

Agyi metasztázisok kezelése RPA klasszifikáció alapján

Horváth Ákos,¹ Gáspár Alicia,² Bajcsay András,³ Szluha Kornélia,¹
Adamecz Zsolt,¹ Lengyel László¹

¹Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sugárterápia Tanszék, ²ÁOK, Debrecen,
³Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Az agyi áttétben szenvedő betegek kezelése interdiszciplináris feladat. A szerzők ismertetik a kórházi tényezőkön alapuló RPA osztályozás mibenlétét és az annak megfelelő terápiás ajánlásokat. Agyi metasztázis miatt sugárkezelt 123 beteg retrospektív vizsgálata szerint a teljes medián túlélés 3,8 hónap, az 1 éves túlélés 34,1%, a 2 éves 7,9% volt 8,4 hónap medián követés alatt. Medián túlélés az egyes csoportokban: RPA 1: 42 beteg, 14 hónap; RPA 2: 38 eset, 6,2 hónap; RPA 3a: 6 beteg, 3,1 hónap; 3b: 13 beteg, 2 hónap; 3c: 10 beteg, 0,7 hónap. Az ismeretlen primer tumor agyi metasztázisával kezelt 14 eset medián túlélése 3 hónap volt. RPA 1. és 2. osztályban a szoliter áttétek kezelésénél 10%-os alulkezelést, a 3c osztályban pedig túlgógyítást állapítottak meg az RPA ajánlásokhoz képest. Nyomatékosan ajánlják a felosztás széleskörű hazai alkalmazását és a társszakmák szervezett együttműködését az agyi áttétes betegek optimális ellátása érdekében. *Magyar Onkológia* 49:129–134, 2005

RPA classification of patients suffering from brain metastases is not widely used in Hungary. The authors reviewed the RPA disposition-based therapeutic recommendations in the literature. Retrospective analysis of their 123 brain metastatic cases showed 3.8 months median, 34.1% 1-year and 7.9% 2-year overall survival. Patient number and median survival in subgroups: RPA 1: 42/14 months, RPA 2: 38/6.2 months, RPA 3a: 6/3.1 months, 3b: 13/2 months, 3c: 10/0.7 months. Median survival of patients with brain metastases from cancer of unknown primary (CUP) was 3 months. In RPA class 1 and 2, 10% undertreatment has been found for soliter brain metastases, and all of the 3c patients were overtreated according to literature recommendations. The authors strongly recommend the use of RPA classification in the management of brain metastases and in contemplation of the capacity of radiotherapy/neurosurgery and oncology. *Horváth Á, Gáspár A, Bajcsay A, Szluha K, Adamecz Z, Lengyel L. Brain metastasis treatment based on RPA classification. Hungarian Oncology* 49:129–134, 2005



Bevezetés

A malignus tumorok 15–25%-a ad agyi áttétet a körlefolyás során (1). Ugyanakkor az agyi metasztázis diagnózisának felállításakor 8–15%-ban ismeretlen a primer tumor (CUP: cancer of unknown primary) (2). A hazai gyakorlatban az agyi áttétes beteg kezelési stratégiája esetleges: a szóba jövő terápiás eljárások elérhetőségétől függ. A korábbi nihilizmust sok helyütt felváltotta a szelekció nélküli terápiás túlaktivitás, mely

időnként irreálisan megterheli a rendelkezésre álló kapacitásokat. A sporadikus magyar nyelvű közlemények (12, 14, 18) kemo-, ill. radioterápiával (WBRT: whole brain radiotherapy) elért szerény eredményekről számolnak be. Az 1991 óta hozzáférhető agyi pontbesugárzás (SRS: stereotactic radiosurgery) eredményei megfelelnek a világirodalmi szintnek (8), de a hazai kapacitás limitált.

A jelen közlemény célja az 1997 óta ismert RPA klasszifikáció ajánlása és retrospektív anyagunkban az annak való meg(nem)felelés vizsgálata.

A Recursive Partitioning Analysis (RPA) biostatistikai módszer (\sim „visszaható felosztás”) – a kovariánsok egymással szembeni univariációs analízisét jelenti. Gaspar és munkatársai (5) az 1979–83 között az RTOG három kontrollált klini-

Közlésre érkezett: 2005. január 7.
Elfogadva: 2005. február 3.

Levelezési cím: Dr. Horváth Ákos, DEOEC Sugárterápia Tanszék, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon/Fax: 52-453-585, E-mail: horvakos@freemail.hu

kai tanulmányában részt vett 1200 beteg adatait vizsgálták ezzel a módszerrel a túlélés prognosztizálása szempontjából.

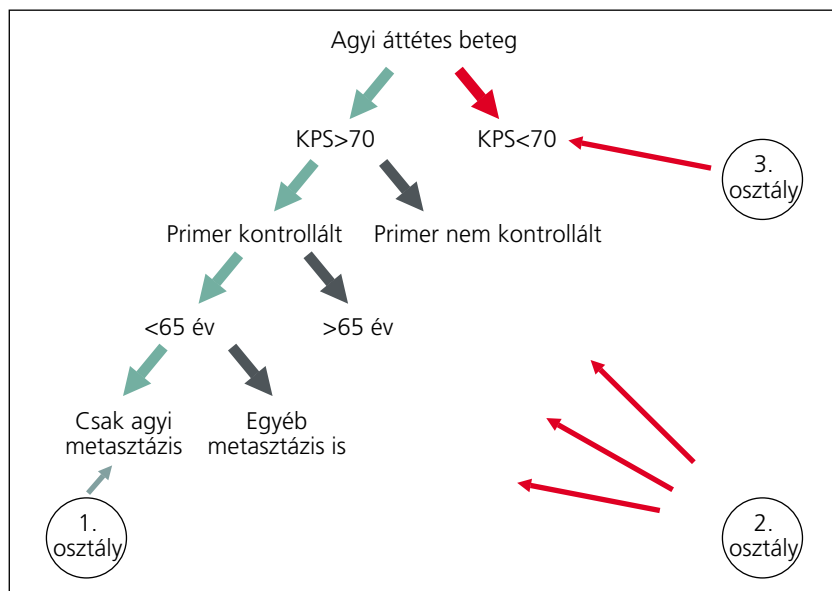
Az elemzés alá vont tényezők (1. táblázat) közül az általános állapot (KPS: Karnofsky performance status) bizonyult a legmarkánsabb prog-

1. táblázat.

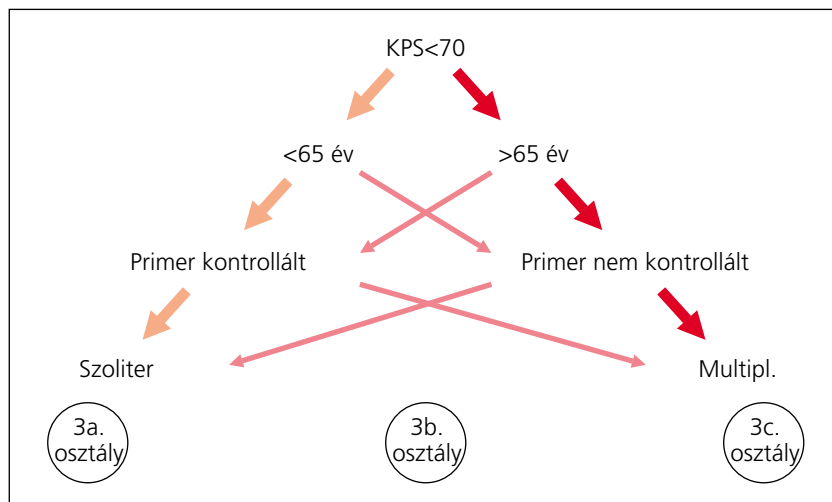
Az RPA osztályozáshoz vizsgált kovariánsok

Prognosztikai tényezők			
Agyi metasztázis	Primer tumor	Általános állapot	Terápia
Csak/egyik Szoliter/oligo multiplex	Kontrollált/nem	KPS 70/+	Összdózis
2 éven belül/túl Lokalizáció Nekrózis tünet	Tüdő- emlő/más	Kor: 65 év/+	WBRT 24-25 53-60 Gy Válasz: CR-PR NC-PD Operált/nem

1. ábra. Agyi metasztázisok RPA osztályozása. A választandó kezelési módszert és a várható túlélést meghatározó tényezők alapján felállított betegcsoportok



2. ábra. RPA 3. osztály alcsoportjai. A gyenge általános állapotú betegek prognózisát meghatározó egyéb faktorok szerint képzett kockázati alcsoportok



nosztikai tényezőnek, majd a primer tumor kontrollált volta és az életkor következik, aztán az, hogy az agyi metasztázisok egyedüli vagy egyike a szervei áttéteknek (1. ábra).

RPA 1. osztályba a KPS 70 feletti jó általános állapotú betegek kerültek, akik primer tumora kontrollált, 65 évnél fiatalabbak és csak agyi metasztázisuk van.

RPA 2. osztályba a jó állapotú, de az egyéb feltevések akár egyikének is meg nem felelő eseteket sorolták, míg az RPA 3. osztály egyedüli kritériuma a KPS 70 alatti rossz általános állapot.

Utánvizsgálók (1, 6) az RPA klasszifikációt validálták, de Lutterbach (11) 1985-2000 között kezelt 916 betegét vizsgálva bizonyította, hogy RPA 3-as osztályban a 65 év alatti, kontrollált primer daganatos, szoliter agyi áttétesek – akiket csak a 70 alatti KPS miatt soroltak ide – szignifikánsan tovább élnek, mint a hasonló de idős, kontrollálatlan primer folyamattal és multiplex agyi áttéttel rendelkezők. Ennek alapján a 3. osztályon belül a, b, és c alcsoportok felállítását javasolta (2. ábra).

Terápiás ajánlások

RPA 1. osztályban szoliter agyi metasztázis esetén helyi beavatkozás: sebészi eltávolítás (NS: neurosurgery) vagy agyi pontbesugárzás (stereotactic radiosurgery, SRS) az elsődleges. A két eljárás között az irodalom szerint (3) a metasztázis legnagyobb átmérője dönt (3,5 cm felett: NS). A szerzők klinikai tapasztalata szerint a lokalizációt, az áttét kompakt/felritkult – netán bevérzett – voltát is érdemes mérlegelni.

A lokális megoldást követő adjuváns teljes agykoponya frakcionált besugárzás (whole brain radiotherapy, WBRT) szükségessége, értéke vitatott. Wang (19) a követő WBRT-től tendenciózus de nem szignifikáns túlélésjavulást látott, egy multicenter study (15) szintén, Lutterbach (10) viszont hosszú túlélőt csak NS + WBRT-vel észlelt. Az RTOG 95-08 fázis III vizsgálata (17) a WBRT + SRS stratégiát mind a helyi válasz, mind a túlélés szerint szignifikánsan jobbnak találta egyes alcsoportokban, pl. az RPA 1. osztályú 50 év alatti, szoliter agyi áttétes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedőknél.

Oligo – azaz maximum 3 – áttétnél még mindig a lokális beavatkozást (NS, SRS) kell először mérlegelni. A kiegészítő teljes agykoponya frakcionált besugárzás logikusnak látszik, Hasegawa (7) szerint különösen jó állapotú fiatal betegeknél (KPS > 80, 60 év alatt), azonban a WBRT nem obligát. A szerzők megfigyelése szerint még fokozottabban érvényes ez a megállapítás melanoma és hypernephroma agyi áttétei esetén.

Multiplex áttétek kezelésében már RPA 1. osztályban is a WBRT az első választandó beavatkozás, nem megfelelő válasznál követő helyi kiegészítéssel (SRS vagy FBRT: focal brain radiotherapy = szűkített mezős frakcionált agybesugárzás).

RPA 2. osztály szoliter metasztázisost – ha csak kora miatt (> 65 év) sorolták ide – lehetőség

szerint ugyanúgy kezelhetjük, mint az 1. osztályba soroltat. Ha azonban a primer tumora nem kontrollált, vagy egyéb szervi áttéte is van, a szoliter agyi áttét helyi kezelésén túl a WBRT-nincs értelme: a túlélést ugyanis az extracranium határozza meg – az erre hatásos kemo/radioterápia alkalmazandó.

Oligo-metasztázis helyi kezelését is csak akkor kell WBRT kövesse, ha a sebészi metastasectomia tudottan inkomplett volt, ill. a sztereotaxiás agyi pontbesugárzás utáni 1. havi kontroll MR recidívát, progressziót jelez.

Multiplex agyi áttétek gyógyítását RPA 2. osztályban is WBRT-vel kell kezelni. A nagyobb/veszélyesebb lokalizációjú metasztázisok SRS boostja (kiegészítő pontbesugárzása) vagy szűkített mezős kiegészítése (FBRT) mérlegelendő.

RPA 3. osztálynál sem kell a szoliter metasztázisok „agresszív” helyi kezeléséről eleve lemondani (13,16), a rossz általános állapot miatt azonban az adjuváns WBRT-re rendszerint nem kerül sor.

A 3b csoport terápiáját a fent említettek alapján az osztályba sorolás indokai szerint egyénre szabottan szükséges megtervezni (9).

A 3c kategóriába került rossz általános állapotú, idős, kontrollálatlan primer tumor multiplex agyi áttétében szenvedő betegek sorsán pedig a maximális palliatív ellátással (BSC: best supportive care) igyekezzünk enyhíteni.

CUP (cancer of unknown primary): ismeretlen primer tumor agyi áttétével kiemelt beteg KPS alapján RPA 1-2. vagy 3. osztályba sorolható. Ha KPS > 70 és szoliter, craniotomia javasolt (szövetani tipizálás!), 2-3 áttétnél sztereotaxiás vékonytű-biopszia és akár egy ülésben agyi pontbesugárzás ajánlott, multiplicitásnál WBRT – ha a beteg erre klinikailag alkalmas, és természetesen primertumor-kutatás.

Az RPA osztályozás kritériumainak értelmezése

KPS: Az általános állapot jellemzésére lefektetett Karnofsky skála szerinti besorolást az agyi áttét diagnosztizálásakor kell elvégezni. Az onkoterápiás terv felállítását az utána bevezetett dehidráció, stb. hatására bekövetkező állapotjavulás nem befolyásolja.

Kontrollált a primer tumor, ha 3 hónapon belül aktív onkológiai beavatkozásra nem szorult. A folyamatos adjuváns kezelések (kemo-, hormonterápia, stb.) ebből a szempontból nem számítanak „aktív” terápiának.

Egyéb metasztázisokat a primer tumornak megfelelő staging vizsgálatokkal kell kizárni ill. a 3-4 hónappal megelőzőt elfogadni.

Az agyi áttétek száma: szoliter (1), oligo (2-4), ill. multiplex (>4) CT/MRI/PET képalkotással határozható meg. Az irodalom az egyedüli CT-vizsgálatot már nem tartja perdöntőnek (4, 20), az MRI 100%-os szenzitivitását és az FDG PET 93,9%-os specificitását javasolja kihasználni. Ez utóbbi két adatból például az is következik, hogy a kontrollok során negatívvá vált MR-képhez az FDG PET már nem ad új információt.

Életkor: a számszerű és az ún. „biológiai” kor esetleges különbözőségét a besorolásnál általában nem veszik figyelembe. A korukhoz képest fiatalosabb betegek a KPS besorolásnál érvényesíthetik előnyüket, ill. egyedi mérlegelés tárgyát képezhetik.

Módszer

Saját anyag retrospektív vizsgálata

1999. január – 2004. március között agyi áttét miatt kezelt 123 betegünk közül 75 férfi, 48 nő volt, átlagéletkoruk 57 év (25-78 év). Primer tumor szerinti megoszlásuk: tüdő: 57 (46%), colorectalis: 13 (10%), emlő: 11 (9%), urológiai: 10 (9%), nőgyógyászati: 7 (6%), melanoma: 6 (5%), egyéb: 5 (4%), ismeretlen: 14 (11%).

Teljes túlélésük: medián 3,8 hónap, 1 éves: 34,1%, 2 éves: 7,9%-nak bizonyult, a 8,4 hónap medián követés alatt.

Retrospektív besorolás szerint RPA 1. osztály: 42 beteg – medián túlélés 14 hónap, RPA 2. osztály: 38 beteg – medián 6,2 hónapot élt. RPA 3a osztály: 6 beteg, 3b: 13 beteg, 3c: 10 beteg, medián túlélésük 3,1-2,0 ill. 0,7 hónap. Az ismeretlen primer tumor agyi áttétével (CUP) kezelt 14 betegünk medián túlélése 3 hónap volt, a követés alatt 5-nél pulmonalis malignoma, 2-nél colorectalis daganat, egynél melanoma igazolódott, 6 ismeretlen maradt.

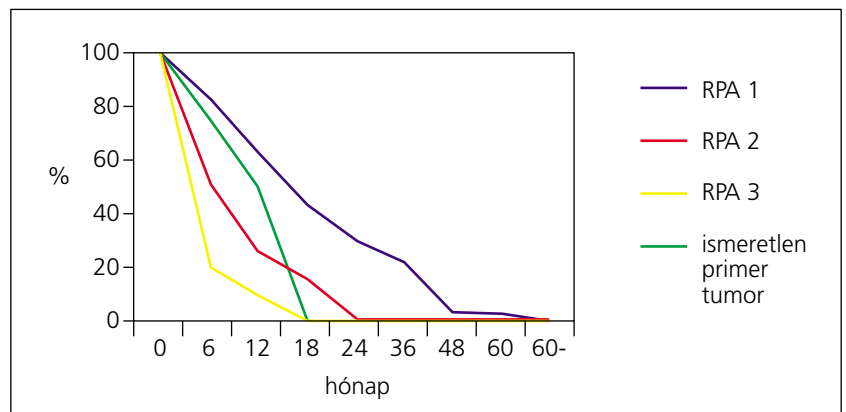
Az egyes RPA osztályok nyers túlélését a 3. ábra mutatja.

Eredmények

Betegeink kezelését az RPA beosztás szerinti ajánlásokhoz viszonyítva: RPA 1. osztályban 42 esetből 15 (35,7%) szenvedett szoliter agyi áttétben, közülük 4 (9,5%) csak WBRT-t kapott – tehát alulkezelt volt. Oligo: 8 eset – mindegyikük megkapta a lokális (NS: 3, SRS: 5) és a teljes agykoponya-kezelést (WBRT: 8). Multiplex áttéte 19 betegnek volt (45,2%), 12 csak WBRT-t, 6 FBRT-t kapott, sőt egyikük WBRT + NS után 22 hónapot élt.

RPA 2. osztályba sorolt 38 betegünkönél 9 szoliter (23,7%) elváltozás közül négyet (10,5%) csak WBRT-ben részesítettünk, a többi 5 az obligát helyi kezelést is megkapta (SRS: 4, NS: 2). Öt oligo-metasztázisból négy lege artis ellátásban része-

3. ábra.
Agyi áttétes betegek
5 éves túlélése



sült. 24 multiplex (63%) agyi metasztázisból 4 vált alkalmassá lokális kezelésre is (NS: 1, SRS: 2, FBRT: 1), a többi csak WBRT-t kapott.

RPA 3a osztályú hat beteg közül 1 szoliter (16%) csak WBRT-t, 1 oligo SRS+WBRT-t, a többi négy multiplex WBRT-t kapott.

RPA 3b osztályba sorolt 13 esetünkben 3 (23%) szoliter, közülük csak egy kapott lokális boost-ot SRS formájában, 2 oligo-áttéteset SRS+WBRT-vel kezeltünk, a 8 multiplex WBRT-s közül kettő állapotromlás miatt félbehagyta a besugárzást, gyaníthatóan túlkezeltük.

Tíz RPA 3c osztályú betegünk közül egy oligo-áttétes az SRS+WBRT-t csak 2 héttel élte túl, a 9 multiplex esetből kettő be sem fejezte a WBRT-t, a 7 komplettált eset túlélése: 1 nap, 4 nap, 1 hét, 2 hét, 2 hét, 1 hónap, 1 hónap. Nyilvánvalóan felesleges volt esetükben koponyabesugárzást indikálni.

CUP: 14 ismeretlen primer tumor agyi áttéteit kezeltük, az 5 szoliterből (35,7%) négyenél NS igazolta a szövettant (3 adenocarcinoma pulm., 1 melanoma), egy csak SRS-re volt alkalmas. Az egy oligo- és 8 multiplex eset csak WBRT-t kapott, a primertumor-kutatás újabb négyenél volt eredményes.

Megbeszélés

Az agyi metasztázisok kezelése egységes szemléletet igényel a gyógyításban résztvevő primer tumor szerinti „szervspecifikus” szakorvos, az onkológus, a sugárterapeuta, a neurológus és az idegsebész részéről. Az RPA osztályozás és az annak megfelelően megválasztott kezelési stratégia alkalmas e súlyos állapotú beteganyag lehetőleg optimális ellátására.

A hazai gyakorlat felmérésére végzett retrospektív vizsgálatból kiderül, hogy a felfedezéskor az agyi áttétek kb. ¼-e szoliter (16–35%), és RPA csoportonként mintegy 10%-uknál (9,5–16%) nem használjuk ki a társszakmák nyújtotta lehetőségeket.

Ugyanakkor a rossz általános állapotú, kontrollálatlan primer tumoros, multiplex agyi áttétben szenvedő RPA 3c osztályba sorolhatókat hiába kezeljük, egyes extrém sugárérzékeny daganattól eltekintve (pl. germinoma, kissejtes tüdőrák) még életminőség-javulást sem tudunk elérni: mind a beteget, mind a sugárterápiás kapacitást feleslegesen terheljük.

A szerzők nyomatékosan javasolják az RPA klasszifikáció hazai általános alkalmazását, a besoroláshoz szükséges információk (pl. primertumor-kutatás, egyéb áttétek kizárása) beszerzését és a kezelésben résztvevő szakmák programozott együttműködését.

Irodalom

1. Agboola O, Benoit B, Cross P, et al. Prognostic factors derived from recursive partitioning analysis (RPA) of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials applied to surgically resected and irradiated brain metastatic cases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 42:155-159, 1998
2. Bartelt S, Lutterbach I. Brain metastasis patients with cancer of unknown primary. *J Neurooncol* 64:249-253, 2003
3. Becker G, Jeremic B, Engel C, et al. Radiosurgery for brain metastases: the Tuebingen experience. *Radiother Oncol* 62:233-237, 2002
4. Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, et al. Brain metastases after stereotaxic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumour progression? *Eur J Med Mol Imaging* 30:96-100, 2002
5. Gaspar L, Scott Ch, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in the radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 37:745-751, 1997
6. Gaspar L, Scott Ch, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 47:1001-1006, 2000
7. Hasegawa T, Kondziolka D, Tlickinger JC, et al. Brain metastases treated with radiosurgery alone: an alternative to whole brain radiotherapy? *Neurosurgery* 52:1318-1326, 2003
8. Horváth Á, Fedorcák I, Kontra G, et al. Az agyi stereotaxiás sugársebészet eredményei. *Orvosi Hetilap* 137:1579-1582, 1996
9. Kochler M, Merlo A. Treatment of brain metastases. *Ther Umsch* 58:732-737, 2002
10. Lutterbach I, Bartelt S, Ostertag C. Long term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 128:417-425, 2002
11. Lutterbach I, Bartelt S, Stancu E, et al. Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3. *Radiother Oncol* 63:339-345, 2002
12. Naszály A. A sugárterápia szerepe a tüdőtumorkok agyi áttéteinek kezelésében. *Med Thorac* 1:28-31, 1999
13. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease. *J Neurooncol* 61:73-80, 2003
14. Polgár Cs. A palliatív sugárkezelés indikációi. *LAM* 13:373-378, 2003
15. Sneed PK, Suh JH, Goetsch SI, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 53:519-526, 2002
16. Soffietti R, Rudo R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 249:1357-1369, 2002
17. Sperduto PW, Scott C, Andrews D, et al. Stereotactic radiosurgery with whole brain radiation therapy improves survival in patients with brain metastases: Report of Radiation Therapy Oncology Group phase III study 95-08. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 54(Suppl. 2):3, 2002
18. Svastics E, Bazsó P, Egerszegi S, Kas I. Agyi áttéttel felismert tüdőrákos betegeink sorsa. *Med Thor* 51:85-87, 1998
19. Wang LG, Guoy Y, Zhang X, et al. Brain metastasis: experience of the Xi-Jing hospital. *Stereotact Funct Neurosurg* 78:70-83, 2003
20. Wen PY, Loeffler IS. Brain metastases. *Curr Treat Options Oncol* 1:447-458, 2002