

Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego

Redakcja:

Jacek Fijuth, Rafał Dziadziuszko

Zespół autorski:

**Jacek Fijuth, Rafał Dziadziuszko, Wojciech Biernat,
Barbara Bobek-Billewicz, Wiesław Bonicki, Michał Jarząb,
Maciej Krzakowski, Sergiusz Nawrocki, Tomasz Trojanowski**

Aktualizacja na dzień 07.08.2014

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Epidemiologia i etiologia	36
Patomorfologia.....	36
Diagnostyka.....	37
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	37
Badania obrazowe.....	40
Badania uzupełniające.....	41
Ocena stopnia zaawansowania.....	41
Leczenie.....	42
Ogólne zasady postępowania w pierwotnych nowotworach ośrodkowego układu nerwowego.....	42
Leczenie chirurgiczne.....	42
Radioterapia	43
Chemioterapia	44
Leczenie ukierunkowane molekularnie	45
Hormony kory nadnerczy	45
Leki przeciwdrgawkowe.....	46
Inne metody leczenia wspomagającego	46
Zastosowanie diagnostyki obrazowej do oceny odpowiedzi na leczenie	46
Zasady postępowania w poszczególnych rodzajach nowotworów	47
Glejaki	47
Gwiaździatek włosowatokomórkowy (G I)	47
Glejaki naciekające (G II)	48
Glejaki złośliwe (G III i IV).....	49
Wyściółczaki	52
Rdzeniaki płodowy	53
Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych i guzy pochodzące z mięszu szyszynki.....	53
Zasady napromieniania całego ośrodkowego układu nerwowego (oś mózgowo-rdzeniowa)	55
Oponiaki	56
Nowotwory okolicy siodła tureckiego — gruczolaki przysadki	57
Nowotwory okolicy siodła tureckiego — czaszkogardlak.....	58
Guzy pnia mózgu.....	59
Nowotwory pochodzenia neuronalnego	59
Ostoniak nerwu przedstonkowego	60
Brodawczak i rak spletu naczyńńwkowego	60
Naczyniaki krwionośne zarodkowe (<i>hemangioblastoma</i>).....	60
Obłoniak (<i>hemangiopericytoma</i>)	61
Struniak	61
Chrzęstniakomięsaki	61
Pierwotne chłoniaki mózgu.....	61
Nowotwory przerzutowe mózgu	62

Observacja po leczeniu nowotworów OUN	63
Leczenie nawrotów	64
Ogólne zasady postępowania w nowotworach kanału kręgowego	64
Charakterystyka kliniczna	64
Diagnostyka obrazowa	65
Leczenie	65
Leczenie chirurgiczne	65
Radioterapia	65
Chemioterapia	66
Observacja po leczeniu	66
Pierwotne nowotwory kręgosłupa	66
Wtórne nowotwory kręgosłupa	66

Epidemiologia i etiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2900 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2%). Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach wynoszą około $6/10^5$ u mężczyzn i około $5/10^5$ u kobiet. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2800 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%).

Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70–80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia diagnostyki obrazowej coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, *primitive neuroectodermal tumours*), gwiaździaki włosatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty w OUN są ponad 2-krotnie częstsze niż pierwotne zmiany i występują u około 15–20% wszystkich chorych na nowotwory. Częstość przerzutów w OUN wzrasta w związku z poprawą skuteczności leczenia wielu nowotworów.

Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okołoporodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji.

Patomorfologia

Podstawą rozpoznania guzów wewnątrzczaszkowych jest badanie histologiczne. Zgodnie ze skróconą wersją klasyfikacji histopatologicznej pierwotnych nowotworów OUN według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2007 roku wyróżnia się:

- nowotwory neuroepitelialne:
 - astrocytarne,
 - skąpowypustkowe,
 - wyściółkowe,
 - glejowe mieszane,
 - pochodzące ze spłotu naczyńnkowego,
 - inne nowotwory glejowe,
 - neuronalne i mieszane neuronalno-glejowe,
 - pochodzące z mięszu szyszynki,
 - zarodkowe z tkanki neuroepitelialnej;
- nowotwory nerwów czaszkowych i rdzeniowych:
 - nerwiaki osłonowe,
 - nerwiakowłókniaki,
 - onerwiaki,
 - złośliwe nowotwory osłonek nerwów obwodowych;

- nowotwory opon;
- chłoniaki i nowotwory układu krwiotwórczego;
- nowotwory pochodzące z pierwotnych komórek rozrodczych:
 - zarodczaki,
 - raki zarodkowe,
 - guzy zatoki endodermalnej,
 - raki kosmówkowe,
 - potworniaki,
 - mieszane nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych;
- nowotwory okolicy siodła tureckiego:
 - czaszkogardlaki,
 - nowotwory przysadki;
- nowotwory przerzutowe.

Rokowanie i leczenie są uwarunkowane wynikiem badania histologicznego guza usuniętego chirurgicznie lub materiału pobranego na drodze biopsji (otwartej, kierowanej systemem orientacji przestrzennej lub stereotaktycznej).

Badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego może być pomocne w diagnostyce rdzeniaka płodowego i PNET, złośliwego wyściółczaka, raka splotu naczyńiówkowego, guzów embrionalnych, chłoniaków oraz guzów penetrujących do układu komorowego. W celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich badanie powinno być wykonywane przed zabiegiem lub przynajmniej po 3 tygodniach od zabiegu. Podejrzenie rozsiewu w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego budzą: podwyższone stężenie białka, stężenie glukozy poniżej 50 mg/ml oraz zmiany koloru i przejrzystości płynu. Płynu nie powinno się pobierać drogą nakłucia lędźwiowego u chorych ze wzmożonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym z powodu ryzyka wywołania wglóbiaenia mózgu.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Badanie podmiotowe i przedmiotowe obejmuje:

- wywiad (w tym również od członków rodziny lub towarzyszących osób);
- ogólne badanie przedmiotowe z określeniem ciśnienia tętniczego i czynności serca;
- badanie neurologiczne;
- ocenę stanu sprawności (wg skali WHO lub Karnofsky'ego);
- informacje na temat rodzaju i leczenia chorób współwystępujących;
- badanie dna oka u pacjentów z objawami sugerującymi podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe.

Objawy kliniczne nowotworów OUN (tab. 1) zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru jego wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego). Objawy dzieli się na ogólne, do których należą oznaki podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, pierwotnie uogólnione napady padaczkowe, oraz symptomy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe).

Tabela 1. Obraz badań diagnostycznych w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Typ histologiczny nowotworu	Typowe cechy w badaniach KT i MR
Gwiaździak rozlany — mózg/ /mózdzek	KT bez kontrastu: źle odgraniczony od otoczenia, hipodensyjny, jednorodny. MR bez kontrastu: obrazy T1-zależne — jednorodny, hipointensyjny; T2-zależne — jednorodny, hiperintensyjny. Może poszerzać korę. Obrzęk bardzo mały lub jego brak. Brak wzmocnienia kontrastowego lub wzmocnienie minimalne. Ogniska wzmocnienia kontrastowego sugerują złośliwą transformację. Brak cech hiperperfuzji. MRS: niewielkie obniżenie stężenia NAA, podwyższenie stężenia choliny, podwyższenie stężenia mioinozytolu.
<i>Astrocytoma pilocyticum</i> (gwiaździak włosowato-komórkowy)	W KT i MR torbielowato-lita masa niejednorodnie często silnie wzmacniająca się po podaniu kontrastu. Często cechy hiperperfuzji. W MRS wysokie stężenie choliny i mleczanów. W badaniach obrazowych często cechy złośliwego glejaka.
Glejaki pnia	Poszerzenie, czasem asymetria pnia. Możliwy wzrost egzofityczny. Obraz MR zależy od złośliwości guza (w KT obrazowanie pnia mózgu jest bardzo trudne i badanie to jest absolutnie niewystarczające). Przed leczeniem operacyjnym konieczne wykonanie obrazowania tensora dyfuzji metodą MR (DTI).
Gwiaździak anaplastyczny	KT bez kontrastu: źle odgraniczona, hipodensyjna masa. MR: niejednorodnie hipointensyjny w obrazach T1-zależnych, hiperintensyjny w obrazach T2-zależnych. Wzmocnienie kontrastowe niejednorodne, często guzkowe lub ogniskowe, może być niewielkie. W perfuzji obszary o podwyższonej objętości i przepływie krwi (cechy hiperperfuzji). W MRS obniżenie stężenia NAA, podwyższenie stężenia choliny. Około 40% złośliwych glejaków nie wzmacnia się po podaniu kontrastu w KT i MR. Ważny obraz w perfuzji: niewzmacniający się po kontraście guz z cechami hiperperfuzji odpowiada glejakowi o wysokim stopniu złośliwości.
Glejak wielopostaciowy	KT bez wzmocnienia kontrastowego: nieregularna niejednorodna masa. MR: niejednorodna, źle odgraniczona masa w obrazach T1- i T2-zależnych, często zawierająca metabolity krwi, martwicę, otoczona rozległym obrzękiem. Wzmocnienie kontrastowe silne, zwykle niejednorodne z powodu martwicy, często obrączkowe o grubej, nieregularnej ścianie. Nasilone cechy hiperperfuzji. W 1H MRS znacznie podwyższone stężenia choliny, mleczanów i lipidów (tych ostatnich zwłaszcza w obszarach martwicy), obniżenie NAA i kreatyny. Guz często przerasta przez ciało modelowate na drugą półkulę (<i>butterfly glioma</i>).
Skąpodrzewiak	KT bez kontrastu: hipo-/izodensyjny, często zawierający zwapnienia, wzmocnienie kontrastowe od słabego do znacznego. W MR w obrazach T1-zależnych bez kontrastu hipo-/izointensyjny, w T2-zależnych — niejednorodny ze zwapnieniami i produktami degradacji krwi, zwykle poszerza korę. Wzmocnienie kontrastowe niejednorodne.
Skąpodrzewiak anaplastyczny	Niejednorodny guz ze zwapnieniami, cechami martwicy i krwawienia, zwykle silnie niejednorodnie wzmacniający się po kontraście. Cechy hiperperfuzji.
Chłoniak	U chorych bez obniżonej odporności najczęściej silnie jednorodnie wzmacniająca się po kontraście masa w jądrach podstawy, przykomorowej istocie białej lub ciele modelowatym. Cechy hiperperfuzji. W obrazach T2-zależnych w ok. 50% hipointensyjny (rzadki obraz w T2), silne ograniczenie dyfuzji, znaczne obniżenie ADC. U chorych z obniżeniem odporności (zwykle zakażenie HIV) często wzmocnienie kontrastowe brzeżne z centralną martwicą, bez obniżonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych.

Tabela 1. Obraz badań diagnostycznych w nowotworach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (cd.)

Rdzeniak płodowy	Lity, silnie wzmacniający się po kontraście guz, najczęściej wychodzący z robaka mózdzku i wrastający do IV komory. Rzadziej guz wychodzi z półkul mózdzku. Często daje przerzuty drogą płynu mózgowo-rdzeniowego, dlatego badanie MR zawsze powinno obejmować mózgowie i kanał kręgowy. Obecna hiperperfuzja. W MRS znacznie podwyższone stężenie cholicy i obniżenie NAA, może występować tauryna.
Wyściółczak	Podnamiotowo — w IV komorze, nadnamiotowo — przykomorowo. Niejednorodny ze zwapnieniami, torbielami i produktami degradacji krwi, niejednorodnie umiarkowanie/silnie wzmacnia się po kontraście. Bogato unaczyniony.
Glejak nerwów wzrokowych	U dzieci i młodzieży < 20. rż. zwykle gwiaździak włosowatokomórkowy (<i>a. pilocyticum</i>), przeważnie obustronny. Powoduje pogrubienie nerwów wzrokowych i/lub skrzyżowania, część guzów wzmacnia się po kontraście. U dorosłych glejak nerwów wzrokowych to często gwiaździak anaplastyczny lub glejak wielopostaciowy; zwykle jednostronny.
Szyszyniak zarodkowy	Niejednorodny silnie wzmacniający się po kontraście guz szyszynki, często wysiewa się z płynem mózgowo-rdzeniowym. Wcześniej powoduje wodogłowie wskutek zwężenia/zaciśnięcia wodociągu; obecność markerów nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym.
Oponiak	Dobrze odgraniczony guz zewnątrzmożgowy przylegający do opony twardej, często obecność zwapnień i hiperostoza przylegającej kości. Jednorodnie wzmocnienie kontrastowe guza i przylegającej opony twardej. Rozróżnienie od pojedynczego przerzutu do opony jest czasem bardzo trudne. Pomocna jest MRS (w 30–40% oponiaków stwierdza się obecność alaniny), obrazowanie perfuzji oraz PET z analogami somatostatyny.
Nerwiak ostonkowy	Dobrze odgraniczony, jednorodny, rzadziej (ale częściej niż oponiak) niejednorodny przed i po wzmocnieniu kontrastowym guz nerwu znacznie częściej czuciowego niż ruchowego. Najczęstszy nerwiak nerwu VIII typowo wychodzi z przewodu słuchowego wewnętrznego, który poszerza, i wtórnie wzrasta do zbiornika kąta mostowo-mózdzkowego.
Czaszkoogardlak	Guz najczęściej nadsiodłowy, rzadziej nadśródsiodłowy lub tylko śródsiodłowy. U dzieci i młodych dorosłych guz lito-torbielowaty zwykle ze zwapnieniami, u dorosłych — lity. Części lite i ściany torbieli wzmacniają się po podaniu kontrastu. Może powodować scieżczenie grzbietu siodła i erozję stoku.
Gruczolak przysadki	Guz wewnątrzsiodłowy wychodzący z przedniego płata przysadki, wzmacniający się z opóźnieniem w stosunku do prawidłowej przysadki. Lejek przemieszczony w stronę prawidłowej przysadki. Typowe poszerzenie siodła i scieżczenie grzbietu siodła. Kierunki wzrostu: do boku — wrastanie do zatok/zatok jamistej, do dołu — do zatoki klinowej, do góry nadsiodłowo w kierunku skrzyżowania nerwów wzrokowych, podziału tętnic szyjnych wewnętrznych, może wypełniać koło tętnicze Willisa. Gruczolak przerastający przez przeponę siodła ma charakterystyczny kształt bałwanka lub 8. Tak zwany agresywnie rosnący gruczolak przysadki może rozlegle niszczyć kości podstawy i naciekać sąsiadujące struktury. Rak przysadki jest bardzo rzadki i nie do odróżnienia w badaniach obrazowych od gruczolaka.
Naczyniak	Malformacja tętniczno-żylna, nieprawidłowe poszerzone kręte naczynia widoczne w MR i w każdej angiografii. Trzeba uwidocznici tętnice zaopatrujące i żyły odprowadzające oraz nidus. Naczyniak jamisty: dobrze odgraniczony guz z otoczką hemosyderyny, wewnątrz produkty degradacji krwi w różnej fazie.

KT — komputerowa tomografia; MR — magnetyczny rezonans; ADC (*apparent diffusion coefficient*) — pozorny współczynnik dyfuzji; MRS (*magnetic resonance spectroscopy*) — spektroskopia rezonansu magnetycznego; NAA — N-acetylo-asparginyan; PET — pozytonowa tomografia emisyjna

Badania obrazowe

Do badań obrazowych należą:

- magnetyczny rezonans (MR) bez i po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastowego — badanie z wyboru w większości nowotworów OUN. Wieloparametryczne badanie MR w przypadkach guzów mózgu powinno obejmować: obrazy T1-zależne bez i ze wzmocnieniem kontrastowym, T-zależne, FLAIR, obrazowanie dyfuzji/obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI, *diffusion weighted imaging*) oraz obrazowanie perfuzji (PWI, *perfusion weighted imaging*). Wykonanie sekwencji obrazujących dyfuzję i perfuzję zajmuje łącznie nie więcej niż 4 minuty, a dostarcza wielu bardzo cennych informacji. Magnetyczny rezonans jest badaniem z wyboru w diagnostyce kanału kręgowego i rdzenia kręgowego, a także najlepszą metodą obrazowania w rozpoznawaniu pierwotnych i wtórnych guzów wewnątrz- i zewnątrzrdzeniowych. W guzach dających przerzuty drogą płynu mózgowo-rdzeniowego badanie kanału kręgowego należy zawsze wykonywać łącznie z badaniem mózgowia. Spektroskopia protonowa MR (1H MRS, *1H magnetic resonance spectroscopy*) stanowi w wielu przypadkach cenne uzupełnienie w rozpoznaniu rodzaju guza. Mapowanie kory mózgowej (fMRI-BOLD, *functional magnetic resonance imaging blood-oxygenation-level-dependent*) oraz dróg istoty białej (DTI, *diffusion tensor imaging*) służy przede wszystkim do planowania zabiegu neurochirurgicznego, a badanie DTI bywa pomocne w diagnostyce różnicowej. To ostatnie ma szczególnie istotne znaczenie w planowaniu leczenia nowotworów pnia mózgu i rdzenia kręgowego;
- komputerowa tomografia (KT) z kontrastem, która jest podstawowym badaniem w przypadku poszukiwania przerzutów do mózgu (wyjątkiem są przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych i kanału kręgowego, w przypadku których badaniem z wyboru jest MR) oraz w diagnostyce guzów wychodzących z kości (struniak, mięsaki kości czaszki). W diagnostyce pierwotnych guzów wewnątrzmożgowych KT wykorzystuje się rzadko (przy braku możliwości wykonania badania MR lub w nagłych przypadkach — jako badanie wstępne i najczęściej uzupełnione MR przed zabiegiem operacyjnym);
- angiografia MR lub KT, która zastępuje klasyczną cyfrową angiografię subtrakcyjną, pozwala ocenić położenie guza w stosunku do dużych naczyń, drożność naczyń i ułatwia planowanie zabiegu operacyjnego;
- angiografia z podaniem kontrastu dotętniczo — wykonywana, gdy MR lub KT wykazują bogate unaczynienie nowotworu i wskazane jest zamknięcie (embolizacja) naczyń przed resekcją guza.

Badanie MR cechuje się znacznie lepszą rozdzielczością tkankową niż KT oraz identyczną lub zbliżoną rozdzielczością przestrzenną i czasową. Granice guza są przedstawione z większą precyzją w badaniu MR niż KT, jednak ich określenie w przypadku glejaków jest wciąż trudne, mimo wykorzystania zaawansowanych metod neuroobrazowania. Badanie MR pozwala na lepsze rozróżnienie przestrzeni płynowych zawierających płyn mózgowo-rdzeniowy od torbieli guzowych, pod warunkiem wykonania — poza obrazami T1- i T2-zależnymi — przynajmniej obrazów PD, T2 FLAIR oraz (najlepiej) obrazowania metodami dyfuzyjnymi. Techniki MR pozwalają na przeprowadzenie ultraszybkich badań sekwencyjnych obrazujących perfuzję guza nowotworowego i przepływ krwi przez mózg. Pomiar zmian zawartości oksy- i deoksyhemoglobiny (BOLD) w naczyniach włosowatych i małych żyłach umożliwia wykonanie czynnościowego obrazowania kory mózgowej. Badanie MRS dostarcza informacji

o składzie biochemicznym wybranych fragmentów guza i mózgu, co umożliwia różnicowanie pomiędzy nowotworem, niedokrwieniem i procesem zapalnym.

Pozytonowa emisyjna tomografia (PET, *positron emission tomography*) obrazuje procesy biochemiczne zachodzące w guzach, dzięki czemu odgrywa istotną rolę w tworzeniu i ocenie skuteczności nowych terapii. Badanie to znajduje także zastosowanie w rozpoznawaniu guzów mózgu i diagnostyce różnicowej, zwłaszcza nacieku nowotworowego i zmian popromiennych. W neuroonkologii najczęściej stosuje się następujące radiofarmaceutyki:

- metabolizm glukozy: 18F-fluorodeoksyglukoza (18F-FDG);
- metabolizm aminokwasów: 11C-metionina (MET), 18F-fluoroethyl-L-tyrozyna (FET), F-DOPA;
- metabolizm fosfolipidów: cholina znakowana 18F lub 11C;
- receptory somatostatyny: 68Ga-DOTATATE.

Badania uzupełniające

Badania uzupełniające wykonuje się przede wszystkim w celu obiektywnego określenia stanu czynnościowego narządów zmysłów i OUN oraz stężenia substancji wydzielanych przez niektóre guzy, co ma znaczenie diagnostyczne oraz służy monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.

Do badań tych należą:

- badanie okulistyczne (ostrość wzroku, obraz dna oka, pole widzenia — guzy okolicy siódła tureckiego);
- audiometria i badanie błędników (osłoniaki nerwu przedsionkowego i inne guzy kąta mózdkowo-mostowego);
- elektroencefalografia (diagnostyka i monitorowanie chorych na padaczkę);
- słuchowe, wzrokowe, somatosensoryczne i motoryczne potencjały wywołane (lokalizacja uszkodzenia, monitorowanie śródoperacyjne);
- ocena stężenia markerów nowotworowych [podjednostka β ludzkiej gonadotropiny (β -HCG) i α -fetoproteina (AFP)] w płynie mózgowo-rdzeniowym i ewentualnie w surowicy krwi (podejrzanie wydzielającego nowotworu z pierwotnych komórek rozrodczych);
- badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (markery nowotworowe, ocena obecności swoistych białek i hormonów: rdzeniak płodowy — obecność poliamin, putrescyny lub spermidyny, tkanka neuronalna — enolaza);
- ocena stężenia hormonów przysadki we krwi (gruczolaki przysadki);
- ultrasonografia (USG) w poszukiwaniu ogniska pierwotnego przerzutów do mózgu.

Inne badania dodatkowe wykonuje się w zależności od wskazań klinicznych [rentgenografia (RTG) klatki piersiowej, scyntygrafia kości, podstawowe badania krwi i moczu oraz inne].

Ocena stopnia zaawansowania

Ocena klinicznego zaawansowania jest oparta na klasyfikacji *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Uwzględnia ona trzy cechy: G — stopień złośliwości, T — wielkość i umiejscowienie guza (nad- lub podnamiotowe), M — przerzuty. W praktyce klinicznej w przypadku złośliwych nowotworów OUN rzadko używa się klasyfikacji AJCC.

Leczenie

Ogólne zasady postępowania w pierwotnych nowotworach ośrodkowego układu nerwowego

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histologiczne (wyjątkiem jest bardzo duże prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania na podstawie badań obrazowych w nowotworach łagodnych i glejakach z typowym obrazem MR). Uzyskanie rozpoznania histologicznego guza wewnątrzczaszkowego zawsze wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań. Techniki stereotaktyczne umożliwiają względnie bezpieczne wykonanie biopsji również w przypadkach guzów położonych głęboko i w ważnych czynnościowo okolicach. Powikłania, najczęściej krwawienie wewnątrzczaszkowe, występują u kilku procent chorych po biopsjach stereotaktycznych, a materiał wystarczający do postawienia diagnozy uzyskuje się w ponad 90% przypadków.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko.

W nowotworach łagodnych standardowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, ale w miarę coraz lepszej dostępności metod radiochirurgicznych i radioterapii stereotaktycznej część guzów może być równie skutecznie leczona tymi technikami. Powszechne stosowanie diagnostyki obrazowej sprawia, że coraz częściej guzy wykrywa się przypadkowo. Zasady postępowania w takich przypadkach są ciągle przedmiotem dyskusji, ponieważ część przypadkowo wykrytych nowotworów nie powoduje objawów i nie wymaga leczenia.

Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego w nowotworach OUN może być, w zależności od obrazu klinicznego:

- radykalne usunięcie makroskopowe guza z pozostawieniem prawidłowej tkanki nerwowej i glejowej;
- częściowe usunięcie guza oraz uzyskanie efektu cytoredukcyjnego i zmniejszenie ciasnoty wewnątrzczaszkowej.

W obrębie OUN tylko wyjątkowo możliwe jest usunięcie nowotworu zgodnie z obowiązującą w chirurgii onkologicznej zasadą resekcji guza w jednym bloku z marginesem zdrowej tkanki, co wynika z rozległego naciekania mózgu (glejaki) lub sąsiedztwa ważnych czynnościowo struktur. Większość resekcji guzów wewnątrzczaszkowych można określić jako makroskopowo całkowite (zostają usunięte wszystkie tkanki uznane za nowotworowe) lub częściowe. Jeżeli pozwala na to dostępność, w ocenie doszczętności resekcji może pomóc MR wykonany śródoperacyjnie lub pooperacyjnie w ciągu 24 godzin. W większości nowotworów wewnątrzczaszkowych czas przeżycia chorych zależy od doszczętności usunięcia guza i celem zabiegu powinno być jego całkowite usunięcie w ocenie makroskopowej. Zakres resekcji jest jednak ograniczony przez ryzyko wystąpienia powikłań — przede wszystkim deficytu neurologicznego. Ryzyko to można znacznie zmniejszyć przez dokładne mapowanie ważnych czynnościowo struktur, monitorowanie elektrofizjologiczne podczas zabiegu i stosowanie metod orientacji w polu operacyjnym (neuronawigacja). Znaczne ułatwienie w resekcji nisko-

zróżnicowanych glejaków w obszarach mózgu, gdzie możliwa jest rozległa resekcja (np. płat czołowy, potyliczny, płat skroniowy półkuli niedominującej), stanowi fluorozacja mas guza widoczna w mikroskopie operacyjnym po wybarwieniu kwasem aminolewulinowym (5-ALA), który powinien być podany doustnie 6 godzin przed zabiegiem operacyjnym.

W leczeniu chirurgicznym mają zastosowanie urządzenia wspomagające: śródoperacyjne stosowany ultrasonograf, ultradźwiękowy aspirator, mikroskop operacyjny, endoskop. W wielu ośrodkach dostępne są również: neuronawigacja (urządzenie umożliwiające dokładne określenie położenia narzędzi w polu operacyjnym oraz identyfikację w polu operacyjnym struktur uwidocznionych w przedoperacyjnych badaniach obrazowych), czynnościowe mapowanie śródoperacyjne, śródoperacyjne obrazowanie za pomocą MR lub KT. Techniki te umożliwiają usuwanie nawet najtrudniej dostępnych zmian ze względnie niewielkim ryzykiem powikłań.

Podstawowymi czynnikami uwzględnianymi przy ustalaniu wskazań do zabiegu operacyjnego w nowotworach OUN są: położenie, wielkość oraz charakter zmiany (wpływ na objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zagrożenie wkliniowaniem wynikające z przemieszczenia mózgu przez guz i obrzęk oraz narastający deficyt neurologiczny spowodowany uciskiem i naciekaniem nowotworu). Szybka interwencja chirurgiczna zmniejsza zagrożenie życia i zwykle zapobiega dalszemu pogarszaniu stanu neurologicznego, a nawet go poprawia i pozwala na zastosowanie leczenia uzupełniającego.

Jeżeli nowotwór zablokuje krążenie płynu mózgowo-rdzeniowego, powodując wodogłowie, i nie jest możliwe usunięcie przeszkody, stosuje się zabiegi leczące wodogłowie, polegające na założeniu zastawki komorowo-otrzewnowej, lub endoskopowe przebicie dna komory III. U chorych ze znacznym wzrostem ciśnienia wewnątrzczaszkowego leczenie wodogłowie poprawia stan neurologiczny i komfort życia.

U chorych z torbielowatym i zwykle nieoperacyjnym nowotworem nawrotowym (najczęściej dotyczy to czaszokardlaków) możliwe jest wprowadzenie do torbielowatej części guza cewnika ze zbiornikiem (np. typu Rickham), co pozwala na powtarzanie aspiracji zawartości torbieli i podanie leków cytotoksycznych bezpośrednio w obręb zmiany nowotworowej.

W przypadku guzów gwałtownych pnia mózgu zabieg operacyjny można rozważyć, gdy guz jest dobrze odgraniczony lub jego rozrost ma charakter egzofityczny.

Radioterapia

Podstawową techniką radioterapii (RTH) w nowotworach OUN jest frakcjonowana telera-dieterapia z zastosowaniem dziennej dawki 1,8–2 Gy. Dawka całkowita zależy od typu histologicznego. W RTH paliatywnej najczęściej stosuje się 5 lub 10 frakcji po, odpowiednio, 4 lub 3 Gy na frakcję. Prawidłowa tkanka nerwowa reaguje na napromienianie odczynem późnym, co ogranicza możliwość stosowania w leczeniu radykalnym dawek frakcyjnych powyżej 2 Gy. Dodatkowo, w guzach łagodnych lub o niskim stopniu złośliwości (wysokie prawdopodobieństwo wieloletniego przeżycia) należy dążyć do ograniczenia napromieniania prawidłowej tkanki nerwowej. W przypadkach dobrego odgraniczenia guza od tkanki prawidłowej zaleca się RTH konformalną lub stereotaktyczną, frakcjonowaną. Stereotaktyczna radiochirurgia (SRCH) i stereotaktyczna radioterapia frakcjonowana (SRF) umożliwiają napromienianie ściśle określonej i niewielkiej objętości tkanki (maksymalna średnica zmiany 3,5–4 cm).

Planowanie i wykonanie SRCH oraz SRF wymaga zastosowania ramy stereotaktycznej lub sztywnej maski oraz przestrzennego układu odniesienia i dostosowanego komputerowe-

go systemu planowania leczenia. Dawka podawana jednorazowo w SRCH wynosi od kilku do dwudziestu kilku Gy. W ramach SRF podaje się kilka frakcji (najczęściej po 5–7 Gy) lub otwiera się schemat RTH konwencjonalnie frakcjonowanej. Wiązka terapeutyczna może być formowana przy użyciu kolimatorów kołowych o różnych średnicach lub kolimatora mikrolistkowego.

W wyznaczaniu obszarów napromieniania przy trójwymiarowym planowaniu RTH należy, zgodnie z zaleceniami raportu 50 *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU), uwzględniać następujące kategorie:

- GTV (*gross tumour volume*) — obszar uwidocznionego guza nowotworowego;
- CTV (*clinical target volume*) — GTV + obszar subklinicznego szerszenia się nowotworu;
- PTV (*planning target volume*) — planowana objętość napromieniania, CTV + margines uwzględniający błędy pozycjonowania.

Brachyterapia polega na wprowadzeniu do guza lub łoża pooperacyjnej preparatów promieniotwórczych w celu uzyskania równomiernego rozkładu dawki w stosunkowo niewielkiej objętości (maksymalna średnica guza 5–6 cm). Do najczęściej stosowanych radioizotopów należą ^{192}Ir i ^{125}I . W przypadku zmian torbielowatych możliwe jest zastosowanie izotopów w formie koloidalnej (^{32}P , ^{198}Au , ^{90}Y). Dawki podawane w brachyterapii wahają się od kilkunastu do kilkudziesięciu Gy (w przypadku stałych implantów ^{125}I > 100 Gy). Aby prawidłowo umieścić aplikatory i zaplanować brachyterapię, należy stosować ramę stereotaktyczną lub bezramowy system neuronawigujący. Uzyskany rozkład mocy dawki powinien spełniać kryteria ogólnie używanych systemów (np. system paryski lub Patersona-Parkera). Obecnie brachyterapia jest metodą rzadko stosowaną w nowotworach OUN.

Podstawowym narzędziem planowania teleradioterapii jest symulator i KT. Pomocna jest fuzja obrazów KT i MR. Wykorzystanie trójwymiarowego systemu planowania leczenia (3D) powinno być standardem. Planowanie i prowadzenie RTH wymaga wykonania indywidualnych masek termoplastycznych.

Chemioterapia

Chemioterapia (CTH) w nowotworach OUN ma ograniczone zastosowanie, co wiąże się z niską chemiowrażliwością pierwotną (wyjątek stanowią zarodczaki, PNET, chłoniaki, skąpodrzewiaki anaplastyczne), wczesną chemioopornością wtórną i obecnością bariery krew–mózg oraz neurotoksycznością niektórych leków cytotoksycznych i ich niekorzystnymi interakcjami z innymi lekami (np. leki przeciwdrgawkowe) i/lub RTH. Do grupy leków przenikających we względnie wysokim stopniu przez barierę krew–mózg należą pochodne nitrozomocznika (karmustyna, lomustyna, nimustyna), prokarbazyna i temozolomid.

W złośliwych glejakach CTH z założeniem paliatywnym można rozważać w wybranych przypadkach nawrotów (indywidualne wskazania) po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego i RTH u chorych rokujących przeżycie przynajmniej 3 miesięcy. Nie wykazano przewagi wielolekowej CTH nad monoterapią (wyjątek stanowią skąpodrzewiaki anaplastyczne i stosowanie schematu PCV). W monoterapii jest zalecane stosowanie lomustyny w dawce 100–130 mg/m² p.o. (co 6 tygodni), karmustyny w dawce 200–240 mg/m² i.v. jednorazowo lub 80 mg/m² i.v. przez 3 kolejne dni (co 6 tygodni) lub temozolomidu w dawce 200 mg/m² p.o. przez 5 kolejnych dni (co 4 tygodnie). Podawanie temozolomidu może dotyczyć chorych na złośliwe glejaki, którzy nie otrzymali w ramach pierwotnego leczenia skojarzonej chemioterapii (CRTH) z zastosowaniem wymienionego leku.

Schemat PCV wykorzystywany w leczeniu skąpodrzewiaków zawiera lomustynę (110 mg/m² p.o. w dniu 1.), prokarbazynę (60 mg/m² p.o. w dniach 8.–21.) i winkrystynę (1,4 mg/m² — maksymalnie 2 mg — w dniach 8. i 29.; cykle powtarzane co 6–8 tygodni). Skojarzenie RTH i CTH według schematu PCV u chorych na skąpodrzewiaki anaplastyczne wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby, ale nie wpływa znamienne na czas przeżycia całkowitego. W badaniu RTOG 9802 wykazano, że w grupie chorych na gwiaździaki, skąpodrzewiaki lub postaci mieszane z grupy WHO G II zastosowanie pooperacyjnej radiochemioterapii z użyciem schematu PCV ma wyższość nad samodzielną radioterapią, gdyż istotnie wydłuża 5-letnie przeżycie bez progresji choroby (63% vs. 46%, $p = 0,005$). Trend w kierunku poprawy przeżycia ogólnego nasila się przy dłuższej obserwacji chorych. Stosowanie CTH według schematu PCV ograniczają działania niepożądane (mielosupresja i neuropatia). Chemiowrażliwość skąpodrzewiaków jest większa w przypadkach z utratą chromosomów 1p i 19q.

W pierwotnych chłoniakach OUN i niektórych nowotworach z pierwotnych komórek rozrzedzonych CTH jest zasadniczą częścią leczenia skojarzonego, a w skąpodrzewiakach i niektórych nowotworach zarodkowych może być elementem leczenia radykalnego.

W badaniu z randomizacją wykazano większą skuteczność pooperacyjnej RTH i jednoczesnej CTH temozolomidem z kontynuacją stosowania tego leku przez 6 miesięcy po zakończeniu CRTH u chorych na glejaka wielopostaciowego (znamienne różnice w zakresie wskaźników odpowiedzi i czasu przeżycia — w tym zwiększenie przeżycia 2-letniego do 27% w porównaniu z 10% po wyłącznej RTH), co uzasadnia stosowanie wymienionej CRTH w praktyce klinicznej. Wartość skojarzonego leczenia jest wyższa w przypadku metylacji promotora genu *MGMT*. Nasilenie wzmocnienia kontrastowego, które nie zależy od rzeczywistego wzrostu guza (tzw. pseudoprogresja), może występować w przypadku jednoczesnej CRTH (zwłaszcza u chorych z metylacją *MGMT*) i u około 50% pacjentów nie oznacza nieskuteczności leczenia (może być predykcynym czynnikiem korzyści).

W przypadkach PNET należy rozważyć stosowanie długotrwałej CTH wielolekowej, która powinna poprzedzać RTH (2–4 cykle przed napromienianiem).

Doguzowa lub przetętnicza CTH w nowotworach OUN ma charakter doświadczalny, natomiast stosowanie dokanałowe (najczęściej metotreksat i arabinozyd cytozyny) jest wskazane w naciekanu opon i rozsiewie nowotworu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego.

Leczenie ukierunkowane molekularnie

Bewacyzumab (przeciwciało monoklonalne o działaniu antyangiogennym) wykazuje aktywność w nawrotowych glejakach złośliwych po wcześniejszej CTH z zastosowaniem temozolomidu, ale ze względu na brak wpływu na czas przeżycia całkowitego pozostaje eksperymentalną metodą leczenia. Inne leki o działaniu ukierunkowanym molekularnie (np. drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych) również są jedynie przedmiotem badań.

Hormony kory nadnerczy

Glukokortykoidy (najczęściej deksametazon) stosuje się niekiedy przed i po leczeniu chirurgicznym oraz u znacznej części chorych poddawanych RTH. Korzyści z podawania kortykosteroidów są związane ze zmniejszeniem strefy obrzęku wokół guza i redukcją efektu masy oraz obniżeniem ciśnienia śródczaszkowego. Charakter działań niepożądanych wymaga stopniowego (25% dawki co 3 dni) odstawienia deksametazonu lub utrzymania najmniejszej wymaganej dawki u chorych otrzymujących lek dłużej niż 1–2 tygodnie. W przypadku podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego przy rozległym obrzęku mózgu rutynowo

stosowana dobową dawką deksametazonu wynosi 4–16 mg z jednoczesnym podawaniem inhibitorów pompy protonowej. W opornych przypadkach dobowe dawki leku można zwiększać do 60–80 mg.

Leki przeciwdrgawkowe

U chorych z padaczką w wywiadzie usunięcie guza może całkowicie znieść napady. Uraz operacyjny i powstająca po zabiegu blizna glejowa, resztkowy guz i zmiany popromienne zwiększają prawdopodobieństwo utrzymywania się napadów, a u kilku procent chorych powodują wystąpienie napadów drgawkowych po leczeniu. Nie wykazano korzyści wynikających z profilaktycznego stosowania leków przeciwdrgawkowych u chorych bez wywiadu padaczkowego. Podawanie tych leków jest uzasadnione u chorych z epizodami drgawek w chwili rozpoznania i powinno być kontynuowane przynajmniej przez 2 lata u chorych, którzy mieli napady przed leczeniem, oraz u wszystkich osób z drgawkami w trakcie obserwacji po leczeniu.

Inne metody leczenia wspomagającego

Chorych leczonych z powodu nowotworów OUN powinno się poddać specjalistycznej opiece psychologicznej.

Ważnym elementem kompleksowego leczenia jest także rehabilitacja ruchowa oraz — w razie konieczności — rehabilitacja mowy.

Zastosowanie diagnostyki obrazowej do oceny odpowiedzi na leczenie

1. Po zabiegu neurochirurgicznym — pomiar liniowy/objętość. Wykonanie badania MR ze wzmocnieniem kontrastowym i obrazowaniem dyfuzji nie później niż 72 godziny po zabiegu (najlepiej w 1. dobie), zwłaszcza w odniesieniu do guzów wzmacniających się kontrastowo, ułatwia różnicowanie pozostawionej części guza od zmian pooperacyjnych/niedokrwiennych.
2. Rozróżnienie wzmacniających się kontrastowo zmian popromiennych od wznowy jest w nie-
możliwe w klasycznych badaniach KT czy MR ze wzmocnieniem kontrastowym. Najskuteczniejszą metodą badania MR w różnicowaniu nacieku nowotworowego i zmian popromiennych jest obrazowanie perfuzji w obrazach T2-zależnych (PWI) i T1-zależnych (DCE MR). Wysokie wartości normalizowanego do prawidłowo wyglądającej istoty białej rCBV (*regional cerebral blood volume*; miejscowa objętość krwi w mózgu) wskazują na obecność nacieku nowotworowego, a niskie ($< 0,7-1$) — na zmiany popromienne. Ograniczenie dyfuzji w obszarze wzmocnienia kontrastowego wskazuje na obecność nacieku. W różnicowaniu zmian popromiennych i nacieku przydatne jest badanie PET, zwłaszcza obrazujące metabolizm aminokwasów, np. FET.
3. Odpowiedź na chemioterapię w badaniu MR:
 - obrazowanie morfologiczne: zmniejszenie się wymiarów wzmacniającej się kontrastowo zmiany (kryteria MacDonalda i kryteria RANO) lub zmniejszenie się obszaru o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych/FLAIR (kryteria RANO);
 - obrazowanie czynnościowe: wzrost współczynnika dyfuzji (ADC, *apparent diffusion coefficient*), czyli przyśpieszenie dyfuzji, obniżenie rCBV, regionalnego przepływu krwi w mózgu (rCBF, *regional blood flow*), obniżenie stężenia choliny w 1H MRS.W badaniu PET odpowiedź na chemioterapię przejawia się zmniejszeniem gromadzenia radioznacznika FDG czy FET/obniżeniem wartości SUV/SUL w zmianie chorobowej.

4. W różnicowaniu pseudoprogresji od progresji najbardziej przydatne jest obrazowanie perfuzji. Wartość rCBV < 1 ($< 0,7$) we wzmacniającej się kontrastowo zmianie w obszarze radioterapii wskazuje na pseudoprogresję.
5. Zjawisko tak zwanej pseudoregresji może występować u chorych przyjmujących leki antyangiogenne. Radiologiczna ocena tych zmian jest przedmiotem badań klinicznych.

Zasady postępowania w poszczególnych rodzajach nowotworów

Glejaki

Niejednorodna grupa nowotworów gleju gwiaździstego, skąpowypustkowego lub wyściółkowego obejmuje ściśle zdefiniowane jednostki charakteryzujące się odmiennym obrazem klinicznym, rokowaniem i stopniem złośliwości histologicznej. Stopień złośliwości określany według klasyfikacji WHO pozwala orientacyjnie ocenić medianę czasu przeżycia chorych z danym nowotworem, która wynosi odpowiednio:

- WHO *Grade I* (G I) — przeżycie > 10 lat;
- WHO *Grade II* (G II) — przeżycie 5–10 lat;
- WHO *Grade III* (G III) — przeżycie 2–5 lat;
- WHO *Grade IV* (G IV) — przeżycie < 2 lat.

Gwiaździatek włosowatokomórkowy (G I)

Jest to nowotwór o dobrze ograniczonym powolnym wzroście, często z tworzeniem przysiennego guzka w obrębie torbieli, występujący u dzieci lub młodych osób dorosłych.

Leczenie chirurgiczne

Należy dążyć do możliwie największego zakresu usunięcia guza przy jednoczesnym zachowaniu funkcji neurologicznych, przy czym technika wycięcia zależy od położenia nowotworu oraz dostępności metod wspomagających resekcję i bezpieczeństwo zabiegu (w przypadku głębokiej lokalizacji guza lub umiejscowienia w obszarach elokwentnych w celu uzyskania rozpoznania histopatologicznego wskazana jest jedynie biopsja stereotaktyczna).

Radioterapia

W gwiaździaku włosowatokomórkowym u dorosłych można rozważyć RTH po niedoszczętnym wycięciu w okolicy skrzyżowania nerwów wzrokowych oraz w przypadkach nieoperacyjnych, po stwierdzeniu progresji w badaniach obrazowych i/lub klinicznie.

Zaleca się stosowanie techniki RTH 3D lub SRF. Do planowania RTH 3D należy wykonać badanie KT z kontrastem, po unieruchomieniu za pomocą maski orbitowej, zbierając przekroje co 3–5 mm. Podstawą do planowania jest także obraz T1 w badaniu MR.

Obszar napromieniania obejmuje:

- CTV — kontrastujący się guz resztkowy (GTV) z marginesem 0,5 cm;
- PTV — CTV z marginesem 0,5 cm (w przypadku zmian dobrze odgraniczonych i kontrastujących się CTV równy GTV).

Dawka wynosi 50,4 Gy w punkcie referencyjnym ICRU w PTV we frakcjach po 1,8 Gy (jednorodność dawki: 95–107%). W każdym przypadku jest wymagane określanie dawki w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych, pnia mózgu, gałek ocznych, soczewek oraz rdzenia kręgowego i przedłużonego. W przypadkach dobrze odgraniczonych guzów resztkowych o średnicy poniżej 3 cm możliwe jest zastosowanie SRF (dawka całkowita wynosi ok. 50 Gy, dawka frakcyjna nie powinna przekraczać 2 Gy). Wskazana wartość izodozy obejmującej to 90% (wyjątkowo 80%).

Glejaki naciekające (G II)

Grupa ta obejmuje gwiaździki o wzroście rozlanym (typ włóknkowy, gemistocytarny i protoplazmatyczny), skąpodrzewiaki oraz glejaki mieszane; cechy wyróżniające tę grupę to zdolność rozległego naciekania struktur mózgowia oraz tendencja do stopniowej progresji złośliwości w kolejnych nawrotach nowotworu. Istotnym wyróżnikiem genetycznym większości skąpodrzewiaków jest utrata heterozygotyczności w obrębie chromosomów 1. i 19., która wiąże się z ich chemiowrażliwością.

Leczenie chirurgiczne

W przypadku guzów dostępnych operacyjnie bez nadmiernego ryzyka powikłań obowiązuje usunięcie masy guza (makroskopowo całkowite). Decyzja o operacji zależy od doświadczenia i możliwości ośrodka. W przypadkach trudno dostępnych zmian i/lub z wysokim ryzykiem operacyjnym przy niejednoznacznym wyniku badania MR z DWI/ADC, PWI, 1HMRS wskazana jest biopsja stereotaktyczna.

Radioterapia

Pooperacyjna RTH w naciekających glejakach G II jest przedmiotem kontrowersji. W badaniach *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* i *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* wykazano, że pooperacyjne napromienianie wydłuża czas do progresji, ale nie wpływa na czas przeżycia chorych. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami o leczeniu uzupełniającym powinno decydować przypisanie chorego do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka progresji.

O wysokim ryzyku progresji decyduje obecność co najmniej trzech spośród przedstawionych poniżej czynników ryzyka:

- histologiczne utkanie gwiaździka (vs skąpodrzewiak, postać mieszana);
- wiek > 40 lat;
- KPS < 70;
- średnica guza > 6 cm;
- przekraczanie linii pośrodkowej przez guz;
- ubytek neurologiczny przed operacją;
- co najmniej jedna delecja w obrębie 1p 19q;
- brak mutacji w dehydrogenazie izocytrynianowej (*isocitrate dehydrogenase*) — IDH1 lub 2.

Po maksymalnej, bezpiecznej resekcji guza, potwierdzonej w pooperacyjnym badaniu MR wykonanym do 72 godzin po zabiegu, zaleca się następujące postępowanie:

- grupa niskiego ryzyka — obserwacja;
- grupa wysokiego ryzyka — RTH do dawki 45–54 Gy.

Po resekcji subtotalnej, otwartej biopsji, biopsji stereotaktycznej, w przypadku stabilnych, kontrolowanych objawów, w zależności od grupy ryzyka, można rozważyć RTH lub obserwację.

W przypadku postępujących, niekontrolowanych objawów choroby wskazana jest pooperacyjna RTH.

W przypadku utkania skąpodrzewiaka, zwłaszcza jeżeli wykazano LOH 1p19q, możliwe jest rozważenie chemioterapii (kategoria 2B).

Wymagane jest zastosowanie techniki RT 3D — planowania dokonuje się w systemie 3D (zapewnienie odpowiedniej jednorodności dawki w obszarze napromienianym i oszczędzenia struktur krytycznych). W przypadku, gdy dostępne są obrazy z badania MR, badanie KT do planowania należy wykonać bez kontrastu i w unieruchomieniu w masce orfitowej z przekrojami co 3–5 mm (wskazana jest fuzja obrazów KT i MR w systemie planowania).

Obszar napromieniania obejmuje:

- CTV → GTV (obszar hiperintensywny lub o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych — guz + obrzęk) w przedoperacyjnych obrazach MR + 1,5 cm (w planowaniu należy uwzględnić opis zabiegu operacyjnego; w przypadkach, gdy opisano nacieczenie struktur, którego nie wykazano w obrazie radiologicznym, należy włączyć je do obszaru GTV i dodać margines 1,5 cm);
- PTV → CTV + 0,5 cm.

W razie dysponowania wyłącznie obrazami KT lub MR za GTV należy uznać hipodensyjny obszar guza z obrzękiem. W celu wyznaczenia CTV powyższą objętość należy powiększyć o margines 2 cm. W tych sytuacjach przed wyznaczeniem obszaru napromieniania pożądana jest konsultacja z radiologiem. W szczególnych przypadkach, gdy objętość napromieniania PTV jest duża i obejmuje przynajmniej 2/3 mózgu, możliwe jest wyznaczenie objętości PTV2 (*boost* — miejscowe zwiększenie dawki), którą stanowi GTV określona na podstawie MR z marginesem 0,5 cm.

Dawka wynosi 54 Gy w punkcie referencyjnym ICRU w PTV we frakcjach po 1,8 Gy. Zalecana jednorodność dawki w PTV to 95–107%. Przy dużych objętościach napromieniania wystarczające jest objęcie PTV izodozą 90%. W przypadku *astrocytoma gemistocyticum* zaleca się podwyższenie dawki do 60 Gy z ewentualnym zmniejszeniem PTV do PTV2, a nawet GTV po dawce 54 Gy w celu wyłączenia z obszaru napromieniania struktur krytycznych (tzn. pnia mózgu, skrzyżowania nerwów wzrokowych). W przypadkach dużych objętości PTV (co najmniej 2/3 mózgu) zaleca się po dawce 45 Gy ograniczenie obszaru napromieniania do PTV2. W każdym przypadku zaleca się określanie dawki w obrębie skrzyżowania nerwów wzrokowych, pnia mózgu, gałek ocznych, soczewek oraz rdzenia kręgowego, jeśli jest napromieniany. Dawki tolerancji dla wymienionych narządów wynoszą: skrzyżowanie nerwów wzrokowych — 50 Gy (guz obejmuje lub znajduje się w najbliższym sąsiedztwie — 54 Gy), pień mózgu — 54 Gy, soczewki — 3 Gy (bezpośrednie sąsiedztwo oka — 5 Gy).

Paliatywna RTH z zastosowaniem wyższych dawek frakcyjnych w glejakach naciekających może mieć zastosowanie w wyjątkowych sytuacjach (np. szczególnie złe rokowanie z powodu chorób współistniejących). Zły stan neurologiczny nie może być w tych przypadkach jedynym wystarczającym powodem stosowania RTH hipofrakcjonowanej. Zaleca się schematy 20 frakcji po 2,5 Gy lub 10 frakcji po 3 Gy. Sposób planowania i wybór obszaru napromieniania należą do decyzji lekarza prowadzącego, w zależności od sytuacji klinicznej.

Chemioterapia

W ramach radykalnego leczenia CTH można rozważyć w przypadku skąpodrzewiaków, zwłaszcza u chorych z utratą heterozygotyczności 1p/19q.

U chorych powyżej 40. roku życia lub młodszych, z obecnymi czynnikami ryzyka progresji (głównie po subtotalnej resekcji guza lub biopsji) można rozważyć zastosowanie pooperacyjnej radiochemioterapii z użyciem schematu PCV.

Indywidualne wskazania dotyczą wybranych chorych z postępującą progresją guza po wyczerpaniu możliwości leczenia miejscowego. Zalecany jest schemat PCV lub monoterapia (lomustyna lub karmustyna).

Glejaki złośliwe (G III i IV)

Do grupy tej zalicza się glejaka anaplastycznego (G III) i skąpodrzewiaka anaplastycznego (G III) oraz glejaka wielopostaciowego (G IV). Są to rozlane nowotwory, wyróżniające się cechami anaplazji komórkowej oraz zwiększonego potencjału proliferacyjnego, co powoduje agresywny przebieg kliniczny.

Leczenie chirurgiczne

Glejaki złośliwe naciekają mózg poza obszarem uwidacznianym w badaniach obrazowych. Całkowite usunięcie takiego nowotworu jest praktycznie niemożliwe. Cele leczenia chirurgicznego obejmują przedłużenie i poprawę jakości życia oraz uzyskanie rozpoznania histologicznego. W przypadku biegunowej lokalizacji guza w płacie czołowym, skroniowym lub potylicznym po wykonaniu kraniotomii możliwa jest lobektomia z makroskopowo doszczętnym wycięciem nowotworu. W innych lokalizacjach zabieg jest ograniczony do usunięcia guza w granicach zdrowej tkanki (najczęściej zabiegi wykonuje się z użyciem mikroskopu lub lupy operacyjnej). Jeżeli ryzyko zabiegu jest duże z powodu ogólnego stanu zdrowia lub umiejscowienia nowotworu i pacjent nie ma objawów podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, leczenie chirurgiczne może być niecelowe, gdyż spodziewaną korzyść z przedłużenia czasu przeżycia niweczą powikłania i zła jakość życia w przypadku wystąpienia deficytu neurologicznego po zabiegu.

Radioterapia

Ze względu na wybitnie naciekający charakter wzrostu standardem w złośliwych glejakach mózgu jest pooperacyjna RTH. Wybór strategii postępowania i stopnia radykalności leczenia zależy od rokowania, a w jego dokonaniu jest pomocny podział przedstawiony w tabeli 2.

Techniki RTH mogą być następujące:

- klasyczna teleradioterapia frakcjonowana RTH 3D;
- RTH przyspieszona (chorzy o szczególnie złym rokowaniu — grupa prognostyczna 6 i indywidualnie kwalifikowani chorzy na wielopostaciowego glejaka po biopsji ze spodziewanym czasem przeżycia poniżej 6 miesięcy).

Obszar napromieniania obejmuje:

- CTV → kontrastujący się guz z obrzękiem (obszar hiperintensywny w obrazach T2-zależnych w MR sprzed zabiegu operacyjnego) z marginesem 2 cm;
- PTV → CTV z marginesem 0,5–1,0 cm.

Tabela 2. Podział na grupy prognostyczne według RTOG

Grupa 1	Wiek < 50 lat, AA, prawidłowy stan umysłowy
Grupa 2	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, AA, objawy > 3 miesięcy
Grupa 3	Wiek < 50 lat, AA, upośledzony stan umysłowy
	Wiek < 50 lat, GBM, KPS 90–100
Grupa 4	Wiek < 50 lat, GBM, KPS < 90
	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, AA, objawy > 3 miesięcy
	Wiek > 50 lat, KPS 70–100 GBM, co najmniej częściowa resekcja, zdolny do pracy
Grupa 5	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, co najmniej częściowa resekcja, niezdolny do pracy
	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, GBM, biopsja, RTH > 54,4 Gy
	Wiek > 50 lat, KPS < 70, prawidłowy stan umysłowy
Grupa 6	Wiek > 50 lat, KPS 70–100, GBM, biopsja, RTH > 54,4 Gy
	Wiek > 50 lat, KPS < 70, upośledzony stan umysłowy

AA (*anaplastic astrocytoma*) — glejak anaplastyczny; GBM (*glioblastoma multiforme*) — glejak wielopostaciowy; KPS (*Karnofsky Performance Status*) — stopień sprawności według Karnofsky'ego

W przypadku guzów o dużej objętości, ze względu na konieczność wyłączenia struktur krytycznych z obszaru napromieniania, po dawce 50 Gy można zastosować zmniejszenie obszaru do PTV2 równego GTV (obraz wzmocnienia w czasie T1 w MR lub w KT) z marginesem 1 cm.

Stosuje się następujące dawki (kolejno, w zależności od pogarszania się rokowania):

- 60 Gy (PTV1 odpowiada CTV + 1 cm) we frakcjonowaniu po 2 Gy, po dawce 50 Gy ewentualnie ograniczenie wielkości pól (PTV2 odpowiada GTV + 1 cm);
- 50 Gy — 20 × 2,5 Gy w ciągu 4 tygodni;
- 30 Gy — 10 × 3 Gy w ciągu 2 tygodni (CTV + 3 cm), 2 tygodnie przerwy, 7 × 3 Gy w ciągu 7 dni (GTV + 1 cm);
- 30 Gy — 10 × 3 Gy w ciągu 2 tygodni;
- 20 Gy — 5 × 4 Gy z miesięczną przerwą i ewentualne powtórzenie tego schematu.

W celu zwiększenia skuteczności radioterapii możliwe jest miejscowe podwyższenie dawki za pomocą SRCH lub brachyterapii, z zastrzeżeniem, że nie wykazano jednoznacznego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia po wyższych dawkach promieniowania.

Wartościową strategią postępowania w glejaku wielopostaciowym jest zastosowanie jednoczesnej radiochemioterapii (RCTH) z następową CTH uzupełniającą. W trakcie RTH stosuje się temozolomid w dawce 75 mg/m² dziennie, a po jej zakończeniu dawka wynosi 200 mg/m² przez 5 dni (6 cykli co 28 dni). Chemioradioterapia pozwala wydłużyć czas przeżycia — dotyczy to zwłaszcza chorych z metylacją promotora genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu naprawczego *MGMT* (*O6-methyl-guanine-DNA-methyltransferase*). Wskaźnik 2-letniego przeżycia chorych z obecnością metylacji promotora *MGMT* wyniósł 34% wobec zaledwie 8% w przypadku braku metylacji wspomnianego enzymu. W glejaku wielopostaciowym pooperacyjna RCTH skojarzona z temozolomidem jest zalecanym postępowaniem pierwszej linii u chorych do 70. roku życia, w dobrym stanie sprawności ogólnej (KPS ≥ 60).

W przypadku nawrotu powtórny RTH można rozważyć u chorych niekwalifikujących się do resekcji. Preferowaną formą leczenia są SRF, SRCH lub brachyterapia śródtkankowa. Technikę leczenia i dawki ustala się indywidualnie. Średnica guza nie może przekraczać 3,5–5 cm (w zależności od stosowanej metody). W przypadku planowania napromieniania wznowy po RTH przydatne są badania MR z obrazowaniem perfuzji (PWI, T1-w DCE), dyfuzji (DWI), spektroskopia i badanie PET z zastosowaniem odpowiednich izotopów w celu zmniejszenia objętości napromienianej. Powtórna RTH wiąże się z wysokim ryzykiem poważnych powikłań.

Chemioterapia

Zastosowanie uzupełniającej CTH temozolomidem można rozważyć po zakończeniu RCTH w glejaku wielopostaciowym. U chorych na anaplastyczne gwiaździaki nie udokumentowano wartości leczenia skojarzonego.

W przypadku złośliwych skąpodrzewiaków istnieją szersze wskazania do CTH (stosowanie przed, po lub zamiast RTH), chociaż nie ustalono optymalnej sekwencji. W grupie chorych, u których stwierdzono kombinowaną utratę heterozygotyczności chromosomów 1p i 19q, wykazano wysoką skuteczność CTH według schematu PCV (blisko 100% odpowiedzi, w porównaniu z 25% w grupie chorych, u których nie stwierdzono tej nieprawidłowości). Zgodnie z wynikami badania RTOG 9402 średnie przeżycie chorych z koldecją 1p19q jest dwukrotnie dłuższe po zastosowaniu skojarzonej radiochemioterapii w porównaniu z wyłączeniem radioterapią (14,7 vs. 7,3 mies.).

U wybranych chorych na złośliwe glejaki (III i IV stopień; ocena na podstawie stanu sprawności, wydolności ważnych układów i przewidywanego przeżycia) po wyczerpaniu innych możliwości leczenia istnieją wskazania do paliatywnej CTH w przypadku progresji nowotworu. Wybór leków stosowanych w ramach paliatywnego postępowania zależy od klinicznej charakterystyki chorych oraz przebytego leczenia (temozolomid — chorzy, którzy nie otrzymywali CRTH).

Wyściółczaki

Są to nowotwory wywodzące się z wyściółki komór mózgowia i kanału centralnego rdzenia kręgowego, wśród których wymienia się wyściółczaka (G II), wyściółczaka anaplastycznego (G III) oraz wyściółczaka śluzowo-brodawkowego (G I) i podwyściółczaka (G I).

Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego powinno być makroskopowo doszczętne usunięcie guza z maksymalnym zachowaniem funkcji neurologicznych. Technika leczenia jest uzależniona od lokalizacji nowotworu, zgodnie z zasadami ogólnie przyjętymi w neurochirurgii. W przypadku głębokiej lokalizacji guza lub jego umiejscowienia w obszarach ważnych czynnościowo należy wykonać biopsję stereotaktyczną.

Radioterapia

Wskazania do pooperacyjnej RTH istnieją praktycznie we wszystkich przypadkach wyściółczaków. Wskazania do profilaktycznej RTH kanału kręgowego zostały w ostatnich latach znacznie ograniczone po rutynowym badaniu MR mózgu, kanału kręgowego i badaniu cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego. W przypadku wyściółczaka G II badanie cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego jest opcjonalne, natomiast w przypadku wyściółczaka anaplastycznego (G III) jego wykonanie jest konieczne, gdyż warunkuje strategię postępowania pooperacyjnego. W przypadku doszczętnej resekcji wyściółczaka i niewykazania rozsiewu w obrębie mózgu lub rdzenia kręgowego w badaniu MR lub w badaniu cytologicznym płynu mózgowo-rdzeniowego można odstąpić od uzupełniającej RTH pod warunkiem ścisłej obserwacji i regularnego wykonywania badań obrazowych.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami napromienianie całego OUN u dorosłych powinno się stosować jedynie w przypadku stwierdzenia rozsiewu do mózgu, rdzenia kręgowego lub płynu mózgowo-rdzeniowego.

Obszar napromieniania obejmuje:

- CTV → guz (MR przedoperacyjny) i obszar obrzęku z objęciem przylegającej komory z marginesem 1,5 cm w G II i 2–2,5 cm w G III;
- PTV1 → CTV + 0,5 cm z objęciem przylegającej komory z marginesem 2–3 cm;
- PTV2 → guz z minimalnym marginesem w razie dużej planowanej objętości napromieniania (zasady jak w przypadku gwiazdziaków).

Dawka:

Mózg

- PTV1 — 45 Gy;
- PTV2 — 54 Gy (łagodne wyściółczaki);
- 60 Gy (złośliwe wyściółczaki).

Układ komorowy

- 36 Gy w dawkach frakcyjnych 1,8 Gy (łagodne) lub 2 Gy (złośliwe).

Chemioterapia

Wskazania do CTH (schematy takie jak w gwiazdziakach) istnieją w przypadku progresji guza po wyczerpaniu możliwości leczenia chirurgicznego i RTH.

Rdzeniak płodowy

Jest to zarodkowy nowotwór OUN o niskiej dojrzałości, rozwijający się w mózdku i obecnie przeważnie u dzieci (guzy o podobnej budowie histologicznej występujące poza mózdzkiem kwalifikuje się do grupy PNET OUN). Na podstawie badań klinicznych i laboratoryjnych chorzy powinni być przypisani do grupy standardowego lub wysokiego ryzyka progresji. Do grupy standardowego ryzyka zalicza się przypadki bez rozsiewu w obrębie i poza OUN, z masą resztkową guza poniżej 1,5 cm³ oraz z histologicznym wariantem klasycznym lub desmoplastycznym. Jedynie w tej grupie możliwe jest odstępianie od uzupełniającej CTH.

Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego jest doszczętne usunięcie guza z dostępu przez kraniotomię podpotyliczną. Dodatkowo leczenie powinno umożliwić swobodny przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego.

Radioterapia

Wskazania do pooperacyjnej RTH istnieją w każdym przypadku rdzeniaka płodowego (niezależnie od zakresu resekcji). Ze względu na bardzo duże zaburzenia rozwoju występujące po napromienianiu całego OUN u niemowląt i małych dzieci najczęściej po operacji stosuje się CTH, aby jak najbardziej opóźnić napromienianie, które rozpoczyna się w momencie wystąpienia objawów wznowy lub rozsiewu nowotworu.

Technika i obszar napromieniania:

- napromienianie osi mózgowo-rdzeniowej według zasad podanych niżej;
- podwyższenie dawki na obszar tylnego dołu czaszki.

Stosowane dawki:

- 54–56 Gy — tylny dół czaszki;
- 35–36 Gy — mózg, rdzeń kręgowy, przestrzeń podpajęczynówkowa (konieczne objęcie blaszki sitowej);
- ewentualne podwyższenie dawki na objętość guza pierwotnego za pomocą technik stereotaktycznych (w ramach badań klinicznych);
- 35–36 Gy — oś mózgowo-rdzeniowa.

Taką samą technikę stosuje się w przypadkach PNET innych niż rdzeniak płodowy. Napromienianie musi być skojarzone z CTH, zgodnie z zasadami obowiązującymi u chorych na rdzeniaki. Zasady napromieniania osi nerwowej przedstawiono w osobnym podrozdziale.

Chemioterapia

Chemioterapię należy rozważyć w przypadku występowania niekorzystnych czynników rokowniczych, do których należą przede wszystkim niedostateczna doszczętność zabiegu chirurgicznego resekcji (< 75%), obecność przerzutów w obrębie lub poza OUN, histologiczny wariant anaplastyczny lub wielokomórkowy, lokalizacja ponadnamiotowa (PNET).

Do aktywnych leków cytotoksycznych zalicza się: lomustynę, karmustynę, prokarbazynę, winkrystynę, melfalan, cisplatynę, metotreksat, karboplatynę i etopozyd. Zaleca się schemata wielolekowe z zastosowaniem wymienionych leków oraz kortykosteroidów.

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych i guzy pochodzące z miąższu szyszynki

Nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych dzieli się na rozrodczakowe i nierozrodczakowe guzy germinalne (różnią się rokowaniem i taktyką leczenia). Nowotwory te mogą być

zlokalizowane w szyszynce, okolicy nadsiodłowej i innych częściach OUN w linii pośrodkowej ciała. Do guzów pochodzących z mięszu szyszynki należą: szyszyniak, szyszyniak zarodkowy i nowotwory szyszynki mieszane/przejęciowe.

Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego jest całkowite usunięcie guza lub przynajmniej cytoredukcja (w ostateczności — biopsja w celu ustalenia rozpoznania histologicznego). Jeżeli obraz kliniczny i wyniki obrazowania są zgodne z wynikiem badania markerów, biopsja i leczenie operacyjne nie są konieczne. U pozostałych chorych wskazane jest wykonanie biopsji (stereotaktycznej lub endoskopowej). Jeżeli po badaniu histologicznym istnieją wskazania do leczenia chirurgicznego, celem zabiegu jest całkowite usunięcie guza oraz przywrócenie krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. U chorych z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym spowodowanym wodogłowieciem może być wskazane założenie zastawki komorowo-otrzewnowej lub wentrykulostomia endoskopowa w pierwszym etapie leczenia.

Leczenie chirurgiczne może być również wskazane w przypadku braku regresji po CTH i RTH.

Radioterapia

Wskazania do RTH obejmują następujące sytuacje:

- wszystkie typy nowotworów z pierwotnych komórek rozrodczych po zabiegu operacyjnym, bez względu na jego doszczętność;
- nieoperacyjne i rosnące szyszyniaki;
- szyszyniaki zarodkowe.

W przypadku nowotworów z pierwotnych komórek rozrodczych zlokalizowanych (bez rozsiwu przez płyn mózgowo-rdzeniowy) stosuje się następujące techniki napromieniania:

- napromienianie całego układu komorowego;
- podwyższenie dawki na obszar guza pierwotnego;
- napromienianie całej osi mózgowo-rdzeniowej wyłącznie w przypadku dodatniego wyniku cytologii płynu mózgowo-rdzeniowego lub stwierdzenia przerzutów w badaniu MR osi poprzez dożylnie podanie paramagnetycznego środka kontrastowego;
- profilaktyczne napromienianie kanału kręgowego w przypadku niedostępności badania cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego (w wyjątkowych sytuacjach — MR osi).

W przypadku guzów pochodzących z mięszu szyszynki:

- szyszyniaki — guz z marginesem 1,5–2 cm;
- szyszyniaki zarodkowe — strategia taka sama jak w rdzeniaku płodowym.

Dawki stosowane u chorych na nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych:

- 24–30 Gy — układ komorowy;
- podwyższenie dawki na guz pierwotny do 45 Gy (rozrodczakowe guzy germinalne) i 54 Gy (nierozrodczakowe guzy germinalne i szyszyniaki);
- profilaktyczne napromienianie osi do dawki 24 Gy (rozrodczaki) lub 30 Gy (nierozrodczaki).

Dawki stosowane w przypadku guzów pochodzących z mięszu szyszynki:

- szyszyniak — 50–60 Gy;
- szyszyniak zarodkowy: cała czaszka — 35–36 Gy, kanał kręgowy — 35–36 Gy, guz pierwotny z marginesem — do 55 Gy.

Zasady napromieniania osi nerwowej przedstawiono w osobnym podrozdziale.

Chemioterapia

Rola CTH w zlokalizowanych rozrodczakach nie jest ustalona i jej stosowanie nie jest postępowaniem standardowym. Wstępną CTH przed napromienianiem można rozważać w przypadku rozległych guzów lub przy znacznym podwyższeniu stężenia β -HCG.

W przypadku nierozrodczaków, guzów mieszanych i rozrodczaków z udokumentowanym rozsiewem istnieją wskazania do CTH przed napromienianiem (schematy z zastosowaniem cisplatyny lub karboplatyny są takie same jak w nowotworach jądra i jajnika).

Zasady napromieniania całego ośrodkowego układu nerwowego (oś mózgowo-rdzeniowa)

Wskazania obejmują:

- wszystkie nowotwory zarodkowe (w tym — rdzeniak płodowy i inne PNET);
- szyszyniaki zarodkowe;
- złośliwe wyściółczaki z udokumentowanym rozsiewem do mózgu, rdzenia kręgowego lub płynu mózgowo-rdzeniowego;
- nowotwory z pierwotnych komórek rozrodczych (w przypadku zajęcia płynu mózgowego potwierdzonego w badaniu cytologicznym lub MR całej osi nerwowej z dożylnym podaniem paramagnetycznego środka kontrastowego, podwyższonego stężenia AFP i/lub β -HCG w płynie mózgowo-rdzeniowym lub profilaktycznie w przypadku niedostępności powyższych badań);
- raka splotu naczyniówkowego;
- wyjątkowo podnamiotowo położone złośliwe glejaki (gwiazdziaki, skąpodrzewiaki, wyściółczaki) u chorych w młodym wieku ze stwierdzoną obecnością komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym i/lub ogniskami przerzutów.

Technika i obszar napromieniania:

- planowanie w systemie 3D na podstawie KT wykonanej w pozycji, w której jest prowadzone leczenie, w celu zapewnienia odpowiedniej jednorodności dawki w obszarze napromienianym i uniknięcia nakładania się pól (aby zminimalizować ryzyko przedawkowania lub niedodawkowania w miejscu łączenia pól, stosuje się przesunięcie granicy pól w trakcie leczenia);
- CTV → mózg, rdzeń kręgowy, przestrzeń podpajęczynówkowa (należy uwzględnić wyjście nerwów rdzeniowych i położenie blaszki sitowej), dolną granicę stanowi zwyczajowo S2–S3, w przypadku dysponowania obrazami z badania MR kanału kręgowego granica przebiega zgodnie z położeniem worka oponowego;
- PTV → marginesy w stosunku do CTV wyznaczane w zależności od sposobu unieruchomienia chorego i stosowanej energii promieniowania;
- po podaniu połowy dawki następuje zmiana granic łączenia pól w celu zminimalizowania ryzyka nakładania się pól.

Stosowane dawki to:

- 36 Gy w przypadku profilaktycznego napromieniania (PNET);
- 24 Gy w przypadku zarodczaków;
- 30 Gy w przypadku niezarodczaków.

Zalecana dawka frakcyjna wynosi 1,8 Gy, a energia promieniowania: fotony X 6–10 MeV dla mózgu i rdzenia szyjnego, elektrony o energii zależnej od głębokości rdzenia dla pozostałych elementów osi. Alternatywą do napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej za pomocą tradycyjnych przyspieszaczy liniowych jest zastosowanie tomoterapii, co umożliwia uzyskanie lepszego rozkładu dawki i eliminuje problemy związane z łączeniem pól.

Tabela 3. Podział oponiaków według Światowej Organizacji Zdrowia

Niskie ryzyko nawrotu i agresywnego wzrostu	Wyższe prawdopodobieństwo nawrotu i agresywnego przebiegu
Oponiak meningotelialny Oponiak włóknisty Oponiak przejściowy (mieszany) Oponiak piaszczakowaty Oponiak naczyńniakowy Oponiak drobnotorbielkowy Oponiak wydzielniczy Oponiak limfoplazmocytny Oponiak metaplastyczny	Oponiak jasnokomórkowy Oponiak atypowy Oponiak struniakowaty Oponiak brodawkowaty Oponiak rabdoidalny Oponiak anaplastyczny (złośliwy) Oponiak każdego podtypu i stopnia z wysokim indeksem proliferacji i/lub inwazją mózgu

Oponiaki

Są to nowotwory zbudowane z komórek meningotelialnych o różnej szybkości wzrostu oraz zróżnicowanym stopniu złośliwości (G I–III). Stanowią około 1/3 pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych. Występują znamiennej częściej u kobiet. Cechy atypowości wykazuje 5–7% oponiaków. Oponiaki anaplastyczne stanowią 1–3% guzów. W tabeli 3 przedstawiono podział oponiaków według WHO, z uwzględnieniem przebiegu klinicznego.

Leczenie chirurgiczne

Chirurgiczne usunięcie oponiaka jest jedynym i wystarczającym leczeniem u większości chorych. Całkowite usunięcie oponiaka osiąga się tylko przez usunięcie guza wraz z przyczepem i zajęta przez nowotwór kością w okolicy przyczepu. Planowanie operacji musi uwzględniać możliwości i sposoby rekonstrukcji ubytków tkanek powstałych po usunięciu nowotworu, a w niektórych przypadkach możliwości operacji naprawczych (głównie oponiaki okolicy podstawy czaszki). Rozwój technik chirurgicznych (w tym endoskopowych) pozwala na kwalifikację do operacji chorych z oponiakami bezobjawowymi. W związku z dużymi możliwościami skutecznego leczenia onkologicznego lub długim przeżyciem chorych z oponiakami zachowanie dobrej jakości życia powinno w wysokim stopniu warunkować sposoby leczenia. Przy dużym ryzyku istotnego pogorszenia stanu neurologicznego dopuszczalne są rezygnacja z doszczętności chirurgicznej i wykorzystanie celowanej RTH w celu kontroli rozrostu pozostawionej części oponiaka. Po doszczętnym wycięciu łagodnych oponiaków chorzy nie wymagają uzupełniającej RTH, natomiast konieczna jest wieloletnia obserwacja kliniczna (w tym badania obrazowe). U chorych na oponiaki atypowe po doszczętnym zabiegu rola RTH pozostaje przedmiotem kontrowersji i dopuszczalna jest ścisła obserwacja pod warunkiem częstych badań kontrolnych MR.

Radioterapia

Wskazania do RTH obejmują:

- oponiaki anaplastyczne i złośliwe (mięsakowe) w każdym przypadku;
- oponiaki atypowe (po radykalnym wycięciu dopuszczalna jest ścisła obserwacja z monitorowaniem regularnymi badaniami MR co 6 miesięcy);
- łagodne oponiaki po niedoszczętej resekcji w okolicy podstawy czaszki, nawroty, formy angioblastyczne (zwłaszcza u kobiet).

Technika i obszar napromieniania w przypadku oponiaków łagodnych i atypowych:

- CTV → kontrastujący się guz resztkowy (GTV) z marginesem 0,5 cm;
- PTV → CTV z marginesem 0,5 cm.

- Technika i obszar napromieniania w przypadku oponiaków anaplastycznych i złośliwych:
- CTV → kontrastujący się guz z obrzękiem (obszar wzmocnienia podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych w MR sprzed zabiegu operacyjnego) z marginesem 2 cm;
- PTV → CTV z marginesem 0,5–1,0 cm;
- w przypadku guzów o dużej objętości, ze względu na konieczność wyłączenia struktur krytycznych z obszaru napromieniania, po dawce 50 Gy można zastosować zmniejszenie obszaru do PTV2 równemu GTV (obraz wzmocnienia w czasie T1 w MR lub w KT) z marginesem 1 cm.

W oponiakach łagodnych i atypowych stosuje się dawkę 55 Gy (minimum dawki w PTV 50 Gy), dawkę frakcyjną 1,8 Gy. W oponiakach złośliwych podaje się 60 Gy w 30 frakcjach z redukcją pola po 50 Gy, dawka frakcyjna 2 Gy. W zależności od wielkości i lokalizacji oponiaka (podstawa czaszki, okolica zatoki jamistej) należy w pierwszym rzędzie rozważyć zastosowanie technik stereotaktycznych (SRCH lub SRF).

Nowotwory okolicy siodła tureckiego — gruczolaki przysadki

Nowotwory przysadki w przeważającej większości są gruczolakami przedniego płata przysadki; dzieli się je w zależności od morfologii i zawartości ziarnistości wydzielniczych komórek, z których się wywodzą. Obecnie obowiązuje klasyfikacja patomorfologiczno-kliniczna według WHO z 2004 roku. Powszechnie stosuje się również morfologiczno-kliniczne podziały gruczolaków, które mają odzwierciedlenie w przebiegu klinicznym oraz skuteczności leczenia — na przykład ze względu na: wielkość guza (mikrogruczolaki — poniżej 10 mm; makrogruczolaki — powyżej 10 mm), czynność hormonalną (czynne — choroba Cushinga, akromegalia, hiperprolaktynemia — i nieczynne hormonalnie), charakter wzrostu (gruczolaki inwazyjne i nieinwazyjne), stopień zajęcia zatok jamistych (skala wg Knospa).

Leczenie farmakologiczne

Farmakoterapia jest postępowaniem pierwszej linii w przypadku gruczolaków wydzielających prolaktynę. Udowodnioną skuteczność w zakresie redukcji objętości guza i normalizacji stężenia prolaktyny mają leki z grupy agonistów dopaminy (np. bromokryptyna, chinagolid lub kabergolina), które są również stosowane wspomagająco w przypadku gruczolaków wydzielających hormon wzrostu w akromegalii. W przypadku nieskuteczności leczenia chirurgicznego akromegalii (gruczolaki wydzielające hormon wzrostu) stosuje się analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd), a lekiem drugiej linii jest antagonistą hormonu wzrostu (pegwisomant). W chorobie Cushinga farmakoterapia jest stosowana w ramach postępowania przygotowującego do resekcji lub wspomagająco. W przypadku nieskuteczności postępowania chirurgicznego stosuje się inhibitory steroidogenezy (np. mitotan, ketokonazol, metyrapon), a ostatnio wprowadza się analog somatostatyny (pasireotyd).

Leczenie chirurgiczne

W gruczolakach przysadki wskazania do leczenia chirurgicznego dzielą się na wynikające z ucisku dróg wzrokowych i mózgu (niezależnie od czynności hormonalnej gruczolaka) oraz endokrynologiczne (brak możliwości farmakoterapii lub jej nieskuteczność).

Zasadniczym leczeniem w gruczolakach powodujących chorobę Cushinga, akromegalię i wtórną nadczynność tarczycy jest ich wycięcie. Gruczolaki wydzielające prolaktynę są leczone chirurgicznie w przypadkach nietolerancji lub nieskuteczności farmakoterapii. Leczenie chirurgiczne jest wymagane też w przypadkach objawowych gruczolaków nieczynnych hormonalnie oraz gruczolaków z objawowym krwotokiem do guza.

Radioterapia

Wskazania do RTH obejmują:

- niedoszczętne usunięcie naciekających makrogruczolaków;
- przetrwałe nadmierne wydzielanie hormonów po operacji hormonalnie czynnych mikrogruczolaków;
- nawroty i mikrogruczolaki nieoperacyjne z przyczyn medycznych.

Możliwe techniki to planowanie w systemie 3D, technika trójpolowa lub obrotowa i zastosowanie wysokoenergetycznych fotonów X.

Obszar napromieniania obejmuje:

- CTV → guz uwidoczniiony w badaniu MR z marginesem 0,5–1 cm;
- PTV → CTV z marginesem 0,5 cm, objęcie PTV izodozą 95%.

Dawki wynoszą:

- 45 Gy we frakcjonowaniu po 1,8 Gy;
- 50,4 Gy w przypadku dużej objętości guza;

W fazie badań klinicznych jest SRF (w celu zmniejszenia ryzyka zaburzeń ze strony podwzgórza; dawkowanie jak w przypadku RTH konformalnej).

Nowotwory okolicy siodła tureckiego — czaszkogardlak

Czaszkogardlak jest łagodnym i częściowo torbielowatym nowotworem nabłonkowym, który rozwija się w okolicy siodła tureckiego (prawdopodobnie z nabłonka kieszonki Rathkego).

Leczenie chirurgiczne

Celem leczenia chirurgicznego jest przynajmniej częściowa resekcja guza oraz odbarczenie nerwów wzrokowych, skrzyżowania i podwzgórza, a także układu komorowego w przypadku wystąpienia wodogłowia wewnętrznego. Guz pierwotny może być usunięty z różnych dostępów zależnych od umiejscowienia i rozległości nowotworu. Ze względu na ścisłe przyleganie do sąsiadujących struktur anatomicznych próba radykalnego wycięcia stwarza ryzyko uszkodzenia podwzgórza, dróg wzrokowych lub przysadki mózgowej. W takiej sytuacji częściowa resekcja może być najbezpieczniejszym sposobem leczenia, pod warunkiem zastosowania uzupełniającej RTH.

Radioterapia

Wskazania do RTH obejmują:

- operacje nieradykalne;
- guzy nieoperacyjne.

Technika i obszar napromieniania:

- RTH 3D lub SRF;
- technika taka sama jak w gruczolakach przysadki;
- PTV → GTV z marginesem 0,8–1 cm.

Stosuje się dawki 50–52 Gy we frakcjonowaniu po 1,8 Gy.

W przypadku nawrotu zaleca się rozważenie radykalnego leczenia chirurgicznego lub stosowanie koloidalnego izotopu fosforu podawanego do torbielowatej części guza.

Guzy pnia mózgu

Guzy pnia mózgu stanowią zróżnicowaną grupę nowotworów, które łączy lokalizacja w tej samej strukturze anatomicznej OUN. Występują częściej u młodszych chorych. Pod względem utkania histologicznego dominują gwiazdziaki włosowatokomórkowe, rzadsze są gwiazdziaki o niższej dojrzałości i wyściółczaki.

Ze względu na typ wzrostu pierwotne guzy pnia mózgu dzieli się na rozlane, naciekające (ok. 70%) i egzofityczne.

Leczenie chirurgiczne

Rozlane guzy mostu i rdzenia przedłużonego są nieoperacyjne. Leczenie radykalne jest możliwe w egzofitycznych i dobrze odgraniczonych guzach. Zabieg powinien być wykonywany z wykorzystaniem mapowania i monitorowania śródoperacyjnego, ale wiąże się ze znacznym ryzykiem pogorszenia stanu neurologicznego. W przypadku wodogłowia istnieją wskazania do założenia zastawki lub do wentrykulostomii.

Radioterapia

Wskazania do RTH istnieją praktycznie w każdym przypadku guza pnia mózgu. Poniżej wymieniono techniki i dawki (zależne głównie od typu histologicznego i typu wzrostu guza).

Glejaki wysokodojrzałe o budowie rozlanej:

- CTV → cały obszar pnia mózgu; marginesy zależą od sposobu unieruchomienia chorego; w przypadku RTH konwencjonalnej — 1 cm, SRF — 0,5 cm.

Glejaki wysokodojrzałe o budowie egzofitycznej:

- CTV → guz z marginesem 1–1,5 cm, marginesy do wyznaczenia PTV zależą od sposobu unieruchomienia chorego. Stosuje się dawkę 54 Gy we frakcjonowaniu po 1,8 Gy.

Glejaki złośliwe — formy rozlane:

- CTV → cały obszar pnia mózgu, ewentualnie z przyległymi strukturami OUN objętymi naciekaniem; jeżeli dotyczą połączenia rdzenia szyjnego z rdzeniem przedłużonym (częste zajęcie w glejaku wielopostaciowym), to w obszar napromieniania włącza się dwa sąsiednie segmenty rdzenia kręgowego do dawki 45 Gy, marginesy do wyznaczenia PTV 2 cm.

Glejaki złośliwe — formy egzofityczne:

- PTV → guz z marginesem 2–3 cm.
- Dawka (zależnie od stanu chorego):
- przypadki o lepszym rokowaniu — 54 Gy we frakcjonowaniu po 1,8 Gy;
- możliwe podwyższenie dawki wyłącznie na guz do 60 Gy (w ramach badań klinicznych eskalacja dawki przy zastosowaniu hiperfrakcjonowania lub kojarzenie z CTH);
- przypadki o gorszym rokowaniu — schematy hipofrakcjonowanej RTH (10 × 3 Gy) równolegle z intensywnym leczeniem przeciwobrzękowym i monitorowaniem klinicznym.

Nie wykazano istotnej poprawy skuteczności hiperfrakcjonowanej RTH z podwyższeniem dawki do około 70–78 Gy.

Nowotwory pochodzenia neuronalnego

Zwojak

Zasadniczym elementem leczenia jest wycięcie chirurgiczne. Wskazania do RTH istnieją w przypadku postępującej choroby z objawami klinicznymi lub nieoperacyjności zmiany.

Dysembrioplastyczny nowotwór epithelialny

Zasadniczym elementem leczenia jest wycięcie chirurgiczne. Wskazania do RTH jak w glejakach o wysokiej dojrzałości.

Nerwiak zwojowokomórkowy ośrodkowy

Jest to nowotwór o różnicowaniu neuronalnym (neurocytarnym), występujący u młodych dorosłych, zwykle zlokalizowany w bocznych komorach w okolicy otworu Monro i charakteryzujący się dobrym rokowaniem.

Wycięcie chirurgiczne jest zasadniczym elementem leczenia. Wskazania do uzupełniającej RTH obejmują obecność wykładników anaplazji oraz niedoszczędność resekcji.

Ośłoniak nerwu przedsionkowego

Ośłoniaki nerwu przedsionkowego (nerwiak osłonkowy — *schwannoma*) są guzami łagodnymi (WHO G I). Wyrastają z osłonki nerwu przedsionkowego, w przewodzie słuchowym wewnętrznym i wewnątrzczaszkowo. U ponad 90% chorych są pojedyncze, u większości osób z obustronnymi osłoniakami stwierdza się zaś nerwiakowódkniakowatość typu 2.

Zabieg operacyjny jest wskazany zawsze u pacjentów z dużymi guzami powodującymi ucisk mózdzku i pnia mózgu oraz zaburzenia krążenia płynu mózgowo-rdzeniowego. Jeżeli guz jest mniejszy, leczenie chirurgiczne lub napromienianie stereotaktyczne jest wskazane u pacjentów, u których możliwe jest zachowanie słuchu. Celem zabiegu, oprócz usunięcia guza, jest zachowanie funkcji nerwów twarzowego i przedsionkowo-ślimakowego. Niezbędne jest do tego śródoperacyjne monitorowanie fizjologiczne. Guzy mogą być usuwane z dostępu zasutkowego/podpotylicznego, podskroniowego lub przezbłędnikowego. Zachowanie czynności nerwu twarzowego jest możliwe u większości operowanych, szczególnie w guzach o umiarkowanej wielkości. Możliwość częściowego zachowania słuchu zależy od rozmiaru guza oraz stopnia utraty słuchu przed zabiegiem.

W pozostałych przypadkach, zwłaszcza u osób w starszym wieku, wskazana jest obserwacja z zastosowaniem badań obrazowych i podjęcie leczenia, jeśli guz się powiększa.

Napromienianie można rozważyć w przypadku progresji niedoszczędnie usuniętego guza lub u chorych z istotnym ryzykiem operacyjnym. Zalecaną formą napromieniania jest radioterapia (SRCH), która wykazuje porównywalną skuteczność i powoduje mniejsze ryzyko powikłań popromiennych.

Brodawczak i rak splotu naczyniówkowego

Nowotwory te są umiejscowione w komorach bocznych (głównie u młodzieży) lub w komorze IV (we wszystkich grupach wiekowych). Brodawczak jest guzem łagodnym (WHO G I), podczas gdy rak — wysoko złośliwym (WHO G III).

Podstawową metodą leczenia brodawczaka jest zabieg operacyjny, po ewentualnej poprzedzającej embolizacji naczyń zaopatrujących guz. Wskazaniem do RTH jest wzrastający guz po niedoszczętnym wycięciu lub nawrót nowotworu. Technika i zakres napromieniania są podobne do stosowanych w gwiaździakach; zalecana dawka całkowita to 50–55 Gy.

W raku splotu naczyniówkowego leczenie chirurgiczne powinno być uzupełnione RTH całej osi mózgowo-rdzeniowej (technika i dawki napromieniania — zbliżone do stosowanych w nowotworach zarodkowych). Można rozważyć CTH według schematów stosowanych w glejakach.

Naczyniaki krwionośne zarodkowe (*hemangioblastoma*)

Naczyniaki krwionośne zarodkowe są łagodnymi guzami, które pojawiają się głównie w 3. i 4. dekadzie życia. Są najczęstszymi nowotworami pierwotnymi mózdzku u dorosłych. Rzadko występują nadnamiotowo. Mogą stanowić element choroby von Hippel-Lindaua. Intensywnie wychwytyją kontrast w badaniu KT i MR; angiografia potwierdza ich naczyniowy charakter.

Leczenie chirurgiczne jest zasadniczą metodą postępowania. W przypadku doszczętniej resekcji nie ma wskazań do leczenia uzupełniającego.

Radioterapia jest wskazana w przypadku niedoszczętniej resekcji, guzów nieoperacyjnych lub nawrotów po leczeniu. Zalecana jest SRCH lub SRF, a w przypadku braku ich dostęp-

ności — RTH 3D. Obszar napromieniania: PTV obejmuje GTV równy CTV z marginesem do 0,5 cm (do CTV nie włącza się torbieli). Dawki wynoszą: SRCH — jednorazowa dawka zależna od średnicy zmiany (15–24 Gy), SRF — hipofrakcjonowana radioterapia (np. 5 frakcji po 5 Gy), RTH 3 D — około 50–55 Gy.

Obłoniak (*hemangiopericytoma*)

Obłoniaki są wysoce złośliwymi nowotworami OUN. Mogą się lokalizować na podstawie czaszki i w innych okolicach. Mogą dawać krwiopochodne przerzuty odległe.

Zasadniczą formą leczenia obłoniaków jest postępowanie chirurgiczne. Technika operacji zależy od lokalizacji guza.

Wskazaniem do RTH jest napromienianie pooperacyjne, bez względu na stopień doszczętności wycięcia. Napromienianie jest takie samo jak w złośliwych glejakach. Dawki wynoszą do 60 Gy.

Struniak

Jest to nowotwór rozwijający się z pozostałości struny grzbietowej, zazwyczaj u osób dorosłych, w obrębie podstawy czaszki lub w okolicy krzyżowo-ogonowej.

Podstawowym sposobem leczenia jest postępowanie chirurgiczne. Celem zabiegów, które wymagają stosowania złożonych technik operacyjnych chirurgii podstawy czaszki, jest całkowite usunięcie guza. Ze względu na lokalizację w kościach podstawy czaszki, późne rozpoznawanie i naciekający charakter wzrostu rzadko możliwe jest doszczętne wycięcie operacyjne.

Radioterapia ma w zdecydowanej większości przypadków charakter paliatywny, zwłaszcza przy zastosowaniu klasycznej RTH fotonowej. Mimo małej skuteczności zaleca się stosowanie uzupełniającej RTH po niedoszczętnej resekcji guza.

Chrzęstniakomięsaki

Zasady postępowania są takie same jak w struniakach.

Pierwotne chłoniaki mózgu

Pierwotne chłoniaki mózgu występują z reguły u osób w starszym wieku, częściej u mężczyzn. Grupę ryzyka stanowią osoby z niewydolnością układu odpornościowego w wyniku immunosupresji po przeszczepieniu narządów, w przebiegu AIDS, w przypadkach niedoborów IgA, a także w toczeniu rumieniowatym i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Przeważają chłoniaki o wysokiej złośliwości (75%), o fenotypie B-komórkowym.

Rozpoznanie ustala się na podstawie biopsji lub badania cytologicznego płynu mózgowo-rdzeniowego. Obowiązuje rozszerzona diagnostyka laboratoryjna:

- morfologia krwi, stężenie enzymów wątrobowych, elektrolitów, proteinogram, klirens kreatyniny, układ krzepnięcia;
- RTG klatki piersiowej i nosogardła;
- KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;
- ultrasonografia (USG) jamy brzusznej;
- echokardiografia serca;
- MR mózgu — charakterystycznymi cechami są: obniżona intensywność sygnału w obrazach T2-zależnych, znacznego stopnia ograniczenie dyfuzji (niski sygnał w mapach ADC);
- KT mózgu;
- trepanobiopsja szpiku, punkcja lędźwiowa.

Leczenie chirurgiczne

Cel leczenia chirurgicznego stanowi weryfikacja histologiczna guza na drodze biopsji otwartej lub stereotaktycznej. Oszczędna resekcja guza jest wskazana u chorych z objawami podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Chemioterapia

Pierwotne chłoniaki mózgu wykazują odpowiedź na różne schematy CTH: metotreksatu w wysokich dawkach, schematy wielolekowe (CHOP lub MACOP-B, MEVA i modyfikacje). Wybór schematu leczenia jest uzależniony od wieku chorych oraz stanu sprawności i został szczegółowo omówiony w rozdziale poświęconym chłoniakom złośliwym.

Radioterapia

Radioterapia jest nieodzownym elementem leczenia skojarzonego chorych na pierwotne chłoniaki mózgu. Przeprowadza się ją po CTH.

Technika i obszar napromieniania:

- napromienianie całego mózgu do dawki około 37–40 Gy w dawkach frakcyjnych po 1,6–1,8 Gy;
- podwyższenie dawki o około 7–20 Gy na obszar pierwotnie zajęty (przed CTH); GTV obejmuje obszar wzmocnienia (guz + obrzęk) w badaniu KT lub MR, CTV obejmuje GTV z marginesem 1,5 cm, PTV obejmuje CTV z marginesem 0,5 cm.

Dawka zależy od intensywności CTH. W przypadku pozytywnej cytologii płynu mózgowo-rdzeniowego można rozważyć napromienianie kanału kręgowego według zasad opisanych w innym podrozdziale.

Leczenie paliatywne

Chorzy powyżej 60. roku życia i w stopniu wydolności 3. lub niższym:

- leczenie skojarzone CMT (schemat CHOP ± dokanałowo MTX 12 mg i deksametazon 4 mg);
- RTH całego mózgu do dawki 30–40 Gy/frakcje po 2–3 Gy.

Nowotwory przerzutowe mózgu

Wybór metody leczenia zależy od stanu ogólnego, charakteru i stanu kontroli guza pierwotnego, czasu od zakończenia pierwotnego leczenia, obecności innych przerzutów odległych, liczby i lokalizacji przerzutów w mózgu oraz spodziewanego czasu przeżycia. Pomocne może być zastosowanie klas prognostycznych według RTOG:

- klasa 1: wiek < 65 lat, KPS > 70, przerzuty ograniczone do OUN i wyleczone ognisko pierwotne;
- klasa 2: KPS > 70, wiek > 65 lat i/lub obecne przerzuty poza OUN (nie są spełnione kryteria klasy 1 lub 3);
- klasa 3: KPS < 70.

W ramach diagnostyki obrazowej zwykle wystarcza badanie KT z dożylnym podaniem środka kontrastowego. Badanie MR (zawsze z dożylnym podaniem środka kontrastowego) poprawia uwidocznienie drobnych ognisk przerzutowych (również tych niewidocznych w badaniu KT). Badanie MR powinno się wykonać, jeżeli obraz kliniczny przemawia za zmianami przerzutowymi do mózgu, a nie zobrazowano ich w badaniu KT, jeżeli liczba ognisk przerzutowych ma wpływ na sposób leczenia i zawsze w przypadku podejrzenia przerzutów do opon mózgowych.

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne ma zastosowanie w przypadku pojedynczych lub nielicznych ognisk przerzutowych, dostępnych operacyjnie bez dużego ryzyka powikłań. Jeżeli zmianę usunięto doszczętnie i zapewniono możliwość regularnych obrazowych badań kontrolnych, dopuszczalna jest wyłączna obserwacja. Dotyczy to zwłaszcza nowotworów o wolnej dynamice, z wyleczonym ogniskiem pierwotnym oraz bez obecności innych przerzutów.

Radioterapia

W sytuacji, gdy nowotwór cechuje się szybką dynamiką wzrostu, a okres od pierwotnego leczenia jest krótki (kilka miesięcy), należy rozważyć paliatywne napromienianie całego mózgu. U chorych w III grupie RPA-RTOG, u których spodziewane przeżycie nie przekracza 2 miesięcy, zastosowanie paliatywnej RTH nie poprawia stanu sprawności i nie przedłuża przeżycia.

W przypadku pojedynczych lub nielicznych i niezbyt rozległych (< 3 cm) zmian, zwłaszcza położonych w głębokich strukturach mózgu, istnieją wskazania do SRCH, która daje takie same wyniki jak leczenie chirurgiczne.

W badaniu RTOG 9508 wykazano, że w przypadku pojedynczej zmiany przerzutowej skojarzenie napromieniania całego mózgu z SRCH w porównaniu z wyłącznym napromienianiem całego mózgu pozwala wydłużyć ogólne przeżycie chorych. Przedmiotem debaty jest kojarzenie SRCH z napromienianiem całego mózgu w przypadku 2–3 zmian przerzutowych.

Najczęściej stosowaną metodą zachowawczego leczenia przerzutów do mózgu jest frakcjonowana RTH. Zazwyczaj podaje się dawkę 30 Gy we frakcjach po 3 Gy lub u chorych w upośledzonym stanie ogólnym i z gorszym rokowaniem — 20 Gy we frakcjach po 4 Gy. W tym ostatnim przypadku, gdy uzyska się poprawę lub stabilizację, możliwe jest powtórzenie serii napromieniania po upływie 3–4 tygodni.

Dawki jednorazowe stosowane w SRCH wynoszą od kilkunastu do 24 Gy i zależą od średnicy guza przerzutowego.

Napromienianie całego mózgu po leczeniu chirurgicznym zmian przerzutowych nieznacznie wydłuża czas do progresji, ale nie wpływa na czas przeżycia i nie jest postępowaniem rutynowym u wszystkich chorych. Z leczenia skojarzonego (chirurgia lub SRCH plus napromienianie całego mózgu) korzyści odnoszą chorzy z pojedynczym przerzutem i chorzy należący do I grupy według klasyfikacji RPA.

Chemioterapia

W przypadku przerzutów do mózgu nowotworów chemioterapii wrażliwych (np. drobnokomórkowy rak płuca, rak piersi, nowotwory zarodkowe, ciężowa choroba trofoblastyczna) możliwe jest zastosowanie CTH, która może być alternatywą dla RTH (wskazania i zasady CTH przedstawiono w rozdziałach poświęconych odpowiednim nowotworom pierwotnym).

Obserwacja po leczeniu nowotworów OUN

Rytm i zakres badań kontrolnych zależą od stanu ogólnego chorych i stopnia kontroli ogniska pierwotnego oraz innych przerzutów. Standardowe badania KT oraz MR z kontrastem zazwyczaj nie wystarczają, by odróżnić wznowę od zmian popromiennych, i często nieodzowne są badania dyfuzji i perfuzji MR.

Leczenie nawrotów

Leczenie chirurgiczne

W przypadku nawrotu leczenie chirurgiczne powinno się rozważać u chorych w dość dobrym stanie ogólnym i bez utrwalonych ubytków neurologicznych oraz jeśli zabieg pozwoli istotnie zmniejszyć objawy choroby (przede wszystkim oznaki wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego). Należy uwzględnić czas od ostatniej operacji do wznowy.

Radioterapia

Wskazania do powtórnej RTH rozważa się indywidualnie, w przypadku niezakwalifikowania do leczenia chirurgicznego. Powtórne napromienianie ma z reguły charakter paliatywny. Zmiany o średnicy nieprzekraczającej około 3,5 cm mogą być napromieniane w warunkach stereotaktycznych. W przypadku bardziej powierzchownych, dostępnych chirurgicznie zmian można rozważać paliatywną brachyterapię. Dawki zależą od objętości zmiany, sąsiedztwa promieniowrażliwych struktur krytycznych i dawki podanej w przeszłości.

Chemioterapia

Chemioterapię można rozważyć u chorych w zadowalającym stanie sprawności. Zasady leczenia i schematy podano wcześniej.

Ogólne zasady postępowania w nowotworach kanału kręgowego

Charakterystyka kliniczna

Nowotwory kanału kręgowego dzieli się ze względu na lokalizację na wewnątrz- i zewnątrz-twardówkowe. Wśród guzów wewnątrz-twardówkowych wyróżnia się wewnątrz- i zewnątrz-rdzeniowe. Guzy zewnątrzrdzeniowe stanowią około 80% guzów wewnątrz-twardówkowych. Klasyfikację nowotworów kanału kręgowego przedstawiono w tabeli 4.

Najczęściej występujące guzy zewnątrzrdzeniowe to oponiaki i nerwiaki. Oponiaki są umiejscowione najczęściej w odcinku piersiowym, na brzusznej lub brzuszno-bocznej powierzchni rdzenia. Są częstsze u kobiet. Nerwiaki mogą występować na całej długości kanału kręgowego. Wywodzą się z korzeni rdzeniowych i mogą wywoływać zespół korzeniowy. Guzom dysontogenetycznym może towarzyszyć nieprawidłowe owłosienie w linii środkowej nad kręgosłupem lub przetoka skóra.

Guzy wewnątrzrdzeniowe to najczęściej glejaki (wyściółczaki i gwiaździaki), które z reguły wzrastają powoli. W przypadku położenia w środkowym obszarze rdzenia objawami klinicznymi są rozszczerzone zaburzenia czucia, natomiast przy lokalizacji wysokiej (powyżej C4) może wystąpić

Tabela 4. Klasyfikacja nowotworów rdzenia kręgowego

Lokalizacja	Najczęstszy typ nowotworu
Zewnątrz-twardówkowe	Przerzuty (rak, chłoniak, czerniak, mięsak), struniak, pierwotne nowotwory kręgosłupa
Wewnątrz-twardówkowe	
— zewnątrzrdzeniowe (ok. 80%)	— nerwiaki (30%), oponiaki (25–46%), mięsaki (10%), tłuszczaki, naskórzaki i inne (10%)
— wewnątrzrdzeniowe (ok. 20%)	— wyściółczaki (50–60%), gwiaździaki (30%), tłuszczaki, naskórzaki, potworniaki, skórzaki, naczyniaki płodowe (10%)

niewydolność oddechowa w wyniku porażenia nerwu przeponowego. W innych lokalizacjach zaburzenia czuciowe i ruchowe występują odpowiednio do miejsca uszkodzenia.

Diagnostyka obrazowa

Podstawowe i najbardziej użyteczne jest badanie MR, ponieważ obrazuje struktury kanału kręgowego na całej jego długości, a także pozwala na różnicowanie guzów zewnątrz- i wewnątrzrdzeniowych oraz wewnątrz- i zewnątrzkanałowych. Badanie KT dobrze uwidacznia struktury kostne. W wybranych sytuacjach klinicznych selektywna angiografia rdzeniowa może służyć do ukazania patologicznego unaczynienia guza.

Leczenie

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą postępowania w guzach kanału kręgowego. Dostęp do kanału kręgowego uzyskuje się przez wykonanie jedno- lub wielopoziomowej, jedno- lub obustronnej laminektomii. Drogą tą można usunąć guzy położone na grzbietowej i bocznej lub, przy zastosowaniu specjalnych dostępów, brzusznej powierzchni rdzenia. W przypadku lokalizacji brzusznej guza leczenie z wykorzystaniem laminektomii wiąże się z wysokim ryzykiem uszkodzenia rdzenia na skutek przemieszczenia i zaburzenia ukrwienia. Guz powinno się wówczas usuwać poprzez dostęp tylnoboczny lub przedni.

Przy resekcji guzów wewnątrzrdzeniowych pomocne są śródoperacyjna USG i monitorowanie elektrofizjologiczne metodą somatosensorycznych oraz motorycznych potencjałów wywołanych. Rdzeń nacina się w miejscu, gdzie guz znajduje się najbliżej powierzchni rdzenia. Często podaje się duże dawki kortykosteroidów jako osłonę rdzenia przed urazem chirurgicznym — nie potwierdzono jednak skuteczności tej terapii.

Radioterapia

Wskazania obejmują:

- złośliwe gglejaki (niezależnie od zakresu resekcji);
- wyściółczaki niezależnie od zakresu resekcji (poza wyściółczakiem nici końcowej po resekcjach doszczętnych);
- oponiaki po niedoszczętnych resekcjach (z objawami klinicznymi);
- wysokodojrzałe gglejaki po niedoszczętnych resekcjach;
- struniaki, zwłaszcza w przypadku niedoszczętnych resekcji;
- przerzuty (w większości przypadków napromienianie paliatywne).

W przypadku gwiaździaków stosuje się dawkę 50 Gy (maksymalna dawka całkowita w odcinku szyjnym i górnym piersiowym rdzenia), dawki frakcyjne nieprzekraczające 1,8 Gy; w wyjątkowych przypadkach resztkowych, nierozległych gglejaków anaplastycznych (długość pola napromieniania < 10 cm), po akceptacji przez chorego ryzyka uszkodzenia rdzenia można rozważyć przekroczenie dawki 50 Gy.

W wyściółczakach, oponiakach i wysokozróżnicowanych gglejakach w wyższych odcinkach rdzenia kręgowego stosuje się dawkę 45 Gy. W przypadku guzów nici końcowej i ogona końskiego podaje się 54 Gy, we frakcjonowaniu po 1,8 Gy.

Stosowana technika:

- w zakresie rdzenia szyjnego dwa pola przeciwległe;

- w pozostałych odcinkach rdzenia elektry lub pola skośne według planu z systemu 3D, metoda „zmniejszających się pól” w przypadku glejaków złośliwych: do 45 Gy guz z marginesem 6 cm, do 50 Gy guz z marginesem 3 cm i ewentualnie powyżej 50 Gy guz bez marginesu;
- wyściółczaki rdzenia kręgowego — guz z marginesem 3–6 cm w zależności od stopnia złośliwości, w praktyce dwa kręgi marginesu (nigdy nie napromienia się osi, z wyjątkiem udokumentowanego rozsiewu);
- jamy syringomieliczne nie muszą być objęte obszarem napromieniania ze względu na dużą toksyczność RTH w tym przypadku.

Chemioterapia

Wskazania w przypadku pierwotnych guzów kanału kręgowego nie są jednoznacznie ustalone. Metodę tę można rozważyć w przypadku nawrotu po wyczerpaniu możliwości dalszego leczenia chirurgicznego i napromieniania.

Obserwacja po leczeniu

Pierwsze badanie MR kanału kręgowego należy wykonać po 8 tygodniach od zakończenia leczenia. W 1. roku obserwacji badania kliniczne i MR wykonuje się co 4–6 miesięcy. W 2. i 3. roku badanie MR przeprowadza się co 6 miesięcy, a po 5. roku obserwacji wykonuje się raz na rok. Wymagane są okresowa konsultacja neurologiczna oraz okresowe badania morfologiczne krwi, zwłaszcza w przypadku napromieniania długiego odcinka kręgosłupa.

Pierwotne nowotwory kręgosłupa

W łagodnych nowotworach (np. *osteoid osteoma*, *osteoblastoma*, torbiel tętniakowa, *osteochondroma*, guz olbrzymiokomórkowy) podstawą postępowania jest radykalne leczenie chirurgiczne z ewentualną stabilizacją kręgosłupa.

Guzy złośliwe (*osteosarcoma*, mięsak Ewinga, *chondrosarcoma*, struniak, szpiczak mnożny lub pojedynczy) należy leczyć w wielodyscyplinarnych ośrodkach onkologicznych z uwzględnieniem biopsji, wstępnej lub ostatecznej CTH, leczenia chirurgicznego (jako terapię uzupełniającą można zastosować CTH lub leczenie zasadnicze w celu resekcji nowotworu, odbarczenia struktur kanału kręgowego i stabilizacji kręgosłupa) oraz RTH.

Wtórne nowotwory kręgosłupa

Najczęstszą lokalizacją przerzutu do kręgosłupa jest przynasadowa część trzonu jednego lub wielu kręgów.

Możliwe jest radykalne usuwanie ognisk przerzutowych do kręgów, o ile można wykonać stabilizację kręgosłupa.

W przypadku nowotworów dających przerzuty, takich jak rak piersi i rak prostaty, należy rozważyć radykalne leczenie operacyjne. Operacje wykonuje się u chorych z zadowalającą kontrolą systemową nowotworu, rozsiewem oligometastatycznym oraz w przypadku oczekiwanego przynajmniej 3-miesięcznego okresu przeżycia. Możliwe jest też przezskórne wprowadzenie metakrylanu metylu („cementu kostnego”) do ognisk przerzutowych w celu zmniejszenia ryzyka złamania patologicznego kręgu oraz zwalczania bólu.

Drugą lokalizacją przerzutu do kręgosłupa jest kanał kręgowy — w przypadku umiejscowienia zewnątrzoponowego możliwe jest wykonanie laminektomii i usunięcie guza i/lub

uzyskanie zmniejszenia ucisku na rdzeń. Laminektomia bez stabilizacji instrumentalnej kręgosłupa w ramach postępowania odbarczającego w przerzutach do kręgow nie poprawia rokowania, ale przejściowo poprawia jakość życia.

Standardem leczenia przerzutów do kręgosłupa jest RTH, stanowiąca uzupełnienie leczenia chirurgicznego lub traktowana jako samodzielna metoda.

Zalecane piśmiennictwo

- Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. i wsp. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004; 22: 1665–1672.
- Bauman G., Lote K., Larson D. i wsp. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 923–929.
- Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003; 361: 323–331.
- van den Bent M.J., Carpentier A.F., Brandes A.A. i wsp. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2715–2722.
- Brandes A.A., Franceschi E., Tosoni A. i wsp. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2192–2197.
- Brandsma D., Stappers L., Taal W. i wsp. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 453–461.
- Cairncross G., Berkey B., Shaw E. i wsp. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2707–2714.
- Cairncross G., Wang M., Shaw E. i wsp. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 337–343.
- Chan J.L., Lee S.W., Fraass B.A. i wsp. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1635–1642.
- Chang E.F., Smith J.S., Chang S.M. i wsp. Preoperative prognostic classification for hemispheric low-grade gliomas in adults. *J. Neurosurg.* 2008; 109: 817–824.
- Cho K.H., Hall W.A., Gerbi B.J., Higgins P.D., McGuire W.A., Clark H.B. Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45: 1133–1141.
- Colao A., Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 267–278.
- DeLellis R., Lloyd R., Heitz P., Eng C. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Endocrine Organs. IARC, Lyon 2004.
- Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
- Hegi M.E., Dierens A.C., Gorlia T. i wsp. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 997–1003.
- Jenkins R.B., Blair H., Ballman K.V. i wsp. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006; 66: 9852–9861.
- Karim A.B., Afra D., Cornu P. i wsp. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council Study BR04: an Interim Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 316–324.
- Keime-Guibert F., Chinot O., Taillandier L. i wsp. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1527–1535.
- Komosinska K., Kepka L., Niwinska A. i wsp. Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status. *Acta Oncol.* 2010; 49: 382–388.

- Laperriere N., Zuraw L., Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother. Oncol.* 2002; 64: 259–273.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of the Tumours of the Nervous System. IARC, Lyon 2007.
- Minehan K.J., Shaw E.G., Scheithauer B.W. i wsp. Spinal cord astrocytoma: pathologic and treatment considerations. *J. Neurosurg.* 1995; 83: 590–595.
- Nimsky C., Ganslandt O., Hastreiter P. i wsp. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery* 2005; 56: 130–137.
- Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three, brain metastases trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 745–751.
- Sarkaria J.N., Mehta M.P., Loeffler J.S. i wsp. Radiosurgery in the management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 32: 931–941.
- Shaw E., Arusell R., Scheithauer B. i wsp. A prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a NCCTG-RTOG-ECOG study. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 2267–2276.
- Shaw E.G., Wang M., Coons S.W. i wsp. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 3065–3070.
- Shepherd S.F., Laing R.W., Cosgrove V.P. i wsp. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 37: 393–398.
- Sherlock M., Woods C., Sheppard M.C. Medical therapy in acromegaly. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 7: 291–300.
- Stummer W., Pichlmeier U., Meinel T., Wiestler O.D., Zanella F., Reulen H.J. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 392–401.
- Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J. i wsp. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–996.
- Stupp R., Hottinger A.F., van den Bent M.J. i wsp. Frequently asked questions in the medical management of high-grade glioma: a short guide with practical answers. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (supl. 7): 209–216.
- Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. i wsp. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 459–466.
- Tabaee A., Anand V.K., Barrón Y. i wsp. Endoscopic pituitary surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg.* 2009; 111: 545–554.
- Traul D.E., Shaffrey M.E., Schiff D. Spinal-cord neoplasms — intradural neoplasms. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 35–45.
- Tsao M.N., Mehta M.P., Whelan T.J. i wsp. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 47–55.
- Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A. i wsp. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas. Response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1963–1972.
- Wick W., Weller M., van den Bent M. i wsp. Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: a European perspective. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 188–192.
- Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii — Instytut, Warszawa 2012.
- Wolff J.E., Berrak S., Koontz Webb S.E., Zhang M. Nitrosourea efficacy in high-grade glioma: a survival gain analysis summarizing 504 cohorts with 24 193 patients. *J. Neurooncol.* 2008; 88: 57–63.
- www.nccn.org/NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 1.2013.