

Jerzy Jakubowicz¹, Tomasz Walasek²,
Marian Reinfuss², Paweł Blecharz³,
Anna Patla², Jadwiga Sadzikowska¹

¹ Klinika Onkologii, Centrum Onkologii
- Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. nadzw. dr hab. med.
Jerzy Jakubowicz

² Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii
- Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med.
Marian Reinfuss

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej
- Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med.
Krzysztof Urbański

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Marian Reinfuss
Zakład Radioterapii Centrum Onkologii
Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Oddział w Krakowie
ul. Gancarska 11, 31-115 Kraków
Tel. 12 431 81 20
e-mail: z5reinfu@cyfronet.pl

Received: 17.09.2013
Accepted: 25.10.2013
Published: 27.03.2014

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1273
Tables Tabele	7
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	22

Prognostic scores for patients with brain metastases from melanoma

Indeksy prognostyczne dla chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

On the basis of the literature it has been presented prognostic scores for patients with brain metastases from melanoma: RPA-RTOG (Recursive Partitioning Analysis - Radiation Therapy Oncology Group), Rotterdam, SIR (Score Index for Radiosurgery), BSBM (Basic Score for Brain Metastases), GPA (Graded Prognostic Assessment), indeks Radesa i wsp., MM-GKR (Malignant Melanoma – Gamma-Knife Radiosurgery), melanoma-specific GPA. Potential benefits and limitations of existing prognostic scores in patients with brain metastases from melanoma were discussed; moreover, authors suggest to be cautious about their interpretations.

Key words: melanoma, brain metastases, prognostic scores

Streszczenie

W oparciu o dane piśmiennictwa przedstawiono indeksy prognostyczne stosowane dla chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu: RPA-RTOG (Recursive Partitioning Analysis - Radiation Therapy Oncology Group), Rotterdam, SIR (Score Index for Radiosurgery), BSBM (Basic Score for Brain Metastases), GPA (Graded Prognostic Assessment), indeks Radesa i wsp., MM-GKR (Malignant Melanoma – Gamma-Knife Radiosurgery), melanoma-specyfic GPA. Omówiono korzyści oraz ograniczenia stosowania indeksów prognostycznych u chorych z przerzutami czerniaka do mózgu i podkreślono konieczność zachowania ostrożności w ich interpretacji.

Słowa kluczowe: czerniak, przerzuty do mózgu, indeksy prognostyczne

W piśmiennictwie coraz częściej pojawiają się publikacje dotyczące badań nad identyfikacją głównych czynników prognostycznych u chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu (brain metastases from melanoma – BMFM). Celem tych badań jest m. innymi: zdefiniowanie grup chorych o różnym rokowaniu i stworzenie możliwości oceny szans konkretnego chorego na dłuższe przeżycie, uściślenie wskazań do stosowania i kojarzenia dostępnych metod leczenia, poprawa stratyfikacji i interpretacji kontrolowanych badań klinicznych [1-6]. Do niedawna zdecydowana większość, opracowanych i stosowanych w praktyce klinicznej, indeksów prognostycznych (prognostic scores – PS), dotyczyła wszystkich chorych z przerzutami do mózgu (brain metastases- BM), niezależnie od typu nowotworu będącego ich przyczyną [7-12]; obecnie coraz częściej, indeksy prognostyczne dostosowywane są do konkretnych nowotworów, będących główną przyczyną BM, a więc raka płuca, raka piersi i właśnie czerniaka [1-4, 13-15].

Najczęściej stosowanym do dzisiaj indeksem prognostycznym, dla chorych z BM, jest indeks RPA-RTOG (Recursive Partitioning Analysis – Radiation Therapy Oncology Group) opisany w 1997 roku przez Gaspara i wsp. [7]. Indeks ten oparty został na analizie danych klinicznych 1200 chorych, włączonych do trzech kontrolowanych badań klinicznych RTOG, porównujących różne schematy napromieniania całego mózgu (whole brain radiotherapy – WBRT) oraz wpływ równoczesnego podawania radiocuczulaczy. Indeks RPA-RTOG identyfikuje trzy klasy prognostyczne, w zależności od wieku chorego, jego stanu sprawności wg skali Karnofskiego (KPS), obecności przerzutów pozamózgowych i kontroli choroby podstawowej. Pokazuje to tabela 1.

Indeks RPA-RTOG przetestowano w kilku badaniach u chorych z BMFM [2, 3, 5, 6, 16, 17]. W badaniu Buchsbauma i wsp. mediana przeżycia chorych klasy I wg RPA-RTOG wyniosła 10,5 miesiąca, klasy II – 5,9 miesiąca i klasy III – 1,8 miesiąca; w badaniu Morrisa i wsp. odpowiednio: 5 miesięcy, 2,4 miesiąca i poniżej 1 miesiąca [5, 6].

W 1999 roku Lagerwaard i wsp. [8] przedstawili Indeks Rotterdam, oparty na analizie 1292 chorych na BM z różnych typów nowotworów, który identyfikował trzy czynniki prognostyczne: stan sprawności wg ECOG, obecność przerzutów pozamózgowych i odpowiedź na indukcyjnie stosowane kortykosterydy (tabela II).

Indeks ten nie znalazł specjalnego uznania, prawdopodobnie z powodu trudności oceny i uzyskania informacji o odpowiedzi na kortykosterydoterapię.

W roku 2000 Weltman i wsp. zaprezentowali indeks prognostyczny dla chorych z BM poddanych radiochirurgii: Score Index for Radiosurgery (SIR) [10] identyfikujący pięć czynników prognostycznych: wiek chorych, KPS, stan choroby poza mózgiem, liczbę BM i rozmiar największego BM (tabela III).

W 2004 roku Lorenzoni i wsp. [11] zaprezentowali indeks prognostyczny dla chorych z BM poddanych radiochirurgii: Basic Score for Brain Metastases (BSBM) oparty na trzech czynnikach prognostycznych: KPS, obecności przerzutów pozamózgowych i kontroli choroby podstawowej (tabela IV).

Oba indeksy prognostyczne tzn. SIR i BSBM służą do oceny chorych leczonych chirurgicznie lub poddanych radiochirurgii i nie są przydatne np. dla chorych leczonych np. WBRT.

Tab. 1. Indeks prognostyczny RPA-RTOG

Czynniki prognostyczne	Klasa I	Klasa II	Klasa III
wiek (<65 vs >65)	wszystkie dobre czynniki prognostyczne	inni chorzy	KPS<70
KPS (<70 vs. > 70)			
obecność przerzutów pozamózgowych (tak vs. nie)			
kontrola choroby podstawowej (tak vs. nie)			
mediana przeżycia	7,1 miesiąca	4,2 miesiąca	2,3 miesiąca

Tab. 2. Indeks prognostyczny Rotterdam

Czynniki prognostyczne	Klasa I	Klasa II	Klasa III
Stan sprawności wg ECOG (0-1 vs. 2-3)	wszystkie dobre czynniki prognostyczne	inni chorzy	ECOG 2-3
przerzuty pozamózgowe (aktywność ograniczona vs. znaczna)			znaczna aktywność zmian pozamózgowych
skuteczność indukcyjnej kortykosterydoterapii (dobra vs. średnia vs. słaba)			słaba odpowiedź na kortykosterydoterapię
mediana przeżycia	6,3 miesiąca	3,4 miesiąca	1,3 miesiąca

W 2008 roku RTOG zaprezentowała nowy indeks prognostyczny opracowany na bazie chorych włączonych do kontrolowanego badania klinicznego 9508 oceniającego wpływ „boostu” radiochirurgicznego po WBRT, u chorych z 1-3 BM; indeks ten nazwano „Graded Prognostic Assessment” (GPA) i oparto na analizie losów

1960 chorych z BM, z różnych nowotworów [9]. GPA pozwolił wyodrębnić cztery klasy chorych o różnej prognozie, w oparciu o 4 czynniki prognostyczne: wiek chorych, KPS, obecność lub nie przerzutów poza mózgiem i liczbę BM; każdy czynnik miał przyznaną wartość: 0, 0,5 lub 1 (tabela V).

Tab. 3. Indeks prognostyczny SIR

Czynniki prognostyczne	Klasa I	Klasa II	Klasa III
Wiek: < 50 - 2 pkt 51-59 - 1 pkt > 60 - 0 pkt	8-10 pkt	4-7 pkt	1,3 pkt
KPS: 80-100 - 2 pkt 60-70 - 1 pkt < 50 - 0 pkt			
Stan choroby poza mózgiem: całkowita remisja lub izolowane BM - 2 pkt częściowa remisja lub stabilizacja - 1 pkt progresja - 0 pkt			
Liczba BM: 1 - 2 pkt 2 - 1 pkt > 3 - 0 pkt			
Objętość największego BM: < 5cc - 2 pkt 5-13cc - 1 pkt >13cc - 0 pkt			
mediana przeżycia	31,4 miesiąca	7 miesięcy	2,9 miesiąca

Tab. 4. Indeks prognostyczny BSBM

Czynniki prognostyczne	Klasa I	Klasa II	Klasa III	Klasa IV
KPS: 80-100 - 1 pkt < 70 - 0 pkt	3 pkt 55% przeżyć całkowitych 32 - miesięcznych	2 pkt	1 pkt	0 pkt
Przerzuty poza mózgiem: nie - 1 pkt tak - 0 pkt				
Kontrola choroby podstawowej: tak - 1 pkt nie - 0 pkt				
mediana przeżycia	—	13,1 m-cy	3,3 miesiąca	1,9 miesiąca

Tab. 5. Indeks prognostyczny GPA

Czynniki prognostyczne	Klasa I	Klasa II	Klasa III	Klasa IV
Wiek: <50 - 1 pkt 50-59 - 0,5 pkt >60 - 0 pkt	3,5-4 pkt	3 pkt	1,5-2,5 pkt	0-1 pkt
KPS: 90-100 - 1pkt 70-80 - 0,5 pkt <70 - 0 pkt				
Przerzuty poza mózgiem: tak - 0 pkt nie - 1 pkt				
Liczba BM: 1 - 1 pkt 2-3 - 0,5 pkt >3 - 0 pkt				
mediana przeżycia	11 m-cy	6,9 miesiąca	3,8 miesiąca	2,6 miesiąca

W badaniu Niedera i wsp. mediana przeżycia chorych wg GPA wyniosła 3-4 pkt – 10,9 miesiąca, 1,5-2,5 pkt - 6,3 miesiąca i 0-1 pkt - 2,3 miesiąca [4].

W tym samym 2008 roku Rades i wsp. przedstawili indeks prognostyczny oparty na ocenie losów 1085 chorych z BM, z różnych nowotworów, uwzględniający cztery czynniki prognostyczne: wiek chorych, KPS, obecność lub nie przerzutów pozaczaskowych w momencie rozpoznania BM i czas wolny od rozpoznania nowotworu do wystąpienia BM [12] (tabela VI).

W latach 2010-2013, Antoni i wsp., Sperduto i wsp. oraz Scodan i wsp. udowodnili, że czynniki prognostyczne u chorych z BM różnią się istotnie w zależności od typu nowotworu [13-15, 18, 19]. Sperduto i wsp. w 2010 roku, liczbowo poszerzyli swoje doniesienie z 2008 roku, by dostosować indeks prognostyczny GPA do chorych z BMFM [9, 15]. W tej grupie, która objęła 483 chorych, tylko dwa czynniki miały istotne znaczenie prognostyczne: KPS i liczba BMFM (tabela VII).

Tak więc chorzy z dobrym rokowaniem (KPS 90-100, 1 BMFM) mieli GPA=4,0. Niewątpliwie wadą tej analizy jest fakt, że w skład badanej grupy wchodziło chorych wyselekcjonowani; 76% z nich było poddanych radiochirurgii jako część leczenia. W codziennej praktyce klinicznej wielu chorych jest poddanych np. WBRT lub leczeniu objawowemu (best supportive care – BSC). Stąd też Nieder i wsp. kwestionują przewagę stosowania, u chorych z BMFM, melanoma specific GPA, nad ogólnym GPA, w całej populacji tych chorych [4]. Ostatnia aktualizacja bazy danych (n=3940 chorych, 1985-2007) pozwoliła mimo to, by Sperduto i wsp. zdefiniowali pojęcie „diagnosis – specific GPA score” [19].

Za ciekawostkę uznać należy, że już w 2006 roku Gaudy-Marqueste i wsp. [20] zaproponowali indeks prognostyczny – MM-GKR (malignant-melanoma-gamma-

knife radiosurgery) oparty na trzech niekorzystnych czynnikach prognostycznych: KPS \geq 80, wiek $>$ 60 lat i lokalizacja BMFM w pniu mózgu, tylnej jamie czaszki, jądrach mózgu lub mózdzku. Wyróżniono trzy klasy chorych: klasa 0 – brak niekorzystnych czynników prognostycznych, klasa 1 – obecność jednego niekorzystnego czynnika i klasa 2 – obecność co najmniej 2 niekorzystnych czynników. Przeżycie 6 miesięczne uzyskano u 64% chorych klasy 0, 43% - klasy 1 i 5% - klasy 2; mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,11, 4,99 i 2,18 miesiąca.

KORZYŚCI I OGRANICZENIA INDEKSÓW PROGNOZTYCZNYCH U CHORYCH Z BMFM

Indeksy prognostyczne dla chorych z BMFM [13, 14] pozwalają:

1. lepiej przewidywać prawdopodobny czas przeżycia chorego,
2. łatwiej adaptować sposób leczenia: bardziej agresywny u chorych z szansą na dłuższe przeżycie i wyraźne zmniejszenie objawów, mniej agresywny i mniej obciążający, u chorych z bardzo zaawansowaną chorobą,
3. wypracować kryteria włączania i wyłączenia z kontrolowanych badań klinicznych,
4. porównywać homogenność grup chorych ocenianych retrospektywnie.

Ponadto indeksy prognostyczne np. RPA-RTOG i GPA mogą być stosowane u chorych z BM z różnych nowotworów [13, 14, 21].

Pomimo tych ewidentnych zalet indeksów prognostycznych, istnieją trudności i ograniczenia w ich stosowaniu:

1. aktualnie, w zasadzie żaden indeks prognostyczny nie uwzględnia heterogenności i szczególnych cech biologicznych oraz terapeutycznych różnych nowotwo-

Tab. 6. Indeks prognostyczny Radesa i wsp.

Czynniki prognostyczne		Klasa I	Klasa II	Klasa III	Klasa IV
Wiek:	<60 – 4 pkt >60 – 3 pkt	17-18 pkt	14-16 pkt	11-13 pkt	9-10 pkt
KPS:	<70 – 1 pkt >70 – 5 pkt				
Przerzuty poza mózgiem:	tak – 2 pkt nie – 5 pkt				
Czas wolny od rozpoznania nowotworu do wystąpienia BM:	< 8 m-cy – 4 pkt >8 m-cy – 3 pkt				
przeżycie całkowite do 6 miesięcy		76%	43%	15%	6%

Tab. 7. Melanoma – specific GPA indeks

Czynniki prognostyczne	Indeks GPA – melanoma specific		
	0	1	2
KPS	<70	70-80	90-100
liczba BMFM	>3	2-3	1

- rów, będących przyczyną BM; przykładem mogą tu być chorzy na czerniaka, leczeni inhibitorami BRAF lub chorzy na raka piersi z nadekspresją HER-2 leczeni trastuzumabem,
- wiele parametrów wchodzących w skład indeksów prognostycznych może być trudne do obiektywnej oceny i dodatkowo ulegać szybkim zmianom; przykładem może tu być KPS, który istotnie zależy i zmienia się pod wpływem postępu choroby poza mózgiem, pod wpływem leczenia p/obrzękowego mózgu i leczenia ogólnoonkologicznego, wreszcie pod wpływem zmian psychicznych, socjalnych, rodzinnych i.t.p. Poza tym, BM towarzyszą zazwyczaj zmiany związane z chorobą podstawową poza mózgiem, zarówno loko-regionalną jak i przerzutami do różnych tkanek i narządów. Waga tych zmian pozamózgowych jest bardzo różna np. bezobjawowy, pojedynczy przerzut do kości i liczne przerzuty do narządów wewnętrznych; różnica ta nie ma odzwierciedlenia w indeksach prognostycznych. Niektóre indeksy są mało różnicujące rokowanie np. w RPA-RTOG zdecydowana większość chorych jest w klasie II i III rokowniczej.
 - jest wiele zastrzeżeń do poszczególnych indeksów. Najbardziej znany RPA-RTOG został opracowany dla chorych poddanych WBRT, inne metody nie były szczegółowo badane [7]. Indeks GPA uwzględnia różne metody leczenia: chirurgia, WBRT, radiochirurgia i ich kojarzenie, co jest zarazem zaletą, jak i wadą [9]. Indeksy RPA-RTOG, Rotterdam, BSBM i Radesa [7, 8, 11, 12] nie uwzględniają liczby BM, czynnika, który w analizach retro- i prospektywnych ma istotne znaczenie prognostyczne [14, 22]. SIR zalicza do czynników prognostycznych objętość BM, co jest bardzo trudne w interpretacji [18].
 - decyzje dotyczące leczenia miejscowego (chirurgia, radiochirurgia) BM są w znacznym stopniu uwarunkowane liczbą BM i ich lokalizacją w stosunku do krytycznych struktur mózgu, czego nie uwzględnia znaczna część indeksów prognostycznych.
- Wprowadzenie do praktyki klinicznej i ciągle udoskonalanie indeksów prognostycznych jest istotnym postępem w, ogólnie pojętym, leczeniu chorych na czerniaka z przerzutami do mózgu, winny być one jednak stosowane z należytą ostrożnością i krytycyzmem.

References/Piśmiennictwo:

- Majer M, Samlowski WE: Management of metastatic melanoma patients with brain metastases. *Curr Oncol Rep* 2007; 9, 411-6.
- Durando X, Mansard S, Daste A i wsp.: Stratégies thérapeutiques et traitements systémiques des métastases cérébrales du melanome. *Bull Cancer* 2013;100: 23-28.
- Carlino MS, Fogarty GB, Long GV: Treatment of melanoma brain metastases: a new paradigm. *Cancer J* 2012;18:208-12.
- 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.
- 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: 2265-72.
- 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;91:829-33.
- 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; 37:745-51.
- 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.
- 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;70:510-4.
- 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;46:1155-61.
- 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;60:218-24.
- 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;184:251-5.
- Le Scodan R, Massard C, Jouanneau L i wsp.: Métastases cérébrales des cancers du sein : intérêt et limites des scores pronostiques. *Bull Cancer* 2011, 98, 377-84.
- Le Scodan R, Massard C, Noël G: Facteurs pronostiques des métastases cérébrales *Bull Cancer* 2013, 100, 45-50.
- 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: 655-61
- Harrison BE, Johnson JL, Clough RW i wsp.: Selection of patients with melanoma brain metastases for aggressive treatment. *Am J Clin Oncol* 2003;26:354-7.
- 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: 1697-703.
- Antoni DN, Clavier JB, Guihard S i wsp.: A retrospective analysis of 382 patients with brain metastases:

- overall survival and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 81: 304 (abstr.2192).
19. 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: 419-25.
 20. 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: 809-16.
 21. Nieder C, Mehta MP: Prognostic indices for brain metastases – usefulness and challenges. *Radiat Oncol* 2009, 4:10
 22. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW 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;363:1665-72.