

Ewa Jakubowicz

**Analiza czynników prognostycznych u chorych
z przerzutami do mózgu niedrobnokomórkowego raka
płuca leczonych napromienianiem.**

Rozprawa doktorska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

2017 rok

Streszczenie.

Tytuł pracy:

Analiza czynników prognostycznych u chorych z przerzutami do mózgu niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych napromienianiem.

Wstęp.

W grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (non-small cell lung cancer – NSCLC), w momencie rozpoznania procesu nowotworowego, przerzuty do mózgu (brain metastases from NSCLC – BMF-NSCLC) stwierdza się u 10% - 18% chorych, a w trakcie całej choroby u 16-50%. Wystąpienie BMF-NSCLC łączy się z niekorzystnym rokowaniem: mediana przeżycia chorych nieleczonych wynosi 1-1,5 miesiąca, leczonych kortykosteroidami ok. 2 miesięcy, poddanych napromienianiu całego mózgowia (whole brain radiation therapy – WBRT) 3-6 miesięcy. W wyselekcjonowanych grupach chorych poddanych stereotaktycznej radiochirurgii (stereotactic radiosurgery – SRS) lub radykalnej chirurgii (ewentualnie kojarzonych z WBRT), mediana przeżycia może sięgać kilkunastu miesięcy. W ostatnich 20 latach zaprezentowano w piśmiennictwie wiele indeksów prognostycznych dla chorych z przerzutami do mózgu (brain metastases – BM), z różnych nowotworów złośliwych; w większości tych indeksów, w badanych grupach, przeważało zdecydowanie choroby na raka płuca szczególnie niedrobnokomórkowego. Najczęściej stosowanym, do chwili obecnej, indeksem prognostycznym dla tych chorych, jest indeks RPA-RTOG (Recursive Partitioning Analysis - Radiation Therapy Oncology Group) zaprezentowany w 1997 roku. W 2008 roku RTOG przedstawiła indeks prognostyczny GPA (Graded Prognostic Assessment), a w 2012 roku indeks GPA specyficzny dla NSCLC (lung-specific GPA).

Cel pracy.

Szczegółowymi celami pracy są:

1. próba oceny skuteczności radioterapii przerzutów do mózgu w grupie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca,
2. analiza czynników prognostycznych w tej grupie chorych, w tym w szczególności, ocena wartości indeksu prognostycznego GPA, specyficznego dla raka płuca (lung-specific GPA – LS- GPA).

Metodyka pracy.

Podstawowym źródłem informacji o chorych były historie chorób.

Podstawą zakwalifikowania chorego do badanej grupy było wystąpienie przerzutów do mózgu, w trakcie lub po leczeniu NSCLC, udokumentowane badaniem obrazowym: tomografią komputerową i/lub magnetycznym rezonansem jądrowym. Spośród 210 chorych badanej grupy, tylko 21 (10,0%) chorych leczono z powodu NSCLC w COOK, pozostałych 189 (90,0%) chorych było skierowanych z innych ośrodków medycznych, w trakcie lub po leczeniu NSCLC, w celu napromieniania przerzutów do mózgu.

Stan sprawności chorych oceniono według skali Karnofskiego.

Chorzy badanej grupy mieli ustalony stopień zaawansowania NSCLC wg zasad TNM przyjętych w okresie, w którym byli leczeni; dla potrzeb niniejszej pracy, na podstawie prowadzonej dokumentacji, chorych przekwalifikowano na obecnie obowiązujący podział TNM/AJCC/UICC z 2010 roku.

U wszystkich chorych badanej grupy, określono dokładną długość czasu przeżycia, od momentu rozpoznania BMF-NSCLC, do momentu zgonu. Oceniono skuteczność stosowanego leczenia napromienianiem, zarówno w całej grupie badanej, jak i skuteczność poszczególnych metod tego leczenia.

Celem określenia czynników prognostycznych przeprowadzono analizę jedno – i wieloczynnikową, z uwzględnieniem cech populacyjnych, mikroskopowych, klinicznych oraz cech badanych technikami obrazowymi.

Jako kryterium skuteczności leczenia przyjęto 6-miesięczne przeżycie całkowite licząc od daty ujawnienia się BMF-NSCLC. Wszystkich chorych obserwowano co najmniej 24 miesiące, o ile wcześniej nie nastąpił zgon. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Dla oceny istotności stwierdzonych w materiale różnic posłużono się testem log-rank wg Peto i wsp., a w przypadku różnic w medianach przeżycia, testem U Manna-Whitney'a. Za poziom znamienności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Dla oceny wpływu wybranych czynników na przeżycie chorych, posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa.

Material.

Przedmiotem szczegółowej analizy jest grupa 210 chorych (75,0%) z BMF-NSCLC, leczonych wyłącznie napromienianiem na teren mózgowia. W grupie tej było 136 (64,8%) mężczyzn i 74 (35,2%) kobiety. Najmłodszy chory liczył 29 lat, najstarszy 77 lat; średni wiek chorych wynosił 61,4 lat, mediana – 59 lat. Dziesięciu (4,8%) chorych miało poniżej 50 lat, 105 (50,0%) – 50 – 59 lat i 95 (45,2%) – 60 lub więcej lat.

U 122 (58,1%) chorych stwierdzono raka gruczołowego, u 67 (31,9%) płaskonabłonkowego i u 21 (10,0%) olbrzymiokomórkowego.

U 31(14,8) chorych rozpoznano pierwotnie NSCLC w I lub II° zaawansowania procesu nowotworowego, u 72 (34,3%) w III° i u 107 (50,9%) w IV°.

U 90 (42,9%) stwierdzono synchroniczne wystąpienie BMF-NSCLC, a u 120 (57,1%) metachroniczne.

U 100 (47,6%) chorych stan sprawności wg skali Karnofskiego oceniono na mniej niż 70, u 95 (45,2%) na 70-80 i u 15 (7,2%) na 90-100.

U 44 (21,0%) chorych stwierdzono obecność pojedynczego BMF-NSCLC, u 25 (11,9%) 2 BMF-NSCLC, u 37 (17,6%) – 3 i u 104 (49,5%) powyżej 3.

U 146 (69,5%) chorych stwierdzono przerzuty NSCLC poza mózgiem, u pozostałych 64 (30,5%) stwierdzono wyłącznie BMF-NSCLC. Najczęstszymi lokalizacjami przerzutów odległych poza mózgiem były: wątroba (65,1%), nadnercza (24,7%) i kości (24,6%).

U 84 (40,0) chorych, choroba podstawowa, poza mózgiem, była opanowana lub ustabilizowana (bez progresji!), u pozostałych 126 (60%) chorych obserwowano wolniejszą lub szybszą jej progresję.

Zaawansowanie BMF-NSCLC u chorych badanej grupy, wg indeksu prognostycznego LS-GPA oceniono następująco: do I klasy (najlepiej rokującej) zaliczono 15 (7,2%) chorych, do II klasy – 29 (13,8%), do III klasy – 62 (29,5%) i do IV klasy (najgorzej rokującej - 104 (49,5%).

U 44 (21,0%) chorych zastosowano wyłącznie SRS; byli to chorzy w wieku poniżej 60 lat, w stanie sprawności co najmniej 70, z 1 BMF – NSCLC, bez lub z niewielkimi objawami neurologicznymi, bez przerzutów odległych poza mózgiem, z opanowanym lub ustabilizowanym procesem nowotworowym w terenie klatki piersiowej.

U 6 (2,8%) chorych, SRS zastosowano jako uzupełnienie WBRT większego lub największego BMF-NSCLC.

U 160 (76,2%) chorych zastosowano wyłącznie WBRT; było wśród nich 56 (26,7%) chorych z 2 lub 3 BMF-NSCLC kwalifikujących się do III klasy wg LS-GPA oraz 104 (49,5%) kwalifikujących się do najgorzej rokującej IV klasy wg LS-GPA. Klasa ta obejmowała chorych w wieku ≥ 60 lat (z wyjątkiem 9 chorych), z KPS < 70 (z wyjątkiem

4 chorych), z obecnością przerzutów NSCLC poza mózgiem (wszyscy chorzy) i z więcej niż 3 BMF-NSCLC (wszyscy chorzy).

3 miesiące przeżyło 57,1%(120/210), 6 miesięcy – 40,0% (84/210), 9 miesięcy – 22,9% (48/210), a 12 miesięcy – 11,4% (24/210) chorych. Dwa lata przeżyło 8 (3,8%) chorych. Jedna chora przeżyła 9 lat (0,5%). Mediana przeżycia badanej grupy chorych wyniosła 5 miesięcy.

W analizie jednocechowej, w badanej grupie 210 chorych z BMF-NSCLC, czynnikami prognostycznymi okazały się: wiek, płeć, stan sprawności chorych, liczba BMF-NSCLC, przerzuty NSCLC poza mózgiem (obecne vs. nieobecne), kontrola choroby podstawowej (tak vs. nie). Statystycznie znamienne wyższy odsetek przeżyć 6-miesięcznych uzyskano u chorych mających poniżej 60 lat, u kobiet, u chorych w stanie sprawności 70 lub więcej, z 1-3 BMF - NSCLC vs. powyżej 3, bez przerzutów NSCLC poza mózgiem, z kontrolą choroby podstawowej.

Niezależnymi czynnikami prognostycznymi w badanej grupie chorych, w wielocechowej analizie metodą Coxa, były: wiek, stan sprawności, liczba BMF-NSCLC oraz obecność lub nie przerzutów NSCLC poza mózgiem. Znamienne statystycznie, niekorzystny wpływ na 6 – miesięczne przeżycie, liczone od chwili ujawnienia się BMF-NSCLC, miały: wiek 60-ciu i więcej lat, KPS poniżej 70, obecność więcej niż 3 BMF-NSCLC i obecność przerzutów NSCLC poza mózgiem.

Spośród chorych badanej grupy zakwalifikowanych do I lub II klasy prognostycznej wg indeksu LS-GPA, 6 miesięcy przeżyło: 68,2% (30/44) chorych, zakwalifikowanych do III klasy – 45,2% (28/62) i zakwalifikowanych do IV klasy tylko 25% (26/104); wszystkie te różnice są statystycznie znamienne (log rank test, odpowiednio: I-II vs. III klasa - $p < 0,02$, I-II vs. IV klasa – $p < 0,01$, III vs. IV klasa – $p < 0,02$). Dwanaście miesięcy przeżyło odpowiednio: 34,1% (15/44) chorych zakwalifikowanych do I lub II klasy prognostycznej,

11,3% (7/62) do III klasy i 1,9% (2/104) do IV klasy; różnice są statystycznie znamienne (log rank test, odpowiednio: I-II klasa vs. III klasa – $p < 0,05$, I-II klasa vs. IV klasa- $p < 0,01$). Dwadzieścia cztery miesiące przeżyło 4 (9,1%) chorych zakwalifikowanych do klasy I lub II, 3 (4,8%) do III klasy i 1 (1,0%) do klasy IV; różnice te są statystycznie nieznamienne. Mediana przeżyć chorych zakwalifikowanych do klasy I wyniosła 11 miesięcy, klasy II – 9 miesięcy, klasy III-5 miesięcy i klasy IV – 3 miesiące, różnice są znamienne statystycznie.

Abstract

Title of the work:

The analysis of prognostic factors in patients with brain metastases of non-small cell lung cancer treated with radiotherapy.

Introduction.

In the group of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), brain metastases from NSCLC (BMF-NSCLC) are diagnosed at the moment of cancer diagnosis and during the entire duration of the disease in 10%-18% and 16-50%, respectively. The presence of BMF-NSCLC is associated with unfavourable prognosis: median survival for untreated patients is 1-1.5 months, for those treated with corticosteroids approximately 2 months, and those subjected to whole brain radiation therapy (WBRT) 3-6 months. Median survival in the selected groups of patients after stereotactic radiosurgery (SRS) or radical surgery (possibly combined with WBRT) can reach several months. Over the last 20 years, the literature has presented many prognostic indices developed for patients with brain metastases (BM) in various malignancies; in the study groups, most of these indices were by far dominated by patients with lung cancer, especially non-small cell lung cancer. Until now, the RPA index (Recursive Partitioning Analysis) by RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) presented in 1997, has been the most commonly used prognostic index in these patients. In 2008, the RTOG showed the GPA prognostic index (Graded Prognostic Assessment) and in 2012 the lung-specific GPA index, which is specific to NSCLC.

Study objective.

The detailed objectives of the work include:

1. an attempt to evaluate the effectiveness of brain metastases radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer,
2. the analysis of prognostic factors in this group of patients, in particular, the assessment of the value of lung-specific GPA index (LS-GPA index).

Methodology of the work.

Case histories were the primary source of information about patients.

The patients were qualified for the study group based on the presence of brain metastases, during or after the NSCLC treatment, which were substantiated with imaging studies: computed tomography and/or nuclear magnetic resonance. Of the 210 patients from the study group, only 21 (10.0%) were treated for NSCLC in the Oncology Centre in Kraków, while the remaining 189 (90.0%) subjects were referred for irradiation of brain metastases from other medical centres during or after the NSCLC treatment.

The performance status of patients was evaluated based on the Karnofsky scale.

The advancement of NSCLC was established in patients from the study group according to the TNM rules adopted in the period in which they were treated; however, for the purposes of this study, the patients were reclassified according to the current TNM/AJCC/UICC classification of 2010 based on the medical records.

In all patients from the study group, the exact duration of survival was determined from the moment of BMF-NSCLC diagnosis until death. The efficacy of radiation treatment was assessed both for the whole study group and various methods of treatment.

Uni- and multivariate analyses were performed to determine prognostic factors, including population, microscopic and clinical characteristics, as well as the features examined by imaging techniques.

A 6-month overall survival counted from the BMF-NSCLC manifestation was adopted as criterion of efficacy. All patients were observed for at least 24 months, unless died earlier. The probability of survival was estimated by the Kaplan-Meier method. The log-rank test by Peto et al. was used to assess the significance of differences in the material and the Mann-Whitney U test was applied in the case of differences in median survival. The level of statistical significance was adopted at $p < 0.05$. The Cox's proportional hazards model was used to evaluate the impact of selected factors on survival of patients.

Material.

The group of 210 patients (75.0%) with BMF-NSCLC treated with radiotherapy exclusively into the brain was subjected to a detailed analysis. This group comprised 136 (64.8%) men and 74 (35.2%) women. The youngest patient was a 29-year-old, while the oldest subject was a 77-year-old; the mean age of patients was 61.4 years, median 59 years. Ten (4.8%) patients were under 50 years, 105 (50.0%) - 50 - 59 years and 95 (45.2%) - 60 years or more.

122 (58.1%) patients had adenocarcinoma, 67 (31.9%) squamous cell carcinoma and 21 (10.0%) giant-cell carcinoma.

31 patients (14.8) were originally diagnosed with NSCLC in the first or second stage of advancement, 72 (34.3%) with the third and 107 (50.9%) with the fourth stage.

90 patients (42.9%) had synchronous and 120 (57.1%) metachronous BMF-NSCLC.

In 100 patients (47.6%), the performance status evaluated according to the Karnofsky scale was less than 70, in 95 (45.2%) 70-80 and in 15 (7.2%) 90-100.

44 patients (21.0%) had single BMF-NSCLC, 25 (11.9%) 2 BMF-NSCLCs, 37 (17.6%) - 3 and 104 (49.5%) over 3.

146 patients (69.5%) had NSCLC metastases outside the brain, the remaining 64 (30.5%) only BMF-NSCLC. The most common sites of distant metastases outside the brain were: liver (65.1%), adrenal glands (24.7%) and bones (24.6%).

In 84 patients (40.0), the underlying disease outside the brain was under control or stable (progression-free!), the remaining 126 patients (60%) demonstrated slower or quicker progression.

The advancement of BMF-NSCLC in patients from the study group was evaluated according to the prognostic LS-GPA index as follows: class I (most promising) included 15 patients (7.2%), class II-29 (13.8%), class III-62 (29.5%) and class IV (worst promising)-104 (49.5%).

In 44 patients (21.0%), SRS was exclusively used; these were patients aged below 60 years, with the performance status at least 70, 1 BMF-NSCLC, with or without minor neurological symptoms, without distant metastases outside the brain and controlled or stable chest malignancy.

In 6 patients (2.8%), SRS was used as a supplement to WBRT in bigger or the biggest BMF-NSCLC. 160 patients (76.2%) received only WBRT, including 56 (26.7%) with 2 or 3 BMF-NSCLC qualified for class III based on LS-GPA and 104 (49, 5%) qualified for the worst promising class IV based on LS-GPA. This class included patients aged ≥ 60 years (except for 9 patients), with KPS <70 (except for 4 patients), with metastatic NSCLC outside the brain (all patients) and with more than 3 BMF-NSCLC (all patients).

57.1% of patients (120/210) survived three months, 40.0% (84/210) - six months, 22.9% (48/210) - nine months and 11.4% (24/210) - twelve months. 8 patients (3.8%) survived two years. One patient survived nine years (0.5%). Median survival of the study group was 5 months. The univariate analysis of the group of 210 patients with BMF-NSCLC used the following prognostic factors: age, sex, performance status, the number of BMF-

NSCLC, metastatic NSCLC outside the brain (present vs. absent), control of the underlying disease (yes vs. no). A statistically significantly higher 6-month survival rate was observed in patients under 60 years, in women, those with performance status of 70 or more, subjects with 1-3 BMF-NSCLC vs. above 3, no NSCLC metastases outside the brain and with controlled underlying disease. The multivariate analysis of the study group performed using the Cox technique included the following independent prognostic factors: age, performance status, the number of BMF-NSCLC and the presence or absence of NSCLC metastases outside the brain. A 6-month survival, which was counted from the BMF-NSCLC manifestation, was statistically significantly adversely affected by: the age of 60 years or more, KPS below 70, the presence of more than 3 BMF-NSCLC and NSCLC metastases outside the brain.

In the study group of patients qualified based on LS-GPA index to the prognostic class I or II 68.2% (30/44) survived 6 months, to class III - 45.2% (28/62) and to class IV - only 25% (26/104); all these differences are statistically significant (log rank test, respectively: I-II vs. III class - $p < 0.02$, I-II vs. IV class - $p < 0.01$, III vs. IV class - $p < 0.02$). Twelve months survived, respectively, 34.1% of patients (15/44) qualified to the prognostic class I or II, 11.3% (7/62) to class III and 1.9% (2/104) from class IV; the differences are statistically significant (log rank test, respectively: I-II vs. III class - $p < 0.05$, I-II vs. IV class - $p < 0.01$). Twenty-four months survived 4 patients (9.1%) classified to class I or II, 3 subjects (4.8%) from class III and 1 (1.0%) from class IV; these differences are not statistically significant. Median survival of patients classified to class I was 11 months, class II-9 months, class III-5 months and class IV-3 months; the differences are statistically significant.