

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet. Przerzuty do mózgu pojawiają się u 20–40% pacjentek z rakiem piersi. Właściwe leczenie tych chorych jest trudne z uwagi na krótkie przeżycia całkowite, nie dłuższe niż 10–16 mies., mimo operacji i radioterapii.

W pracy opisano leczenie 47-letniej kobiety, u której pierwsze objawy raka piersi były spowodowane pojedynczym przerzutem do mózgu. Indywidualne podejście terapeutyczne doprowadziło do wydłużonego – 3,5-letniego przeżycia pacjentki z zachowaniem dobrej jakości życia przez większość tego okresu.

Leczenie pacjentek z rozsiewem do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w raku piersi należy do trudnych problemów terapeutycznych. W świetle opisanego przypadku wykazano, że u wybranych pacjentów powinno stosować się wielodyscyplinarne radykalne leczenie choroby i bardzo indywidualne podejście terapeutyczne, nawet jeśli nie mieści się ono w przyjętych standardach.

**Słowa kluczowe:** przerzuty do mózgu, rak piersi, radykalne leczenie, przeżycie.

## Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego jako źródło pierwszych objawów klinicznych raka piersi – opis przypadku

*Central nervous system metastases as a cause of the first clinical symptoms of abreast cancer – a case report*

Ewa Ziółkowska, Diana Łożyńska-Podhrebna

Oddział Radioterapii I, Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

### Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym typem nowotworu złośliwego u kobiet zarówno w Europie, jak i w USA. W Polsce rejestruje się rocznie ok. 12 tys. nowych zachorowań na raka piersi. Wśród chorych z nowo rozpoznanym rakiem piersi znaczną część (70–80%) stanowią kobiety we wczesnym stadium choroby, mimo to u ok. połowy pacjentek dochodzi do rozsiewu choroby. Główne zagrożenie w przebiegu raka piersi stanowią przerzuty odległe. Mogą one pojawić się u ok. 70% chorych, u których węzły chłonne pachy są zajęte pierwotnie. Rak piersi jest drugim po raku płuca nowotworem, najczęściej dającym przerzuty do mózgu. Przerzuty do OUN występują u ok. 20–40% chorych na raka piersi, a u 9% pacjentek OUN jest pierwszym i jedynym miejscem występowania zmian przerzutowych [1–3].

Przerzuty do OUN występują częściej u chorych w młodszym wieku, z agresywnym przebiegiem nowotworu oraz w okresie jego uogólnienia. Nie są one związane z zaawansowaniem guza pierwotnego (cecha T w klasyfikacji TNM), jego lokalizacją i liczbą zajętych węzłów chłonnych, natomiast występują częściej w guzach niezawierających receptorów steroidowych [4, 5].

Leczenie pacjentek z przerzutami do mózgu w przebiegu raka piersi stanowi wciąż trudny problem. Pojawienie się zmian przerzutowych w obrębie OUN zawsze przesądza o złym rokowaniu. Średni okres przeżycia chorych nieleczonych wynosi zaledwie miesiąc, radioterapia OUN wydłuża zaś czas przeżycia średnio do 3–6 mies. [6–9]. Nawet w przypadku chorych z pojedynczą zmianą w OUN po leczeniu operacyjnym i radioterapii, czas przeżycia wydłuża się nieznacznie i waha się w granicach 10–16 mies. [9–12].

### Opis przypadku

Celem pracy była retrospektywna analiza losów chorej na raka piersi z przerzutami do mózgu (przyczyna pierwszych objawów klinicznych choroby), leczonej w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2001–2004.

Choroba 47-letniej kobiety rozpoczęła się nagle, w kwietniu 2001 r., niedowładem lewostronnym. W Klinice Neurochirurgii Szpitala Wojskowego w Bydgoszczy rozpoznano guza płata ciemieniowego o charakterze przerzutu z raka piersi. Zastosowano leczenie operacyjne zmiany przerzutowej (maj, 2001 r.), po czym w Centrum Onkologii w Bydgoszczy pacjentka otrzymała radioterapię uzupełniającą na obszar mózgowia. Podano dawkę 30 Gy/g w 10 frakcjach na aparacie kobaltowym. Klinicznie oraz w badaniu USG wykryto guz lewej piersi, przekraczający w jednym z wymiarów 5 cm oraz powiększone i podejrzone w obrazie USG węzły chłonne w lewym dole pachowym, klinicznie opisywane jako słabo ruchomy pakiet 3×4 cm, a także przerzutowo zmieniony węzeł chłon-

Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women. Brain metastases affect 20-40% of patients with breast cancer. It is difficult to properly treat these patients in view of the short overall survival – no longer than 10-16 months – after the operation and radiotherapy.

We describe the treatment of a 47-year-old woman, whose first symptoms of breast cancer were caused by a single brain metastasis. Our individual therapeutic approach to the patient had led to her prolonged 3.5-year survival – in good general condition for most of this period.

The treatment of patients with brain metastases is a very serious therapeutic problem. In the light of this case study we want to prove that selected patients should undergo multidisciplinary radical treatment of the disease and a very individual approach, even if it is different from the standard treatment.

**Key words:** brain metastases, breast cancer, radical treatment, survival.

ny w nadobojczyku lewym. Pacjentka otrzymała 21.05.2001–23.08.2001 r. chemioterapię neoadjuwantową – 5 serii wg schematu FAC (5-fluorouracyl, dokso-rubicyna i cyklofosfamid).

Po zakończonym leczeniu chemicznym 12.09.2001 r. przeprowadzono amputację piersi lewej sposobem Pateya oraz usunięto węzły chłonne dołu pachowego lewego. W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono raka przewodowego inwazyjnego (nie wykazywał on ekspresji receptorów progesteronowych ani estrogenowych) oraz przerzuty w węzłach chłonnych wszystkich piętér dołu pachowego lewego.

Ze względu na wynik badania histopatologicznego materiału pooperacyjnego oraz dobry stan ogólny pacjentki, wiek i przebyte leczenie przerzutu do mózgu, a także brak cech aktywnej choroby nowotworowej w badaniach obrazowych, decyzją konsylium zakwalifikowano pacjentkę do uzupełniającej radioterapii radykalnej na obszar blizny i obwodu (ściana klatki piersiowej po stronie lewej, węzły chłonne nadobojczykowe i pachowe po stronie lewej). Od 16.10–13.11.2001 r. chora otrzymała 45 Gy w 20 frakcjach na aparacie kobaltowym.

Kolejne 15 mies. pacjentka przeżyła w dobrym stanie ogólnym, bez dolegliwości, zgłaszając się regularnie do Poradni Onkologicznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy.

Przeprowadzone w lutym 2003 r. badanie USG blizny pooperacyjnej nasunęło podejrzenie wznowy, którą potwierdziło badanie cytologiczne biopstatu. Pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography* – PET) z 24.03.2003 r. wykazała cechy rozsiewu nowotworowego; wyniki badań tomografii komputerowej głowy oraz scyntygrafii kości były prawidłowe. Pacjentka skarżyła się na bóle kończyn górnych, a od kwietnia 2003 r. pojawiło się opadanie powieki lewego oka. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii winorelbina oraz 5-fluorouracylem – otrzymała 3 serie w dniach 31.03.–17.05.2003 r. Od 16.07.2003 r. zanotowano wzrost poziomu markera CA 15.3 (powyżej normy), podano pacjentce kolejny rzut chemioterapii – paklitaksel w monoterapii (6.08–30.09.2003 r.), a następnie 3 serie leczenia kapecytabiną (3.11.2003–3.03.2004 r.). Mimo leczenia pojawił się narastający stopniowo obrzęk lewej kończyny górnej, spowodowany uciskiem patologicznej masy tkankowej na żyłę podobojczykową i szyjną po stronie lewej. Klinicznie stwierdzano w tej okolicy twarde, bolesne przy palpacji węzeł chłonny średnicy ok. 2 cm. Tomografia komputerowa splotu żylnego z lewej kończyny górnej, wykonana 24.03.2004 r. pozwoliła stwierdzić obecność guza otaczającego koncentrycznie tętnicę szyjną wspólną lewą. W badaniu cytologicznym tej zmiany stwierdzono obecność komórek nowotworowych.

Wystąpienie tych objawów nie wpłynęło znacząco na stan ogólny pacjentki, który określono jako dobry (1 w skali Zubroda). Od 29.03.2004 r. chora otrzymywała paliatywną radioterapię na węzły chłonne nadobojczykowe po stronie lewej – 16 Gy/maks. w 8 frakcjach.

Obrzęk wciąż jednak narastał, toteż w maju 2004 r. podano 1 serię docetakselu. Podczas tego leczenia wystąpiła zakrzepica w żyłach szyjnej i podobojczykowej lewej, stwierdzona w badaniu USG dopplerowskim. Podjęto decyzję o odstąpieniu od dalszej chemioterapii, ze względu na objawy uboczne, rozpoczęto natomiast hormonoterapię anastrozolem i leczenie objawowe. Doszło do dalszego zaostrzenia dolegliwości, wystąpiły duszność, spowodowana pojawieniem się płynu w jamach opłucnowych, anemia i niewydolność nerek, a także zmiany przerzutowe na skórze klatki piersiowej. Pacjentce wykonano punkcję jamy opłucnowej lewej, przetaczono masę erytrocytarną oraz skierowano na dializoterapię.

Ostatnim zastosowanym u chorej rzutem chemioterapii były jeszcze 3 serie leczenia angiostatkiem (bewacizumab) w dniach 27.09.2004–28.09.2004 r., z dobrą tolerancją kuracji. Mimo tego, że przy wypisie z Oddziału Onkologii Klinicznej po zakończonym leczeniu angiostatycznym stan pacjentki był określany jako zadowolający, po ok. 2 mies. zmarła.

## Omówienie

We współczesnej medycynie osiąga się z jednej strony coraz dłuższe przeżycie pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, a z drugiej do dyspozycji są kolejne, ulepszone narzędzia diagnostyczne, pozwalające wykryć przerzuty do mózgu. Długość przeżycia w takim przypadku zależy zarówno od lepszej kontroli miejscowej w OUN, jak i skutecznego leczenia systemowego [13]. Poszukuje się zatem jak najefektywniejszych sposobów leczenia zmian przerzutowych w OUN.

Obecnie leczenie przerzutów do mózgu w przebiegu raka piersi obejmuje – zależnie od sytuacji klinicznej – następujące warianty:

- chirurgiczną resekcję – u wybranych pacjentów,
- radioterapię całego mózgu – u większości chorych,
- stereotaktyczną radiochirurgię (rola tej metody rośnie) stosowaną:
  - jako leczenie pierwotne,
  - jako leczenie ratujące życie tzw. *salvage* (po radioterapii całego mózgu),
  - jako *boost* w radioterapii całego mózgu – u wybranych pacjentów z pojedynczym przerzutem,
- chirurgiczną resekcję i pooperacyjną radioterapię całego mózgu – u chorych z pojedynczym przerzutem do mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez innych cech rozsiewu choroby,
- leczenie objawowe – u pacjentów w złym stanie ogólnym i z aktywnym procesem nowotworowym poza mózgiem [2, 13].

Ostatnio wiele dyskutuje się o radiochirurgii jako metodzie umożliwiającej lepsze zachowanie czynności poznawczej niż ma to miejsce w pozostałych sposobach leczenia [14]. W celu osiągnięcia jak najlepszej jakości życia po leczeniu przerzutów do mózgu konieczne jest skuteczne leczenie zarówno miejscowe, jak i systemowe. Okazuje się, że dokonując odpowiedniego wyboru pomiędzy dostępnymi sposobami leczenia, można osiągnąć zarówno dłuższe przeżycie, jak i możliwą do zaakceptowania jakość życia kobiet chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu. Pozostaje dylemat wyboru leczenia dla konkretnego pacjenta. Otwarty problem stanowi też decyzja o dalszym leczeniu niekonwencjonalnym, wykraczającym poza aktualne standardy postępowania [1, 14–18]. Doświadczono tego podczas leczenia opisywanej pacjentki, która z przerzutem do mózgu przeżyła 3,5 roku, być może w wyniku naturalnego przebiegu choroby lub też właśnie dzięki bardzo indywidualnemu podejściu terapeutycznemu ze strony lekarzy. Przypadek tej chorej potwierdza zasadność pieczołowitego, radykalnego leczenia lokoregionalnego i systemowego raka piersi, mimo przebytego leczenia przerzutu do mózgu jako pierwszej patologii, która skłoniła pacjentkę do szukania pomocy medycznej.

Przerzuty raka piersi do mózgu cechują się większą podatnością na radioterapię i chemioterapię niż przerzuty innych nowotworów, szczególnie w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym [19]. Średnie przeżycie chorych, u których napromieniane jest całe mózgowie wydłuża się do 3–6 mies. [20]. Średni okres przeżycia chorych z przerzutami do OUN leczonych chirurgicznie z następczym napromienianiem mózgowia wynosi w raku piersi ok. 12 mies. (10–16 mies.) [19, 21–23].

Przerzuty do mózgu z raka piersi są zwykle objawem szybkiego rozsiewu i wciąż często są postrzegane jako końcowe stadium choroby, a długoterminowe przeżycia są niezwykle rzadkie. Długoletnie przeżycia po leczeniu rozsianego raka piersi, także u pacjentek z przerzutami do mózgu są opisywane w literaturze jako kazuistyka. W 1996 r. po raz pierwszy opisano przypadek 10-letniego przeżycia po leczeniu przerzutu do mózgu pacjentki z leczonym radykalnie rakiem piersi, co autorzy doniesienia komentują jako obraz specyficznego biologicznego zachowania tego guza wraz z szansą osiągnięcia długiego przeżycia w bardzo wybranych przypadkach.

Mimo ogólnie złego rokowania i panującego wśród lekarzy sceptycyzmu co do skuteczności leczenia przerzutów do mózgu z raka piersi, okazuje się, że mogą być one jednak leczone szczególnie skutecznie u bardzo wybranych pacjentów. Warunkiem jest zapewnienie odpowiedniego leczenia lokoregionalnego i/lub systemowego [13]. Ponieważ zgony chorych z takim rozpoznaniem występują zazwyczaj – tak jak i u opisywanej pacjentki – z powodu rozsiewu choroby nowotworowej poza mózgiem, sugeruje się, że warto u tych chorych stosować agresywne leczenie od momentu rozpoznania. Zdanie to podzielają także autorzy innych podobnych doniesień [1, 4, 8, 16]. Pacjenci z przerzutami do mózgu zazwyczaj nie przeżywają dłużej niż 10 mies. pomimo leczenia [25]. Jednak w tej grupie chorych dłuższe przeżycia występują częściej, gdy pierwotnym guzem jest rak piersi lub niedrobnokomórkowy rak płuca. Innymi ważnymi czynnikami predysponującymi tych chorych do dłuższych okresów przeżycia są wiek poniżej 60 lat, dobry stan ogólny, brak lub dobra kontrola innych ognisk przerzutowych, brak lub odpowiednia korekta terapeutyczna deficytów neurologicznych, możliwość leczenia operacyjnego zmian przerzutowych w mózgu oraz dobra odpowiedź na pierwsze zastosowane leczenie przerzutów do mózgu [15, 24, 25]. Opisany powyżej przypadek pacjentki demonstruje właśnie taką rzadką możliwość długoterminowego przeżycia w raku piersi z przerzutami do mózgu.

## Podsumowanie

W czasie ostatnich dziesięcioleci dokonano znacznego postępu w zakresie możliwości leczenia raka piersi, dzięki czemu poprawiły się także wyniki terapii rozsianego raka piersi. Wykazano, że leczenie przeciwnowotworowe przynosi długotrwałe korzyści pod względem zapobiegania nawrotom, wydłużenia przeżycia i poprawia komfort życia z chorobą nowotworową. Leczenie chorych z rozsianym rakiem piersi powinno być wielodyscyplinarne.

Dzięki nowoczesnym metodom terapeutycznym u wielu kobiet z rozsianym rakiem piersi można bowiem znacząco przedłużyć życie i poprawić jego komfort. Należy podkreślić, że w prezentowanym przypadku zastosowane leczenie nie odpowiada standardowym algorytmom postępowania terapeutycznego. Opis ma na celu zwrócenie uwagi na konieczność indywidualizacji terapii, zwłaszcza w grupie młodych chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, a także przedstawienie dostępnych lub będących w fazie badań klinicznych możliwości terapeutycznych.

Nasuwa się wniosek, iż należy posunąć się jeszcze dalej i nie dyskwalifikować ze standardowego radykalnego leczenia

nia raka piersi wybranych chorych z przerzutami do mózgu (szczególnie pojedynczymi) obecnymi już w chwili rozpoznania choroby. Niestety, stosowanie terapii przeciwnowotworowej często wiąże się z wysokimi kosztami. Rodzi to odwieczne pytanie bez odpowiedzi – jaka jest cena ludzkiego życia?

#### Piśmiennictwo

- Høgsberg IM, Nielsen MM, Cold S, Rose C. Chemotherapy in metastasizing breast cancer- is it beneficial? *Ugeskr Laeger* 1994; 156: 6549-50.
- Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 256-73.
- Flovers A, Levin VA. Management of brain metastases from breast carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 1993; 7: 21-6.
- Stewart JF, King RJ, Sexton SA, Millis RR, Rubens RD, Hayward JL. Oestrogen receptors, sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1981; 17: 449-53.
- Sparrow GE, Rubens RD. Brain metastases from breast cancer: clinical course, prognosis and influence of treatment. *Clin Oncol* 1981; 7: 291-301.
- Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978; 35: 754-6.
- Cairncross JG, Kim JH, Posner JB. Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol* 1980; 7: 529-41.
- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR. 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.
- Berk L. An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1995; 9: 1205-12.
- 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.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-90.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, et al. 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.
- Melisko ME, Kunwar S, Prado M, et al. Brain metastases of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5: 253-68.
- Okunieff P, Schell MC, Ruo R, Hale ER, O'Dell WG, Pilcher W. Long-term management of patients with multiple brain metastases after shaped beam radiosurgery. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2004; 101 Suppl 3: 406-12.
- Nieder C, Walter K, Nestle U, Schnabel K. Ten years disease-free survival after solitary brain metastasis from breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122: 570-2.
- Nozaki M, Higuchi K, Kohno N, Fujioka S, Yoshida K, Niibe H. A case report of long-term survival after radiotherapy for a solitary brain metastasis from breast cancer. *Breast Cancer* 1997; 4: 179-82.
- Saisho S, Takashima S, Ohsumi S, et al. Two cases with long-term disease-free survival after resection and radiotherapy for solitary brain metastasis from breast cancer with extensive nodal metastases. *Breast Cancer* 2005; 12: 221-5.
- Kocher M, Muller RP, Staar S, Degroot D. Long-term survival after brain metastases in breast cancer. *Strahlenther Onkol* 1995; 171: 290-5.
- Kelly PJ. Brain metastases. In: *Breast Cancer*. Roses DF (ed.). Churchill Livingstone 1999; 545-54.
- Grudzień-Kowalska M, Gatecki J, Hicer-Grzenkiewicz J. Przerzuty do mózgu u chorych na raka piersi- postępowanie i rokowanie na podstawie przeglądu piśmiennictwa. *Nowotwory* 2001; 51: 157-62.
- Wen P, Shafman T. Brain metastases. In: *Diseases of the breast*. Harris JR (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 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.
- de Angelis LM, Loeffler JS, Mamelak AN. Primary and metastatic brain tumors. In: *Cancer management: a multidisciplinary approach*. Pazdur R (ed.). PRR, Melville New York 2000; 503-26.
- Yamada K, Murakami M, Kuroda Y. Treatment results of brain metastasis from breast cancer: course of the disease and radiation therapy. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1997; 57: 34-40.
- Korinath MC, DeLonge C, Hütter BO, Gilsbach JM. Prognostic factors for patients with microsurgically resected brain metastases. *Onkologie* 2002; 25: 420-5.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Ewa Ziółkowska**  
 Oddział Radioterapii I  
 Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka  
 ul. I. Romanowskiej 2  
 85-796 Bydgoszcz  
 tel. +48 52 374 33 74  
 e-mail: ziolkowskae@co.bydgoszcz.pl