

## Analiza skuteczności napromieniania przerzutów do mózgu u chorych na czerniaka

Bogumiła Szyszka-Charewicz

**Wstęp.** Czerniak jest odpowiedzialny za 7–13% przerzutów do mózgu (MBM — *melanoma brain metastases*). Rokowanie u pacjentów z MBM jest złe; średni czas całkowitego przeżycia wynosi 3–6 miesięcy. Celem pracy jest przedstawienie przydatności stosowania w klinice skal: RPA-RTOG, GPA, MS-GPA stosowanych do oceny rokowania u pacjentów z przerzutami czerniaka do mózgu.

**Materiał i metoda.** Dokonano analizy czynników prognostycznych u 110 pacjentów z MBM, leczonych z wykorzystaniem radioterapii. Napromienianie całego mózgowia skojarzone było z chemioterapią (14 chorych — 12,7%), operacją neurochirurgiczną (12 chorych — 10,9%) lub poprzedzone radiochirurgią stereotaktyczną (8 chorych — 7,3%).

**Wyniki.** Średnie przeżycie liczone od rozpoznania MBM wynosiło 4,8 miesiąca (95% CI 4,1–10,7). Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że stan sprawności (oceniony wg skali Karnofskiego) i liczba przerzutów w mózgu są niezależnymi czynnikami prognostycznymi. Analiza przeżycia jako funkcji ocenianych indeksów prognostycznych wykazała, że w grupach prognostycznych obserwowane przeżycia były podobne; w grupach o dobrym rokowaniu wynosiły one 7,2–10,7 miesiąca, a w grupach o gorszym wynosiły 2,6–4,3 miesiąca.

**Wnioski.** Wyniki własne oraz dane z piśmiennictwa potwierdzają, że zastosowanie skal prognostycznych pozwala na wyróżnienie klas pacjentów w zależności od rokowania przed rozpoczęciem leczenia, co może ułatwić dokonanie wyboru optymalnej metody leczenia, a także pomóc w określeniu kryteriów kwalifikacji chorych do badań klinicznych. Jednak skale te nie pozwalają na jednoznaczne wyodrębnienie chorych o złym rokowaniu.

### The effectiveness of brain metastases radiotherapy in patients with melanoma

**Introduction.** Melanoma gives rise to 7–13% brain metastases (MBM — melanoma brain metastases) and is ranked third leading cause of brain metastases. The prognosis of patients with MBM is poor, with a median survival time of 3–6 months. Assessment of the value and limitations of three prognostic scores used in patients with melanoma brain metastases (MBM) was presented in this paper.

**Material and methods.** In 110 patients with MBM, we executed an analysis of prognostic factors. All patients were treated with radiotherapy: whole brain radiotherapy performed as a treatment method in combination with chemotherapy (14 patients — 12.7%), neurosurgery (12 patients — 10.9% or stereotactic radiosurgery (8 patients — 7.3%).

Klinika Onkologii  
Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
Oddział w Krakowie

**Artykuł w wersji pierwotnej:**

Szyszka-Charewicz B. The effectiveness of brain metastases radiotherapy in patients with melanoma. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 367–374.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Results.** The median overall survival (OS) from diagnosis MBM was 4.8 months (95% CI 4.1–5.2 months). The analyses showed that the Karnofsky Performance Status and number of the MBM are independent significant prognostic factors. The analyses of OS, as a function of prognostic scores, showed that in the class with the best prognosis median OS was similar (7.2–10.7 months); and in the class with the worse prognosis median OS was also similar (range, 2.6–4.3 months).

**Conclusions.** Our observations and data from literature showed that the presented scores can: distinguish classes of patients by prognosis before treatment, guide the choice of treatment methods and help design strategies for patient selection in clinical trials but they did not fully discriminate between unfavourable groups.

Biuletyn PTO NOWOTWORÓW 2016; 1, 2: 115–123

**Słowa kluczowe:** czerniak, przerzuty do mózgu, indeksy prognostyczne

**Key words:** melanoma, brain metastases, prognostic index

## Wstęp

Czerniak jest odpowiedzialny za 7–13% przerzutów do mózgu (MBM — *melanoma brain metastases*) i stanowi trzecią wiodącą przyczynę ich powstawania, po raku płuca (30–60%) i raku piersi (15–25%) [1–8]. Częstość występowania przerzutów do mózgu u chorych z czerniakiem zaawansowanym lokoregionalnie wynosi około 10%, natomiast u chorych w uogólnionym stadium choroby przekracza 15–46% [1, 2, 4, 6, 8]. U prawie połowy chorych na czerniaka MBM są przyczyną zgonu, natomiast badanie autopsyjne wykazuje w 50–75% takich przypadków obecność czerniaka [1, 2, 4, 5, 8–11].

Rokowanie chorych z MBM jest złe, średnie przeżycie wynosi 3–6 miesięcy; u chorych otrzymujących wyłącznie leczenie kortykosteroidami średnie przeżycie wynosi 2 miesiące, natomiast po radioterapii całego mózgowia (WBRT — *whole brain radiotherapy*) od 3 do 4 miesięcy [6, 8, 10, 12–16]. Liczne dane z piśmiennictwa wskazują, że niektórzy chorzy mogą odnieść korzyść z leczenia operacyjnego lub radiochirurgii (z wykorzystaniem stereotaktycznych technik radioterapii — SBRT), gdzie obserwowane są przeżycia wynoszące od kilku do ponad 12 miesięcy. Jednak dotyczy to chorych z pojedynczymi ogniskami przerzutowymi (1–3 przerzutów o średnicy do 3,5 cm) [17–22].

U chorych z MBM czerniaka stosowane jest również leczenie systemowe, które ma jednak ograniczoną skuteczność. Podejmowane są próby stosowania chemioterapii (temozolomid, fotemustyna, talidomid) oraz immunoterapii. W tej ostatniej stosowane są przeciwciała anty-CTLA-4, skierowane przeciw cytotoksycznemu antygenowi-4 limfocytów T (iplimumab) albo inhibitory kinazy serynowo-treoninowa receptora BRAF (wemurafenib, dabrafenib). Jednak skuteczność leczenia systemowego jest tutaj ograniczona; dotyczy to zarówno chemioterapii, jak i immunoterapii, gdzie wiąże się to z przypadkami MBM u chorych bez objawów lub ze skąpyimi objawami [2, 4, 12, 23–29].

Solidny i powtarzalny model prognostyczny może być pomocny w wyborze metody leczenia i w planowaniu strategii doboru chorych do badań klinicznych w przyszłości.

Opublikowano wiele różnych indeksów prognostycznych dla chorych z przerzutami do mózgu z różnych typów nowotworów: RPA-RTOG (Recursive Partitioning Analysis — Radiation Therapy Oncology Group), Rotterdam, SIR (Score Index for Radiosurgery), BSBM (Basic Score for Brain Metastases), Rades i wsp. score, GPA (Graded Prognostic Assessment), MM-GKR (Malignant Melanoma — Gamma Knife Radiosurgery), MS-GPA (Melanoma-Specific GPA) [30–36].

W 1997 roku Gaspar opublikował indeks RPA; bazując na zbiorczej analizie wyników z 3 badań RTOG, wyróżnił grupy prognostyczne chorych z przerzutami do mózgu różnych typów nowotworów. Klasa I uwzględnia chorych w wieku poniżej 65 lat, stan sprawności wg Karnofskiego (KPS) co najmniej 70%, z kontrolowaną chorobą podstawową i bez przerzutów pozaczaszkowych; klasa III uwzględnia chorych z KPS poniżej 70%, a klasa II wszystkich pozostałych [30].

W 2008 roku Sperduto zaproponował nowy system, GPA, w którym 4 czynniki: wiek ( $\geq 60$ ; 50–59;  $< 50$ ), liczba przerzutów do mózgu ( $> 3$ ; 2–3; 1), KPS ( $< 70$ ; 70–80; 90–100) oraz liczba przerzutów pozaczaszkowych (żaden lub obecne) przypisano wartości punktowe (0, 0,5 i 1). Chorzy z najlepszym rokowaniem otrzymywali GPA 4, z najgorszym zaś 0–1 [35, 37, 38].

W 2010 roku Sperduto zvalidował wcześniej przedstawiony system, uwzględniając stan ogólny i liczbę ognisk przerzutowych jako istotnych czynników rokowniczych u chorych z MBM. Skutkiem tego było wprowadzenie DS-GPA (*diagnosis-specific GPA*), gdzie 2 punkty przypisywano za KPS 90–100 i pojedynczy MBM, 1 punkt za KPS 70–80 i 2–3 MBM; chorzy z najlepszym rokowaniem mieli DS-GPA 4 [14, 36–38].

Celem pracy była retrospektywna ocena przydatności i ograniczeń w stosowaniu w klinice 3 skal prognostycznych stosowanych u chorych z MBM.

## Materiał i metody

Analizą objęto 110 pacjentów (66 mężczyzn i 44 kobiety) z MBM, którzy byli leczeni z powodu czerniaka w Centrum

Onkologii w Krakowie w latach 1985–2012. Te przypadki stanowiły 15,5% wszystkich (710) chorych leczonych z powodu czerniaka w tym okresie. Rozpoznanie MBM ustalane było na podstawie badań obrazowych: komputerowej tomografii (TK) i/lub rezonansu magnetycznego (MRI). Źródłem informacji dotyczących cech patomorfologicznych nowotworu, danych klinicznych, przebiegu choroby oraz przeżyć i przyczyn zgonów była dokumentacja medyczna (historie chorób pacjentów, dokumentacja szpitalna, dokumentacja lekarzy rodzinnych) oraz państwowe rejestry nowotworów (w przypadkach kiedy było to konieczne). W tabeli I przedstawiono charakterystykę kliniczną chorych i patomorfologiczną nowotworu.

Średni wiek chorych wynosił 55 lat (zakres: od 34 do 72 lat). Średni czas potwierdzenia rozwoju przerzutów w mózgu liczony od rozpoznania czerniaka wynosił 31 miesięcy (zakres: od 0,2 do 145 miesięcy). U 89 chorych (89,1%) obecne były objawy neurologiczne (ból głowy, nudności, zawroty głowy, padaczka oraz ubytki ogniskowe), u pozostałych 12 (10,9%) w czasie obserwacji stwierdzono bezobjawowe klinicznie przerzuty do mózgu. Liczba ognisk przerzutowych w mózgu wynosiła: 1 u 40 (36,4%) chorych, 2–3 u 22 (20%) chorych oraz ponad 3 u 48 (43,6%) chorych. U 65 (59,1%) chorych choroba podstawowa była kontrolowana; u 20 (18,2%) chorych MBM były jedyną lokalizacją przerzutów, podczas gdy u 90 (81,8%) chorych przerzuty w mózgu współistniały z przerzutami w: płucach (72–65,5%), wątrobie (43–39,1%), skórze i/lub tkance podskórnej (35–31,8%), kościach (16–14,5%) i innych lokalizacjach (śledziona, nadnercza, otrzewna, przestrzeń zaotrzewnowa) — 42 (38,2%). Stan ogólny KPS  $\geq$  70 stwierdzono u 72 (65,5%) chorych, a  $<$  70 u 38 (34,5%). Wartość odcinającą aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy przyjęto jako 240 UI/ml i u 64 (58,2%) chorych stwierdzono podwyższony poziom tego enzymu [16].

### Leczenie

U wszystkich chorych przeprowadzono teleradioterapię z wykorzystaniem źródła  $^{60}\text{Co}$  lub fotonów o energii 6 MV z przyspieszacza liniowego. Obszar napromieniany obejmował cały mózg (WBRT), na który przy użyciu techniki pól naprzeciwległych podawano dawkę 40 Gy w 20 frakcjach. Spośród 110 chorych u 76 (69,1%) stosowano wyłącznie WBRT, u 14 (12,7%) WBRT skojarzono z temozolomidem (200 mg/m<sup>2</sup>, 5 dni w cyklach co 28 dni), u 12 (10,9%) WBRT stosowano jako postępowanie uzupełniające po zabiegu neurochirurgicznym, a u 8 (7,3%) WBRT stosowano po radiochirurgii (SRS). Zaznaczyć należy, że chorzy z pojedynczymi ogniskami przerzutowymi poddawani byli leczeniu neurochirurgicznemu, a w przypadku nieoperacyjności guza — radiochirurgii dawką 15–25 Gy w 1 frakcji.

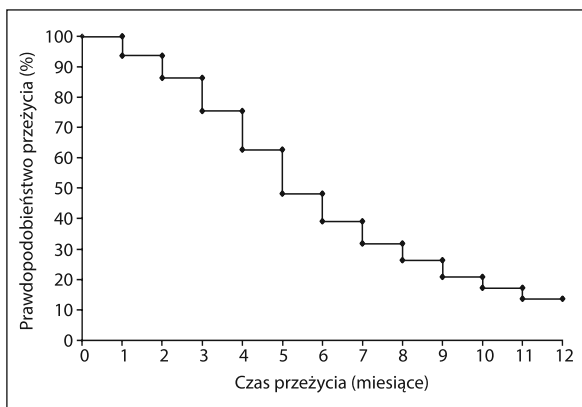
**Tabela I.** Cechy populacyjne i kliniczne analizowanej grupy 110 chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu

Cecha	Liczba chorych	%
Wiek (lata):		
< 50	18	16,4
50–60	68	61,8
61–65	14	12,7
> 65	10	9,1
Płeć:		
Mężczyźni	66	60,0
Kobiety	44	40,0
Czas wolny od przerzutów (miesiące):		
< 24	54	49,1
$\geq$ 24	56	50,9
Objawy neurologiczne:		
Obecne	98	89,1
Nieobecne	12	10,9
Liczba przerzutów w mózgu:		
1	40	36,4
2–3	22	20,0
> 3	48	43,6
Kontrola ogniska pierwotnego:		
Tak	65	59,1
Nie	45	40,9
Przerzuty pozamózgowe:		
Obecne	90	81,8
Nieobecne	20	18,2
KPS:		
90–100	12	10,9
70–80	60	54,6
< 70	38	34,5
LDH* w surowicy:		
$\leq$ 240 UI/ml	46	41,8
> 240 UI/ml	64	58,2
Razem	110	100,0

\*LDH — dehydrogenaza mleczanowa

### Analiza statystyczna

Za kryterium oceny wyników przyjęto czas przeżycia liczony od daty rozpoznania MBM do daty zgonu — lub w przypadku chorych żyjących — do daty ostatniej wizyty kontrolnej. Krzywe przeżycia oraz średnie przeżycie ze względnyimi 95% przedziałami ufności (95% CI) zostały oszacowane metodą Kaplana-Meiera i porównane przy użyciu testu log-rank. Przeprowadzono jedno- i wieloczynnikową analizę metodą Coxa. We wszystkich analizach statystycznych przyjęto poziom istotności dla  $p \leq 0,05$ .



**Rycina 1.** Krzywa przeżycia u 110 chorych na czerniaki z przerzutami do mózgu

## Wyniki

### Przeżycia i czynniki prognostyczne

W analizowanej grupie średni czas przeżycia liczonego od rozpoznania MBM wynosił 4,8 miesiąca (95% CI, 4,1–5,2 miesiąca). W zależności od stosowanych metod leczenia MBM wartość ta wynosiła: 9,2 miesiąca (operacja i WBRT), 7,4 miesiąca (SRT i WBRT), 4 miesiące (samodzielne WBRT), 3,8 miesiąca (WBRT + temozolomid). W całej grupie chorych 6- i 12-miesięczne przeżycia wynosiły odpowiednio 39,1% i 13,6%. Na rycinie 1 przedstawiono krzywą przeżycia w grupie 110 chorych z MBM.

Wyniki analizy jednowymiarowej wykazały, że korzystnymi czynnikami prognostycznymi były: KPS  $\geq$  70, obecność pojedynczego ogniska MBM oraz brak przerzutów w innych (pozaczaszkowych) lokalizacjach (tabela II). Natomiast w odniesieniu do: płci, wieku, czasu rozwoju przerzutów

**Tabela II.** Statystycznie istotne czynniki prognostyczne w odniesieniu do przeżycia

Czynnik	Średnia wartość przeżycia (miesiące) (95% przedział ufności)	P
KPS:		
90–100	7,6 (6,1–17,0)	< 0,001
70–80	5,4 (4,2–6,7)	
< 70	3,8 (0,4–4,1)	
Liczba MBM:		
1	7,6 (5,8–17,0)	< 0,001
2–3	4,9 (3,7–5,9)	
> 3	3,4 (0,4–3,9)	
Przerzuty pozamózgowe:		
Nieobecne	6,2 (4,7–17,0)	0,0465
Obecne	4,2 (0,4–5,2)	

KPS — skala sprawności Karnofskiego; MBM (*melanoma brain metastases*) — przerzuty czerniaka do mózgu

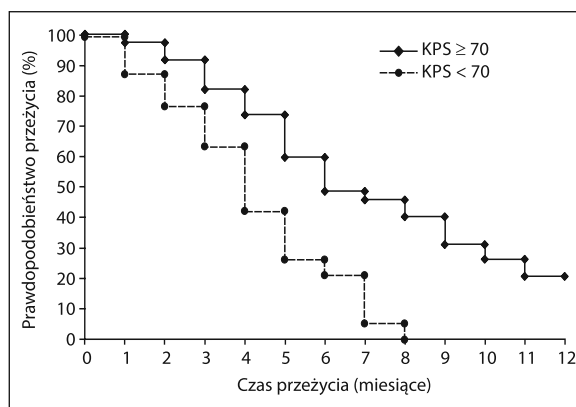
**Tabela III.** Wyniki analizy wieloczynnikowej metodą Coxa

Zmienna	Ryzyko względne	95% przedział ufności	p
KPS:			
90–100	1,00		< 0,001
70–80	1,47	0,7–2,6	
< 70	3,15	1,7–6,1	
Liczba MBM:			
1	1,00		0,003
2–3	1,52	0,92–2,43	
> 3	1,98	1,41–3,3	
Przerzuty pozamózgowe:			
Nieobecne	1,00		0,176
Obecne	1,18	0,7–1,56	

KPS — skala sprawności Karnofskiego; MBM (*melanoma brain metastases*) — przerzuty do mózgu

w mózgu, obecności objawów neurologicznych, kontroli choroby podstawowej oraz poziomu LDH w surowicy nie wykazano znaczenia prognostycznego.

W tabeli III przedstawiono końcowy model wielowymiarowej analizy Coxa. Wykazano, że niezależnymi czynnikami prognostycznymi u chorych z MBM były stan ogólny (KPS) oraz liczba MBM. Na rycinach 2 i 3 przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia jako funkcję obu tych czynników prognostycznych.

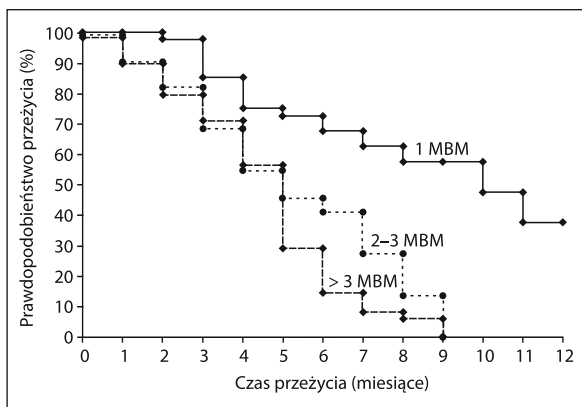


**Rycina 2.** Krzywe przeżycia u 110 chorych z przerzutami czerniaka do mózgu w zależności od stanu ogólnego

### Analiza przydatności klinicznego stosowania prognostycznych skal: RPA-RTOG, GPA i MS-GPA u chorych z MBM

Przypisanie chorych do poszczególnych klas ocenianych skal prognostycznych przedstawiało się następująco:

— wg RPA-RTOG — 20 (18,2%) chorych spełniło kryteria dla klasy I, a 90 (81,8%) chorych klasy II i III;



**Rycina 3.** Krzywe przeżycia u 110 chorych na czerniaki z przerzutami do mózgu w zależności od liczby ognisk przerzutowych

- wg GPA — 18 (16,4%) chorych spełniło kryteria dla klasy I i II, a 92 (83,6%) chorych — klasy III i IV;
- wg MS-GPA — 40 (36,4%) chorych spełniło kryteria dla klasy I-II, a 70 (63,6%) dla klasy III-IV.

W tabeli IV przedstawiono wyniki przeżycia chorych z MBM w zależności od indeksu skali prognostycznej.

Stwierdzono, że w klasach charakteryzujących się najlepszym rokowaniem (tj. RPA-RTOG — I grupa, GPA — I i II grupa oraz MS-GPA — I i II grupa) wartości średniego czasu przeżycia były porównywalne i wynosiły od 7,2 do 10,7 miesiąca. Natomiast w klasach wskazujących na najgorsze rokowanie (tj. RPA-RTOG grupa II i III, GPA — III i IV oraz

**Tabela IV.** Średnie przeżycia w zależności od przynależności chorych do poszczególnych klas ocenianych indeksów prognostycznych (RPA-RTOG, GPA i SM-GPA)

Indeksy prognostyczne	Liczba chorych (%)	Średnie przeżycia (miesiące) (95% przedział ufności)	p
Cała grupa	110 (100,0)	4,8 (0,4–17,0)	
RPA-RTOG :			
I	20 (18,2)	9,6 (6,0–17,0)	< 0,002
II	52 (47,3)	4,5 (1,9–8,4)	
III	38 (34,5)	2,6 (0,4–3,8)	
GPA :			
I	8 (7,3)	10,7 (5,8–17,0)	< 0,002
II	10 (9,1)	7,2 (6,0–8,1)	
III	22 (20,0)	3,8 (1,8–5,7)	
IV	70 (63,6)	2,7 (0,4–3,9)	
MS-GPA :			
I	12 (10,9)	10,4 (6,8–17,0)	< 0,001
II	28 (25,5)	8,2 (6,0–1,0)	
III	22 (20,0)	4,3 (1,0–5,4)	
IV	48 (43,6)	3,1 (0,4–4,1)	

MS-GPA — III i IV) średnie przeżycia były również porównywalne, ale niższe (od 2,6 do 4,3 miesiąca) niż w przypadku chorych zakwalifikowanych do grup o lepszym rokowaniu.

## Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena przydatności stosowania w klinice 3 skal prognostycznych (RPA-RTOG, GPA i MS-GPA) w odniesieniu do chorych z MBM, u których stosowane były różne metody terapeutyczne. Zastosowane w analizowanej grupie chorych metody leczenia były podobne do prezentowanych w piśmiennictwie i dotyczących badań retrospektywnych [3, 5–8, 13, 16, 37, 39–45]. W tabeli V zestawiono wyniki własne oraz prezentowane przez innych autorów.

Wyniki analizy wieloczynnikowej wykazały, że KPS i liczba MBM były niezależnymi czynnikami rokowniczymi u chorych z MBM. Dane z literatury jednoznacznie wskazują na prognostyczne znaczenie KPS; w większości publikacji znamienym statystycznie niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest KPS mniejszy niż 70 [5–8, 14, 16, 17, 30, 32–36], natomiast w innych publikacjach dotyczy to KPS mniejszego niż 80 [7, 32, 33]. W tabeli VI zestawiono wartości średniego przeżycia chorych z MBM w zależności od KPS, które wynosiły 5,9–6,3 miesiąca w przypadku KPS  $\geq$  70 i były zdecydowanie mniejsze u chorych w gorszym stanie ogólnym (KPS < 70), gdzie wahały się od 1,8 do 3,8 miesiąca. Wyniki własne są porównywalne z prezentowanymi przez innych autorów [5, 13, 14, 37, 40, 46].

Drugim, powszechnie zaakceptowanym czynnikiem prognostycznym jest liczba MBM. Najlepsze rokowanie obserwowane jest u chorych z pojedynczym przerzutem [17, 32, 35, 36, 40]; wraz ze wzrostem liczby MBM obserwuje się pogorszenie rokowania [17, 32, 35, 36].

Staudt i wsp. uważają, że stosunkowo dobre rokowanie można prognozować wyłącznie u chorych z pojedynczym ogniskiem przerzutowym [40]. Z kolei Rades i wsp. wyróżniają dwie grupy chorych: z 1–3 MBM i z ponad 3 MBM, a Weltman i Sperduto wyróżniają trzy grupy: z 1, z 2–3 i ponad 3 MBM [32, 34, 36].

W tabeli VII zestawiono średnie wartości przeżycia chorych z MBM w zależności od liczby ognisk przerzutowych w mózgu, które w przypadku pojedynczych przerzutów wynosiły 5,9–8 miesięcy i były dwukrotnie mniejsze w przypadku obecności mnogich MBM. W tym przypadku również wyniki własne są porównywalne z wynikami publikowanymi przez innych autorów [1, 5, 13, 14, 37, 40, 46].

Niektórzy badacze zwracają uwagę na niekorzystne prognostycznie znaczenie obecności przerzutów zlokalizowanych poza mózgowiem, szczególnie w płucach, wątrobie, śledzionie i nadnerczach oraz w mniejszym stopniu w kościach, węzłach chłonnych i skórze [5, 6, 8, 30, 31, 33–35, 40–42]. W materiale własnym, w analizie jednoczynnikowej wykazano, że współistnienie przerzutów w pozamózgowych

**Tabela V.** Wyniki leczenia pacjentów z przerzutami czerniaka do mózgu w piśmiennictwie

Autor [pozycja piśmiennictwa], rok publikacji	Średnia wartość przeżycia (miesiące)	Uwagi
Konstadoulakis i wsp. [28], 2000	3,9	Przeżycie 12 miesięcy: chirurgia + SRS i/lub WBRT — 28,3% radioterapia — 6,7% pacjenci nieleczeni — 3,5%
Buchsbaum i wsp. [13], 2002	5,5	–
Harrison i wsp. [6], 2003	4,0	–
Fife i wsp. [42], 2004	4,1	–
Meier i wsp. [43], 2004	4,8	Przeżycie: 6 miesięcy — 36% 12 miesięcy — 14% 24 miesiące — 5%
Raizer i wsp. [44], 2008	5,2	–
Staudt i wsp. [40], 2010	5,0	–
Eigentler i wsp. [5], 2011	5,0	–
Davies i wsp. [1], 2011	4,7	–
Zakrzewski i wsp. [41], 2011	5,8	–
Partl i wsp. [16], 2013	2,3	Tylko WBRT
Zakauskaite i wsp. [45], 2013	4,5	MBM bez objawów neurologicznych Przeżycie 12 miesięcy — 12,5%
Prezentowane badanie, 2016	4,8	Przeżycie: 6 miesięcy — 35,1% 12 miesięcy — 13,6%

MBM (*melanoma brain metastases*) — przerzuty czerniaka do mózgu; SRS (*stereotactic radiosurgery*) — radiochirurgia stereotaktyczna; WBRT (*whole brain radiotherapy*) — napromienianie całego mózgu

**Tabela VI.** Średnie przeżycie w zależności od stopnia sprawności wg skali Karnofskiego (KPS)

Autor [pozycja piśmiennictwa], rok publikacji	KPS	Średnia wartość OS (miesiące)
Buchsbaum i wsp. [13], 2002	≥ 70	6,3
	< 70	1,8
Gaudy-Marqueste i wsp. [7], 2006	> 80	5,98
	≤ 80	2,25
Mathieu i wsp. [46], 2007	90–100	6,3
	< 90	2,9
Staudt i wsp. [40], 2010	> 80	6,0
	≤ 80	3,0
Eigentler i wsp. [5], 2011	≥ 70	6,0
	< 70	3,0
Nieder i wsp. [37], 2011	90–100	15,1
	70–80	4,6
	< 70	2,0
Marcus i wsp. [14], 2014	90–100	10,4
	70–80	6,1
	< 70	4,5
Prezentowane badanie, 2016	≥ 70	6,2
	< 70	3,9

lokalizacjach było niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, czego nie potwierdziły wyniki analizy wieloczynnikowej. Według danych z piśmiennictwa prognostyczną rolę odgrywają również: wiek, poziom LDH w surowicy przed leczeniem, czas wystąpienia MBM, obecność objawów neurologicznych oraz stopień kontroli choroby podstawowej [5, 7, 8, 14, 30, 32–35, 40–42, 45].

W tabelach VIII, IX i X zestawiono przeżycia chorych z MBM w zależności od ich przydzielania do poszczególnych klas prognostycznych skal RPA-RTOG, GPA i MS-GPA.

W przypadku skali RPA-RTOG stwierdzono, że wartość średniego przeżycia chorych w klasie I wynosiła 5–10,5 miesiąca, w klasie II 2,4–5,9 miesiąca, a w klasie III < 1–3 miesiący; zaprezentowane wyniki własne są podobne do publikowanych przez innych autorów.

Przedstawione powyżej obserwacje własne oraz dane z piśmiennictwa wskazują zarówno korzyści, jak i ograniczenia stosowania indeksów prognostycznych u chorych z MBM [13, 35, 37, 42, 47].

1. Korzyści — indeksy prognostyczne (RPA-RTOG, GPA, MS-GPA):  
— umożliwiają klasyfikację chorych ze względu na ich rokowanie;

**Tabela VII.** Średnie przeżycie w zależności od liczby MBM

Autor [pozycja piśmiennictwa], rok publikacji	Liczba MBM	Średnie przeżycie (miesiące)
Buchsbaum i wsp. [13], 2002	1	7,9
	> 1	4,6
Gaudy-Marqueste i wsp. [7], 2006	1	5,49
	> 1	4,56
Mathieu i wsp. [46], 2007	1	6,8
	> 1	3,6
	2–3	4,5
	4–6	3,2
Staudt i wsp. [40], 2010	> 6	2,4
	1	8,0
	2	5,0
	> 2	3,0
Eigentler i wsp. [5], 2011	1	7,0
	> 1	4,0
Davies i wsp. [1], 2011	1–3	5,92
	> 3	3,52
Nieder i wsp. [37], 2011	1	5,9
	2–3	3,7
	> 3	3,1
Marcus i wsp. [14], 2014	1	7,8
	2–3	6,0
	> 3	3,8
Prezentowane badanie, 2016	1	7,6
	2–3	4,9
	> 3	3,4

- ułatwiają wybór metody leczenia: bardziej agresywne dla chorych z szansą na wydłużenie przeżycia i złagodzenie objawów, mniej agresywne dla cho-

**Tabela VIII.** Średnie przeżycie w zależności od klasy skali RPA-RTOG

Autor [pozycja piśmiennictwa], rok publikacji	Klasa prognostyczna	Średnie przeżycie (miesiące)
Buchsbaum i wsp. [13], 2002	I	10,5
	II	5,9
	III	1,8
Harrison i wsp. [6], 2003	I	6,5
	II	3,5
	III	2,5
Morris i wsp. [8], 2004	I	5,0
	II	2,4
	III	< 1
Staudt i wsp. [40], 2010	I	9,0
	II	5,0
	III	2,0
Eigentler i wsp. [5], 2011	I	7,0
	II	5,0
	III	3,0
Prezentowane badanie, 2016	I	9,6
	II	4,5
	III	2,6

rych z chorobą zaawansowaną; wszystkie 3 indeksy (szczególnie GPA i MS-GPA) pozwalają na identyfikację chorych z korzystnym rokowaniem, co może być przydatne w kwalifikowaniu do leczenia chirurgicznego lub SRS;

- pomagają w określeniu kryteriów klasyfikacji chorych do badań klinicznych;
- ułatwiają porównywanie jednorodności grup pacjentów poddawanych retrospektywnej ocenie.

**Tabela IX.** Średnie przeżycie w zależności od klasy prognostycznej skali GPA

Autor [pozycja piśmiennictwa], rok publikacji	Mediana przeżycia (miesiące)				Razem
	Klasa prognostyczna (liczba chorych)				
	I	II	III	IV	
Nieder i wsp. [37], 2011	12,8	7,8	6,3	2,3	3,7
Prezentowane badanie, 2016	10,7	7,5	3,8	3,1	4,8

**Tabela X.** Mediana przeżycia w zależności od prognostycznej klasy skali MS-GPA

Autor [pozycja piśmiennictwa], rok publikacji	Średnie przeżycie (liczba chorych)				Razem
	Klasa prognostyczna (liczba chorych)				
	I	II	III	IV	
Sperduto i wsp. [36], 2010	13,2	8,8	4,7	3,4	6,7
Nieder i wsp. [37], 2011	12,7	7,5	3,7	3,1	3,7
Prezentowane badanie, 2016	10,4	8,2	4,3	3,1	4,8

2. Ograniczenia stosowania indeksów prognostycznych:
  - omawiane indeksy (RPA-RTOG, GPA, MS-GPA) nie różnicują w pełni grup o niekorzystnym rokowaniu (RPA-RTOG klasa II vs klasa III, GPA i MS-GPA klasa III vs klasa IV); żaden z tych indeksów nie pozwala na jednoznaczny dobór chorych do leczenia objawowego (BSC — *best supportive care*);
  - RPA-RTOG nie uwzględnia liczby MBM; badanie RTOG 9508 wykazało, że liczba MBM jest istotnym czynnikiem prognostycznym; wyniki własne analizy wieloczynnikowej wykazały, że KPS oraz liczba MBM są niezależnymi czynnikami prognostycznymi. Ponadto indeks RPA-RTOG wymaga oceny kontroli ognisk przerzutowych zlokalizowanych poza mózgiem, co jest trudne do dokładnego określenia i/lub obciążone znacznym subiektywizmem;
  - MS-GPA uwzględnia wyłącznie KPS i liczbę MBM, a kilka dużych badań wykazało, że obecność przerzutów pozaczaskowych jest istotnym czynnikiem prognostycznym, co potwierdzają również obserwacje własne [8, 47].

## Wnioski

Wprowadzenie do codziennej praktyki klinicznej i ciągłe doskonalenie indeksów prognostycznych dowodzą o postępie w leczeniu chorych z MBM, jednak powinny być one stosowane z odpowiednią ostrożnością i krytyczną oceną.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**Dr n. med. Bogumiła Szyszka-Charewicz**

Klinika Onkologii

Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

Oddział w Krakowie

31-115 Kraków

ul. Garncarska 11

tel.: 12 634 83 13

e-mail: z5szyszka@cyfronet.pl

Otrzymano i przyjęto do druku: 13 czerwca 2016 r.

## Piśmiennictwo

1. Davies MA, Liu P, McIntyre S i wsp. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer* 2011; 117: 1687–1696.
2. Carlino MS, Fogarty GB, Long GV. Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* 2012; 18: 208–212.
3. Majer M, Samlowski WE. Management of metastatic melanoma patients with brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2007; 9: 411–416.
4. Durando X, Mansard S, Daste A i wsp. Stratégies thérapeutiques et traitements systémiques des métastases cérébrales du melanoma. *Bull Cancer* 2013; 100: 23–28.
5. Eigentler TK, Figl A, Krex D i wsp. Number of metastases, serum lactate dehydrogenase level, and type of treatment are prognostic factors in patients with brain metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2011; 117: 1697–1703.
6. Harrison BE, Johnson JL, Clough RW i wsp. Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 354–357.
7. Gaudy-Marqueste C, Regis JM, Muracciole X i wsp. Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain

- metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 809–816.
8. Morris SL, Low SH, A'Hern RP i wsp. A prognostic index that predicts outcome following palliative whole brain radiotherapy for patients with metastatic malignant melanoma. *Br J Cancer* 2004; 91: 829–833.
9. Samlowski WE, Watson GA, Wang M i wsp. Multimodality treatment of melanoma brain metastases incorporating stereotactic radiosurgery (SRS). *Cancer* 2007; 109: 1855–1862.
10. Bafaloukos D, Gogas H. The treatment of brain metastases in melanoma patients. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 515–520.
11. Powell S, Dudek AZ. Single-institution outcome of high-dose interleukin-2 (HD IL-2) therapy for metastatic melanoma and analysis of favorable response in brain metastases. *Anticancer Res* 2009; 29: 4189–4193.
12. Le Rhun É, Mateus C, Mortier L i wsp. Traitement systémique des métastases cérébrales de melanoma. *Cancer Radiother* 2015; 19: 48–54.
13. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY i wsp. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002; 94: 2265–2272.
14. Marcus DM, Lowe M, Khan MK i wsp. Prognostic factors for overall survival after radiosurgery for brain metastases from melanoma. *Am J Clin Oncol* 2014; 37: 580–584.
15. Hauswald H, Dittmar JO, Habermehl D i wsp. Efficacy and toxicity of whole brain radiotherapy in patients with multiple cerebral metastases from malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2012; 7: 130.
16. Partl R, Richtig E, Avian A i wsp. Karnofsky performance status and lactate dehydrogenase predict the benefit of palliative whole-brain irradiation in patients with advanced intra- and extracranial metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 662–666.
17. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB i wsp. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 2007; 60: 471–481.
18. Grob JJ, Regis J, Laurans R i wsp. Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. *Club de Cancerologie Cutanee. Eur J Cancer* 1998; 34: 1187–1192.
19. Manon R, O'Neill A, Knisely J i wsp. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study [E6397]. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8870–8876.
20. Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET i wsp. Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer* 2004; 101: 825–833.
21. Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT. Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma: brain metastases, bone metastases, and spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 859–864.
22. Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; 93: 9–18.
23. Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O i wsp. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459–465.
24. Long GV, Trefzer U, Davies MA i wsp. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1087–1095.
25. Dummer R, Goldinger SM, Turtchi CP i wsp. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer* 2014; 50: 611–621.
26. Mathew M, Tam M, Ott PA i wsp. Ipilimumab in melanoma with limited brain metastases treated with stereotactic radiosurgery. *Melanoma Res* 2013; 23: 191–195.
27. Dzienis MR, Atkinson VG. Response rate to vemurafenib in patients with B-RAF-positive melanoma brain metastases: a retrospective review. *Melanoma Res* 2014; 24: 349–353.
28. Konstadoulakis MM, Messaris E, Zografos G i wsp. Prognostic factors in malignant melanoma patients with solitary or multiple brain metastases. Is there a role for surgery? *J Neurosurg Sci* 2000; 44: 211–218.
29. Devito N, Yu M, Chen R i wsp. Retrospective study of patients with brain metastases from melanoma receiving concurrent whole-brain radiation and temozolomide. *Anticancer Res* 2011; 31: 4537–4543.
30. Gaspar L, Scott C, Rotman M i wsp. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 745–751.
31. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ i wsp. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 795–803.



32. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA i wsp. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 1155–1161.
33. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N i wsp. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 218–224.
34. Rades D, Dunst J, Schild SE. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008; 184: 251–255.
35. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE i wsp. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 510–514.
36. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK i wsp. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 655–661.
37. Nieder C, Marienhagen K, Geinitz H i wsp. Can current prognostic scores reliably guide treatment decisions in patients with brain metastases from malignant melanoma? *J Cancer Res Ther* 2011; 7: 47–51.
38. Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases — usefulness and challenges. *Radiat Oncol* 2009; 4:10.
39. Sperduto PW, Kased N, Roberge D i wsp. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30: 419–425.
40. Staudt M, Lasithiotakis K, Leiter U i wsp. Determinants of survival in patients with brain metastases from cutaneous melanoma. *Br J Cancer* 2010; 102: 1213–1218.
41. Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE i wsp. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer* 2011; 117: 1711–1720.
42. Fife KM, Colman MH, Stevens GN i wsp. Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293–1300.
43. Meier S, Baumert BG, Maier T i wsp. Survival and prognostic factors in patients with brain metastases from malignant melanoma. *Onkologie* 2004; 27: 145–149.
44. Raizer JJ, Hwu WJ, Panageas KS i wsp. Brain and leptomeningeal metastases from cutaneous melanoma: survival outcomes based on clinical features. *Neuro Oncol* 2008; 10: 199–207.
45. Zukauskaitė R, Schmidt H, Asmussen JT i wsp. Asymptomatic brain metastases in patients with cutaneous metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 2013; 23: 21–26.
46. Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB i wsp. Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 2007; 60: 471–481.
47. Le Scodan R, Massard C, Noël G. Facteurs pronostiques des métastases cérébrales. *Bull Cancer* 2013;100: 45–50.