

Analiza kliniczna chorych z przerzutami raka piersi do ośrodkowego układu nerwowego

Clinical analysis of patients with central nervous system metastases from breast cancer

Leszek Gottwald¹, Michał Spych^{2,3}, Małgorzata Moszyńska-Zielińska⁴, Piotr Misiewicz⁵, Andrzej Dukowicz¹, Robert Bibik³, Beata Serbiak^{1,3}, Jacek Fijuth^{2,3}

¹Oddział Medycyny Paliatywnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: lek. med. Andrzej Dukowicz

²Zakład Radioterapii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth

³Zakład Teleradioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Jacek Fijuth

⁴Oddział Brachyterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi; ordynator Oddziału: dr n. med. Janusz Sobotkowski

⁵Pracownia Medycyny Nuklearnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi; kierownik Pracowni: lek. med. Piotr Misiewicz

Przeгляд Menopauzalny 2012; 2: 98–102

Streszczenie

Wstęp: Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. U 15% chorych z przerzutami raka piersi rozpoznawane są wtórne ogniska nowotworu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Cel pracy: Analiza kliniczna chorych z przerzutami do OUN w przebiegu raka piersi.

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiły 54 chore. Analizie poddano wybrane czynniki kliniczne oraz histologiczne i oceniono ich wpływ na długość okresu do zajęcia OUN. Dokonano charakterystyki przerzutów.

Wyniki: Wiek chorych w momencie rozpoznania raka piersi wynosił 34–87 lat (54,8 ±10,0). Raka przewodowego rozpoznano u 88,9% chorych, a raka zrazikowego u 11,1% chorych. Czas od rozpoznania pierwotnego raka piersi do wystąpienia przerzutów w OUN wynosił 2–96 miesięcy (35,6 ±23,8). Przerzuty do OUN występowały pojedynczo u 27,8% przypadków oraz w większej ilości u 72,2% chorych. U 25,9% badanych przerzuty diagnozowano tylko w OUN, a u pozostałych 74,1% chorych jednocześnie występowały przerzuty w innych lokalizacjach – najczęściej w płucach, wątrobie, kościach i układzie chłonnym. W leczeniu u 25,9% chorych stosowano zabieg chirurgiczny z następczą radioterapią, 61,1% chorych leczono wyłącznie radioterapią, w 3,7% przypadków stosowano radioterapię z następczą chemioterapią, a 9,3% chorych było leczonych wyłącznie objawowo.

Wnioski: Do wystąpienia przerzutów raka piersi w OUN dochodzi najczęściej u chorych z pierwotnie nieoperacyjnym nowotworem, z reguły 2–3 lata po rozpoznaniu pierwotnego nowotworu. Przerzuty te są najczęściej mnogie i występują najczęściej u chorych z synchronicznymi przerzutami w innych lokalizacjach. Wystąpieniu przerzutów w OUN, pomimo leczenia onkologicznego, towarzyszy złe rokowanie i większość pacjentek umiera w ciągu pierwszego roku.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty, ośrodkowy układ nerwowy, charakterystyka.

Summary

Background: Breast cancer is the most common malignant neoplasm in women. Metastases to the central nervous system (CNS) are diagnosed in 15% of metastatic diseases.

Adres do korespondencji:

Leszek Gottwald, Oddział Medycyny Paliatywnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika, ul. Ciołkowskiego 2, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 81, faks +48 42 689 54 82; e-mail: lgottwald@wp.pl

Aim of the study: The aim of the study was to investigate the clinical features in patients with breast cancer metastasized to the CNS.

Material and methods: 54 patients were studied retrospectively. Clinical and pathologic data were analyzed. The time from primary diagnosis to relapse in the CNS was evaluated. The CNS tumors were characterized.

Results: At the diagnosis of primary cancer, patients were aged 34-87 (54.8 ±10.0). The histology was ductal adenocarcinoma (88.9%) and lobular adenocarcinoma (11.1%). The interval from diagnosis of primary cancer to the CNS relapse was 2-96 months (35.6 ±23.8). The CNS metastases were less often solitary (27.8%) than multifocal (72.2%). 25.9% of metastatic tumors were diagnosed only in the CNS, and 74.1% of patients had extracranial metastases. The synchronous metastases were located most commonly in the lungs, liver, bones, and the lymphatic system. The treatment of relapse in the brain was in 25.9% - the surgery followed by radiotherapy, in 61.1% of patients - radiotherapy alone, in 3.7% - radiotherapy followed by chemotherapy and in 9.3% - palliative care only.

Conclusions: The development of the CNS metastases from breast cancer occurs commonly in patients with an inoperable primary tumor, 2-3 years after primary diagnosis. The tumors are usually multiple and are diagnosed in patients with synchronous extracranial metastases. The development of the CNS metastases, despite oncologic treatment, is related to poor prognosis and most patients die during the first year of the follow-up.

Key words: breast cancer, metastatic, central nervous system, characteristics.

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według danych Centrum Onkologii – Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie liczba nowych zachorowań w 2008 r. wyniosła 14 576 przypadków, co stanowiło 22,2% ogółu wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce. W tym samym okresie odnotowano 5362 zgony spowodowane rakiem piersi i było to 13,1% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi u kobiet w Polsce [1]. Wcześnie rozpoznaniem i prawidłowo leczonemu rakowi piersi towarzyszy najczęściej dobre rokowanie. U części chorych, w większości z późno rozpoznany nowotworem, nie udaje się jednak uzyskać trwałego wyleczenia, a tylko remisję, po której dochodzi do wznowy choroby. Może się ona manifestować wystąpieniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Rak piersi należy do grupy nowotworów relatywnie często dających przerzuty do OUN. Ocenia się, że do ich rozwoju dochodzi u ok. 30% chorych w IV stopniu zaawansowania nowotworu, jednak tylko u 10–15% chorych zmiany te zostają rozpoznane [2–4]. Chociaż przerzuty nowotworu w OUN występują z mniejszą częstością w stosunku do zmian w układzie kostnym czy w trzewiach [5], to ze względu na towarzyszące im objawy neurologiczne i brak podobnie skutecznego leczenia stanowią istotny problem kliniczny [4–6].

Cel pracy

Celem pracy była analiza kliniczna chorych z przerzutami raka piersi do OUN oraz ocena wpływu wybranych czynników klinicznych i histologicznych na długość okresu do wznowy w OUN.

Materiał i metody

Badaniem objęto 54 chore z przerzutami raka piersi do OUN, leczone w latach 2007–2010 na Oddziale Opieki

i Radioterapii Paliatywnej w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu im. M. Kopernika w Łodzi. Przeanalizowano następujące czynniki: wiek chorych, typ histologiczny i operacyjność pierwotnego raka piersi, liczbę przerzutów w OUN (pojedyncze vs mnogie), obecność synchronicznych przerzutów poza OUN oraz stosowane leczenie. Dodatkowo oceniono zależność pomiędzy długością okresu do rozpoznania przerzutów w OUN a wiekiem chorych, operacyjnością guza pierwotnego i typem histologicznym raka piersi.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu CSS Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA). W celu analizy danych nieparametrycznych wykorzystano test χ^2 i test dokładny Fishera. Krzywe przeżycia do wznowy w OUN wyznaczono z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera. Za pomocą metody Coksa przeanalizowano zależności pomiędzy czasem przeżycia do wznowy w OUN a wybranymi czynnikami. Poziom istotności przyjęto jako $p < 0,05$.

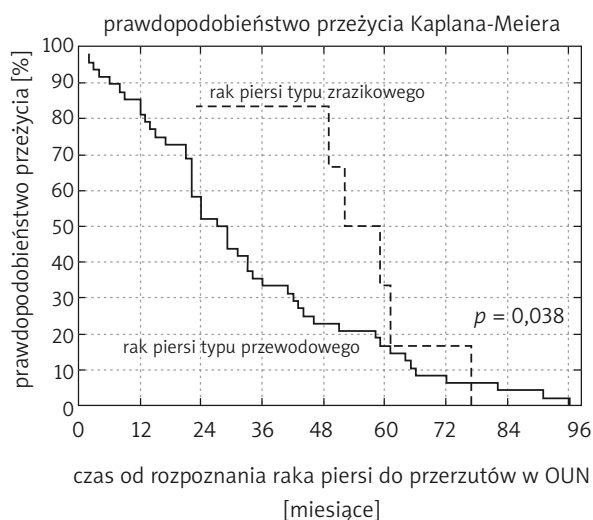
Wyniki

W momencie rozpoznania raka piersi wiek chorych wynosił 34–85 lat (54,8 ±10,0 lat). U 48 chorych (88,9%) stwierdzono raka przewodowego piersi, a u 6 chorych (11,1%) raka zrazikowego ($p < 0,001$). U 32 chorych (59,3%) leczenie rozpoczęto od zabiegu chirurgicznego, a u 22 chorych z nieoperacyjnym nowotworem (40,7%) pierwszy etap leczenia stanowiła chemioterapia ($p = 0,559$).

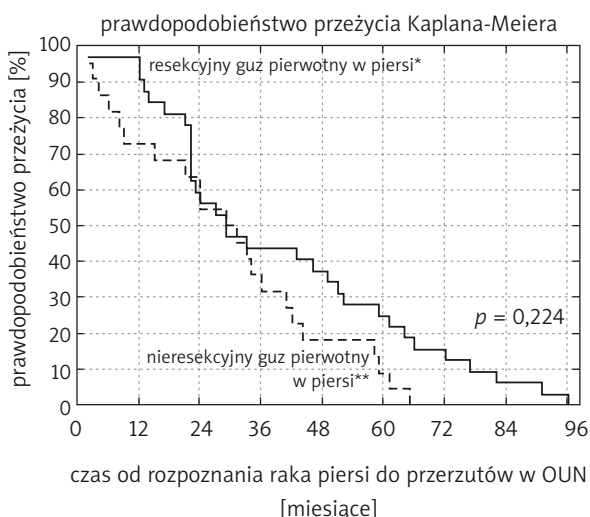
Długość okresu od rozpoznania pierwotnego raka piersi do rozpoznania przerzutów w OUN wynosiła 2–96 miesięcy (35,6 ±23,8; ryc. 1.). W analizie jednoczynnikowej typ przewodowy raka piersi był związany z dłuższym okresem do zajęcia OUN niż typ zrazikowy ($p = 0,038$; ryc. 2.). Podobnej zależności nie stwierdzono w odniesieniu do operacyjności guza pierwotnego ($p = 0,118$; ryc. 3.) i wieku chorych do 55 lat i powyżej ($p = 0,105$; ryc. 4.). W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono zależności pomiędzy długością okresu do rozpoznania



Ryc. 1. Czas od rozpoznania raka piersi do wystąpienia wznowy w OUN

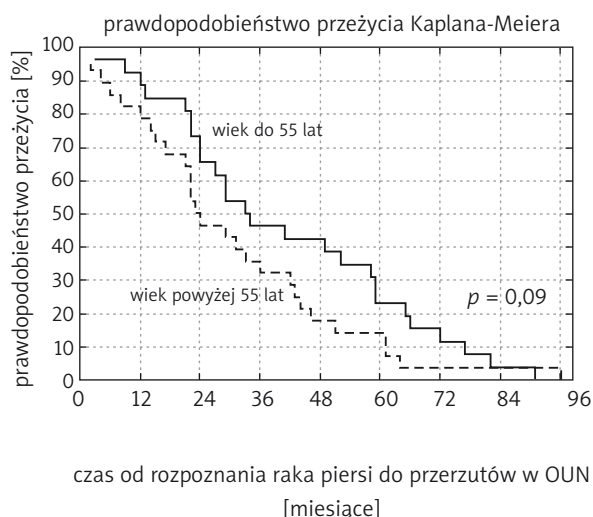


Ryc. 2. Czas od rozpoznania raka piersi do wystąpienia wznowy w OUN jako funkcja typu histologicznego raka piersi.



* jako pierwszą metodę leczenia zastosowano chirurgię
 ** jako pierwszą metodę leczenia zastosowano chemioterapię

Ryc. 3. Czas od rozpoznania raka piersi do wystąpienia wznowy w OUN jako funkcja możliwości resekcji guza pierwotnego w momencie jego rozpoznania



Ryc. 4. Czas od rozpoznania raka piersi do wystąpienia wznowy w OUN jako funkcja wieku chorych w momencie rozpoznania raka piersi

przerzutów w OUN a typem histologicznym raka piersi ($p = 0,615$), pierwotną operacyjnością nowotworu ($p = 0,172$) i wiekiem chorych ($p = 0,215$).

U 15 chorych (27,8%) występował pojedynczy przerzut w OUN (ryc. 5), a u 39 chorych (72,2%) liczba przerzutów była większa ($p < 0,001$). W 14 przypadkach (25,9%) nie stwierdzono synchronicznych przerzutów poza OUN, a u 40 chorych (74,1%) występowały jednocześnie przerzuty w innych lokalizacjach ($p < 0,001$). Najczęstsze lokalizacje synchronicznych przerzutów dotyczyły: płuc ($n = 21$; 38,9%), kości ($n = 20$; 37,0%), wątroby ($n = 18$; 33,3%) i układu chłonnego ($n = 8$; 14,8%).

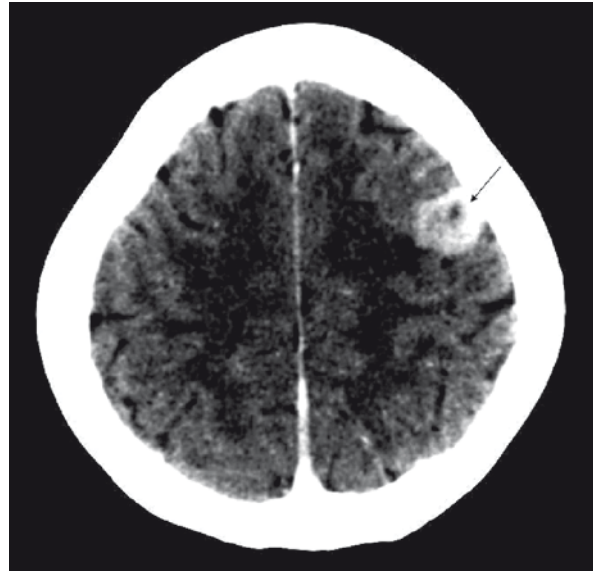
W leczeniu przerzutów do OUN u 14 chorych wykonano zabieg chirurgiczny z następczą radioterapią (25,9%), w 33 przypadkach stosowano wyłączną radioterapię (61,1%), u 2 chorych – radioterapię i następnie chemioterapię (3,7%), u 5 chorych zaś wyłącznie leczenie objawowe (9,3%). Podczas hospitalizacji 7 chorych (13,0%) – 5 chorych leczonych tylko objawowo i 2 chore po wyłączonej radioterapii na obszar OUN – na skutek progresji choroby zmarły. Po zakończonym leczeniu 47 chorych wypisano ze szpitala. Z tej grupy dalszą obserwację prowadzono u 10 chorych, które zmarły 0,5–27 miesięcy ($8,5 \pm 8,7$) od zakończenia leczenia onkologicznego.

Dyskusja

Przerzuty raka piersi do OUN stanowią istotny problem kliniczny. Do czynników zwiększających ryzyko ich wystąpienia zalicza się dużą agresywność nowotworu pierwotnego, włączając w to ujemny profil receptorów estrogenowych i progesteronowych i mutację HER2/neu, występowanie przerzutów w układzie chłonnym oraz młody wiek chorych [6–10]. Dużo częściej do zajęcia OUN dochodzi u chorych z rakiem przewodowym niż zrakowym [11] oraz w uogólnionym stadium choroby, gdy już wcześniej rozpoznano przerzuty do płuc, wątroby i kości [9, 12]. W materiale autorów niniejszej pracy tylko u co 4. chorej w chwili rozpoznania przerzutów w OUN nie występowały synchroniczne ogniska nowotworu w innych lokalizacjach. Podobnie jak Vogelbaum i Suh w swym badaniu [13], tylko u co 4. chorej autorzy zaobserwowali pojedynczy przerzut, a u pozostałych chorych zmian w OUN było więcej. Przerzuty w OUN stwierdzono średnio 35,6 miesiąca od rozpoznania guza pierwotnego. Taki sam okres wskazują w swym badaniu Fromm i wsp. [9]. Inni autorzy długość remisji raka piersi poprzedzającej rozpoznanie przerzutów w OUN szacują na 2–3 lata [5].

Stwierdzenie przerzutów raka piersi do OUN łączy się ze złym rokowaniem, a czas przeżycia chorych nieleczonych wynosi 1–2 miesiące [6, 14, 15]. Analiza piśmiennictwa pozwala jednak na wyodrębnienie czynników, których obecność jest związana z dłuższym przeżyciem tych chorych [4, 16, 17]. Należą do nich: dobry stan ogólny, młodszy wiek, brak progresji w lokalizacji pierwotnej nowotworu, pojedynczy przerzut w OUN oraz niewystępowanie synchronicznych przerzutów poza OUN [4, 16, 17]. Evans i wsp. dodają do tych czynników wymiar guza poniżej 4 cm i długi czas do wznowy w OUN [18], Harputluoglu i wsp. wskazują na korzystne znaczenie obecności receptorów estrogenowych (ER) [17], natomiast Tham i wsp. dołączają tu również brak mutacji HER2/neu [19]. Za najistotniejszy czynnik jest jednak uważany stan ogólny chorych [20].

Feyer i wsp. wskazują, że odpowiednie leczenie może wydłużyć średnie przeżycie chorych z przerzutami raka piersi do OUN ponad 6 miesięcy, przy czym nawet u 25% chorych może to być więcej niż rok [6]. W leczeniu znajdują zastosowanie: zabiegi neurochirurgiczne, klasyczna radioterapia, chemioterapia, a od niedawna także radiochirurgia stereotaktyczna. Leczenie skojarzone stanowi jednak najskuteczniejszą metodę terapii u tych chorych [6, 8, 9, 21, 22]. Za wskazania do zabiegu neurochirurgicznego uznaje się pojedynczy przerzut, potrzebę weryfikacji histologicznej guza OUN po długim okresie od leczenia guza pierwotnego, konieczność natychmiastowej dekompresji, wielkość guza >3,5 cm i korzystną lokalizację w OUN [6, 9, 13]. Niestety, ze względu na lokalizację, liczbę przerzutów czy stan ogólny, podobnie jak w analizowanej przez nas grupie chorych (74,1%), większość pacjentek nie jest leczona operacyjnie [13].



Ryc. 5. Ognisko przerzutowe raka piersi do lewej półkuli mózgu, na granicy płata czołowego i ciemieniowego (zaznaczono strzałką) w tomografii komputerowej

Uzyskane wyniki pokazują, że klasyczna radioterapia w połączeniu ze stosowaniem glikokortykosteroidów stanowi nadal najczęstszą metodę leczenia przerzutów do OUN. W piśmiennictwie spotyka się opracowania dotyczące długości przeżycia chorych leczonych w ten sposób. Fokstuen i wsp. w grupie 99 chorych uzyskali średni czas przeżycia 5 miesięcy [23]. W grupie 116 chorych opisanych przez Mahmouda-Ahmeda i wsp. było to 4,2 miesiąca [24]. Podobne długości przeżycia chorych zawarte w przedziale 3–5 miesięcy podają także inni autorzy [4, 18]. Dostępne są także dane dotyczące leczenia przerzutów do OUN chemioterapią z zastosowaniem platyny, etopozydu oraz CMF/CAF [7, 25, 26]. Duże nadzieje wiąże się z zastosowaniem radiochirurgii stereotaktycznej, która umożliwia stosowanie dużej dawki promieniowania, precyzyjne działanie miejscowe i indukuje martwicę guza nowotworowego przy jednoczesnym minimalnym działaniu na otaczającą guz zdrową tkankę mózgową [27–30]. Korzyści z zastosowania radiochirurgii stereotaktycznej potwierdzono w prospektywnych badaniach w grupach chorych z jednym do nawet 10 ognisk przerzutowych w OUN, w tym u chorych na raka piersi [21, 27–30].

Wnioski

Do wystąpienia przerzutów raka piersi w OUN dochodzi najczęściej u chorych z pierwotnie nieoperacyjnym nowotworem, z reguły 2–3 lata po rozpoznaniu pierwotnego nowotworu.

Przerzuty te są najczęściej mnogie i występują najczęściej u chorych z synchronicznymi przerzutami w innych lokalizacjach.

Wystąpieniu przerzutów w OUN, pomimo leczenia onkologicznego, towarzyszy złe rokowanie i większość pacjentek umiera w ciągu roku.

Piśmiennictwo

1. Centrum Onkologii Instytut Marii Skłodowskiej-Curie, Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. <http://www.onkologia.org.pl>.
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: 2865-72.
3. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3608-17.
4. Liu MT, Hsieh CY, Wang AY, et al. Prognostic factors affecting the outcome of brain metastases from breast cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14: 936-42.
5. Cheng X, Hung MC. Breast cancer brain metastases. *Cancer Metastasis Rev* 2007; 26: 635-43.
6. Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol* 2010; 2: 63-9.
7. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM, et al. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. *Cancer* 1992; 69: 972-80.
8. Salmaggi A, Silvani A, Boiardi A. Brain metastases in patients receiving trastuzumab for breast cancer. *Neurol Sci* 2007; 28: 1.
9. Fromm S, Bartsch R, Rudas M, et al. Factors influencing the time to development of brain metastases in breast cancer. *Breast* 2008; 17: 512-6.
10. Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, et al. Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2008; 90: 223-8.
11. Fondrinier E, Guerin O, Lorimier G. A comparative study of metastatic patterns of ductal and lobular carcinoma of the breast from two matched series (376 patients). *Bull Cancer* 1997; 84: 1101-7.
12. Weil RJ, Palmieri DC, Bronder JL, et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol* 2005; 167: 913-20.
13. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1289-94.
14. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment in patients with cerebral metastases. *Arch Neurol* 1978; 35: 754-6.
15. Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 17: 279-86.
16. van den Bent MJ. The diagnosis and management of brain metastases. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 717-23.
17. Harputluoglu H, Dizdar O, Altundag K. Prognostic factors in breast cancer patients with brain metastases. *J Neurooncol* 2008; 87: 193.
18. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol* 2004; 16: 345-9.
19. Tham YL, Sexton K, Kramer R, et al. Primary breast cancer phenotype associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006; 107: 2521-2.
20. Chamberlain MC, Johnston SK, Glantz MJ. Neoplastic meningitis-related prognostic significance of the Karnofsky performance status. *Arch Neurol* 2009; 66: 74-8.
21. Matsunaga S, Shuto T, Kawahara N, et al. Gamma Knife surgery for metastatic brain tumors from primary breast cancer: treatment indication based on number of tumors and breast cancer phenotype. *J Neurosurg* 2010; 113 (Suppl.): 65-72.
22. Rades D, Lohynska R, Veninga T, et al. Evaluation of the 2 whole – brain radiotherapy schedules and prognostic factors for brain metastases in breast cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2587-92.
23. Fokusten T, Wilking N, Retqvist LE, et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 211-16.
24. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, et al. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 810-7.
25. 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; 68: 212-21.
26. Cocconi G, Lottici R, Bisagni G, et al. Combination therapy with platinum and etoposide of brain metastases from breast carcinoma. *Cancer Invest* 1990; 8: 327-34.
27. Kased N, Binder DK, McDermott MW, et al. Gamma Knife radiosurgery for brain metastases from primary breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009; 75: 1132-40.
28. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2483-91.
29. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. 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 randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 1665-72.
30. Kong DS, Lee JI, Im YS, et al. Differential impact of whole-brain radiotherapy added to radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 385-9.