

Przerzuty raka piersi do mózgu – nowe podejście terapeutyczne

Anna Niwińska

Coraz częstsze rozpoznawanie przerzutów do mózgu w przebiegu raka piersi stało się wyzwaniem dla onkologów. Przerzuty do mózgu stwierdza się częściej u chorych na raka z nadmierną ekspresją receptora HER2 oraz w przypadkach raka receptorowo trój-negatywnego ER(-)PR(-)HER2(-). Leczeniem z wyboru jest napromienianie całego mózgu, ale dla części chorych takie postępowanie jest niewystarczające. W świetle najnowszych danych, leczenie miejscowe przerzutów do mózgu powinno być indywidualizowane w zależności od przyporządkowania do klasy prognostycznej RPA RTOG. Klasyfikacja ta nie wydaje się być doskonałą w stosunku do chorych na raka piersi. U chorych w I klasie prognostycznej należy rozważyć operację neurochirurgiczną lub stereotaksję z następowym napromienianiem całego mózgu, gdyż sama radioterapia nie jest równoważna z punktu widzenia przeżycia. Wbrew dotychczasowym przekonaniom, leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia, terapia celowana) stosowane po rozpoznaniu rozsiewu raka piersi oraz kontynuowane po radioterapii przerzutów do mózgu poprawia przeżycie u znaczącego odsetka chorych. Wynika to z faktu, że około 50% chorych z rozsiałym rakiem piersi umiera z powodu progresji w ośrodkowym układzie nerwowym, a pozostałe 50% wskutek progresji w narządach miękkich. Leczenie systemowe hamuje progresję pozamózgowych ognisk raka oraz, w części przypadków, powoduje stabilizację zmian w mózgu. W pracy, w oparciu o najnowsze dane piśmiennicze i doświadczenia własne, przedstawiono propozycję nowoczesnego podejścia do leczenia chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu.

Breast cancer brain metastases - a new therapeutic approach

The incidence of brain metastases appears to be rising as a result of superior imaging modalities, earlier detection and more effective treatment of systemic disease. Therapeutic approaches to brain metastases include surgery, Whole Brain Radiotherapy (WBRT), stereotactic radiosurgery, systemic therapy and supportive care. Treatment decisions must take into account clinical prognostic factors in order to maximize survival and local control. The goal of this article is to review the prognostic factors of brain metastases (RPA RTOG prognostic classes) and to discuss the role of surgery, radiosurgery, WBRT and systemic therapy. A multidisciplinary approach in patients with breast cancer may allow to control brain metastases and extracranial disease and can prolong survival.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty do mózgu, WBRT, leczenie systemowe

Key words: breast cancer, brain metastases, WBRT (Whole brain Radiotherapy), systemic treatment

Wstęp

Wydłużenie całkowitego przeżycia chorych na raka piersi, obserwowane w ostatnich latach, oraz rozwój technik obrazowych (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny) umożliwiają coraz częstsze rozpoznawanie przerzutów do mózgu.

Rozpoznanie przerzutów w tej lokalizacji przesądza o złym rokowaniu. Średni czas przeżycia takich chorych bez leczenia wynosi zaledwie 1 miesiąc. Leczenie objawowe sterydami wydłuża przeżycie do 2,5 miesięcy. Mediana przeżycia po napromienianiu mózgu (Whole Brain Radiotherapy – WBRT) wynosi 4-6 miesięcy, a 5-25% chorych przeżywa 1 rok [1-4]. Tylko 10% chorych z dobro-

mi czynnikami rokowniczymi, poddanych operacyjnemu usunięciu przerzutu z następowym napromienianiem całego mózgu, przeżywa 1-2 lata [4-7]. Wprowadzona w ostatnich latach radioterapia stereotaktyczna jest stosowana w leczeniu pojedynczych i mnogich przerzutów do mózgu jako uzupełnienie WBRT oraz jako leczenie ratujące we wznowie po operacji i radioterapii [8].

Stale rosnąca liczba chorych z przerzutami do mózgu, suboptymalne leczenie miejscowe u części z nich oraz nieznaną rolę leczenia systemowego stały się wyzwaniem do oceny dotychczasowego postępowania terapeutycznego w tej podgrupie chorych.

W pracy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu w przebiegu raka piersi, czynniki rokownicze, współczesne metody leczenia miejscowego i nowe podejście do leczenia systemowego.

Czynniki ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu

Klinicznie jawne przerzuty do mózgu w przebiegu raka piersi stwierdza się u 6-16% chorych [8-11], choć dane z badań pośmiertnych sugerują, że rzeczywisty odsetek wynosi 30% [12, 13]. U pacjentek z nadmierną ekspresją receptora HER2 odsetek klinicznie jawnych przerzutów do mózgu jest znacząco wyższy i wynosi 24-48% [8, 9, 14-22], a czas przeżycia z przerzutami dłuższy, niż u chorych z HER2 (-) [15, 23-27]. Spośród podtypów biologicznych raka piersi podobnie wysokie ryzyko przerzutów do mózgu stwierdza się u chorych z rakiem ER(-), PR(-), HER2(-) (*triple negative*) [25, 28]. Przerzuty do mózgu występują częściej u kobiet przed 50. rokiem życia [9, 13, 15, 21, 27], z rozsiewem do narządów mięsnych [9, 15, 17, 22, 26-29], dobrą odpowiedzią kliniczną na leczenie systemowe [9, 26, 27] oraz w rakach z brakiem ekspresji receptora estrogenowego (ER) i progesteronowego (PR) [26, 27, 29]. Najnowsze badania molekularne, wykonane w grupie pacjentek z rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, pozwoliły wyselekcjonować 13 genów (13-genowa sygnatura), umożliwiających określenie zwiększonego ryzyka wystąpienia przerzutów do mózgu w tej podgrupie biologicznej [30].

Czynniki rokownicze u chorych z przerzutami do mózgu

Wybór metody leczenia przerzutów do mózgu (sterydoterapia, teleradioterapia, radioterapia stereotaktyczna, chirurgia, leczenie systemowe) zależy od liczby przerzutów do mózgu oraz innych czynników prognostycznych. Analiza 3 badań klinicznych, w których leczono 1176 chorych, wykazała, że do najważniejszych czynników prognostycznych u chorych z przerzutami do mózgu należą: stan sprawności ogólnej, wiek oraz obecność czynnej choroby nowotworowej (przerzutów odległych i/lub nieopanowanego ogniska pierwotnego) poza mózgiem [31]. Na podstawie powyższych czynników wydzielono 3 klasy prognostyczne. Najlepsze rokowanie mieli chorzy w stopniu sprawności 70-100%, bez czynnej choroby nowotworowej poza mózgiem, z opanowanym ogniskiem pierwotnym, w wieku < 65 lat (I klasa), zaś najgorsze rokowanie chorzy w stopniu sprawności KPS < 70 (III klasa prognostyczna) [31]. Należy zaznaczyć, że w skład badanej grupy wchodziło chorzy na różne nowotwory, głównie na raka płuca. Chore z rakiem piersi stanowiły 12% wszystkich ocenianych.

Oprócz przynależności do klasy prognostycznej, istotny czynnik rokowniczy stanowi liczba przerzutów w mózgu. Chore z pojedynczym przerzutem do mózgu mają lepsze rokowanie [26, 31-34].

W badaniu własnym, przeprowadzonym w latach 2003-2006 na 222 kolejnych chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu, najważniejszymi czynnikami decydującymi o przeżyciu od rozpoznania przerzutów do mózgu w analizie wielowariantowej Cox'a były: przynależność do klasy prognostycznej (mediana przeżycia chorych zakwalifikowanych do I, II i III klasy prognostycznej

wynosiła odpowiednio 15 vs 11 vs 3 miesięcy, HR=3,3), współistnienie przerzutów w narządach mięsnych (płuco i/lub wątroba, HR=1,4) oraz leczenie systemowe kontynuowane po rozpoznaniu przerzutów do mózgu (HR=0,58) [25].

Leczenie przerzutów do mózgu

Leczenie miejscowe

Podstawowym sposobem leczenia przerzutów do mózgu jest radioterapia całego mózgu (Whole Brain Radiotherapy – WBRT). Napromienianie w dawce 20 Gy w 5 frakcjach jest równoważne z dawką 30 Gy w 10 frakcjach i 40 Gy w 20 frakcjach [3, 5, 32].

Leczenie neurochirurgiczne może być stosowane z założeniem radykalnym, w przypadku 1-2 przerzutów w mózgu, przy braku przerzutów w innych narządach i dobrym stanie sprawności. Paliatywne zabiegi neurochirurgiczne mają na celu jedynie poprawę jakości życia w następstwie obniżenia ciśnienia śródczaszkowego. Rola leczenia chirurgicznego chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu była oceniana w trzech prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu przeprowadzonym przez Patchell i wsp., u chorych leczonych chirurgicznie i napromienianych na cały mózg w dawce 36 Gy w 12 frakcjach po 3 Gy stwierdzono dłuższą medianę przeżycia niż u chorych tylko napromienianych (mediana przeżycia odpowiednio 40 i 15 tygodni) oraz rzadziej obserwowano wznowy miejscowe w mózgu (odpowiednio 20% i 52%) [35]. Podobne wyniki otrzymał Vecht i wsp. [36]. Mediana przeżycia całkowitego, liczona od rozpoznania przerzutów do mózgu, była znacząco dłuższa w grupie leczonej w sposób skojarzony niż u chorych tylko napromienianych w dawce całkowitej 40 Gy po 2 Gy, 2 razy dziennie, w ciągu 2 tygodni (mediana przeżycia odpowiednio 43 vs 26 tygodni) [36]. W trzecim badaniu randomizowanym Mintz i wsp. [37] nie odnotowali różnic w medianie czasu przeżycia po operacji i radioterapii w stosunku do samodzielnej radioterapii, stosowanej w dawce 30 Gy (24 tygodnie vs 27 tygodni), jednak dokładna analiza powyższego badania klinicznego [37] wskazuje, że w ramieniu z leczeniem skojarzonym było więcej chorych z przerzutami poza mózgiem oraz więcej chorych w gorszym stanie ogólnym. Różnica w cechach klinicznych chorych leczonych w każdym z ramion tego badania mogła mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Na podstawie powyższych badań ustalono, że leczenie chirurgiczne z następową radioterapią u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu w dobrym stanie ogólnym ma ustaloną wartość i powinno być rozważane w każdym takim przypadku [32].

Rola neurochirurgii w leczeniu kilku przerzutów do mózgu jest mniej jasna, zwłaszcza, że jej ocena jest oparta wyłącznie na wynikach badań retrospektywnych [38, 39]. Bindal i wsp. [38] wykazali, że chorzy, u których usunięto wszystkie przerzuty do mózgu, mają takie samo przeżycie, jak chorzy po resekcji pojedynczej zmiany. Mediana przeżycia w tym badaniu wynosiła 14 miesięcy. Paek

i wsp. [40] także wykazali korzyść w przeżyciu po resekcji 1-3 przerzutów do mózgu. Autorzy nie zaobserwowali znaczących różnic w przeżyciu po operacji odpowiednio 1, 2 lub 3 przerzutów. Wyników tych nie potwierdził zespół Hazuka [39]. Autorzy wykazali, że mediana przeżycia chorych po resekcji 2 lub więcej przerzutów była bardzo krótka i wynosiła 5 miesięcy. W naszym badaniu również zaobserwowano lepsze rokowanie po leczeniu 1 w porównaniu do 2 przerzutów do mózgu [34]. Obecnie uważa się, że leczeniem z wyboru dwóch i więcej przerzutów do mózgu nadal jest radioterapia całego mózgu, lub radioterapia i stereotaksja, a leczenie chirurgiczne może być przeprowadzone w szczególnie uzasadnionych przypadkach.

Rola radioterapii, jako uzupełnienia, po operacji pojedynczych przerzutów do mózgu nie jest do końca ustalona, ale większość przesłanek przemawia za jej stosowaniem. W badaniu randomizowanym wykazano, że zastosowanie radioterapii po operacji pojedynczego przerzutu do mózgu zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej i wystąpienia nowych przerzutów w mózgu (18% vs 70%) oraz zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn mózgowych (14% vs 44%), jednak bez wpływu na przeżycie całkowite [41]. W badaniach retrospektywnych wykazano, że napromienianie pooperacyjne mózgu zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej z 45-85% do 20% oraz wydłuża medianę przeżycia z 11,5 do 21 miesięcy [42, 43]. U chorych w dobrym stanie ogólnym, bez aktywnej choroby poza mózgiem, radioterapia po operacji neurochirurgicznej powinna być stosowana w niskich dawkach frakcyjnych, po 2 Gy, do dawki łącznej 40 Gy.

Radioterapia stereotaktyczna może być zastosowana w leczeniu pojedynczych przerzutów, których lokalizacja wyklucza zabieg neurochirurgiczny. Jest także bardziej niż chirurgia użyteczna w leczeniu kilku zmian w mózgu. Do radioterapii stereotaktycznej kwalifikują się chore z przerzutami nieprzekraczającymi średnicy 3-3,5 cm, zlokalizowanymi w trudno dostępnych partiach mózgu. Wartość radioterapii stereotaktycznej (radiochirurgii) w leczeniu pojedynczych (1-3) przerzutów do mózgu została potwierdzona w wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym RTOG [44]. U 333 pacjentów z 1-3 przerzutami do mózgu napromieniono cały mózg (WBRT), a u połowy podwyższono dawkę na guzy metodą stereotaksji. Największą korzyść w przeżyciu odnieśli chorzy w I klasie prognostycznej, z pojedynczą zmianą w mózgu, po leczeniu WBRT i metodą stereotaktyczną. Autorzy sugerują, że chore z pojedynczą, nieresekcyjną zmianą w mózgu, powinny być leczone w sposób skojarzony. Leczenie takie można rozważać także u chorych z 2-3 przerzutami, choć korzyść w przeżyciu jest mniejsza.

Wyniki własne [33], dotyczące leczenia miejscowego chorych z 1 lub 2 przerzutami do mózgu, wskazują, że największą korzyść z leczenia neurochirurgicznego i napromieniania odnoszą chore w dobrym stanie ogólnym, bez czynnego procesu nowotworowego (I klasa prognostyczna RPA RTOG), z pojedynczą zmianą przerzutową w mózgu. Mediana przeżycia tych chorych wynosiła 28 (2-77) miesięcy. Wyniki stanowią potwierdzenie, że

u takich chorych należy zawsze rozważać leczenie skojarzone (operację lub stereotaksję z następowym napromienianiem całego mózgu), gdyż samodzielna radioterapia nie stanowi w tej podgrupie alternatywy z punktu widzenia czasu przeżycia. U chorych w III klasie prognostycznej RPA RTOG (stopień sprawności KPS < 70), w której mediana przeżycia po leczeniu chirurgicznym i napromienianiu mózgu wynosiła 3 miesiące, zabiegi neurochirurgiczne należy stosować tylko w przypadku wystąpienia objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, zagrażającego życiu. W takich przypadkach zabieg ma na celu jedynie poprawę jakości życia bez wpływu na przeżycie [34]. W tej grupie chorych radioterapia, zaplanowana w krótkim czasie, wydaje się być najbardziej racjonalną metodą postępowania, gdyż jest mniej obciążająca. Leczenie przerzutów do mózgu u chorych w II grupie prognostycznej musi być bardziej zindywidualizowane z uwagi na niejednorodność grupy i różnorodność czynników decydujących o przeżyciu. W naszym badaniu mediana przeżycia chorych w tej grupie wynosiła 14 miesięcy [34]. W przypadku nieopanowanego procesu chorobowego w narządach mięszkowych decyzja o ewentualnym zabiegu operacyjnym z napromienianiem powinna być rozważana z dużą ostrożnością. Najczęściej, leczeniem z wyboru w takich przypadkach jest wyłącznie napromienianie całego mózgu.

Leczenie systemowe

Dotychczasowe leczenie przerzutów do mózgu koncentrowało się wyłącznie na miejscowym opanowaniu ognisk raka. Dane z piśmiennictwa wskazują jednak, że chore z przerzutami do mózgu, którym towarzyszą przerzuty do narządów mięszkowych, umierają w około 50% z przyczyn mózgowych, zaś w pozostałych 50% z powodu progresji w innych narządach [16]. Zatem, u chorych, u których współistnieją przerzuty w innych narządach, lepsza kontrola miejscowa w mózgu może dać korzyść w przeżyciu [45, 46] tylko wtedy, gdy istnieje jednoczasowa regresja choroby w narządach mięszkowych [46]. Oznacza to, że dla wydłużenia przeżycia chorych z uogólnionym rakiem piersi konieczne jest intensywne leczenie miejscowe (mózg) jak i systemowe, skierowane na inne narządy.

W warunkach prawidłowych przekraczanie cytotatyków przez barierę krew-mózg jest ograniczone i zależy od rozpuszczalności leków w tłuszczach, stopnia wiązania z białkami osocza, ciężaru cząsteczek ponad 400 Da oraz ekspresji p-glikoproteiny [47]. W miarę wzrostu przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym tworzą się nowe, patologiczne naczynia krwionośne, których przepuszczalność jest znacznie większa. Dodatkowo, po radioterapii mózgu lub/i rdzenia kręgowego bariera krew-mózg ulega uszkodzeniu, dlatego w zaawansowanej chorobie nowotworowej, zwłaszcza po uprzedniej radioterapii na mózg, przepuszczalność cytotatyków zwiększa się.

Dotychczas brak prospektywnych badań klinicznych dotyczących skuteczności cytotatyków, leczenia hormonalnego czy terapii skierowanej na cel molekularny, na przerzuty w mózgu.

W badaniach retrospektywnych przeanalizowano odpowiedź przerzutów w mózgu na różne schematy leczenia. Po zastosowaniu programu CMF lub FEC, obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskano u 50-59% chorych, a mediana czasu jej trwania wynosiła 7 miesięcy [48, 49]. Cisplatylna i etopozyd należą do cytostatyków, które osiągają stężenie terapeutyczne w mózgu. Odsetek odpowiedzi po tych lekach wynosił 38-55%, a mediana czasu jej trwania 8-13 miesięcy [50, 51]. Metotreksat stosowany w dawkach $> 3,5 \text{ g/m}^2$ powodował 22% częściowych odpowiedzi i 35% stabilizacji w mózgu, ale towarzyszył mu wysoki odsetek powikłań hematologicznych i wątrobowych [52]. Obserwowano również długotrwałą, częściową odpowiedź po leczeniu kapecytabiną podawaną po uprzednim leczeniu schematami zawierającymi 5-fluorouracyl [53]. Antracykliny, taksany i alkaloidy *vinca* nie przekraczają zdrowej bariery krew-mózg. Z tego powodu, po leczeniu uzupełniającym antracyklinami i taksanami obserwuje się wysoki odsetek przerzutów do mózgu. Jednocześnie, kontynuacja leczenia powyższymi cytostatykami po stwierdzeniu przerzutów do mózgu, w warunkach uszkodzonej bariery krew-mózg, skutkowałą stabilizacją choroby w ośrodkowym układzie nerwowym [17, 54, 55]. Nie udowodniono korzyści ze stosowania temozolomidu u chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu, gdyż, niezależnie od stopnia przepuszczalności przez barierę krew-mózg, lek ten nie działa na komórkę raka piersi [47].

Pośród leków hormonalnych, tamoksyfen i letrozol przekraczają barierę krew-mózg i wydają się być skuteczne w chorobie przerzutowej do mózgu [56-59].

Dotychczasowe doświadczenia Kliniki Nowotworów Piersi Centrum Onkologii w Warszawie również potwierdzają skuteczność stosowania cytostatyków i hormonoterapii w leczeniu przerzutów do mózgu. Analiza przeprowadzona na 222 chorych wykazała, że mediana przeżycia pacjentek z przerzutami do mózgu leczonych systemowo po zakończeniu radioterapii wynosiła 9 miesięcy, a nie leczonych systemowo – 3 miesiące [25].

Terapia celowana

Trastuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym. Lek ten jest wskazany u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Badania podstawowe wskazują, że trastuzumab nie osiąga stężenia terapeutycznego w płynie mózgowo-rdzeniowym, jednak, już w małych dawkach wydaje się działać synergistycznie z promieniowaniem i chemioterapią [60, 61]. Co ważniejsze, trastuzumab podawany łącznie z chemioterapią, ma znaczący wpływ na kontrolę w narządach mięszzowych i wydłużenie całkowitego przeżycia w podgrupie chorych z rakiem piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 [23, 24, 26, 27, 45, 62-64]. Biorąc pod uwagę fakt, że połowa chorych z przerzutami do mózgu umiera z przyczyn mózgowych, zaś druga część, z progresji w innych narządach, zastosowanie tego leku w raku piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2, po stwierdzeniu przerzutów do mózgu, wydaje się być uzasadnione.

Problem kontynuacji leczenia trastuzumabem po progresji w mózgu jest obecnie szeroko dyskutowany, dlatego wyniki najnowszych badań, obecnie tylko retrospektywnych, wymagają szczególnej uwagi.

Kirsch i wsp. [23] wykazali, że mediana przeżycia chorych z przerzutami do mózgu była najdłuższa u chorych na raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2 {HER2(+)}, leczonych trastuzumabem (22,4 miesięcy), a krótsza u chorych HER2(+) nie leczonych trastuzumabem (9,4 miesiąca). U chorych z prawidłową zawartością receptora HER2 w komórkach raka {HER2(-)} mediana przeżycia wynosiła 9,4 miesięcy. W powyższym badaniu przeżycie zależało od kontroli choroby w narządach mięszzowych, którą uzyskano pod wpływem leczenia zawierającego trastuzumab. Z tego powodu autor zaleca kontynuację terapii celowanej po rozpoznaniu przerzutów do mózgu [23]. Church i wsp. [24] udowodnili, że chore z przerzutami raka piersi do mózgu z nadekspresją receptora HER2 miały dłuższe przeżycie, niż pacjentki z rakiem HER2(-) (mediana odpowiednio 6,2 vs 3,8 miesięcy). Ponadto, chore z nadekspresją receptora HER2 przyjmujące trastuzumab miały dłuższy czas przeżycia, niż chore HER2+ nie leczone trastuzumabem (mediana przeżycia odpowiednio 11,9 i 3 miesiące). Dawood i wsp. [26] wykazali w grupie 598 chorych, że pacjentki z rakiem piersi HER2(-) i HER2(+) nie leczone trastuzumabem miały krótszy czas do ujawnienia przerzutów do mózgu niż chore z rakiem piersi HER2(+), które otrzywały trastuzumab w I rzucie po rozsiewie. Ponadto, chore leczone trastuzumabem przed rozpoznaniem i po rozpoznaniu przerzutów do mózgu żyły dłużej niż chore z rakiem HER2(-) i HER2(+) nie leczone trastuzumabem (mediana przeżycia odpowiednio 11,6 vs 6,3 vs 6,1 miesięcy) [26]. W badaniu Gori i wsp. [27], przeżycie w grupie chorych z rakiem piersi HER2(+) było dłuższe niż chorych z HER2(-) (22,4 miesięcy vs 9,4 miesięcy). Ta korzyść wynikała z lepszej kontroli choroby w narządach mięszzowych. Co więcej, mediana przeżycia chorych leczonych trastuzumabem po stwierdzeniu przerzutów do mózgu wynosiła 30 miesięcy, a leczonych tylko cytostatykami – 9,6 miesięcy. Mediana przeżycia liczona od przerzutów do mózgu była dłuższa u pacjentek z opanowaną chorobą w narządach mięszzowych i wynosiła 29,8 miesięcy w stosunku do chorych, u których stwierdzano progresję w tych narządach (6,7 miesięcy), co wskazuje na konieczność intensywnego leczenia przerzutów we wszystkich lokalizacjach narządowych [27]. Park i wsp. [45] wykazali na grupie 78 chorych, że chore z przerzutami do mózgu leczone trastuzumabem po ich wykryciu, miały dłuższe przeżycie całkowite (mediana 13,6 miesiąca), niż leczone trastuzumabem przed ujawnieniem przerzutów do mózgu (mediana 4 miesiące) i chore, które wcale nie były leczone przeciwciałami (5,5 miesięcy). Ponadto, u chorych, które otrzywały wcześniej trastuzumab, przerzuty do mózgu wystąpiły później (mediana 19 miesięcy vs 8 miesięcy w grupie bez trastuzumabu). W powyższym badaniu, korzyść w przeżyciu od rozpoznania przerzutów do mózgu zależała od wieku (< 50 lat), czasu wolnego od

nawrotu, czasu odpowiedzi miejscowej w mózgu i leczenia trastuzumabem [45]. Barch i wsp. [62] potwierdzili, że pacjentki po uprzedniej WBRT, leczone trastuzumabem żyły dłużej (21 miesięcy), niż chore leczone cytostatykami bez trastuzumabu (9 miesięcy) i pacjentki bez leczenia systemowego (3 miesiące). Czas do progresji miejscowej w mózgu wynosił odpowiednio 9, 6 i 2 miesiące. W powyższym badaniu całkowite przeżycie było zależne od stanu sprawności i leczenia trastuzumabem, a czas do progresji – od stanu sprawności i intensywności leczenia miejscowego [62]. Metro i wsp. [63] porównali przeżycie chorych HER2(+) leczonych cytostatykami lub cytostatykami z trastuzumabem po stwierdzeniu przerzutów do mózgu. Po czasie obserwacji 17 miesięcy mediana przeżycia od rozpoznania przerzutów do mózgu u chorych leczonych trastuzumabem po progresji nie została osiągnięta (ponad 50%), a wśród chorych leczonych tylko cytostatykami wynosiła 11 miesięcy [63]. Lower i wsp. wykazali, że przeżycie chorych od rozpoznania przerzutów do mózgu było znacząco dłuższe w grupie leczonej trastuzumabem (1400 dni) w stosunku do grupy kontrolnej (639 dni) [64]. W naszym badaniu mediana przeżycia chorych z rakiem HER2(+), z przerzutami do mózgu, leczonych po WBRT cytostatykami z trastuzumabem, tylko cytostatykami i nie leczonych, wynosiła odpowiednio 11, 8 i 3 miesiące [25]. W Tabeli I przedstawiono medianę przeżycia chorych po napromienianiu mózgu w zależności od sposobu leczenia systemowego.

Powyższe badania wskazują, że u chorych z rakiem piersi HER2(+), trastuzumab wydłuża czas od rozsiewu choroby do wystąpienia przerzutów do mózgu oraz przeżycie z przerzutami do mózgu.

Nowe leki

Trwają badania nad oceną skuteczności lapatinibu w przerzutach do mózgu. W warunkach prawidłowych lek ten nie osiąga stężenia terapeutycznego w płynie mózgowo-rdzeniowym, gdyż jest zależny od transportu zwrotnego pod wpływem p-glikoproteiny, a ponadto, cię-

żar jego cząsteczki przekracza 200 Da [47]. W badaniu klinicznym randomizowanym II fazy, przeprowadzonym na 39 chorych z rakiem piersi HER2(+) z przerzutami do mózgu, po uprzednim intensywnym leczeniu cytostatykami, trastuzumabem i radioterapią, uzyskano 2,6% częściowych odpowiedzi i 18% stabilizacji w mózgu i narządach mięszkowych na czas 16 tygodni, nie wykazując w ten sposób wysokiej aktywności leku [65]. Ponadto, wyniki badań z lapatinibem w rozsiewie nie potwierdziły jego wpływu na wydłużenie życia, ale lapatinib stosowany łącznie z kapecytabiną zmniejszał ryzyko wystąpienia przerzutów do mózgu w porównaniu z leczeniem samą kapecytabiną (odpowiednio 2% i 6%) [66].

W leczeniu przerzutów do mózgu rozważa się także zastosowanie inhibitorów angiogenezy, wychodząc z założenia, że w miejscu tworzenia przerzutów do mózgu stwierdza się wysokie stężenie VEGF. Zablockowanie receptora dla tego białka mogłoby mieć znaczenie dla zahamowania progresji w mózgu [47]. Na razie brak jednoznacznych wyników badań dotyczących tej grupy leków.

Wnioski

1. Chore na raka piersi z przerzutami do mózgu stanowią niejednorodną grupę rokowniczą, zależną od różnic w biologii nowotworu, stanu sprawności chorych i stopnia zaawansowania choroby poza ośrodkowym układem nerwowym.
2. O przeżyciu decyduje zarówno kontrola miejsca w mózgu, jak i kontrola w innych lokalizacjach narządowych.
3. Jakkolwiek napromienianie całego mózgu (WBRT) pozostaje nadal standardem postępowania, to skojarzenie kilku metod postępowania przynosi znacznie lepsze wyniki leczenia.
4. Przynależność do klasy prognostycznej RPA RTOG determinuje wybór optymalnej metody leczenia miejscowego (radioterapia całego mózgu WBRT,

Tab. I. Mediana przeżycia chorych od rozpoznania przerzutów do mózgu (miesiące)

Autor	HER2(+) leczone trastuzumabem	HER2(+) leczone cytostatykami bez trastuzumabu	HER2(+) nieleczone systemowo	HER2(-)
Church 2008 [24]	11,9	3	-	3,8
Dawood 2008 [26]	11,6	6	-	6,3
Kirch 2005 [23]	22,4	9,4	-	9,4
Gori 2007 [27]	30	9,6	-	9,4
Metro 2007 [63]	>17*	11	-	-
Park 2008 [45]	13,6	5,5	-	-
Barch 2007 [62]	21	9	3	-
Lower 2003 [64]	47	21	-	-
Niwińska [25]	11	8	3	3

*Nie osiągnięto mediany po czasie obserwacji 17 miesięcy

zabieg neurochirurgiczny, radioterapia stereotaktyczna, leczenie objawowe).

- Wystąpienie przerzutów do mózgu nie może być wskazówką do zaprzestania leczenia systemowego. Kontynuacja tego leczenia (hormonoterapia, chemioterapia, terapia celowana) po terapii miejscowej przerzutów do mózgu ma znaczący wpływ na wydłużenie życia chorych. Jest to uwarunkowane kontrolą pozamózgowych ognisk raka oraz stabilizacją zmian w mózgu.

Dr n. med. Anna Niwińska

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: alphaonetau@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

- Borgelt B, Gelber R, Kramer S i wsp. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
- Coia LR, Aaronson N, Linggood R i wsp. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 223-7.
- Sneed PK, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy for cerebral metastases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 505-15.
- Lorh F, Pirzkall A, Hof H i wsp. Adjuvant treatment of brain metastases. *Semin Surg Oncol* 2001; 20: 50-6.
- Wen P, Shafman T. Brain metastases. W: Harris JR (red). *Diseases of the breast*. Wyd 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000, 841-51.
- Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 481-90.
- 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.
- Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3608-17.
- Shmueli E, Wigler N, Inbar M. Central nervous system progression among patients with metastatic breast cancer responding to trastuzumab treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40: 379-82.
- Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA i wsp. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer* 2004; 101: 1760-6.
- DiStefano A, Yap HY, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979; 44: 1913-8.
- Tsukada Y, Fouad, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983; 52: 2349-54.
- Lee Y. Breast carcinoma: pattern of metastatic spread at autopsy. *J Surg Oncol* 1983; 23: 175-80.
- Herero A, Grandez R, Puertolas T i wsp. High incidence of brain metastases at the time of death in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. Materiały Zjazdowe ASCO 2004, Abstract 765, *Breast Cancer* 67.
- Lai R, Dang CT, Malkin MG i wsp. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 810-6.
- Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ i wsp. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 2972-77.
- Crivellari D, Pagani O, Veronesi A i wsp. High incidence of central nervous system involvement in patients with metastatic or locally advanced breast cancer treated with epirubicin and docetaxel. *Ann Oncol* 2001; 12: 353-6.
- Lai RK, Dang C, Thaler H i wsp. The incidence of brain metastases in HER2/neu+ stage IV breast cancer patients (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 666 a.
- Wardley AM, Danson S, Clayton AJ i wsp. High incidence of brain metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer at a large cancer center (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 241.
- Eitzen R, Zach L, Kaufman B i wsp. High incidence of brain metastases (BM) in patients on trastuzumab (H) for advanced breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 31b.
- Niwińska A, Tacikowska M, Pieńkowski T. Occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients: Frequency and response to radiotherapy. *Acta Oncol* 2007; 46: 1027-9.
- Niwińska A, Tacikowska M, Lemanska I i wsp. Effect of early detection of occult brain metastases in HER2-positive breast cancer patients on survival. *J Clin Oncol*, Suppl 25, abstr 1015, p 35s. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Kirsch DG, Ledezma CJ, Matchews CS i wsp. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2114-6.
- Church DN, Modgil R, Guglani S i wsp. Extended survival in women with brain metastases from HER2 overexpressing breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 250-4.
- Niwińska A, Murawska M. Brain metastases in breast cancer patients: Differences in survival depending on biological subtype and RPA RTOG prognostic class. *J Clin Oncol* 2008; 26, Suppl: Abstract 1057, 55s. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Dawood S, Broglio K, Esteta FJ i wsp. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008; doi:10.1093/annonc/mdn036.
- Gori S, Rimondini S, De Angeles V i wsp. Central nervous system metastases in HER-2-positive metastatic breast cancer patients with trastuzumab: incidence, survival and risk factors. *Oncologist* 2007; 12: 766-73.
- Heitz F, Harter P, Traut H i wsp. Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple-negative tumors. *J Clin Oncol* 2008; 26, Suppl., Abstract 1010, 43s. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings.
- Slimane K, Delaloue S, Andre F i wsp. Risk factors for brain metastases in patients with a metastatic relapse of breast cancer. Materiały zjazdowe ASCO 2004; Abstract 837, *Breast Cancer* 85.
- Duchnowska R, Jassem J, Thorat MA i wsp. Gene expression analysis for prediction of early brain metastasis (BM) in HER2-positive (HER2+) breast cancer patients (pts). *J Clin Oncol* 2008; 26, Suppl: Abstract 1019, 45s. 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings.
- 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.
- Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 533-540.
- Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 417-25.
- Niwińska A, Rudnicka H, Krajewski R i wsp. Surgery and radiotherapy of brain metastases in breast cancer patients – an analysis of survival and prognostic factors. *Nowotwory J Oncol* 2007; 57: 50e-54e – www.nowotwory.edu.pl/files/pdf/50e_Niwińska.pdf.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW i wsp. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche EM, Noordijk GW i wsp. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 83: 583-90.
- Mintz AP, Kestle J, Rathbone MP i wsp. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single brain metastasis. *Cancer* 1996; 78: 1470-77.
- Bindal RK, Sawaya R, Leavens Me i wsp. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-216.
- Hazuka MB, Burleson W, Stroud DN i wsp. Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11: 369-73.
- Paek SH, Audu PB, Sperling MR i wsp. Reevaluation of surgery in 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: 1021-34.
- Sause WT, Crowley JJ, Morantz R i wsp. Solitary brain metastasis: results of an RTOG/SWOG protocol evaluation surgery + RT versus Rt alone. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 427-32.

42. Smalley SR, Schray MF, Laws ER i wsp. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1611-6.
43. DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT i wsp. The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery* 1989; 24: 798-805.
44. 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; 22: 363: 1665-72.
45. Park IH, Ro J, Lee KS i wsp. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008; doi:10.1093/annonc/mdn539.
46. Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H i wsp. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711-7.
47. Tosoni A, Franceschi E, Brandes AA. Chemotherapy in breast cancer patients with brain metastases: Have new chemotherapeutic agents changed the clinical outcome? *Crit Rev Oncol Hematol* 2008, doi:10.1016/j.critrevonc.2008.04.004
48. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 832-9.
49. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM i wsp. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69: 972-80.
50. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G i wsp. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990; 8: 327-34.
51. Franciosi V, Cocconi G, Michara M i wsp. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, non small cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. *Cancer* 1999; 85: 1599-605.
52. Lassman AB, Abrey LE, Shsh GD i wsp. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. *J Neurooncol* 2006; 78: 255-60.
53. Wang ML, Yung WK, Royce ME i wsp. Capecitabine for 5-fluorouracilresistant brain metastases from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 421-4.
54. Wilson WH, Berg SL, Bryant G i wsp. Paclitaxel and doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: a phase I/II trial of 96-hour infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1621-9.
55. Schwonsen M, Kurbacher CM, Mallmann P. Liposomal doxorubicin and weekly paclitaxel in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 681-5.
56. Lien EA, Wester K, Loonning PE i wsp. Distribution of tamoxifen and metabolites into brain tissue and brain metastases in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 63: 641-5.
57. Nieder C, Walter K, Nestle U i wsp. Ten years disease-free survival after solitary brain metastasis from breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 570-2.
58. Pors H, von Eyben FE, Sorensen OS i wsp. Long term remission of multiple brain metastases with tamoxifen. *J Neurooncol* 1991; 10: 173-7.
59. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML i wsp. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer – a case report. *Breast* 2006; 15: 440-42.
60. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C i wsp. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 749.
61. Liang K, Lu Y, Jin W i wsp. Sensitisation of breast cancer cells to radiation by trastuzumab. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 1113-20.
62. Bartsh R, Rottenfusser A, Wenzel C i wsp. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from HER2 positive breast cancer. *J Neurooncol* 2007; 85: 311-7.
63. Metro G, Sperduti I, Russillo M i wsp. Clinical utility of continuing trastuzumab beyond brain progression in HER-2-positive metastatic breast cancer. *The Oncologist* 2007; 12: 1467-1471.
64. Lower EE, Drosick DR, Blau R i wsp. Increased rate of brain metastasis with trastuzumab therapy not associated with trastuzumab therapy. *Clin Breast Cancer* 2003; 4: 114-9.
65. Lin NU, Carey LA, Liu MC i wsp. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1993-9.
66. Geyer CE, Forster J, Lindquist D i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 2733-43.

Otrzymano: 6 maja 2009 r.

Przyjęto do druku: 10 maja 2009 r.