

Rak piersi jest drugim po raku płuca nowotworem najczęściej dającym przerzuty do mózgu. Obecność zmian przerzutowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego zawsze przesądza o złym rokowaniu. Średni okres przeżycia chorych nieleczonych wynosi zaledwie 1 mies. Jak dotąd nie został ustalony najbardziej optymalny sposób leczenia zmian przerzutowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, a jednocześnie, dzięki stosowaniu nowych leków, wydłuża się okres przeżycia chorych z rozsianym rakiem piersi, co wiąże się z tym, że u coraz większej liczby pacjentek będą rozpoznawane przerzuty do mózgu. Badania wskazują, że czas przeżycia pacjentek leczonych operacyjnie, a następnie poddanych radioterapii jest dłuższy, niż w przypadku chorych leczonych tylko radioterapią. Leczenie to jest zarezerwowane dla wybranej grupy chorych z pojedynczymi zmianami w mózgu i bez przerzutów odległych poza ośrodkowym układem nerwowym. Celem pracy była retrospektywna analiza losów chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu, leczonych w Klinice Onkologii w Poznaniu w latach 1990–2002. Badanie objęło grupę 29 chorych. 5 chorych leczono operacyjnie, z następczą ± radio-, chemioterapią. Średni czas przeżycia chorych z przerzutami do mózgu wyniósł 12 mies. W grupie chorych, u których nie zastosowano leczenia operacyjnego, wyniki leczenia poprawia również połączenie radioterapii z chemioterapią (średnie przeżycie 7,7 mies. i 1,2 mies. u chorych leczonych wyłącznie radioterapią). U chorych z przerzutami do mózgu w przebiegu raka piersi leczenie operacyjne skojarzone z radio-, chemioterapią daje największą szansę na długą remisję choroby i powinno być częściej rozważane i proponowane chorym.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty do mózgu, leczenie operacyjne.

Przerzuty do mózgu u chorych na raka piersi

Brain metastases in patients with breast cancer

Maria Litwiniuk, Anna Łojko, Janina Markowska

Klinika Onkologii Katedry Onkologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

WSTĘP

Przerzuty do mózgu (PDM) występują u 20–40 proc. chorych na nowotwory. U części chorych nie dają objawów i są wykrywane w przypadkowych badaniach kontrolnych lub pośmiertnych. Objawy kliniczne związane z obecnością przerzutów do mózgu występują u ok. 60 do 75 proc. pacjentów [1–3]. Liczba chorych z rozpoznanymi przerzutami do mózgu stale wzrasta. Jest to związane z coraz szerszym zastosowaniem rezonansu magnetycznego, który w diagnostyce PDM jest badaniem o większej czułości niż tomografia komputerowa. Wzrost liczby rozpoznawanych PDM wynika także z dłuższej przeżywalności chorych z rozsianą chorobą nowotworową [3, 4]. Pojawienie się zmian przerzutowych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zawsze przesądza o złym rokowaniu. Średni okres przeżycia chorych nieleczonych wynosi zaledwie 1 mies. [4].

Przyczyną ok. 14–20 proc. przerzutów do mózgu jest rak piersi. Jest on drugim (po raku płuca) nowotworem najczęściej przerzutującym do mózgu [3, 5, 6]. Komórki nowotworowe pochodzące z guza pierwotnego lub ze zmian przerzutowych (innych niż OUN) wędrują do mózgu drogą naczyniową krwionośną [6, 7]. Tam mogą się osiedlić praktycznie w każdym

miejscu zaopatrywanym przez krew. Najczęstszą lokalizacją są półkule mózgu (80 proc. PDM), zwłaszcza na granicy istoty białej i szarej. Ok. 15 proc. przerzutów umiejscawia się w mózdzku, a 5 proc. w obrębie pnia mózgu [3, 6].

U ok. 1/3 pacjentek PDM są pojedyncze [3]. U 9 proc. pacjentek OUN jest pierwszym i jedynym miejscem występowania zmian przerzutowych [7].

Jak dotychczas nie zostały określone czynniki ryzyka pojawienia się zmian przerzutowych w obrębie OUN [5]. Nie wykazano związku pomiędzy wielkością guza pierwotnego, jego umiejscowieniem, ilością przerzutów do węzłów chłonnych, a pojawieniem się zmian przerzutowych w obrębie mózgowia. Ostatnio zwrócono uwagę na częste występowanie przerzutów do mózgu u pacjentek z guzami wykazującymi nadekspresję HER-2 (białka z rodziny transbłonowych receptorów kinazy tyrozynowej, występującego w zwiększonych ilościach na komórkach raka piersi u 25–30 proc. chorych) [8].

Nie został, jak dotąd, ustalony optymalny sposób leczenia. O wyborze metody – chirurgii, radioterapii, chemioterapii czy też skojarzenia tych metod – decydują takie czynniki, jak wiek chorej, stan ogólny, wielkość i ilość PDM, obecność zmian przerzutowych

Breast cancer is the second, after lung cancer, most common cause of brain metastases. Brain metastases are always indicative of very poor prognosis. The average survival time of patients without treatment is one month. While no optimal treatment of brain metastases has been yet established, the introduction of new pharmaceuticals to the therapy of cancer has resulted in a longer survival time of patients with a metastatic disease. Consequently, the number of patients with brain metastases will be growing. Studies suggest that patients with a single brain metastasis who have undergone a surgical resection followed by radiotherapy have better survival results than patients treated with radiotherapy alone. However, surgery is limited to a selected group of patients because it can only be performed on patients with a solitary brain metastasis and no evidence of visceral metastases. The aim of our study was a retrospective analysis of breast cancer patients with brain metastasis treated in the Clinic of Oncology in Poznań between 1990 and 2002. A group of 29 patients was identified as eligible for the study. Five patients underwent surgery and ± postoperative radio/chemotherapy. Those patients have median survival of 12 months. In the group of patients on whom the surgery was not performed, chemotherapy combined with radiotherapy improved the survival results (median survival 7.7 months against 1.2 months for those treated with radiotherapy alone). From the above we may conclude that in patients with breast cancer and brain metastasis, the best results and the longest survival time can be achieved when the surgical procedure is followed by radio/chemotherapy. Consequently such combined treatment should be more often considered and recommended.

Key words: breast cancer, brain metastases, surgery.

poza OUN i przewidywana długość życia.

Przerzuty raka piersi do mózgu cechują się większą wrażliwością na radioterapię i chemioterapię niż przerzuty innych nowotworów [7]. Radioterapia stosowana u większości chorych z PDM, zarówno samodzielnie, jak i w skojarzeniu z chemioterapią czy leczeniem chirurgicznym, skutecznie zmniejsza nasilenie objawów neurologicznych związanych z obecnością PDM. Średnie przeżycie u chorych, u których napromieniane jest całe mózgowie, wydłuża się do 3–6 mies. [4].

Chemioterapia jest obecnie coraz szerzej stosowaną metodą w leczeniu przerzutów raka piersi do mózgu. Uważa się, że obecność przerzutów zmienia działanie bariery krew-mózg, co umożliwia penetrację cytostatyków do OUN [4]. Wrażliwość PDM na cytostatyki odpowiada wrażliwości guza pierwotnego lub innych zmian przerzutowych poza OUN [3]. Pacjenci poddani chemioterapii żyją średnio 5,5–7,5 mies. [9]. Zastosowanie nowych leków, które przekraczają barierę krew-mózg, takich jak temozolamid, może przyczynić się do poprawy wyników leczenia [10]. U chorych z nadekspresją HER-2 zastosowanie monoklonalnego przeciwciała, trastuzumabu, powoduje regresję zmian nowotworowych, ale tylko tych położonych poza OUN. Trastuzumab jest nieefektywny w leczeniu i zapobieganiu powstawaniu przerzutów do mózgu [8].

U wybranej grupy chorych z prognostycznie korzystnymi cechami, takimi jak pojedyncza zmiana przerzutowa w OUN, dobry stan ogólny, młody wiek i brak przerzutów do narządów mięszo- wych, można zastosować leczenie chirurgiczne. Rozwój neurochirurgii oraz neuroanestezji znacząco zmniejszył umieralność i liczbę powikłań związanych z leczeniem operacyjnym PDM [4, 6, 7]. Ryzyko zabiegu jest zależne głównie

od lokalizacji zmiany. Średni okres przeżycia chorych z PDM leczonych chirurgicznie z następczym napromienieniem mózgowia wynosi w raku piersi ok. 12 mies. (od 10 do 16) i jest znacząco wyższy niż chorych leczonych radioterapią i/lub chemioterapią [6, 7, 11, 12].

PACJENCI I METODA

Celem pracy była retrospektywna analiza losów chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu, leczonych w Klinice Onkologii w Poznaniu w latach 1990–2002. Badanie objęło grupę 29 chorych. Charakterystyka pacjentek została przedstawiona w tab. 1. U wszystkich pacjentek rak piersi był potwierdzony badaniem histopatologicznym. Rozpoznanie przerzutów do mózgu opierało się na badaniu z zastosowaniem tomografii komputerowej (24 pacjentki) lub badaniu z użyciem rezonansu magnetycznego (5 pacjentek). Czas wolny od przerzutów do mózgu został zdefiniowany jako czas od pierwszego rozpoznania choroby do momentu rozpoznania przerzutów do mózgu. Całkowity czas przeżycia to okres od pierwszej diagnozy do śmierci, a czas przeżycia z przerzutami do mózgu to okres od momentu rozpoznania przerzutów do mózgu do śmierci pacjentki.

U 22 pacjentek pierwotne leczenie było leczeniem radykalnym. U pozostałych zaawansowanie choroby uniemożliwiało leczenie radykalne. W całej grupie chorych średni czas wolny od przerzutów do mózgu wyniósł 30 mies. W grupie pacjentek leczonych radykalnie – 35 mies.

LECZENIE

U 3 pacjentek zastosowano jedynie leczenie objawowe; 1 z nich nie wyraziła zgody na inne leczenie, u 2 pozostałych nie podjęto terapii przyczynowej ze względu na zły stan ogólny w chwili rozpoznania PDM. 5 pacjentek było le-

Tab. 1. Charakterystyka grupy
Table 1. Patient characteristics

Liczba pacjentek		29	100 proc.
wiek (w chwili rozpoznania przerzutów do mózgu)	średnia/minimum – maksimum	50 (35–65)	
	<40	3	10
	40–49	13	45
	50–59	9	31
	>60	4	14
stopień zaawansowania klinicznego	I i II	14	48
	III	11	38
	IV	4	14
leczenie pierwotne	radykalne	22	76
	paliatywne	7	24
przerzuty odległe poza OUN	obecne	20	69
	nieobecne	9	31
przerzuty do mózgu	pojedyncze	12	41
	mnogie	17	59

Tab. 2. Leczenie
Table 2. Treatment

	Liczba pacjentek	W tym pacjentek leczonych:
operacyjne	5	wyłącznie operacyjnie – 1 + radioterapia – 2 + radio- i chemioterapia – 2
radioterapia	19	wyłącznie radioterapia – 6
chemioterapia	17	wyłącznie chemioterapia – 6
leczenie objawowe	3	

Tab. 3. Wyniki leczenia
Table 3. Results of treatment

Pacjentki	Średni czas przeżycia z przerzutami do mózgu
leczenie operacyjne ± chemioterapia i radioterapia	12 mies.
tylko radioterapia	1,2 mies.
radioterapia i chemioterapia	7,7 mies.
chemioterapia	4,7 mies.
nieleczone	<1 mies.

Tab. 4. Wyniki
Table 4. Results

Pacjentki	Średni czas przeżycia z przerzutami do mózgu
przerzuty odległe poza OUN	4,9 mies.
bez przerzutów odległych poza OUN, z czego:	8,8 mies.
leczone operacyjnie	12 mies.
nieleczone operacyjnie	4 mies.

czonych operacyjnie – wykonano u nich całkowitą resekcję guza w obrębie OUN. 4 z nich miały pojedynczą zmianę przerzutową, 1 usunięto 2 zmiany. 4 były następnie napromieniane na OUN, a 2 były również leczone cytostatykami.

U 19 pacjentek zastosowano radioterapię mózgowia, z czego u 4 po leczeniu operacyjnym, a u 6 jako jedyną metodę leczenia. U wszystkich zastosowano dawkę 30 Gy (10 frakcji po 1,5 Gy w ciągu 2 tyg.). U pozostałych 9 pacjentek zastosowano leczenie skojarzone: chemioterapię i radioterapię. 6 chorych leczono wyłącznie cytostatykami. Stosowano schemat AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), CMF (cyklofosfamid, metotreksad, 5-fluorouracil) i winorelbinę. Żadna chora nie była leczona trastuzumabem.

WYNIKI

Średni całkowity czas przeżycia w całej grupie pacjentek wyniósł 31 mies., w tym średni czas przeżycia z przerzutami do mózgu 6,2 mies. W zależności od zastosowanego leczenia najdłuższy czas przeżycia z przerzutami do mózgu miały pacjentki leczone operacyjnie – 12 mies. (maksymalnie 20 mies., żadna chora nie pozostaje pod obserwacją) – a najkrótszy – pacjentki leczone tylko radioterapią – 1,2 mies.

W zależności od zaawansowania choroby poza ośrodkowym układem nerwowym, średni okres przeżycia z PDM u chorych z obecnymi przerzutami poza OUN wyniósł 4,9 mies., a w grupie bez przerzutów odległych 8,8 mies. Chore bez przerzutów odległych, u których nie zastosowano leczenia operacyjnego, żyły z przerzutami do mózgu średnio 4 mies.

5 pacjentek leczonych było operacyjnie, wszystkie były wolne od przerzutów do narządów we-

wnętrznych. U 3 przerzuty w obrębie OUN były pierwszą i jedyną lokalizacją nawrotu choroby. Średni wiek pacjentek leczonych operacyjnie wyniósł 48 lat.

DYSKUSJA

W naszej analizie, zgodnie z oczekiwaniami, najdłuższy okres przeżycia uzyskano u pacjentek leczonych operacyjnie – wyniósł on średnio 12 mies. Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia operacyjnego była, oprócz zgody chorej, ilość PDM i obecność innych zmian przerzutowych poza OUN. U 1 chorej leczonej operacyjnie po zabiegu wystąpił niedowład połowiczny. U pozostałych chorych leczenie zniosło objawy PDM i znacząco poprawiło jakość życia.

Najgorsze wyniki osiągnięto w grupie pacjentek leczonych jedynie napromienianiem. Spowodowane jest to prawdopodobnie tym, że do napromieniania całego mózgowia były kwalifikowane niemal wszystkie pacjentki, również te o złych czynnikach rokowniczych, z nasilonymi objawami ze strony OUN i rozsianą poza mózgiem chorobą. Zastosowanie chemioterapii poprawiło wyniki leczenia, zwłaszcza w połączeniu z radioterapią.

Do lat 90. rola leczenia chirurgicznego z następową radioterapią w stosunku do samej radioterapii budziła wiele kontrowersji. Patchell i wsp. pierwsi przeprowadzili prospektywne, randomizowane badanie, którego celem było określenie znaczenia chirurgii w leczeniu pojedynczych przerzutów raka piersi do OUN. U pacjentów leczonych chirurgicznie i następnie napromienianych rzadziej występowały miejscowe nawroty (20 vs 52 proc.), stwierdzano natomiast dłuższy czas przeżycia (40 tyg. vs 15 tyg.) w stosunku do chorych leczonych tylko radioterapią [13]. W innym podobnym badaniu również stwierdzono korzyści z zastosowania le-

czenia chirurgicznego. Zwrócono uwagę na fakt, że korzyści dotyczyły tylko pacjentek bez przerzutów do narządów wewnętrznych lub z utrzymującą się stabilizacją choroby [14]. W przeprowadzonym w Kanadzie badaniu czas życia pacjentek leczonych chirurgicznie i następnie napromienianych był porównywalny z czasem życia pacjentek, u których zastosowano tylko radioterapię [15].

Choć obecnie uważa się, że najdłużej żyją pacjentki leczone operacyjnie z następczym napromienieniem mózgowia, tylko niewielkiemu procentowi chorych proponuje się takie leczenie [6, 7]. W badanej grupie u 12 pacjentek stwierdzono w badaniu tomografii komputerowej pojedynczą zmianę przerzutową w OUN. Tylko u 4 z nich wykonano zabieg operacyjny. Z pozostałych 8 aż 4 nie miały przerzutów do narządów mięszkowych, a jedynie do tkanki podskórnej lub obwodowych węzłów chłonnych. Była to grupa, w której warto rozważyć leczenie operacyjne PDM.

Nie jest również ustalony sposób leczenia bezobjawowych przerzutów do mózgu. Problem ten pojawił się przy okazji badań klinicznych, dotyczących leków hamujących angiogenezę. Angiogeneza jest niezbędna do wzrostu nowotworu i przerzutowania. Leki hamujące angiogenezę są mało toksyczne, opisywano jednak przypadki krwawienia z nierozpoznanych wcześniej przerzutów do OUN. Dlatego też w badaniach klinicznych inhibitorów angiogenezy wykonywano kontrolne badania mózgu i stwierdzano bezobjawowe przerzuty u ok. 15 proc. pacjentek z uogólnionym rakiem piersi [16].

Dzięki zastosowaniu nowych metod leczenia, takich jak immunoterapia (trastuzumab), poprawiają się wyniki leczenia rozsianego raka piersi. Wiąże się to jednak z tym, że u coraz większej liczby pacjentek będą rozpoznawane przerzuty do OUN [17].

WNIOSKI

U pacjentek z przerzutami raka piersi do mózgu leczenie operacyjne z następową radioterapią poprawia jakość życia i wydłuża przeżycie, szczególnie wtedy, gdy przerzuty są pojedyncze i nie ma zmian w narządach mięszkowych.

PIŚMIENNICTWO

- Antonadou D, Paraskevidis M, Sarris G, Coliarakis N. *Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases*. J Clin Oncol 2002; 20 (17): 3644-50.
- Crown J, Dieras V, Kaufmann M, et al. *Chemotherapy for metastatic breast cancer – report of a European expert panel*. Lancet Oncol 2002; 3: 719-26.
- Soffietti R, Ruda R, Mutani R. *Management of brain metastases*. J Neurol 2002; 249: 1357-69.
- Grudzień-Kowalska M, Gałecki J, Hiczer-Grzenkiewicz J. *Przerzuty do mózgu u chorych na raka piersi – postępowanie i rokowanie na podstawie przeglądu piśmiennictwa*. Nowotwory 2001; 51,2: 157-62.
- Lentzsch S, Reichardt F, Weber F, et al. *Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management*. Eur J Can 1999; 35 (4): 580-5.
- Wen P, Shafman T. *Brain metastases*. In: Harris JR (red.). *Diseases of the breast*. Wyd. 2. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; 841-51.
- Kelly PJ. *Brain metastases*. In: Roses DF (red.). *Breast Cancer*. Churchill Livingstone 1999; 545-54.
- Heinrich B, Brudler O, Siekiera W, et al. *Development of brain metastasis in metastatic breast cancer (MBC) responding to treatment with trastuzumab*. Proc Am Soc Oncol 2003; 22: 147.
- Lutterbach J, Bartelt S, Ostertag C. *Long-term survival in patients with brain metastases*. J Cancer Res Clin Oncol 2002; 128: 417-25.
- Siena S, Landonio G, Baietta E, et al. *Multicenter phase II study of temozolomide therapy for brain metastasis in patients with malignant melanoma, breast cancer, and non-small cell lung cancer*. Proc Am Soc Oncol 2003; 22: 407.
- 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 (6): 481-90.
12. DeAngelis LM, Loeffler JS, Mamelak AN. *Primary and metastatic brain tumors*. In: Pazdur R (red.). *Cancer management: a multidisciplinary approach*. PRR, Melville, NY 2000; 503-26.
13. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. *A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain*. N Engl J Med 1990; 322: 494-500.
14. Vecht CJ, Haaxma-Reiche EM, Noordijk GW, et al; *Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?* Ann Neurol 1993; 83: 583-90.
15. Mintz AP, Kestle J, Rathbone MP, et al. *A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single brain metastasis*. Cancer 1996; 78: 1470-7.
16. Miller KD, Weathers T, Haney LG. *Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival*. Ann Oncol 2003; 14: 10072-7.
17. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. *Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma*. Cancer 2003; 97: 2972-7.

ADRES DO KORESPONDENCJIdr med. **María Litwiniuk**

Klinika Onkologii
Akademia Medyczna
ul. Łąkowa 1/2
61-848 Poznań
tel./faks + 48 61 854 90 72

Anna Łojko

e-mail: lojko@mp.pl