ten w zakresie od 0,1 do 0,3 jest mały. Należy jednak mieć na uwadze charakterystykę KPS, gdzie awans o 10 lub 20 (jak w większości przypadków naszej grupy) oznacza znaczną poprawę komfortu życia oraz samoobsługi. Uzyskany zatem wzrost wartości jest istotny dla chorych. Niestety, tylko w raku gruczołowym płuca uzyskałem znamienność statystyczną poprawy. Stało się tak z uwagi na dużą reprezentację w naszej grupie badanej tych chorych - 78 przypadków. W statystykach dla ogółu nowotworów przerzutowych uzyskano znamienność statystyczną, ukazującą wzrost mediany KPS przy przyjęciu (90) do KPS 30 dni po zabiegu (100)- Tabela 1. Porównywalny wzrost KPS po zabiegu uzyskał Schödel P, et al. W swojej pracy z 2013 roku. Osiągnął ponadto korelację ze skalą MRC-NPS, podobnie jak KPS oceniającą funkcjonalność chorych nowotworowych. Zarówno moja praca, jak i praca Schödel'a przeczy danym przedstawionym w artykule wydanym przez Mintza. Mintz i wsp. postulowali, iż interwencja chirurgiczna nie przynosi pacjentowi żadnej korzyści w porównaniu z napromieniowaniem całego mózgowia (WBRT). Wziąć należy jednak pod uwagę, że aż około

45% pacjentów posiadało niekontrolowaną chorobę nowotworową na obwodzie oraz około 40% pacjentów było sklasyfikowanych w KPS poniżej 50 punktów<sup>[47]</sup>.

Z uwagi na dotychczasowe doniesienia odnośnie silnej korelacji między jakością życia a jego długością u pacjentów kwalifikowanych do usunięcia guza przerzutowego, pochyliłem się nad długością życia w dobrej jakości. Oceeniłem retrospektywnie ilość dni w jakości życia pozwalającej na samoobsługę. Za punkt odcięcia uznałem 40 w skali KPS. Średnia liczba dni przeżycia bez rozróżniania na histopatologię z KPS powyżej 40 wynosiła 367 z medianą 156 dni. Liczba dni, w trakcie której pacjenci byli całkowicie zależni od osób trzecich, wynosiła średnio 61 dni z medianą 31 dni. W Tabeli 2 zaprezentowano statystykę wszystkich histopatologii.

Jednym z celów pośrednich pracy było wykrycie zależności pomiędzy histopatologią guza a długością życia w samoobsłudze. W przeprowadzonych testach uzyskano istotność statystyczną w różnicy pomiędzy rakiem piersi oraz czerniakiem w długości życia poniżej jakości KPS 40. Istotność ta dowodzi, iż chorzy z rakiem piersi żyli dłużej w gorszej jakości życia, niż pacjenci z czerniakiem. Wartość zasięgu jest w tym przypadku prawie dwukrotnie większa w przypadku raka piersi. Należy również dodać, iż w mojej grupie badanej pacjenci z rakiem jelita grubego żyli długo bez możliwości samoobsługi. Nie udało się jednak uzyskać istotności statystycznej w porównaniu z innymi histopatologiami. Istotność statystyczną udało się również uzyskać pomiędzy czerniakiem a „innymi” histopatologiami. Z uwagi na różnorodność grupy, nie brałem tego wyniku pod uwagę w analizie końcowej.

Przeprowadzono również porównanie długości życia powyżej KPS 40 w zależności od histopatologii. Przeprowadzone testy uwidoczniły znacznie krótszy czas życia pacjentów z rakiem płaskonabłkowym płuc w stosunku do chorych z rakiem nerki, piersi oraz rakiem gruczołowym płuc. Ta zależność statystyczna jest bardzo istotna klinicznie. Dotychczasowe kryteria prognostyczne opierały się o wiek, skalę KPS oraz kontrolę choroby obwodowo. Wydaje się to jednak w niektórych przypadkach niemiarodajne. Niekiedy umiejscowienie guza mózgu powoduje znaczny spadek KPS. Po usunięciu możliwy jest powrót do sprawności oraz dalsza dobra kontrola choroby. Picarelli w swojej pracy badał wpływ różnych czynników na zgon do 3 miesięcy oraz zgon do 12 miesięcy chorych z przerzutem do mózgu. Jedynymi czynnikami istotnymi okazały się KPS po zabiegu operacyjnym oraz włączenie radioterapii. Wynik ten potwierdza wcześniejsze obserwacje, które dowodziły, iż KPS jest najważniejszym niezależnym czynnikiem rokowniczym<sup>[80,83]</sup>. Doniesienie

Picarelliego dowiodło jednak, iż należy w decyzjach terapeutycznych brać pod uwagę możliwość poprawy KPS po zabiegu. Odnosząc to do moich wyników, widać analogię. Ponadto z moich wyników wynika, iż grupy histopatologiczne, które szczególnie warto operować to rak nerki, rak piersi oraz rak gruczołowy płuc.

#### **5.4 Ocena ryzyka wczesnego zgonu (przeżycie poniżej 90 dni) w zależności od histopatologii.**

Dyskwalifikacja pacjenta z zabiegu operacyjnego często jest decyzją bardzo trudną, zarówno dla neurochirurga, jak i pacjenta oraz jego rodziny. Obecny trend w kwalifikacji do leczenia onkologicznego zakłada, iż pacjent po otrzymaniu leczenia będzie rokował na przeżycie przynajmniej 6 miesięcy. Bardzo ważnym zatem jest ocena czynników ryzyka przeżycia poniżej 90 dni. Przy ścisłej ocenie tych czynników można będzie zaoszczędzić pacjentom paliatywnym narażenia na zabieg operacyjny. Na początku wieku za prognostyczne czynniki uważano: kontrolowanie choroby na obwodzie, wiek poniżej 60r.ż, płeć (żeńską miała być związana z dłuższą przeżywalnością), rozpoznanie histopatologiczne (szczególnie dobre rokowanie miało być związane z rakiem piersi), ilość przerzutów w mózgu poniżej 2, KPS >70, występowanie objawów neurologicznych przez ponad 4 tygodnie od diagnozy, doszczętność usunięcia ogniska pierwotnego (szczególnie w guzach płuca), addytywna chemioterapia po leczeniu chirurgicznym, okres pomiędzy usunięciem guza pierwotnego oraz guza mózgu, okres pomiędzy diagnozą guza obwodowo, a diagnozą przerzutu do mózgu oraz okres pomiędzy leczeniem guza mózgu, a jego nawrotem<sup>[85,86,87,88]</sup>. Dodatkowo, niektórzy autorzy sugerowali, iż występowanie guza podnamiotowo jest czynnikiem gorzej rokującym<sup>[89]</sup>. W mojej grupie nie znalazłem zależności pomiędzy płcią, lokalizacją guza czy też wiekiem, a rokowaniem (chorzy powyżej 60. roku życia żyli istotnie krócej, ale nie było ich znamienne więcej w grupie pacjentów, którzy umierali do 90. dnia po zabiegu) Wśród 240 chorych poddanych badaniu do 90. dnia były 52 zgony, co stanowi 21,67% badanych (wynik koreluje z wynikiem badań Picarellego - uzyskał on śmiertelność 27,5% do 90. dni po zabiegu). Aż 16 ze wspomnianych 52 osób miało rozpoznanie raka płaskonabłonkowego płuca. Co więcej, wśród 240 badanych znalazło się 35 osób z rakiem płaskonabłonkowym płuca. Oznacza to, iż 45,71% z rakiem płaskonabłonkowym płuca zmarło w pierwszych 90 dniach po zabiegu. Następne 16 osób zmarło do roku po zabiegu, a tylko 3 osoby przeżyły więcej niż rok. Kolejne histopatologie cechowały niemal dwa razy

mniejsze umieralności w pierwszych 90 dniach (czerniak - 4 osoby, co stanowiło 24,67% przypadków czerniaka, gruczolakorak jelita- 4 osoby, co stanowiło 22,22% przypadków gruczolakoraka jelita w grupie badanej). Co ciekawe, chorzy z rakiem gruczołowym płuca, często przez badanych analizowani wraz chorymi z rakiem płaskonabłonkowym płuca, wykazywali śmiertelności w pierwszym roku na poziomie 13 osób, stanowiąc zaledwie 16,67%. Z moich danych wynika, iż chorzy z rakiem płaskonabłonkowym płuca stanowili grupę o zwiększonym prawdopodobieństwie wystąpienia wczesnego zgonu (Tabela 6, Tabela 7). Jest to zaskakująca informacja w kontekście danych publikowanych przez Wrońskiego i wsp. W jego publikacji chorzy byli rozpatrywani bez podziału histologicznego guzów niedrobnokomórkowych. Uzyskał on wyniki sugerujące dłuższe przeżycie u płci żeńskiej, z pojedynczą zmianą, w dobrym stanie ogólnym (bez wyraźnej definicji powyżej jakich wartości KPS) oraz chorych ze zmianami nadnamiotowymi. Ponadto, sugerował WBRT u każdego chorego z rozsianą chorobą nowotworową<sup>[88]</sup>. Teorię, według której WBRT wydłuża życie po zabiegach usunięcia przerzutu guza niedrobnokomórkowego, poparł Armstrong<sup>[90]</sup>. Należy mieć na uwadze, iż obecnie WBRT ma ograniczone zastosowanie. Odchodzi się od tego leczenia, z uwagi na wywoływanie zaburzeń otępiennych. Obecnie zarezerwowane jest dla mnogich przerzutów do mózgu oraz przerzutów raka drobnokomórkowego (zgodnie z konsensusem leczenia przerzutów do mózgu). W nowszych badaniach autorzy są bardziej ostrożni w formułowaniu wniosków odnośnie czynników rokowniczych szybkiego zgonu. Picarelli nie stwierdził zależności pomiędzy płcią, wiekiem, ilością przerzutów ani nawet histologią guza a zgonem do 12 tygodni. Oprócz histopatologii raka płaskonabłonkowego płuca jest to zgodne z moimi wynikami. Picarelli nie rozgraniczył niedrobnokomórkowych guzów płuca na gruczolakoraki oraz raki płaskonabłonkowe (wśród których ja uzyskałem istotność statystyczną). Nasze doniesienia powinny być traktowane z ostrożnością z uwagi na brak analizy profilu molekularnego nowotworów o tej samej histopatologii. Obecnie wiele jest doniesień, iż profile molekularne nowotworów predestynują odpowiedź na terapie celowane, przez co poprawiają rokowanie. W niniejszej pracy nie były analizowane profile molekularne guzów.

## 5.5 Wpływ wieku oraz stanu ogólnego pacjenta na przeżywalność.

Prognozowanie przeżycia pacjentów z guzami przerzutowymi do mózgu jest istotne pod kątem planowania dalszego leczenia oraz jego oceny. Strategie klasyfikacji ulegały ciągłym zmianom w czasie. Na początku XXI. wieku stworzono klasyfikację opierającą się na wynikach analizy prospektywnej grupy chorych włączonej do jednego z trzech triali Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Klasyfikacja opiera się na czterech podstawowych czynnikach : wieku, KPS, kontroli ogniska pierwotnego oraz występowaniu ognisk przerzutowych poza ośrodkowym układem nerwowym<sup>[81,95,96,97,98]</sup>. Późniejsze klasyfikacje radioterapeutów wprowadzały różne modyfikacje, m.in. dodawano do tych kryteriów również liczbę oraz łączną objętość guzów wewnątrzczaszkowych<sup>[94]</sup>.

Obecnie, najczęściej używaną modyfikacją powyższej klasyfikacji jest Graded Prognostic Assessment (GPA). W tej modyfikacji brane pod uwagę są czynniki, takie jak: wiek, KPS, liczba przerzutów do mózgu oraz występowanie przerzutów na obwodzie<sup>[99]</sup>.

Z uwagi na różnorodność guzów przerzutujących do ośrodkowego układu nerwowego, czynniki prognostyczne również nie są takie same w poszczególnych grupach histopatologicznych. Większość opracowań wyróżnia pięć podstawowych guzów dających przerzuty do mózgu : rak płuca, piersi, rak jelita grubego, rak nerki oraz czerniak. Warto podkreślić, iż tendencja badań molekularnych guzów przyczyniła się do wyodrębnienia również tych kryteriów prognostycznych. W tabeli 15. pokazano główne czynniki prognostyczne.

Tabela 15

*Kluczowe czynniki, które należy brać pod uwagę w rokowaniu poszczególnych nowotworów przerzutujących do mózgu[9,11,100].*

Organ	Płuca	Pierś	Nerka	Skóra	Jelito grube
Histologia	-gruczolakorak -rak płaskonabłonkowy -olbrzymiokomórkowy rak neuroendokryny -rak drobnokomórkowy	Gruczolakorak	Rak jasnokomórkowy	Czerniak	Rak gruczołowy jelita grubego
Charakterystyczne czynniki prognostyczne	-wiek (<50; 50-60; >60) -KPS (>70, 70-80, 90-100) -liczba przerzutów do mózgu (1,2-3,>3)	-wiek (<60, ≥60) -KPS (≤50, 60, 70-80, 90-100)	-KPS (<70, 70-80, 90-100) -liczba przerzutów do mózgu (1,2-3,>3)	- KPS (<70, 70-80, 90-100) -liczba przerzutów do mózgu (1,2-3,>3)	- wiek (<60, ≥60) - KPS (<80, 80, 90-100) - Extracellular matrix (present versus absent) - liczba przerzutów do mózgu (1, 2-3, >3)
Molekularne czynniki korzystne prognostyczne	-mutacja EGFR -przebudowa ALK	- mutacje ER, PR i HER 2	Brak dotychczasowych danych	- obecna mutacja BRAF	Brak dotychczasowych danych
Molekularne czynniki niekorzystne prognostyczne	- mutacja KRAS - Mutacja HER 2	- brak mutacji HER 2	Brak dotychczasowych danych	- brak mutacji BRAF (lub brak oznaczenia)	Brak dotychczasowych danych

Suh J. opublikował główne czynniki wpływające na rokowanie w poszczególnych guzach przerzutujących do mózgu. Zawarłem je w tabeli 18. W prawie wszystkich guza głównymi



czynnikami był KPS oraz wiek chorych. W mojej pracy sprawdziłem zbiorczo, jak przedstawiają się przeżywalności w guzach przerzutowych pod kątem tych zmiennych. Przedział wiekowy ustaliłem poniżej i powyżej 60. roku życia. Dla tych dwóch grup wiekowych wyznaczyłem krzywe Kaplana-Meiera (rysunek 5 oraz rysunek 6). Wyniki zostały nałożone na siebie. Uzyskałem wyniki zgodne z doniesieniami Suha. Osoby poniżej 60. roku życia żyły dłużej, niż osoby powyżej 60 roku życia. Uwagę należy jednak zwrócić na to, iż krzywe stworzone są z ogółu badanych bez rozgraniczenia na histopatologię oraz charakter molekularny guza. Z uwagi na różnorodność guzów należy podchodzić ostrożnie do tych wyników.

Podzieliłem chorych ze względu na KPS na 3 grupy (100 punktów, 90 punktów oraz poniżej 90 punktów). Przy użyciu programu statystycznego wyznaczyłem wykres obrazujący przeżywalność w zależności od KPS (rysunek 6 oraz 7). Różnica w przeżywalności końcowej jest widoczna we wszystkich trzech grupach. Co ciekawe, wykres dla KPS 100 oraz KPS 90 przebiega bardzo podobnie, aż do niemal 500. dnia. Dopiero powyżej tej granicy czasowej widać różnicę w przeżywalności wspomnianych dwóch grup. Grupa z KPS poniżej 90 od początkowych dni cechowała się większą śmiertelnością. Również tutaj analiza przeprowadzona była w grupie bez podziału na poszczególne histopatologie oraz warianty molekularne. Powyższe wyniki pokrywają się z tym, co opublikował Suh J.

## 6. WNIOSKI

6.1.1 Długość życia chorych operowanych z powodu przerzutów do mózgu stale rośnie. Najdłuższym przeżyciem wykazują się chorzy z rakiem nerki jako guzem pierwotnym, najkrótszym natomiast- grupa pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuca.

6.1.2. Jakość życia chorych 30 dni po zabiegu operacyjnym w porównaniu do okresu przedoperacyjnego wzrasta u pacjentów ze wszystkimi typami histopatologicznymi guzów. Wzrost ten, w porównaniu do wartości wyjściowej, jest najwyższy u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym płuca.

6.1.3. Najkrótszą przeżywalność ze zdolnością do samoobsługi (tj. z KPS > 40) wykazują chorzy z przerzutem raka płaskonabłonkowego płuca, najdłuższą natomiast- pacjenci z przerzutem raka nerki, piersi oraz gruczołowego płuca.

6.1.4. Długość przeżycia w dobrej jakości życia po zabiegu operacyjnym zależy od typu histopatologicznego guza przerzutowego. Pacjenci z przerzutującym do OUN rakiem płaskonabłonkowym płuca zdecydowanie rzadziej, niż oczekiwano, przeżywali powyżej 90 dni.

6.2. Im wyższa wartość KPS przy przyjęciu i im niższy wiek pacjenta z guzem przerzutowym do OUN (do 60 r.ż.), tym dłuższa przeżywalność po zabiegu operacyjnym.

## 7. STRESZCZENIE

Guzy przerzutowe to zdecydowanie najczęstsze guzy spotykane w ośrodkowym układzie nerwowym, z wciąż nasilającą się tendencją wzrostową. Największy odsetek wspomnianych przerzutów stanowią raki płaskonabłonkowe płuca (30-60%). Jak wynika z badań sekcyjnych, aż jeden na czterech pacjentów z diagnozą nowotworu złośliwego rozwija przerzut do OUN. Wspomniane guzy najczęściej szerzą się drogą krwionośną, a następnie umiejscawiają w półkulach mózgu (80%). Raki płuc oraz czerniaki charakteryzują się histologiczną predestynacją do przerzutowania w dwa lub więcej ognisk w OUN.

Pomimo formułowania coraz nowszych konsensusów i wytycznych, leczenie guzów przerzutowych wciąż jest dynamicznie udoskonalane. Terapia, w miarę możliwości, powinna być dobierana indywidualnie i dostosowywana do takich czynników, jak m.in. wiek pacjenta, typ histopatologiczny guza, liczba przerzutów do mózgu czy możliwe warianty leczenia celowanego. Nadrzędną i najistotniejszą kwestią pozostaje możliwie najwyższy komfort i jakość życia pacjenta w połączeniu ze zwiększeniem przeżywalności. Hipotetyczna jakość życia po zabiegu to temat intensywnej dyskusji pomiędzy neurochirurgami, onkologami a radioterapeutami. Jak wykazałem powyżej, im wyższy wynik KPS pacjenta przy przyjęciu do szpitala i im niższy wiek, tym większe szanse na wzrost komfortu życia wskutek interwencji chirurgicznej. Jak wykazałem powyżej, wynik KPS pacjenta przy przyjęciu do szpitala jest niższy niż ten, który uzyskuje pacjent 30 dni po leczeniu operacyjnym przy użyciu nowoczesnych metod leczenia. Dowodzi to poprawy jakości życia chorych leczonych operacyjnie. Uzyskane wyniki dla wszystkich przerzutów są istotne statystycznie. Przy rozróżnieniu na poszczególne grupy histopatologiczne tendencje wzrostową w jakości życia mierzoną w skali Karnofskiego widać we wszystkich grupach histopatologicznych. Największy trend wykazywały czerniaki oraz guzy gruczołowe płuca. Pacjentów z takimi rozpoznaniemami histopatologicznymi powinno się częściej kwalifikować do zabiegu operacyjnego szczególnie jeśli występują deficyty neurologiczne.

Podstawowymi metodami w terapii przerzutów do OUN w dalszym ciągu pozostają chirurgia, chemioterapia, radioterapia całego mózgowia oraz stereoradioterapia. Największy czynnik ryzyka miejscowej wznowy guza stanowi niedoszczętna resekcja. Tak innowacyjne metody, jak immunoterapia czy nawet szczepionka, są powoli wdrażane i wydają się być obiecującym narzędziem w dalszym wydłużaniu przeżyć pacjentów z przerzutami do OUN.

Jak wynika z powyższej pracy, przeżycie pacjenta po zabiegu operacyjnym resekcji przerzutu do mózgu jest bez wątpienia zależne od typu histopatologicznego guza pierwotnego, wieku chorego oraz jakości życia w momencie podjęcia leczenia (mierzonej w skali Karnofskiego). W kontekście podziału na poszczególne typy histopatologiczne najniższe wartości przeżycia uzyskują pacjenci z rakiem płaskonabłonkowym płuca, najwyższe zaś - z rakiem nerki. Gorszym rokowaniem cechują się pacjenci starsi i z niższą punktacją w skali

KPS. Narażenie na zabieg operacyjny źle rokujących pacjentów jest nieuzasadnione. W kwalifikacji chorych do zabiegu należy brać również pod uwagę ryzyko wczesnego zgonu po zabiegu. W powyższej pracy udowodniłem, że ryzyko wczesnego zgonu po zabiegu usunięcia guza przerzutowego (do 90 dni od zabiegu) jest największe u chorych z rakiem płaskonabłonkowym płuca. Pacjenci z takim rozpoznaniem powinni być surowiej oceniani pod kątem kwalifikacji do zabiegu. Wynik ten dowodzi, iż uzyskują oni najmniejszą korzyść z leczenia operacyjnego. Podsumowując kwalifikowanie do optymalnej terapii chorych z przerzutami do mózgu jest bardzo dynamicznie rozwijającą się dziedziną. Szybkość zmian w tej dziedzinie zmienia się podwójnie dynamicznie co jest skorelowane z rozwojem radiochirurgii oraz klasycznej chirurgii. Prace powinny być prowadzone na bieżąco, a bazy danych stale poszerzane. Dużą wciąż nie do końca zbadaną gałęzią, która prawdopodobnie poszerzy wiedzę odnośnie kwalifikacji chorych do spersonifikowanego leczenia jest badanie profilu genetycznego poszczególnych guzów.

## 8. SUMMARY

Metastatic tumors are undoubtedly the most common tumors encountered in the central nervous system, with a constantly growing upward trend. The largest proportion of the mentioned metastases are squamous cell carcinomas of the lung (30-60%). According to the autopsies, as many as one in four patients with a malignant neoplasm diagnosis will have a metastasis in the CNS. Most often these tumors disseminate hematogenously and then localise in the cerebral hemispheres (80%). Lung cancers and melanomas are histologically predisposed to metastasize to two or more foci in the CNS.

Despite the evolving consensus and guidelines, the treatment of metastatic tumors continues to be dynamically improved. If possible, the therapy should be individually chosen and modified according to such factors as patient's age, histopathological type of the tumor, number of cerebral metastases or possible targeted therapy options. The overriding and essential matter remains the longest possible time of survival with the highest quality of life. Hypothetical post-surgical life quality is the subject of intensive debates between neurosurgeons, oncologists and radiotherapists. As I have shown above, the patient's KPS score on hospital admission is lower than that obtained 30 days after modern surgical treatment. This confirms an improvement in the life quality of operated patients. For all metastases the obtained results are statistically significant. When distinguishing between individual histopathological groups, the increase in the quality of life measured using the Karnofsky scale appears in all histopathological groups. Melanomas and lung adenocarcinomas showed the highest trend. Patients with these histopathological diagnoses should be considered for surgery more often, especially if neurological deficits exist.

Surgery, chemotherapy, whole brain radiotherapy and stereotactic radiosurgery continue to be the fundamental methods in CNS metastases therapy. The most important risk factor of local tumor recurrence is the incomplete resection. Such innovative methods as immunotherapy or even vaccine are being gradually implemented and seem to be a promising tool in further extending the survival time of patients with CNS metastases.

As the above study shows, the patient's survival after the surgical resection of cerebral metastasis is undoubtedly dependent on the primary tumor histopathological type, the patient's age and quality of life (measured using the Karnofsky scale) at the time of the treatment initiation. In the context of the division into individual histopathological types, the lowest values are obtained by patients with squamous cell lung cancer, while the highest -by

patients with kidney cancer. The prognosis is worse in older patients and those with lower KPS scores. Risking a surgery on patients with bad prognosis is unjustified. When qualifying patients for surgery, the risk of early death after surgery should also be considered. In the above study I proved that the risk of early death after the metastatic tumor resection (up to 90 days after the procedure) is highest in patients with squamous cell lung carcinoma. Patients with this diagnosis should be more rigorously evaluated while qualifying for surgery. This result proves their least benefit from the surgical treatment.

Summing up, the qualification for optimal therapy of patients with brain metastases is an area of very dynamic development. These changes are twice as fast and dynamic, correlated with the development of radiosurgery and classical surgery. The studies should be continuously updated and the databases constantly expanded. A large yet not fully researched branch expected to improve the knowledge of patient's qualification for personalized treatment is the genomic profiling of specific tumors.

## 9.PIŚMIENNICTWO

- 1.B. Rossbach. Metody holistyczne i alternatywne w leczeniu raka. Warszawa; 2018. Polish.
- 2.J. Nyćkowiak. Choroby nowotworowe. Poznań; 2017. Polish.
- 3.E. Bajek. Choroby nowotworowe: wybrane przypadki. Lublin; 2017. Polish.
- 4.M. Whitehouse, M. Slevin. Choroba nowotworowa. Warszawa; 1998. Polish.
- 5.J.Belot. Radiotherapy in skin disease. New York; 1905.
- 6.LJ Jack. Laughing Gas, Viagra, and Lipitor: The Human Stories behind the Drugs We Use. Oxford; 2006.
- 7.A.Miasnikow. Nie bój się raka: kierunki strachu. Katowice; 2016. Polish.
- 8.Denmeade SR; Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. Nature Reviews. Cancer. 2002; 5: 389–96.
- 9.Barnholtz-Sloan, J. S. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 2865–2872.
- 10.A. Earl Walker, M Robins, D Frederic. Weinfeld Epidemiology of brain tumors. Neurology. 1985; 2: 35.
- 11.Schouten, L. J., Rutten, J., Huveneers, H. A. & Twijnstra, A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer. 2002; 94: 2698–2705.
- 12.Mavrakis AN, Halpern EF, Barker FG 2nd, Gonzalez RG, Henson JW. Diagnostic evaluation of patients with a brain mass as the presenting manifestation of cancer. Neurology 2005; 65: 908-11.
- 13.Delattre JY, Krol G, Thaler HT, Posner JB. Distribution of brain metastases. Arch Neurol 1988; 45: 741-4.
14. SM Aronson, JH Garcia, BE Aronson. Metastatic neoplasms of the brain: their frequency in relation to age. Cancer 1964; 17: 558-63.
- 15.Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. Cancer statistics, 2018. CA. Cancer J. Clin. 2018; 68: 7– 30.
- 16.Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów 2018. Polish

17. Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic brain tumors. *Neurosurgery clinics of North America*. 2011; 22(1):1–6.
18. Suki D. *The epidemiology of brain metastasis. Intracranial metastases: current management strategies*. New Jersey; 2004.
19. R Porta, J M Sánchez-Torres, L Paz-Ares et al. Brain Metastases From Lung Cancer Responding to Erlotinib: The Importance of EGFR Mutation. *Eur Respir*. 2011; 3: 624-31.
20. Cheng X, Hung MC. Breast cancer brain metastases. *Cancer Metastasis Rev*. 2007; 26: 635.
21. Tham YL, Sexton K, Kramer R, et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer*. 2006; 107: 696-704.
22. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol*. 2006; 17: 935-944.
23. Hicks DG, Short SM, Prescott NL, et al. Breast cancers with brain metastases are more likely to be estrogen receptor negative, express the basal cytokeratin CK5/6, and overexpress HER2 or EGFR. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 1097-1104.
24. O Graesslin, BS Abdulkarim, C Coutant et al. Nomogram to Predict Subsequent Brain Metastasis in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 12 :2032-7.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines Version 2.2018: Melanoma*. New York; 2018.
26. Spencer ML, Neto AG, Fuller GN, Luna MA. Intracranial extension of acinic cell carcinoma of the parotid gland. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129 :780-2.
27. Takei H, Powell SZ. Tumor-to-tumor metastasis to the central nervous system. *Neuropathology*. 2009; 29: 303-8.
28. Stark AM, Stohring C, Hedderich J, Held-Feindt J, Mehdorn HM. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. *J Clin Neurosci*. 2011; 18: 34-8.
29. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996; 78: 1781–1788.
30. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol*. 2011; 35: 15-25.
31. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, Erickson LA, Lloyd RV. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 815-9.



32. Srodon M, Westra WH. Immunohistochemical staining for thyroid transcription factor-1: A helpful aid in discerning primary site of tumor origin in patients with brain metastases. *Hum Pathol.* 2002; 33: 642-5.
33. Kristensen MH, Nielsen S, Vyberg M. Thyroid transcription factor-1 in primary CNS tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011; 19: 437-43.
34. Jagirdar J. Application of immunohistochemistry to the diagnosis of primary and metastatic carcinoma to the lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 384-96.
35. Suzuki A, Shijubo N, Yamada G, Ichimiya S, Satoh M, Abe S, et al. Napsin A is useful to distinguish primary lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Pathol Res Pract.* 2005; 201: 579-86.
36. Yang M, Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. *Mod Pathol.* 2010; 23: 654-61.
37. Wick MR, Lillemoe TJ, Copland GT, Swanson PE, Manivel JC, Kiang DT. Gross cystic disease fluid protein-15 as a marker for breast cancer: Immunohistochemical analysis of 690 human neoplasms and comparison with alpha-lactalbumin. *Hum Pathol.* 1989; 20: 281-7.
38. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: An immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27: 303-10.
39. Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24: 203-10.
40. Hammerich KH, Ayala GE, Wheeler TM. Application of immunohistochemistry to the genitourinary system (prostate, urinary bladder, testis, and kidney). *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 432-40.
41. Carney EM, Banerjee P, Ellis CL, Albadine R, Sharma R, Chaux AM, et al. PAX2(-)/PAX8(-)/inhibin A(+) immunoprofile in hemangioblastoma: A helpful combination in the differential diagnosis with metastatic clear cell renal cell carcinoma to the central nervous system. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 262-7.
42. Laury AR, Perets R, Piao H, Krane JF, Barletta JA, French C, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 816-26.
43. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 419–425.
44. Soffietti R, Abacioglu U, Baumert B, et al. Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017; 19: 162–174.

45. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990; 322: 494–500.
46. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993; 33(6): 583–590.
47. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996; 78(7): 1470–1476.
48. F Pessina, P Navarria, L Cozzi et al. Role of surgical resection in recurrent glioblastoma: prognostic factors and outcome evaluation in an observational study. *Journal of Neuro-Oncology* volume. 2017; 131: 377–384.
49. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol*. 2006; 24(8): 1289–1294.
50. Wood CC, Spencer DD, Allison T, McCarthy G, Williamson PD, Goff WR. Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg*. 1988, 68: 99-111.
51. Toleikis JR. Intraoperative monitoring using somatosensory evoked potentials. A position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. *J Clin Monit Comput*. 2005, 19:241-258.
52. Romstöck J, Fahlbusch R, Ganslandt O. Localisation of the sensorimotor cortex during surgery for brain tumours: feasibility and waveform patterns of somatosensory evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 221-229.
53. Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937; 60(4): 389–443.
54. Hervey-Jumper SL et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg*. 2015; 123: 325–339.
55. Kamp MA, Rapp M, Bühner J, et al. Early postoperative magnet resonance tomography after resection of cerebral metastases. *Acta Neurochir*. 2015; 157(9): 1573–1580.
56. BE Pollock 1, SL Stafford, A Utter et al. Stereotactic Radiosurgery Provides Equivalent Tumor Control to Simpson Grade 1 Resection for Patients With Small- To Medium-Size Meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 55(4): 1000-5.
57. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66(1): 187–194.
58. Lippitz B, Lindquist C, Paddick I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(1): 48–59.

59. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg.* 2009; 111(3): 449–457.
60. Watanabe S, Yamamoto M, Sato Y, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients 80 years of age or older versus patients 65-79 years of age. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1148–1157.
61. Manon R, O'Neill A, Knisely J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol.* 2005; 23(34): 8870–8876.
62. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(4): 387–395.
63. Paul W Sperduto 1, Ryan Shanley 2, Xianghua Luo et al. Secondary Analysis of RTOG 9508, a Phase 3 Randomized Trial of Whole-Brain Radiation Therapy Versus WBRT Plus Stereotactic Radiosurgery in Patients With 1-3 Brain Metastases; Poststratified by the Graded Prognostic Assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 90(3): 526-31.
64. Harat M. Leczenie przerzutów do mózgu. Doniesienie z konferencji „Leczenie Przerzutów do Mózgu. Konsensus Neurochirurgiczno-Onkologiczny”. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. Nowotwory.* 2018; 3(5-6): 337-338.
65. WJ Kelly, NJ Shah, DS Subramaniam et al. Management of Brain Metastases in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2018; 8: 208.
66. Suneel D Kamath 1 2, Priya U Kumthekar. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Central Nervous System (CNS) Metastatic Disease. *Front Oncol.* 2018; 8: 414.
67. HA Tawbi, PA Forsyth, A Algazi et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 722-730.
68. RK Bright, JD Bright, JeA Byrne. Overexpressed Oncogenic Tumor-Self Antigens. *Hum Vaccin Immunother.* 2014; 10(11): 3297-305.
69. W Du, M Yang, A Turner. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(3): 645.
70. Nieder C, Spanne O, Mehta MP, Grosu AL, Geinitz H. Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? *Cancer.* 2011; 117(11): 2505–2512.
71. Owonikoko TK, Arbiser J, Zelnak A, et al. Current approaches to the treatment of metastatic brain tumours. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(04): 203–222.

72. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol.* 2009; 92(03): 275–282.
73. de Lima Oliveira M, Picarelli H, Menezes MR, Amorim RL, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Ultrasonography during surgery to approach cerebral metastases: effect on Karnofsky index scores and tumor volume. *World Neurosurg.* 2017; 103: 557–565.
74. Schödel P, Schebesch K-M, Brawanski A, Proescholdt MA. Surgical resection of brain metastases—impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(05): 8708–8718.
75. Shaffrey, ME, Mut, M, Asher, AL, Burri, SH, Chahlavi, A, Chang, SM, et al. Brain metastases. *Curr Probl Surg.* 2004; 41, 665–741.
76. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole- brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2529-2536.
77. S Peters, C Bexelius, V Munk, N Leighl. The Impact of Brain Metastasis on Quality of Life, Resource Utilization and Survival in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016; 45: 139-62.
78. Wu YL, Zhou C, Cheng Y, Lu S, Chen GY, Huang C, et al. Erlotinib as second-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer and asymptomatic brain metastases: a phase II study (CTONG-0803). *Ann Oncol.* 2013; 24: 993–9.
79. M Offin, D Feldman, A Ni, ML Myers, WV Lai, E Pentsova, et al., Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. *Cancer.* 2019; 125(24): 4380-4387.
80. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43(04): 795–803.
81. Sperduto, PW et al. Effect of targeted therapies on prognostic factors, patterns of care, and survival in patients with renal cell carcinoma and brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2018; 101: 845–853.
82. Noordijk, EM et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 29: 711–717.
83. Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, et al. A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg.* 2008; 109: 87–89.
84. Picarelli H, Oliveira ML, Marta GN, Solla DJF, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Mortality, Morbidity, and Prognostic Factors in the Surgical Resection of Brain Metastases: A Contemporary Cohort Study. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2020.

85. Macchiarini P, Buonaguidi R, Hardin M, Mussi A, Angeletti CA. Results and prognostic factors of surgery in the management of non-small cell lung cancer with solitary brain metastasis. *Cancer*. 1991; 68: 300-304.
86. Arbit E, Wronski M. Clinical decision making in brain metastases. *Neurosurg Clin Nord Am*. 1996; 7: 447-457.
87. Boogerd W, Vos VW, Hart AAM, Baris G. Brain metastases in breast cancer; natural history, prognostic factors and outcome. *JNeurooncol*. 1993; 15: 165-174.
88. Wronski M, Arbit E, Burt M, Galicich JH. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *JNeurosurg*. 1995; 83: 605-616.
89. Hall WA. Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Crit Rev Neurosurg*. 1996; 6: 257-262.
90. Armstrong JG et al. Postoperative radiation for lung cancer metastatic to the brain. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 2340-2344.
91. Colen, RR; Kekhia, H; Jolesz, FA. Multimodality intraoperative MRI for brain tumor surgery. *Expert Rev. Neurother*. 2010; 10: 1545–1558.
92. Willems, PW; van der Sprenkel, JW; Tulleken, CA; Viergever, MA; Taphoorn, MJ. Neuronavigation and surgery of intracerebral tumours. *J. Neurol*. 2006, 253: 1123–1136.
93. Tan, TC; Mc, LBP. Image-guided craniotomy for cerebral metastases: Techniques and outcomes. *Neurosurgery*. 2003; 53: 82–90.
94. Chacko, AG, Thomas, SG, Babu, KS; Daniel, RT; Chacko, G; Prabhu, K et al. Awake craniotomy and electrophysiological mapping for eloquent area tumours. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2012; 115: 329–334.
95. Gaspar L. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1997; 37: 745–751.
96. Gaspar, LE, Scott, C, Murray, K. & Curran, W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2000; 47: 1001–1006.
97. Weltman, E. et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2000; 46: 1155–1161.
98. Lorenzoni, J. et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2004; 60: 218–224.

99. Sperduto, PW et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi- institutional analysis of 4,259 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 77: 655–661.
100. Sperduto, PW et al. Estimating survival in patients with gastrointestinal cancers and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for gastrointestinal cancers (GI-GPA). *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* 2019; 18: 39–45.