



**Szolid tumorok agyi áttéteinek  
kemo- és radio-kemoterápiája  
2007-ben**

**Landherr László**

- **Agyi áttétek a szolid tumorok 10-30%-ában fordulnak elő.**
- **A probléma nagy és egyre fontosabb!**
- **80%-ban a primer tumor felismerését követően derülnek ki.**
- **A primer tumor felismerése előtt diagnosztizált agyi áttétek aránya az utóbbi években növekszik.**
- **Kezelés nélkül a medián túlélés 1 hónap.**
- **RTOG vizsgálat: a WBRT az átlag túlélést 4-6 hónapra emeli és javítja a neurológiai deficitet**
- **Nincs különbség a 30 Gy/10 frakció, vagy 54,4 Gy akcelerált hyperfrakcionált (2 x 1,6 Gy naponta) sugárkezelés hatásossága között**

- **Az egyedüli szisztémás kemoterápia szerepe limitált és ellentmondásos.**
- **Az utóbbi években számos fázis II vizsgálat ellenben bizonyította, hogy a CT 50-80%-ban hatásos az újonnan diagnosztizált emlő és tüdőrák agyi áttéteinél**
- **Néhány fázis III. vizsgálat összehasonlította a CT-t a CT+ WBRT-vel, de hiányoznak a CT vs. WBRT vizsgálatok. (CT+WBRT esetén az átlag túlélés 8 hó)**
- **2006: TMZ + pegylalt doxorubicin hatásos**

**Concomitant treatment of brain metastasis with Whole Brain Radiotherapy (WBRT) and Temozolomide (TMZ) is active and improves Quality of Life**

*R. Addeo, M. Caraglia, V. Faiola et al.  
BMC Cancer 2007.*

1

- 
- **59 irreszekábilis (KPS  $\geq$  50%, várható élettartam  $\geq$  3hó) beteget választottak be.**
  - **Primer tumor:**
    - **Emlő: 21**
    - **Tüdő: 22**
    - **Egyéb: 16**
  - **Extracranialis metastasis: 33 betegnél**
  - **Előzetes kemoterápia: 34 esetben**

Concomitant treatment of brain metastasis with Whole Brain Radiotherapy (WBRT) and Temozolomide (TMZ) is active and improves Quality of Life

*R. Addeo, M. Caraglia, V. Faiola et al.  
BMC Cancer 2007*

2

- 
- **Kezelés: 30Gy WBRT + 75 mg/m<sup>2</sup> TMZ 10 napig, majd 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ 5 napos ciklusokban, maximum 6x**
  - **5 CR, 21 PR, 18 SD.**
  - **ORR: 45%, TTP: 9 hó, OS: 13 hónap**
  - **QOL szignifikánsan javult**
  - **Toxicitás: G3 neutropenia: 15%,  
anaemia: 13%**

A Phase I/II study of lomustine and temozolomide in patients with cerebral metastases from malignant melanoma

*JMG.Larkin, SA. Hughes, DA.Beirne et al.*

*British Journal of Cancer, 2007*

---

- **Dacarbazin és fotemustin: 5-25% RR**
- **TMZ képes visszafordítani a daganatsejtek lomustin rezisztenciáját**
- **26 beteget választottak be a vizsgálatba**
- **MTD: 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ 1-5 napig, 28 naponként**
- **Lomustin 60 mg/m<sup>2</sup> az 5. napon, 56 naponként**
- **RR: 0 %, átlagos túlélés: 2 hónap.**

# Temozolomide in Advanced Malignant Melanoma with Small Brain Metastases

*W.Boogerd, GC de Gast, O.Dalesio.  
Cancer. 2007 jan 15*

---

- **3 prospektív TMZ-vizsgálat beteganyagát gyűjtötték össze és értékelték újra**
- **Beválasztási kritériumok: met < 2 cm, nincs extenzív ödéma, nem érintett az agytörzs**
- **179 betegből 52 volt értékelhető**
- **Ha extracraniális metastasis is volt:  
CR: 1, PR: 5, SD: 7 esetben**
- **Csak intracerebrális met esetén:  
CR: 3, PR: 2, SD: 6 esetben**
- **TTP: 2-15 hónap, OSR: 5,6 hó**
- **Az immunterápiának nem volt befolyása**

# Enhanced Chemotherapy Delivery by Intraarterial Infusion and Blood-Brain Barrier Disruption in the Treatment of Cerebral Metastasis

*D. Fortin, C. Gendron, et al.*

*Cancer, 2007. febr.*

---

- 1999-2005 között 38 beteget kezeltek ia. vagy BBBD-vel
- BBBD-kezelés: transfemorális behatolásból valamelyik carotisba vagy az a.vertebralisba adták az infúziót, előzetes forszírozott **mannitol** adását követően
- Maximum egy ágat kezeltek egyszerre
- A kezelés: carboplatin (methotrexat), etoposide, cyclophosphamid 4 hetente, maximum 12 ciklusban
- **Átlagos túlélés: 13,5 hónap**, 23 betegnél (60%) volt progresszió a kezelés alatt
- A kiértékelésnél nem tettek különbséget a kétféle kezelés között



A phase I/II trial of topotecan ad radiation therapy for brain metastases in patients with solid tumors

*JP. Hedde, T. Neuhaus, H. Schüller et al.  
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2007*

---

- **Topotecan:** topoisomerase I bénító, átjut a vér-agy gáton, BC agyi áttéteinél 38%-ban hatásos
- 75 beteget kezeltek 40 Gy WBRT-vel (2 Gy/nap)
- 0.2-0.5 mg/m<sup>2</sup>/nap 5 napos ciklusokban 4 héten keresztül, 2 órán belül az irradiációhoz képest
- **ORR: 72%**, átlagos túlélés 17 hó, (**30 hó a responderek között!**)
- **Grade 3/4 toxicitás 19-21%**
- **Optimális dózis: 0.4 mg/m<sup>2</sup>/nap**

**Randomized phase II trial of high-dose melatonin and radiation therapy  
for RPA class 2 patients with brain metastases (RTOG 0119)**

*L. Berk, B. Berkey, T. Rich, et al.*

*Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2007*

---

- **RPA: recursive partitioning analysis ( Zubrod performance status, kor, extracranialis terjedés, nem kontrollált primer tumor jelenléte )**
- **A melatonin in vitro és in vivo csökkenti a tumorigenesisit**
- **Kezelés: 20 mg reggel vagy este 8-9 órakor + 30 Gy WBRT**
- **130 beteg 36 intézetből**
- **A túlélés rövidebb volt, mint a hisztorikus RTOG kontroll ( 3,4 és 2,8 hó vs 4,1 hó)**

# Management of newly diagnosed single brain metastasis using resection and permanent iodine-125 seeds without initial whole-brain radiotherapy: a two-institution experience

*E. Dagnev, J. Kanski, M.W. McDermott et al.*

*Neurosurg Focus 22, 2007*

---

- **Retrospektív review 2 intézetből (1997-2003)**
- **26 beteg, R0 reszekció után**
- **Tartós jód-125 brachyterápia**
- **12 hónap elteltével a local-control 96%!**
- **9 betegnél távoli met, 2 betegnél radionecrosis (3 cm-es tumor és a dózis > 40 mCi)**
- **Átlag túlélés 17.8 hó**
- **24 betegnek nem volt szüksége a WBRT-re**

**EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy**

*N.U. Lin, V. Dieras, D. Paul, et al.*

*ASCO 2007*

---

- **HER2+ emlőrákoknál 28-43% a CNS metastasis**
- **238 beteget vontak be, előzetes Herceptin kezelés és RT utáni progresszió esetén**
- **750 mg lapatinib po. 2x naponta**
- **Elsődleges végpont: CNS response (50%-os volumen redukció)**
- **8 betegnél (7.7%) volt válasz**  
**17 betegnél (16.3%) 20 %-os volumencsökkenés**
- **TTP: a reagálók között: 12-24 hét**

**A phase II trial of temozolomide and vinorelbine for patients with recurrent brain metastases**

*F.M. Iwamoto, A.M. Omuro, J.J. Raizer et al.*

*ASCO 2007*

---

- **Temozolomide 150 mg/m<sup>2</sup> 1-7 és 15-21. napokon + 25 mg/m<sup>2</sup> vinorelbine az 1 és 8. napon**
- **36 beteget vontak be**
- **Primer tumor lokalizációja: tüdő, emlő, colon, hólyag, endometrium, fej-nyak, vese**
- **A betegek 81%-a WBRT-t, 97%-a CT-t kapott előzőleg**
- **CR: 1 beteg, PR: 1 beteg, SD: 4 beteg**
- **PFS és OS: 8,3 hét és 5 hónap**

**A phase II study of radiosurgery and temozolomide for patients with one to four brain metastases**

*J.B. Fiveash, S.M. Sawrie, B.L. Guthrie et al  
ASCO 2007*

---

- **Vajon csökkenti-e a TMZ a metachron áttétek megjelenését WBRT nélkül, radiosurgery után?**
- **TMZ adását 14 napon belül elkezdték 150-200 mg/m<sup>2</sup>, 1-5. nap, 28 napos ciklusokban, maximum 12x**
- **22 kiértékelhető beteg (8 NSCLC, 7 melanoma)**
- **Átlag túlélés: 31 hét,  
a distant brain failure rizikó egy évnél 37%**
- **DBF: non-melanoma: 1/15  
melanoma: 5/7**

A retrospective review of breast cancer patients with central nervous system metastasis treated with capecitabine

*M. Kurt, S. Aksoy et al.*

*ASCO 2007*

---

- 2001-2005 között **capecitabin** monoterápiával kezelt 20 beteg
- Minden esetben előzőleg WBRT is történt
- Adagolás: 2500 mg/m<sup>2</sup> 14 napon keresztül, majd 7 nap szünet
- Összesen 159 ciklus kezelést végeztek
- CR: 2, PR: 7, SD: 6 beteg, **ORR: 45%**
- **TTP: 7,3 hó**
- **Grade 3 hand-foot syndroma 5 betegnél**

# The Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) expanded access trial: Subset analysis of patients with brain metastases

C.A.Henderson, R.M.Bukowski, W.M.Stadler et al.

ASCO 2007

---

- **RCC esetén 5-10% az agyi áttétek gyakorisága**
- **Open label, nem randomizált vizsgálat**
- **Előzetesen valamilyen lokális kezelés (sebészileg teljesen eltávolított áttét esetén is bevonták a beteget)**
- **2488 sorafenib terápiában részesülő beteg közül 65-nél történt előzetesen kezelés agyi áttét miatt**
- **47 értékelhető beteg között 2 PR, 33 SD, 12 PD**
- **Grade 3 toxicitás (roham, fogyás, hand-foot syndrome, diarrhea, hányás, dehidráció) 3.1%**



# Safety of VEGF-targeted tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and central nervous system metastases

*J.S.Unnithan, T.Choueiri, J.Garcia et al.*

*ASCO 2007*

---

- 23 mRCC beteg, CNS áttéttel és előzetes kezelés után (SRS, WBRT, IMRT, reszekció)
- Multitargeted tyrosine kinase inhibitors (VEGF gátlók): **sorafenib és sunitinib**
- Nem fordult elő intratumorális vérzés vagy más CNS hemorrhagiás komplikáció
- Progresszióig eltelt átlag idő: **6.5 hó** (0.9-20.3 hó)
- Kezeletlen CNS metastasisok esetén még nincs tapasztalat

Identification of occult brain metastases amenable to stereotactic radiosurgery by motexafin gadolinium based treatment planning MRI: results of a phase II trial of MGd and WBRT with stereotactic radiosurgery

*M.P.Mehta, A.Dagnault, P.Chabot et al*

*ASCO 2007*

---

- **Motexafin gadolinium:** új, szelektív, antitumorális ágens, mely láthatóvá teszi az MR számára az egyébként nem vizualizálható tumort is.
- Vajon a MGd használata az SRS tervezésnél javítja-e az eredményeket?
- 1- 4 góc, <4 cm: WBRT (37,5 Gy) és MGd 5 mg/kg/nap a 2-3 héten, majd az MR tervezés és az SRS (15-21Gy) előtt is.
- 45 beteg (76% tüdő-, 11% emlőrák, 7% melanoma, 6% egyéb)
- 9 betegnél legalább egy occult gócot mutatott ki az MGd-vel végzett MR vizsgálat
- Átlag túlélés: 10 hó, TTP: 15 hó, több mint a hisztorikus kontroll.

