

Czynniki prognostyczne u chorych z przerzutami do mózgu niedrobnokomórkowego raka płuca

Ewa Jakubowicz¹ (ABDEF), Anna Patla² (BDE), Elżbieta Pluta² (DE),
Joanna Bockenheimer-Ruszkowska³ (BF), Jerzy Władysław Mitus⁴ (DF), Marian Reinfuss² (AE)

¹ Przychodnia Neurologiczna NZOZ Południe w Krakowie

² Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³ Klinika Onkologii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

⁴ Klinika Chirurgii Onkologicznej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Rak płuca jest najczęstszą przyczyną (40-60%) występowania przerzutów w mózgu. Wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w chwili rozpoznania raka, przerzuty do mózgu obecne są u kilku do kilkunastu procent, natomiast w trakcie całej choroby niepowodzenie to dotyczy 16-50% chorych.

W oparciu o dane piśmiennictwa przedstawiono czynniki prognostyczne u chorych z przerzutami do mózgu rozwijającymi się w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca. Do najważniejszych należą: stan sprawności chorego, obecność przerzutów raka zlokalizowanych w narządach wewnętrznych poza mózgiem, kontrola zmiany nowotworowej w obrębie klatki piersiowej, liczba ognisk przerzutowych w mózgu, wiek i płeć chorego oraz czas wolny od rozpoznania nowotworu do wystąpienia przerzutów w mózgu. Wykazano, że prawdopodobnie najlepszym, spośród stosowanych obecnie indeksów prognostycznych, w tej grupie chorych, jest lung-specific – Graded Prognostic Assessment (lung – GPA).

Słowa kluczowe: rak płuca, przerzuty w mózgu, stan sprawności, indeks prognostyczny

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Marian Reinfuss
Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
email: z5reinфу@cyf-kr.edu.pl

Liczba słów: 2387 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 0 **Piśmiennictwo:** 79

Received: 20.05.2016

Accepted: 12.06.2016

Published: 28.06.2016

Rak płuca jest najczęstszą (40-60%) przyczyną występowania przerzutów do mózgu i wyprzedza pod tym względem raka piersi (15-20%) i czerniaka (5-10%) [1-8]. Wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), w chwili rozpoznania raka, przerzuty do mózgu (BM-NSCLC, Brain Metastases NSCLC) stwierdza się u kilku do kilkunastu procent, a w trakcie całej choroby u 16-50% [4, 6, 9-13].

Rozwój BM-NSCLC związany z bardzo niekorzystnym rokowaniem: mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 1-1,5 miesiąca, otrzymujących wyłącznie kortykosterydy – niewiele ponad 2 miesiące, a po napromieniowaniu całego mózgowia (WBRT – whole brain radiotherapy) – 3 do 6 miesięcy [2, 4, 6, 10, 12-16]. W wyselekcjonowanych grupach chorych (w dobrym stanie sprawności, z całkowitą kontrolą choroby poza mózgiem, z 1-3 BM-NSCLC), u których przeprowadzono leczenie chirurgicznie lub stereotaktyczną radioterapię (SRS – stereotactic radiosurgery), mediana przeżycia może wynosić nawet kilkanaście i więcej miesięcy [4, 9, 12, 15, 17-19].

W piśmiennictwie trwa obecnie dyskusja na temat identyfikacji czynników prognostycznych oraz wartości stosowanych indeksów prognostycznych w grupie chorych z BM-NSCLC. Znajomość tych czynników pozwala na wyodrębnienie grup chorych o różnym rokowaniu, zwiększenie możliwości oceny szansy pojedynczego chorego na dłuższe przeżycie, uściślenie wskazać do stosowania i kojarzenia dostępnych metod leczenia, poprawę stratyfikacji i interpretacji kontrolowanych badań klinicznych.

Stan sprawności chorego

Niewątpliwie najczęściej prezentowanym w piśmiennictwie czynnikiem prognostycznym u chorych z BM-NSCLC jest stan sprawności chorych [1, 2, 9, 13, 16, 20-45]. Zdecydowana większość autorów publikacji wykazała, że statystycznie znaczącym, niekorzystnym czynnikiem prognostycznym jest stan sprawności oceniony wg skali Karnofskiego (KPS – Karnofsky Performance Status) poniżej 70 [1, 7, 25, 27, 30-34]. W analizie przedstawionej przez Jezierską i wsp. mediana przeżyć wyniosła 9,9 miesiąca i 5,7 miesiąca u chorych z KPS odpowiednio: poniżej 70 i powyżej 70 [1]. Natomiast w materiale Hoffmana i wsp. wartości te wynosiły 7 miesięcy, 9,3 miesiąca i 13,9 miesiąca, odpowiednio dla KPS 50-60, 70-80 i 90-100 [37]. Z kolei Mariya i wsp. w grupie chorych poddanych SRS, uzyskali medianę przeżycia 10 miesięcy vs 7 miesięcy, odpowiednio dla stanu sprawności ocenionego według skali Zubroda 0-1 vs 2-4. Autorzy ci zaobserwowali ponadto, że spośród 15 chorych tej grupy, którzy przeżyli ponad 2 lata, u 14 tzn. 93% stan sprawności oceniono na 0-1 [13]. W materiale Wolnego i wsp. średnie przeżycie wyniosło odpowiednio ok. 20 tygodni, w grupie chorych w stopniu sprawności 0 i 1 oraz ok. 10 tygodni w stopniu sprawności 3 i 4 wg. Zubroda [9].

Należy podkreślić, że stan sprawności, oceniany według KPS, wchodzi w skład prawie wszystkich indeksów prognostycznych stosowanych u chorych z przerzutami do mózgu pochodzącymi z różnych nowotworów, a więc RPA-RTOG (Recursive Partitioning Analysis – Radiation Therapy Oncology Group), SIR (Score Index Radiosurgery), BSBM (Basic Score for Brain Metastases), GPA (Graded Prognostic Assessment), Radesa i wsp. [27, 30-33].

Przerzuty zlokalizowane poza mózgiem

Szczególnie często badacze wskazują, że niekorzystnym czynnikiem prognostycznym u chorych z BM-NSCLC, jest obecność przerzutów zlokalizowanych poza mózgiem [1, 16, 21, 27, 28, 29, 31-33, 37, 39, 45].

W przypadku obecności tego czynnika obserwowane jest zmniejszenie średniej przeżycia. Potwierdzają to obserwacje Hoffmana i wsp., którzy wykazali, że u chorych z obecnością przerzutów poza mózgiem, średnie przeżycie wyniosło 8,6 miesiąca; natomiast w przypadku braku tej cechy – 13,9 miesiąca [37]. Niwińska i Pogoda podkreślają, że nie tylko sama obecność przerzutów NSCLC poza mózgiem ma znacze-

nie prognostyczne, ale również ich liczba i lokalizacja w narządach wewnętrznych [16]. Wielu autorów ujmuje to zagadnienie szerzej, posługując się pojęciem aktywności choroby podstawowej i stanu kontroli tej aktywności; oczywiście wysoka aktywność i brak jej kontroli są znaczące statystycznie niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi [1, 2, 9, 13, 16, 20-31, 35-45].

W materiale klinicznym Kima i wsp. wykazali, że u chorych, u których uzyskano opanowanie lub stabilizację procesu nowotworowego poza mózgiem, średni czas przeżycia wynosił 12 miesięcy, natomiast u pozostałych chorych był on zdecydowanie krótszy i wynosił zaledwie 2 miesiące [38]. Z kolei w materiale przedstawionym przez Jezierską i wsp. przeżycie chorych wyniosło 10,7 miesięcy i 5,9 miesięcy odpowiednio dla braku i obecności aktywnego procesu nowotworowego poza mózgiem [1]. Większe różnice wpływu aktywności choroby nowotworowej poza mózgiem wykazali Mariya i wsp., gdzie mediana przeżycia wynosiła 32 miesiące w przypadku braku aktywnego procesu nowotworowego poza mózgiem i 7 miesięcy w przypadku obecności tego czynnika [13].

Aktywność choroby podstawowej i stan jej kontroli są składowymi takimi indeksami prognostycznymi, jak: RPA-RTOG, Rotterdam, SIR, BSBM. Natomiast nie dotyczy to GPA czy indeksu Radesa i wsp. [27, 29, 30, 31-33].

Liczba przerzutów w mózgu

Kolejnym, bardzo często wymienianym w piśmiennictwie, potencjalnym czynnikiem prognostycznym u chorych z BM-NSCLC, jest liczba tych przerzutów w mózgu [12, 13, 16, 22-25, 29, 30, 32, 39, 44-51]. Niewątpliwie lepsze rokowanie obserwowane jest u chorych z pojedynczym BM-NSCLC [9, 13, 24, 25, 30, 32, 39, 45, 50, 51], natomiast w przypadku większej liczby ognisk przerzutowych (ponad 3) rokowanie jest zdecydowanie gorsze [13, 23, 25, 29, 30, 32, 44, 52].

W piśmiennictwie wymieniane są różne kryteria podziału na grupy prognostyczne uwzględniające liczbę przerzutów w mózgu. Przykładowo: Sperduto i wsp. oraz Woltman i wsp. wyodrębniają trzy grupy chorych: z 1 vs 2-3 vs ponad 3, Mariya i wsp. – 3 grupy (1 vs 2 vs 3 i więcej), Lagerwaard i wsp. – 2 grupy (1-2 vs 3 i więcej), Di Luna i wsp. oraz Antoni i wsp. – 2 grupy (1-3 vs > 3) [13, 25, 29, 30, 32, 44, 52]. Levitt i wsp. oraz Le Rhun i wsp. podkreślają rokownicze znaczenie nie tylko liczby, ale i lokalizacji BM-NSCLC [22, 23].

Znaczenie rokownicze liczby ognisk przerzutowych potwierdzają liczne obserwacje kliniczne. W materiale Jochymek i wsp. mediana przeżycia wyniosła 7 miesięcy u chorych z pojedynczym BM-NSCLC i 3,5 miesiąca z mnogimi przerzutami [46]. Natomiast w materiale Mariya i wsp., u chorych z 1 ogniskiem BM-NSCLC mediana przeżyć wyniosła 13 miesięcy, a w przypadku obecności 2 i więcej – tylko 5 miesięcy; zaznaczyć należy, że w grupie chorych, którzy przeżyli powyżej 2 lat, 87% (13/15) stanowili chorzy z 1 ogniskiem BM-NSCLC [13].

Obserwacje Hsu i wsp. wskazują, że chorzy w I stopniu zaawansowania NSCLC, z jednym ogniskiem przerzutowym w mózgu mają podobne rokowanie jak chorzy w I° zaawansowania NSCLC bez przerzutów w mózgu, pod warunkiem, że proces nowotworowy w płucu jest leczony radykalnie radio-chemioterapią, a BM-NSCLC – chirurgicznie lub przy wykorzystaniu gamma-knife SRS (50).

Flannery i wsp. u chorych z pojedynczym synchronicznym BM-NSCLC uzyskali medianę przeżyć 18 miesięcy, a całkowite przeżycie – 21% [51]. Należy jednak zaznaczyć, że nie wszyscy autorzy uznają liczbę BM-NSCLC za niezależny czynnik prognostyczny [1, 2, 8, 28, 38, 41, 48, 49]; nie jest on również uwzględniony w części indeksów prognostycznych np. RPA-RTOG, Rotterdam, BSBM, Radesa i wsp. [27, 29, 31, 33, 53].

Wiek chorych

Wielu autorów podkreśla, że negatywnym czynnikiem prognostycznym może być wiek chorego powyżej 60 lub częściej 65 lat [2, 8, 16, 21-23, 25, 27, 29, 30, 32-34, 39, 45, 54, 55]. Choć czynnik ten nie jest uwzględniany w niektórych indeksach prognostycznych (Rotterdam i BSBM), to jednak jest on w dwóch najczęściej stosowanych u chorych z BM-NSCLC tj. w RPA-RTOG i GPA [27, 29, 31, 32]. Jednak nieliczni autorzy nie wykazali prognostycznego znaczenia wieku u chorych z BM – NSCLC [13, 24, 26, 44, 56].

Płeć chorych

Badacze wskazują na lepsze rokowanie w grupie kobiet [2, 7, 8, 28, 34, 46, 57-59], choć oczywiście są również i tacy, którzy zależności tej nie zaobserwowali [1, 9, 13, 16, 21-24, 29, 44, 45, 54]. Należy zauważyć, że płeć nie jest uznawana za czynnik prognostyczny w żadnym z prezentowanych w chwili obecnej indeksów prognostycznych.

Czas liczony od rozpoznania nowotworu do wystąpienia przerzutów w mózgu

Część autorów wykazała, że niezależnym czynnikiem prognostycznym jest czas, jaki upływa od rozpoznania nowotworu do wystąpienia BM-NSCLC [8, 12, 33, 46, 60]. Potwierdzają to wyniki wielocechowych analiz przeprowadzonych przez Radesa i wsp. oraz Tanga i wsp. [60, 61]; za wartość różnicującą przyjmowany jest zazwyczaj okres 8–12 miesięcy [33, 46, 60]. Arbit i wsp. analizując grupę 214 chorych wykazali, że chorzy z metachronicznymi BM-NSCLC żyli dłużej, aniżeli chorzy z przerzutami synchronicznymi (mediana czasu przeżycia wynosiła odpowiednio 14,6 miesiąca vs 9 miesięcy) [62]. Czas wolny od wystąpienia BM jest obok wieku, KPS i obecności przerzutów poza mózgiem, czwartym czynnikiem prognostycznym uwzględnionym w indeksie prognostycznym Radesa i wsp., który jest jednak rzadko stosowany u chorych z BMF-NSCLC [33].

Wymiar / objętość zmian przerzutowych

Potencjalnie niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, według nielicznych autorów mogłaby być znaczna objętość lub wymiar największego BM-NSCLC; przykładowo wg Jezierskiej i wsp. dotyczy to zmian o objętości powyżej 11 cm³, a jeśli chodzi o średnicę zmian, to wg Mariy'a i wsp. dotyczy to wymiaru powyżej 3 cm, a wg Le Rhuna i wsp. – powyżej 3-4 cm [1, 13, 23]. Jednak obserwowane różnice przeżyć, albo są niezamienne statystycznie, albo wykazane są wyłącznie w analizach jednocechowych. Objętość największego BM (poniżej 5 cm³ vs 5-13 cm³ vs powyżej 13 cm³) jest kolejnym czynnikiem prognostycznym po: wieku, KPS, stanie aktywności choroby poza mózgiem i liczbą MB, uwzględnianym w indeksie prognostycznym Waltmana i wsp., który jednak rzadko jest stosowanym u chorych z BM-NSCLC [30].

Inne czynniki

Niektórzy badacze wskazują, że mała skuteczność korynkosterydoterapii, zły stan neurologiczny i/lub zły stan funkcji poznawczych oraz pamięci, niski poziom hemoglobiny, podwyższony poziom dehydrogenazy mleczanowej, postać mikroskopowa raka płaskonabłonkowego są niekorzystnymi czynnikami prognostycznym u chorych z BM-NSCLC [1, 13, 16, 29, 34, 45-47, 63-67].

Niewątpliwie w rozważaniach o czynnikach prognostycznych, w grupie chorych z BM-NSCLC, należy uwzględnić wyniki badań z zakresu biologii molekularnej (tumor specific genetic factors), w szczególności, występowanie mutacji EGFR oraz rearanżacji ALK, a więc i pośrednio ewentualnych możliwości leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej i inhibitorami ALK [22, 23].

Konfiguracje różnych czynników

Oczywiście należy pamiętać, że w piśmiennictwie prezentowane są różne konfiguracje przedstawionych powyżej, potencjalnych, niezależnych czynników prognostycznych; niektóre z tych czynników są wymieniane przez prawie wszystkich, inne przez większość, a jeszcze inne przez niewielu, a nawet przez pojedynczych badaczy. Prawdopodobnie jest to skutkiem różnic w składzie klinicznym analizowanych grup chorych i związanych z tym stosowanych metod leczenia B-NSCLC. Tak więc oprócz zupełnie podstawowych czynników prognostycznych takich jak KPS czy stan aktywności choroby poza mózgiem, często inne będą czynniki w grupie chorych leczonych chirurgicznie, otrzymujących radioterapię (SRS, WBRT) czy leczenie systemowe lub objawowe. Różnice w czynnikach prognostycznych stwierdzane są nawet w porównaniu grupy chorych poddanych tej samej metodzie leczenia np. w grupie chorych poddanych radioterapii: w badaniu Jezierskiej i wsp. niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi były: KPS poniżej 70, brak kontroli choroby podstawowej, obecność przerzutów poza mózgiem, objętość największego ogniska przerzutowego powyżej 1 cm³ i poziom hemoglobiny poniżej 7 mmol/l [1]. Natomiast w badaniu Mariya i wsp. takimi czynnikami są: KPS poniżej 70, aktywność choroby podstawowej i liczba BM-NSCLC powyżej 1 [13]. Di Luna i wsp. wykazali, że liczba BM-NSCLC powyżej 4 i duża objętość największego ognisk przerzutowych związane są z pogorszeniem rokowania [44]. Z kolei u chorych otrzymujących WBRT (badanie prezentowane przez Windsora i wsp.) niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi były: wiek powyżej 65 lat, płeć męska i krótki czas, jaki upływa od rozpoznania NSCLC do WBRT [8]. Natomiast w badaniu Kępki i wsp. takimi czynnikami były między innymi: płeć męska, zły stan sprawności, obecność przerzutów w narządach wewnętrznych poza mózgiem, niewyleczona zmian pierwotna w płucu [28].

Indeksy prognostyczne

Spośród znanych obecnie indeksów prognostycznych, w grupie chorych z BM-NSCLC, zazwyczaj stosowane są dwa: RPA-RTOG i lung-specific GPA (LS-GPA) [25, 27, 32].

Indeks RPA-RTOG

Indeks RPA-RTOG wyróżnia trzy klasy prognostyczne, w zależności od wieku (poniżej 65 vs \geq 65 lat), KPS (poniżej 70 vs \geq 70), obecność przerzutów poza mózgiem (tak vs nie), kontrola aktywności choroby podstawowej (tak vs nie). W klasie I, o najlepszym rokowaniu, znajdują się chorzy z wszystkimi dobrymi czynnikami prognostycznymi: wiek – poniżej 65 lat, KPS równy lub większy niż 70, brak przerzutów poza mózgiem i kontrola choroby podstawowej; natomiast w klasie III o najgorszym rokowaniu znajdują się chorzy z KPS poniżej 70; do klasy II zaliczani są pozostali chorzy [27, 53]. Wartość prognostyczną tego indeksu oceniona została w wielu badaniach [26, 28, 60, 68-74]. Kępka i wsp. w grupie chorych otrzymujących WBRT, wykazali, że w średnie przeżycie w poszczególnych klasach prognostycznych wynosiło 5,2 miesiące (I klasa), 4,0 miesiące (II klasa) i 2,5 miesiąca (III klasa) [28]. Z kolei Mariya i wsp. u chorych otrzymujących SRS uzyskali medianę przeżyć: 22, 9 i 7 miesięcy odpowiednio w klasach I, II i III [13]. Średnie przeżycia uzyskane przez Sneed i wsp. u chorych otrzymujących SRS \pm WBRT w poszczególnych klasach (I, II, III) prognostycznych wynoszą: 14,0-15,2 mies., 7,0-8,2 mies. i 5,3-5,5 miesiąca [75]. Natomiast Lutterbach i wsp. oraz Kocher i wsp., uzyskali średnie przeżycie w poszczególnych klasach prognostycznych wynoszące odpowiednio: 13,4 mies. 5,9mies. i 1,5 miesiąca w przypadku stosowania WBRT oraz 25,4 mies. 9,3 mies. i 4,5 miesiąca u chorych po SRS [76,77]. Z kolei Agboola i wsp., Tendulkar i wsp. oraz Regine i wsp. w grupie chorych otrzymujących SRS w skojarzeniu z WBRT lub samodzielnie, mediany przeżyć wynosiły: 10,9-21,4 miesięcy w klasie I, 9,0-9,9 miesięcy w klasie II i 6,0-8,9 miesięcy w klasie III [71, 73, 78]. Jak wynika z tych kilku przykładów, średnie lub mediany przeżyć chorych, w poszczególnych klasach, istotnie się różniły; a różnice w grupach chorych otrzymujących WBRT, były mniejsze aniżeli w grupach z SRS [25, 26, 69-73].

Indeks LS-GPA

Indeks prognostyczny LS-GPA wyróżnia 4 klasy prognostyczne, od najbardziej korzystnej tj.

I-iej (3,5-4 pkt) do najbardziej niekorzystnej (0-1 pkt) – IV-tej, w zależności od wieku chorego (ponad 60 vs 50-60 vs poniżej 50), KPS (poniżej 70 vs 70-80 vs 90-100), obecności przerzutów poza mózgiem (tak vs nie) i liczby BM-NSCLC (1 vs 2-3 vs ponad 3) [25]. Wyniki badania Sperduto i wsp., opublikowane w 2012 roku wskazują, że mediana przeżyć chorych w I klasie (3,5-4,0 pkt), II klasie (2,5-3,0 pkt), III klasie (1,5-2,0 pkt) i IV klasie (0-1,0 pkt) wyniosła odpowiednio: 14,8 mies., 3,4 mies., 5,5 mies. i 3,0 mies. [25]. LS-GPS w porównaniu z RPA-RTOG, ma dwie istotne zalety – nie uwzględnia stanu aktywności (kontroli) choroby podstawowej poza mózgiem, co jest o tyle istotne, iż cecha ta jest szczególnie trudna do obiektywnej oceny, natomiast, w przeciwieństwie do RPA-RTOG, uwzględnia liczbę BM-NSCLC. Decyzje dotyczące leczenia miejscowe-

go (chirurgia, radioterapia) BM-NSCLC, są w znacznym stopniu uwarunkowane liczbą i lokalizacją tych przerzutów. Nieder i Mehta uznali, po przeprowadzeniu porównania GPA z RPA-RTOG, SIR i BSBM, że właśnie indeks LS-GPA „is the least subjective, most quantitative and easiest to use of the 4 indices” [25]. Jednak pomimo korzyści wynikających ze stosowania indeksów prognostycznych (łatwiejsze szacowanie prawdopodobnego czasu przeżycia indywidualnego chorego, a więc i możliwość trafnego doboru metody leczenia, pomoc w opracowaniu kryteriów włączania chorych do kontrolowanych badań klinicznych, ocena homogenności porównywanych retrospektywnie grup chorych itp.) i mimo ciągłego ich udoskonalania, indeksy prognostyczne winny być stosowane w praktyce klinicznej z należytą ostrożnością [2, 23, 79].

1. Jezierska D., Adamska K., Liebert W. Evaluation of results of linac-based radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2013, 19, 19-29
2. Taillibert S., Le Rhun E. Épidémiologie des lésions métastatiques cérébrales *Cancer/ Radiothérapie* 2015, 19, 3-9.
3. Renfrow J.J., Lesser G.J. Molecular subtyping of brain metastases and implications for therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2013, 14, 514-527. doi: 10.1007/s11864-013-0248-2.
4. Marko N.F., Suh J.H., Chao S.T. i wsp. Gamma knife stereotactic radiosurgery for the management of incidentally-identified brain metastasis from non-small cell lung cancer. *J Neurooncol.* 2011, 104, 817-824.
5. Schouten L.J., Rutten J., Huvencers H.A., Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 2002, 94, 2698-2705.
6. Barlesi F., Khobta N., Tablet A. i wsp. Stratégies de prise en charge des métastases cérébrales des malades atteints de cancers bronchiques primitifs. *Bull. Cancer* 2013, 100, 303-308.
7. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases. *Curr. Oncol. Rep.* 2012, 14, 48-54.
8. Windsor A.A., Koh E.S., Allen S. i wsp. Poor outcomes after whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: results from an international multicentre cohort study. *Clinical Oncology* 2013, 25, 674-680.
9. Wolny E., Miszczyk L., Tukiendorf A. Ocena skuteczności różnych metod radioterapii przerzutów raka płuca do mózgu *Wsp. Onkol.* 2005, 9, 342-346.
10. Sperduto P.W., Wang M., Robins H.I. i wsp. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013, 85, 1312-1318.
11. Franceschi E., Brandes A.A. Brain metastases from non-small-cell lung cancer: is there room for improvement? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012, 12, 421-423.
12. Ali A., Goffin J.R., Arnold A., Ellis P.M. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr. Oncol.* 2013, 20, e300-306.
13. Mariya Y., Sekizawa G., Matsuoka Y. i wsp. Outcome of stereotactic radiosurgery for patients with non-small cell lung cancer metastatic to the brain. *J. Radiat. Res.* 2010, 51, 333-342.
14. Schettino C., Bareschino M.A., Rossi A. i wsp. Targeting angiogenesis for treatment of NSCLC brain metastases. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012, 12, 289-299.
15. Marvaso G., Barone A., Vaccaro C. i wsp. Repeat stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from NSCLC: A case report and review of the literature. *Oncol. Lett.* 2013, 6, 897-900.
16. Niwińska A., Pogoda K. Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do mózgu. *Współczesna Onkologia* 2009, 13, 255-261.
17. Abrahams J.M., Torchia M., Putt M. i wsp. Risk factors affecting survival after brain metastases from non-small cell lung carcinoma: a follow-up study of 70 patients. *J Neurosurg.* 2001, 95, 595-600.
18. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K. 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.
19. Bailon O., Kalle A., Chouahnia K. i wsp. Management of brain metastases from non-small cell lung carcinoma. *Rev Neurol.* 2011, 167, 579-591.
20. Serizawa T., Ono J., Ichi T. i wsp. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. *J Neurosurg. (suppl.5)* 2002, 97, 484-488.
21. Ricciardi S., De Marinis F. Skojarzone leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do mózgu. *Onkologia po Dyplomie* 2010, 7, 45-53.
22. Levitt M.R., Levitt R., Silbergeld D.L. Controversies in the management of brain metastases. *Surg. Neurol. Int.* 2013, 4, S231-S235.
23. Le Rhun É., Dhermain F., Noël G. i wsp. Recommandations de l'Anocef pour la prise en charge des métastases cérébrales. *Cancer/Radiothérapie* 2015, 19, 66-71.
24. Thillays F., Doré M., Martin S.A. Radiothérapie cérébrale postopératoire: indication de l'irradiation en conditions stéréotaxiques. *Cancer Radiothérapie* 2013, 17, 407-412.

25. Sperduto P.W., 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.
26. Nieder C., Mehta M.P. Prognostic indices for brain metastases – usefulness and challenges. *Radiat. Oncol.* 2009, 4,10. doi: 10.1186/1748-717X-4-10.
27. 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.
28. Kępka L., Cieślak E., Bujko K. i wsp. Results of the whole-brain radiotherapy for patients with brain metastases from lung cancer: the RTOG RPA intra-classes analysis. *Acta Oncol.* 2005, 44, 389-398.
29. Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J. 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.
30. Weltman E., Salvajoli J.V., Brandt R.A. i wsp. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 46, 1155-1161.
31. 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.
32. Sperduto P.W., Berkey B., Gaspar L.E. 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.
33. Rades D., Dunst J., Schild S.E. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. *Strahlenther. Onkol.* 2008, 184, 251-255.
34. Jacot W., Quantin X., Boher J.M. i wsp. Brain metastases at the time of presentation of non-small cell lung cancer: a multi-centric AERIO analysis of prognostic factors. *Br. J. Cancer* 2001, 84, 903-909.
35. Chidel M.A., Suh J.H., Reddy C.A. i wsp. Application of recursive partitioning analysis and evaluation of the use of whole brain radiation among patients treated with stereotactic radiosurgery for newly diagnosed brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 47, 993-999.
36. Noel G., Medioni J., Valery C.A. i wsp. Three irradiation treatment options including radiosurgery for brain metastases from primary lung cancer. *Lung Cancer* 2003, 41, 333-343.
37. Hoffman R., Sneed P.K., McDermott M.W. i wsp. Radiosurgery for brain metastases from primary lung carcinoma. *Cancer J.* 2001, 7, 121-131.
38. Kim Y.S., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Stereotactic radiosurgery for patients with nonsmall cell lung carcinoma metastatic to the brain. *Cancer* 1997, 80, 2075-2083.
39. van den Bent M.J. The diagnosis and management of brain metastases. *Curr. Opin. Neurol.* 2001, 14, 717-723.
40. Mehta M.P., Tsao M.N., Whelan T.J. i wsp. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005, 63, 37-46.
41. Sheehan J.P., Sun M.H., Kondziolka D. i wsp. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J. Neurosurg.* 2002, 97, 1276-1281.
42. Aucter R.M., Lamond J.P., Alexander E. i wsp. A multi-institutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996, 35, 27-35.
43. Bhatnagar A.K., Flickinger J.C., Kondziolka D. i wsp. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006, 64, 898-903.
44. DiLuna M.L., King J.T., Knisely J.P., Chiang V.L. Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases. *Cancer* 2007, 109, 135-145.
45. Barnholtz-Sloan J.S., Yu C., Sloan A.E. i wsp. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro. Oncol.* 2012, 14, 910-918.
46. Jochymek B. Ocena czynników prognostycznych u chorych na raka płuca napromienianych z powodu przerzutów do mózgu z wykorzystaniem technik konwencjonalnych i stereotaktycznych. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Gliwice 2013. Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej – Curie, Oddział w Gliwicach.
47. Gerosa M., Nicolato A., Foroni R. i wsp. Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2005, 102, 75-80.
48. Kong D.S., Lee J.I., Nam D.H. i wsp. Prognosis of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases treated with gamma knife surgery. *J. Cancer Med Sci.* 2006, 21, 527-532.
49. Wroński M., Arbit E., Burt M., Galicich J.H. Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer: a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. *J. Neurosurg.* 1995, 83, 606-616.
50. Hu C., Chang E.L., Hassenbusch S.J. i wsp. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer* 2006, 106, 1998-2004.
51. Flannery T.W., Suntharalingam M., Regine W.F. i wsp. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008, 72, 19-23.
52. Antoni D., Noël G. Adaptation de la radiothérapie des métastases cérébrales selon la classification GPA (Graded Prognostic Assessment). *Cancer/Radiothérapie* 2013, 17, 424-427.
53. Gaspar L.E., Scott C., Murray K., Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 47, 1001-1006.
54. Sneed P.K., Kased N., Huang K., Rubenstein J.L. Brain metastases and neoplastic meningitis. w: Abeloff, M.D., Armitage, J.O., Niederhuber J.F, Kastan M.B., McKenna W.G. *Abeloff's clinical oncology.* Fourth ed. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2008, 827-844.
55. Ceresoli G.L., Reni M., Chiesa G. i wsp. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 2002, 95, 605-612.
56. Eichler A.F., Loeffler J.S. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist.* 2007, 12, 884-898.
57. Radzikowska E., Głaz P., Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann. Oncol.* 2002, 13, 1087-1093.
58. Videtic G.M., Reddy C.A., Chao S.T. i wsp. Gender, race, and survival: a study in non-small-cell lung cancer brain metastases patients utilizing the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, 75, 1141-1147.
59. Oermann E.K., Kress M.A., Collins B.T. i wsp. Predicting survival in patients with brain metastases treated with radiosurgery using artificial neural networks. *Neurosurgery.* 2013, 72, 944-951.
60. Rades D., Schild S.E., Lohynska R. i wsp. Two radiation regimens and prognostic factors for brain metastases in nonsmall cell lung cancer patients. *Cancer* 2007, 110, 1077-1082.

61. Tang S.G., Tseng C.K., Tsay P.K. i wsp. Predictors for patterns of brain relapse and overall survival in patients with non-small cell lung cancer. *J. Neurooncol.* 2005, 73, 153-161.
62. Arbit E., Wroński M., Burt M., Galicich J.H. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 1995, 76, 765-773.
63. Bhatnagar A.K., Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery. *Techno. Cancer. Res. Treat.* 2007, 6, 153-160.
64. Priestman T.J., Dunn J., Brada M. i wsp. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1996, 8, 308-315.
65. Rodrigus P., de Brouwer P., Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer* 2001, 32, 129-136.
66. Murray K.J., Scott C., Zachariah B. i wsp. Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 48, 59-64.
67. Chatani M., Matayoshi Y., Masaki N., Inoue T. Radiation therapy for brain metastases from lung carcinoma. Prospective randomized trial according to the level of lactate dehydrogenase. *Strahlenther. Onkol.* 1994, 170, 155-161.
68. Gülbae H., Erkal H.S., Serin M. The use of recursive partitioning analysis grouping in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2006, 36, 193-196.
69. Rades D., Pluemer A., Veninga T. i wsp. A boost in addition to whole-brain radiotherapy improves patient outcome after resection of 1 or 2 brain metastases in recursive partitioning analysis class 1 and 2 patients. *Cancer* 2007, 110, 1551-1559.
70. Nieder C., Geinitz H., Molls M. Validation of the graded prognostic assessment index for surgically treated patients with brain metastases. *Anticancer Res.* 2008, 28, 3015-3017.
71. Agboola O., Benoit B., Cross P. i wsp. Prognostic factors derived from recursive partition analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998, 42, 155-159.
72. Paek S.H., Audu P.B., Sperling M.R. i wsp. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 2005, 56, 1021-1034.
73. Tendulkar R.D., Liu S.W., Barnett G.H. i wsp. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006, 66, 810-817.
74. Nieder C., Bremnes R.M., Andratschke N.H. Prognostic scores in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009, 4, 1337-1341.
75. Sneed P.K., Suh J.H., Goetsch S.J. i wsp. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002, 53, 519-526.
76. Lutterbach J., Bartelt S., Stancu E., Guttenberger R. Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3. *Radiother. Oncol.* 2002, 63, 339-345.
77. Kocher M., Maarouf M., Bendel M. i wsp. Linac radiosurgery versus whole brain radiotherapy for brain metastases. A survival comparison based on the RTOG recursive partitioning analysis. *Strahlentherapie Onkol.* 2004, 180, 263-267.
78. Regine W.F., Rogozinska A., Kryscio R.J. i wsp. Recursive partitioning analysis classifications I and II: applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases. *Am. J. Clin. Oncol.* 2004, 27, 505-509.
79. Jakubowicz J., Walasek T., Reinfuss M. i wsp. Indeksy prognostyczne dla chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu. *Oncol. Radiother.* 2014, 26-27, 11-16.