

# Systémová terapie mozkových metastáz

Radka Obermannová

Masarykův onkologický ústav, Brno

Mozkové metastázy jsou nejčastějším nádorovým postižením mozku u dospělých pacientů. Dle publikovaných dat se vyskytují u 10–20 % pacientů se solidními nádory. Ačkoliv moderní metody protinádorové léčby přinesly v posledních dvou dekadách prodloužení přežití pacientů se solidními tumory, v případě mozkových metastáz se udává průměrná doba přežití do šesti měsíců od stanovení diagnózy. Uvedené sdělení předkládá přehled dosavadních publikovaných dat.

**Klíčová slova:** solidní nádory, mozkové metastázy, systémová terapie.

## Systemic therapy of brain metastases

Brain metastases are most common in intracranial tumors in adults. They have been reported to occur in approximately 10–20 % patients with solid malignancies. Although modern methods of anticancer therapy brought longer survival for patients with systemic disease, there is no evidence to prolong survival in case of brain metastases. We are summarized published data.

**Key words:** solid malignancies, brain metastases, systemic therapy.

Onkologie 2012; 6(6): 316–318

Incidence mozkových metastáz solidních tumorů je asi desetkrát častější než výskyt primárních tumorů mozku. Solidní nádory metastazují centrálně v 10–20 % (1, 2) a ačkoliv je chemoterapie základní léčebnou modalitou v případě systémového onemocnění, v léčbě mozkových metastáz hraje bohužel marginální roli. Problémem je existence hematoencefalické bariéry (HB). Dle publikovaných dat řada cytostatik neproniká HE bariérou. Důvodem je omezená solubilita a velikost molekul nad 150 Daltonů. Navíc se většina cytostatik vyznačuje silnou vazbou na plazmatické bílkoviny, jejímž důsledkem je malá nabídka volného cytostatika, které může difundovat přes HB. V případě pronikajících látek je problémem nedostatečná koncentrace léčiva v mozku. Jedním z mechanismů vysvětlení je přítomnost tzv. efluxní pumpy, která je příčinou rychlého poklesu koncentrace účinné látky v mozku. Této teorii ale odporují studie u chemosenzitivních nádorů jako například germinativních tumorů, kde bylo systémovou chemoterapií dosaženo dlouhodobé klinické remise metastáz mozku (3, 4). Jiná situace je u nových biologických léčiv. Zatímco molekulární protilátky pro svoji velikost nepronikají HB, malé molekuly – inhibitory tyrozinkináz, jako je lapatinib, pronikají HB bez omezení. Jeho koncentrace v mozku je však nízká, což je vysvětleno efluxní pumpou, která aktivně transportuje lapatinib ven přes HB. Jak tedy vysvětlit efekt lapatinibu v terapii mozkových metastáz? Jedna z teorií je metastázami porušená HB a tím alterace protektivních mechanismů (efluxní pumpy), nebo přímá inhibice efluxní pumpy lapatinibem (5). Lapatinib je však zároveň substrátem a inhibitorem pro P-glykoprotein a breast cancer resistance protein (BCRP). Preklinické studie

prokázaly, že obě látky synergisticky blokují transport lapatinibu před HB (6), tento fakt však zatím nemá klinickou relevanci. Shora uvedená fakta jsou příkladem škály mechanismů, které ovlivňují efekt terapie mozkových metastáz.

Níže bude diskutována problematika efektu systémové terapie v léčbě mozkových metastáz.

## Chemoterapie v kombinaci s radioterapií v léčbě mozkových metastáz

Systémová chemoterapie není základní léčebnou modalitou v léčbě mozkových metastáz, a proto není doporučována k rutinnímu použití s nebo po aplikované radioterapii. Dosud ani jedna z publikovaných studií neprokázala prodloužení přežití. Je třeba zdůraznit, že se publikované studie týkají především diagnózy nemalobuněčného karcinomu plic a karcinomu prsu, a proto nelze generalizovat i na ostatní diagnózy, navíc celkové přežití nebylo u řady studií jejich primárním studovaným cílem. Z portfolia cytostatik byl hodnocen zejména efekt karboplatiny, 6-thioguaninu, prokarbazinu, dibromodulcitolu, chlorethylinitrosourey, fluorouracilu a temozolomidu. V roce 2010 bylo publikované systematické review shrnující management v léčbě mozkových metastáz se snahou vytvořit praktické klinické guidelines (7). Celkem pět klinických studií bylo adresováno efektu konvenční radioterapie na celou mozkovnu (WBRT) versus WBRT plus chemoterapie. Guerrieri v r. 2004 publikoval multiinstitucionální randomizovaný trial srovnávající efekt radioterapie versus radioterapie a karboplatina u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Primární cíl studie – celkové

přežití 4,4 vs. 3,7, nedosáhl statistické významnosti. I druhá studie uvedená v tomto review Ushio a kolektivu z r. 1991 hodnotící celkové přežití pacientů s karcinomem plic léčených radioterapií versus RT+chlorethylinitrosourea a v třetím rameni navíc tegafurem neprokázala signifikantní rozdíl v přežití, pouze dosažená odpověď mezi prvním a třetím ramenem dosáhla statistické signifikance. Poslední studie-Antonadou a kol. z r. 2002 zahrnovala více malignit (histologicky verifikovaný karcinom plic, prsu a nádor neznámého prima) léčených WBRT versus WBRT s temozolomidem. Celkové přežití nebylo primárním cílem studie a nedosáhlo v souhlasu s předchozími uvedenými studiemi statistické významnosti (7 vs. 8,6 měsíců), i když celková odpověď byla statisticky signifikantní.

Studie, obě publikované v rámci diagnózy nemalobuněčného karcinomu plic, hodnotící časovou souslednost chemoradioterapie, neprokázaly rozdíly v konkomitantním či odloženém podání radioterapie a recipročně konkomitantním či odloženém podání chemoterapie (8, 9).

Z uvedených faktů vyplývá, že přidáním chemoterapie k radioterapii nebyl prokázán benefit v celkovém přežití, i když v rámci některých prací byla zlepšena objektivní odpověď. Výsledky nelze extrapolovat na chemosenzitivní tumory (germinativní nádory). V případě samotné chemoterapie versus chemoterapie plus radioterapie byl prokázán benefit v době dogrese v rameni s radioterapií. Posledním praktickým faktem je možnost odložit radioterapii až o 2 cykly, i když data k běžnému užití v praxi nejsou autory review hodnocena jako dostatečná.

**Tabulka 1.** Přežití pacientů v období před a po cílené terapii

| Primární tumor      | OS před etapou cílené léčby                          | Cílená léčba                               | OS s cílenou léčbou                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Karcinom prsu HER2+ | 37 % 5leté OS<br>(n = 60, Finsko 1945–1962)          | Trastuzumab<br>(+ antracyklin, taxan)      | 4leté OS 91,4 %, DFS 85,3 % (vs. 86,6 % OS a 67,1 % DFS pouze s CHT)                                                                                                                                                                                                                                                |
|                     |                                                      | Lapatinib (+ capecitabin)                  | mPFS 8,4 (n = 163) vs. 4,1 (n = 161) pouze s capecitabinem (p = 0,001)                                                                                                                                                                                                                                              |
| NSCLC               | 11 % 2leté OS (n = 1155)                             | Bevacizumab + paclitaxel nebo carboplatina | 23 % 2leté OS a 6,2 měsícem PFS (n = 434) (vs. 15 % 2leté OS a 4,5 měsíce mPFS pouze u CHT (n = 444))                                                                                                                                                                                                               |
|                     | 16 % 1leté OS a 4měsíční mOS pro předléčené pacienty | Gefitinib                                  | 24 % 1letý OS (n = 216), 35 % 1letý OS, 7,6měsíční mOS, 2,8měsíční mPFS (n = 104) (bez kontroly placebem v případě obou prací) ve srovnání s placebem bez OS benefitu u předléčených 5,6 (n = 1129) vs. 5,1 (n = 563) p = 0,087                                                                                     |
|                     |                                                      | Erlotinib                                  | 6,7měsíční mOS a 2,2měsíční PFS (vs. 4,7M a 1,8M ve skupině s placebem, p = 0,001, n = 731) ve skupině nonrespondérů k CHT                                                                                                                                                                                          |
| B-NHL               | 4–5letý mOS po prvním relapsu                        | Rituximab                                  | Median PFS 51,5 měsíců a 85 % 3letého OS v rameni s udržovacím rituximabem vs 14,9 měsíců PFS a 77 % 3letý OS u kontrol<br>Cochrnerreview 7 randomizovaných studií (n = 1 943): rituximab + CHT zlepšuje OS u pacientů s folikulárním lymfomem (HR pro mortalitu 0,63) mantle cell lymphoma (HR pro mortalitu 0,60) |

+ – Modifikováno dle Chamberlaina (5)

### Chemoterapie v léčbě rekurentních či progredujících metastáz mozku

Další systematické review publikované zároveň s předchozím adresovalo otázku benefitu chemoterapie v přežití pacientů s rekurentními či progredujícími metastázami mozku (10). Celkem deset studií hodnotilo odpověď na tuto otázku. V rámci studií fáze 2 byly studovány cytostatiky – intrakarotidálně aplikovaná cisplatina, temozolomid, sám i v kombinaci, thalidomid, vinorelbin, fotemustine nebo cisplatina. Medián přežití byl od 3,5–6,6 měsíců, medián rekurence po chemoterapii pro progredující mozkové metastázy byl 2–4 měsíce ve srovnání s mediánem 4 týdny u pacientů s neléčenými mozkovými metastázami (11). Aplikovaná chemoterapie vedla k lepší radiologické odpovědi a zlepšení funkčního stavu.

### Lokální léčba chemoterapií u mozkových metastáz

Z lokálních metod, které bohužel vynikají invazivitou a zatím ne přesvědčivými výsledky, byla efektivní intraarteriální chemoterapie kombinovaná s aplikací manitolu, která vede k osmotickému narušení HB, a tím teoreticky k dosažení vyšší koncentrace účinné látky v mozku. Zmíněný postup vyžadoval katetrizaci obou karotid i vertebrálních arterií. Byla publikována jedna studie o 38 pacientech aplikující metotrexát u pacientů s lymfomem a karboplatinu u metastáz solidních tumorů. Přežití bylo 33,6 měsíců u ovarálního karcinomu (n = 5), 15,3 měsíců u adenokarcinomu plic (n = 9), 8,3 měsíce u SCLC (n = 9), 8,9 měsíce pro karcinom prsu a 24,8 měsíců u metastáz lymfomu (n = 8) (5). Ačkoliv jsou výsledky povzbudivé, nároky na technické provedení a nežádoucí účinky budou limitací této metody mimo experimentální účely.

### Terapie leptomeningeální diseminace

Intratekální aplikace cystostatik je spojena s výhodou minimalizace systémových nežádoucích účinků chemoterapie, na druhou stranu je problematická s ohledem na centrální nežádoucí účinky, jako je chemická meningitida, opožděná leukoencefalitida, infekční komplikace, nutnost opakovaných lumbálních punkcí či implantace nákladného Ommaya nebo Rickhamova rezervoáru. Navíc je efektivní pouze u malého objemu leptomeningeálního postižení. Byly publikovány práce většinou s desítkami pacientů, kde byl aplikován cytostatikem metotrexát, thiotepa, etoposid, gemcitabin, dále interferon alfa. Medián přežití nepřekročil ve zmiňovaných případech maximálně 106 dní, podrobně v publikovaném Chamberlainově review (5). Dle uvedeného review nelze jednoznačně zhodnotit přínos intratekální aplikace ve smyslu prodloužení přežití.

Intratekální aplikace radionuklidů v rámci studie I. dosáhla podobné odpovědi jako intratekální aplikace cytostatik (5). Zatím existují limitované výsledky v rámci intratekální aplikace rituximabu a trastuzumabu. Obě látky měly nízkou toxicitu a rituximab prokázal vysokou cytologickou odpověď (60–70 %) (5).

### Role biologické léčby v terapii mozkových metastáz

Použití nových biologických léků, jako jsou tyrozinkinázové inhibitory (TKI), vedlo k prodloužení přežití pacientů s diagnózou karcinomu prsu (trastuzumab a lapatinib), stejně tak užití bevacizumabu či gefitinibu mělo vliv na průběh u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic, a rituximab, CD20+monoklonální proti-

látka, významně zlepšil průběh onemocnění pacientů s non Hodgkinským lymfomem (NHL). Prodloužení přežití pacientů léčených biologickou léčbou je jednou z teorií vyšší incidence mozkových metastáz u daných onemocnění. Mají tedy biologické léky pozitivní vliv i na léčbu mozkových metastáz? Jak bylo uvedeno výše, molekulární protilátky nepronikají HB. Naopak lapatinib v kombinaci s capecitabinem prokázal nižší počet relapsů centrálně u pacientek s amplifikací HER2 progredujících na trastuzumabu. Dvě procenta pacientek léčených kombinací versus 6 % léčených monoterapií kapecitabinem zprogredovalo v mozku (p = 0,045) (12). Jiná studie na 242 pacientkách s metastazujícím karcinomem prsu do mozku předléčených trastuzumabem a WBRT prokázala pozitivní účinek léčby kombinace lapatinib plus kapecitabin. Medián přežití v kombinačním rameni byl 6,4 měsíce a kombinovaná terapie s kapecitabinem byla výrazně účinnější než monoterapie (13). Podobně rituximab prokázal ovlivnění počtu relapsů v mozku ve dvou publikovaných studiích. Multivarietní retrospektivní analýza pacientů s velkobuněčným lymfomem léčených chemoterapií s a bez rituximabu prokázala, že léčba bez rituximabu je nezávislým negativním prediktorem relapsu v CNS (8 versus 13 %, p = 0,027). V případě starších pacientů s agresivním lymfomem léčených režimem CHOP-14 s nebo bez rituximabu vedla souhlasně s předchozí prací léčba s rituximabem k poklesu incidence relapsu v CNS (4 versus 6 %, p = 0,046) (5).

V rámci terapie karcinomu prsu po manifestaci mozkových metastáz bylo na základě multivarietní Cox regresivní analýzy zaznamenáno prodloužení přežití u pacientek se solitární metastázou (HR 0,495 % CI, 0,2–0,7, p = 0,004) a aplikací che-

moterapie pro metastázy CNS (HR 0,495 % CI, 0,287–0,772,  $p = 0,030$ ). Pacientky léčené cílenou léčbou anti Her2 měly delší přežití než pacientky léčené pouze chemoterapií ( $p = 0,004$ ) (14).

Ipilimumab, plně humanizovaná monoklonální antilymfocytární protilátka proti CTLA-4, jeví ve studii fáze III u pacientů s mozkovými metastázami maligního melanomu nepředléčených i předléčených radioterapií odpověď – kontrolu onemocnění – v mozku až v 17,6 % (95 % CI, 8,4–30,9), resp. 23,5 % (95 % CI, 12,8–37,5). V současné době probíhá nábor do studie italských autorů (NIBIT-M1), která je adresovaná efektu kombinace ipilimumabu a fotemustinu u disseminovaného maligního melanomu. Mohou být zařazeni i pacienti se stabilizovanými mozkovými metastázami nevyžadující kortikoterapii. Efekt bude hodnocen kritérii pro hodnocení imunitní odpovědi a hodnocení odpovědi ve smyslu PFS mozkových metastáz je sekundárním cílem studie (15).

## Závěry

V současné době neexistuje všeobecné doporučení k užití systémové terapie v léčbě mozkových metastáz. Ideálním léčivem je látka snadno pronikající HB, lipofilní či enkapsulovaná, která je rezistentní k efluxnímu mechanismu. Jiné transportní mechanismy, jako například receptorový transport mohou být předmětem dalších výzkumů. Stejně jako u paliativní chemoterapie pro extrakraniální

postižení musí být použít systémové léčby v kombinaci či sekvenci s radioterapií pečlivě zvažováno s přihlédnutím k celkovému stavu (ECOG) pacienta a individuálním vlastnostem relapsu.

## Literatura

1. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer* 1996; 78: 1781–1788.
2. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2865–2872.
3. Gaspar LE, Scott C, Rotman M, Murray K, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1001–1006.
4. Walbert T, Gilbert MR. The role of chemotherapy in the treatment of patients with brain metastases from solid tumors. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 299–306.
5. Chamberlain MC. Anticancer therapies and CNS relapse: overcoming blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barrier impermeability. *Expert Rev. Neurother.* 2010; 10(4): 547–561.
6. Polli JW, Olson KL, Chism JP, et al. An unexpected synergistic role of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the central nervous system penetration of the tyrosine kinase inhibitor lapatinib, GW572016. *Drug. Metab. Dispos.* 2009; 37(2): 439–442.
7. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 71–83.
8. Robinet G, Thomas P, Breton JL, Lena H, Gouva S, Dabouis G, et al. Results of the phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancerologie (GFPC) protocol 95–1. *Ann Oncol* 2001; 12(1): 59–67.

9. Lee DH, Han JY, Kim HT, Yoon SJ, Pyo HR, Cho KH, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed non-small cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomised pilot study. *Cancer* 2008; 113(1): 143–149.

10. Ammirati M, Cobbs CHS, Linskey ME, et al. The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; 96: 85–96.

11. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(6): 533–540.

12. Cameron D, Cassey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: update efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112(3): 533–543.

13. Lin NU, Diéraz V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from Her2-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(4): 1452–1459.

14. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy, et al. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *The Breast* 2011; 20: 562–567.

15. Margolin KA, Di Giacomoni AM, Maio M. Brain metastasis in Melanoma: Clinical Activity of CTLA-4 Antibody Therapy. *Semin. Oncol* 2010; 37: 468–472.

Článek přijat redakcí: 13. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2012

---

**MUDr. Radka Obermannová**

*Klinika komplexní onkologické péče*

*Masarykův onkologický ústav*

*Žlutý kopec 7, 656 53 Brno*

*obermannova@mou.cz*

---