

**Anna Niwińska, Michał Kunkiel**

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Przerzuty w oponach mózgowo- -rdzeniowych u chorych na raka piersi — aktualne zasady rozpoznawania i leczenia

Leptomeningeal metastases in breast cancer patients  
— current rules of diagnosis and treatment

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**

Niwińska A, Kunkiel M. Leptomeningeal metastases in breast cancer patients — current rules of diagnosis and treatment. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 179–184. DOI: 10.5603/OCP.2016.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Anna Niwińska  
Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii  
Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
e-mail: annaniwinska@gmail.com

## STRESZCZENIE

Przerzuty w oponach mózgowo-rdzeniowych (nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) stanowią problem kliniczny z powodu trudności w rozpoznaniu oraz ze względu na brak skutecznego leczenia. Coraz częstsze rozpoznawanie przerzutów w przestrzeni podpajęczynówkowej u chorych na raka piersi wynika z ich długiego przeżycia oraz z postępu w diagnostyce obrazowej. Przeżycie chorych leczonych dostępnymi metodami wynosi 3–6 miesięcy od rozpoznania przerzutów w tej lokalizacji. Obecnie nie istnieją ściśle określone zasady leczenia chorych z przerzutami raka piersi w oponach mózgowo-rdzeniowych. Dostępne metody leczenia nie są zbyt skuteczne, a niektóre z nich wykazują znaczną toksyczność. Zwykle stosuje się leczenie do przestrzeni podpajęczynówkowej (leczenie dokanalowe, dokomorowe), radioterapię na obszary nacieków nowotworowych oraz leczenie systemowe, jednakże sekwencja i skuteczność poszczególnych metod stanowią przedmiot dyskusji. Przedstawiono przegląd piśmiennictwa dotyczącego postępowania w chorych z przerzutami raka piersi w oponach mózgowo-rdzeniowych. Przedstawiono także krytyczną ocenę wyników badań klinicznych z losowym doбором chorych.

**Słowa kluczowe:** przerzuty w oponach mózgowo-rdzeniowych, nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, leczenie dokanalowe, toksyczność leczenia, rak piersi

## ABSTRACT

Leptomeningeal metastases (LM) presents a challenge because of the difficulty in determining the diagnosis and lack of optimal therapy. Nowadays, LM are more frequently diagnosed as a consequence of the long survival of patients with breast cancer and the improvement in image analysis. LM is a deleterious complication of breast cancer leading to death of patients within less than 3–6 months from the diagnosis. No generally accepted standard of care in the treatment of breast cancer LM exists. The treatment of patients with breast cancer and LM is of limited efficacy and substantial toxicity. Usually it requires focal radiotherapy to symptomatic sites or areas of bulky disease, intra-cerebrospinal fluid chemotherapy, or systemic intravenous/oral therapy, but the data regarding the sequence and efficacy of particular types of treatment are disputable. The management of breast cancer patients with LM was reviewed based on the data from literature. Additionally, the results of randomised clinical trials were reviewed.

**Key words:** leptomeningeal metastasis, carcinomatous meningitis, intrathecal treatment, toxicity of treatment, breast cancer

## Wstęp

Przerzuty z guzów litych w oponach mózgowo-rdzeniowych (LM, *leptomeningeal metastasis*), które w piśmiennictwie polskim są nazywane nowotworowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, polegają na obecności komórek nowotworowych w przestrzeni podpajęczynówkowej (w płynie mózgowo-rdzeniowym lub/i na oponie miękkiej i pajęczej). W piśmiennictwie anglosaskim używa się terminów LM lub *neoplastic meningitis* dla określenia choroby pochodzącej z nowotworów różnego pochodzenia (chłoniaki, glejaki, raki lub czerniaki). Pojęcia *carcinomatous meningitis*, *meningeal carcinomatosis*, *leptomeningeal carcinomatosis* oznaczają zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych przez komórki raka (najczęściej — rak piersi, drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy rak płuca oraz nowotwory przewodu pokarmowego).

Częstość wykrywania przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych zwiększyła się w ostatnim czasie wskutek coraz dłuższego przeżycia chorych na nowotwory i doskonalszej diagnostyki obrazowej. Odsetek chorych z LM w przebiegu chłoniaków i białaczek wynosi 5–15%, a w przebiegu nowotworów litych — 1–8% [1–7].

Najdłuższe przeżycie chorych z przerzutami w oponach mózgowo-rdzeniowych obserwuje się w przebiegu raka piersi [1–3, 5, 8–11]. W tej grupie na leczenie odpowiada około 60% osób z czasem trwania korzyści wynoszącym około 3–6 miesięcy (mediana: 4 mies.) [5, 12–16]. Tylko 10–15% chorych, u których podjęto leczenie, przeżywa 1 rok lub dłużej [3, 13, 14]. Chore nieleczone, z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, przeżywają 4–6 tygodni [6]. U 70–90% chorych stwierdza się jednoczasowy rozsiew nowotworu do innych narządów [4–6, 17, 18], w tym u około połowy — do mózgu [1, 4, 18]. Największą predyspozycję do tworzenia przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych u chorych na raka piersi obserwuje się w receptorowo trójjemnym podtypie biologicznym raka, a spośród typów histologicznych — w raku zrazikowym [13].

Obecnie nie istnieją ściśle określone kryteria postępowania terapeutycznego w LM raka piersi. Dotychczas przeprowadzono tylko kilka badań klinicznych z losowym doбором chorych (w szczególności dotyczących leczenia do przestrzeni podpajęczynówkowej), które dotyczą chorych na różne nowotwory (grupy chorych z rakiem piersi liczą co najwyżej 35 osób). Nie ustalono jednolitego kryterium w ocenie odpowiedzi na leczenie, gdyż zmiany po leczeniu — obserwowane w badaniach obrazowych i w płynie mózgowo-rdzeniowym — nie zawsze korelują ze stanem klinicznym [11, 18–20].

W pracy przedstawiono aktualne dane dotyczące patofizjologii, objawów klinicznych oraz metod rozpoznania i leczenia chorych z LM w przebiegu raka piersi.

## Patofizjologia

Przestrzeń podpajęczynówkowa, która oddziela oponę miękką od pajęczej, zawiera około 140 ml płynu mózgowo-rdzeniowego i jest względnie stała u każdego człowieka. Płyn ulega kilkakrotnej wymianie w ciągu doby, a jego dobową produkcję wynosi około 600–800 ml [4, 5]. Krążące komórki nowotworowe, które dostały się do płynu mózgowo-rdzeniowego, najczęściej opadają siłą ciężkości do tylnego dołu czaszki oraz okolicy łędźwiowo-krzyżowej kanału kręgowego [5]. W następnym etapie naciekają powierzchnię mózgu, nerwów czaszkowych, rdzenia i korzeni nerwowych [3, 6, 21]. Przerzuty rosną w postaci rozlanych nacieków wzdłuż opon lub w formie guzków, najczęściej zlokalizowanych w ogonie końskim i w tylnym dole czaszki. Towarzyszy mu, wyrażony w różnym stopniu, odczyn zapalny [1]. W płynie mózgowo-rdzeniowym często stwierdza się podwyższoną pleocytozę (pobudzone limfocyty i monocyty) [4, 6]. Włóknienie ogranicza rozsiew nowotworu, ale prowadzi do zwężenia naczyń krwionośnych i niedokrwienia oraz zaburzenia metabolizmu kory mózgowej oraz trwałego uszkodzenia nerwów [4, 22].

## Objawy kliniczne

Objawy kliniczne przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych wynikają z naciekania i ucisku tkanki nerwowej: 1) mózgu i mózdzku, 2) rdzenia kręgowego, 3) nerwów czaszkowych i 4) korzeni nerwowych. Charakterystyczne jest jednoczasowe, wielogniskowe występowanie nieprawidłowości na więcej niż jednym poziomie ośrodkowego układu nerwowego, co wynika z przypadkowego osadzania się komórek nowotworowych w różnych częściach przestrzeni podpajęczynówkowej [1–6, 11, 18–20]. Do objawów mózgowych zalicza się: bardzo silny ból głowy, nudności, wymioty, zaniki pamięci, zmiany zachowania, zaburzenia świadomości, zaburzenia równowagi, zaburzenia mowy, objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych, śpiączkę. Uszkodzenia nerwów czaszkowych dotyczą przeważnie nerwów III, IV, VI, VII, ale może być zajęty każdy nerw, łącznie z II i VIII. Często występują objawy ze strony rdzenia kręgowego, które obejmują: ból korzeniowy (szczególnie okolicy krzyżowej oraz pleców i karku), parestezje i ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych oraz zaburzenia funkcji zwieraczy [2–6, 13–15, 19].

## Rozpoznanie

Rozpoznanie przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych opiera się na podstawie triady objawów („złoty standard”), do której należą:

- obraz kliniczny pod postacią różnego stopnia nasilenia zespołów neurologicznych;
- nieprawidłowy obraz płynu mózgowo-rdzeniowego w postaci obecności komórek nowotworowych, podwyższonego poziomu cytozy i białka oraz obniżonego poziomu glukozy;
- cechy radiologiczne zajęcia opon w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*).

Najważniejszym badaniem potwierdzającym rozpoznanie jest wykrycie komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym [1–5, 11, 19, 20]. Nie można jednak wykluczyć tej jednostki chorobowej, gdy nie zostanie spełniona triada objawów. Rozpoznanie jest także możliwe na podstawie objawów neurologicznych i obecności komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym przy prawidłowym obrazie MRI lub na podstawie objawów neurologicznych i charakterystycznego obrazu nacieków opon mózgu lub/i rdzenia w badaniu MRI bez obecności komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Należy jednak zaznaczyć, że obecność samych objawów neurologicznych z atypią komórkową (monocyty, limfocyty), bez komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym i bez charakterystycznego obrazu MRI, nie pozwala na postawienie rozpoznania LM i nie upoważnia do rozpoczęcia leczenia. Prawdopodobieństwo przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych jest wówczas wysokie, ale nie stuprocentowe, dlatego konieczne jest wykonanie kolejnej punkcji lędźwiowej w celu wykrycia komórek nowotworowych lub powtórzenie badania MRI [11].

Obecnie trwają badania nad wartością oceny stężenia białka EpCAM (*epithelial cell adhesion molecule*) w rozpoznaniu nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, szczególnie gdy w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego nie można wykazać obecności komórek nowotworowych [23, 24].

Najskuteczniejszą metodą diagnostyki radiologicznej w przypadku podejrzenia LM jest badanie MRI z kontrastem. Pozwala ono na wykrycie zmian w postaci liniowego wzmocnienia opon, guzków na oponie miękkiej, wodogłowia lub pogrubienia nerwów [2–5].

## Czynniki prognostyczne

Ocena wartości czynników prognostycznych w LM pozwala na wyselekcjonowanie podgrupy chorych o dobrym rokowaniu, która mogłaby odnieść korzyść z intensywnego leczenia (choć jest to leczenie paliatywne) oraz grupy o złym rokowaniu, wymagającej wyłącznie leczenia objawowego.

Chore w złym stanie sprawności — z rozległym zajęciem układu nerwowego z encefalopatią, z zaburzeniami przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, z poważnymi

ubytkami neurologicznymi oraz nieopanowaną, nie dającą się leczyć chorobą poza mózgiem (przerzuty do narządów mięszkowych) — mają złe rokowanie i powinny być leczone objawowo, z wykorzystaniem napromieniania paliatywnego okolic, które są związane z objawami neurologicznymi. Natomiast chore w dobrym stanie sprawności — z LM o niewielkim zasięgu, bez znaczących ubytków neurologicznych, z prawidłowym przepływem płynu mózgowo-rdzeniowego, opanowaną bądź dającą się leczyć chorobą poza mózgiem i z prawdopodobieństwem przeżycia ponad 3 miesiące — powinny być leczone dostępnymi metodami stosowanymi w onkologii z założeniem poprawy jakości i wydłużenia życia [1, 3, 5, 6, 8, 9, 20, 25–27].

Najważniejszym czynnikiem prognostycznym, który decyduje o podjęciu leczenia i o przeżyciu, jest stan sprawności chorych [8, 13, 14, 28].

## Leczenie

Według *USA National Comprehensive Cancer Network* (USA NCCN) u chorych ze złymi czynnikami prognostycznymi zaleca się wyłącznie leczenie objawowe (kortykosteroidy oraz leki przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwłękowe i przeciwdrgawkowe) oraz — w uzasadnionych sytuacjach — radioterapię okolic związanych z występującymi objawami [27]. U chorych z silnymi objawami wzmoczonego ciśnienia śródczaszkowego należy rozważyć implantację cewnika komorowo-otrzewnowego w celu zmniejszenia dolegliwości.

U chorych z korzystnymi czynnikami rokowniczymi stosuje się radioterapię, leki cytotoksyczne podawane do przestrzeni podpajęczynówkowej (leczenie dokanałowe, dokomorowe) i/lub leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia, leki ukierunkowane molekularnie). Celem leczenia jest poprawa jakości życia przez złagodzenie objawów neurologicznych i ustąpienie dolegliwości bólowych oraz wydłużenie życia [1–4, 19]. Obecnie nie istnieje ściśle ustalona sekwencja leczenia [3, 18–20, 29], zwłaszcza że zwykle jest ono stosowane po kilku rzutach leczenia w przypadku umiejscowienia przerzutów w innych narządach, co znacznie utrudnia dobór terapii i jego tolerancję. Według USA NCCN u chorych z korzystnymi czynnikami prognostycznymi należy najpierw przeprowadzić analizę przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, zastosować napromienianie nacieków nowotworowych zaburzających przepływ, a następnie włączyć leczenie dokanałowe lub systemowe [27]. Nie wszyscy autorzy zgadzają się z tym podejściem. Niektórzy uważają, że jeśli w płynie mózgowo-rdzeniowym są bardzo liczne komórki nowotworowe, to należy zaczynać postępowanie od stosowania leków do przestrzeni podpajęczynówkowej w celu zmniejszenia lepkości płynu i ułatwienia jego krążenia. Jeśli natomiast

stwierdza się guzki lub masywne nacieki opon (są w nich patologiczne naczynia krwionośne) lub, gdy zajęciu opon towarzyszy nieopanowana choroba w narządach mięszzowych, należy rozpocząć terapię od leczenia systemowego [7, 30]. Decyzja o sposobie leczenia i jego ewentualnej zmianie musi być podejmowana w zespole interdyscyplinarnym.

### Radioterapia

Wskazania do radioterapii stanowi występowanie objawów neurologicznych, obecność rozległego naciekania nowotworowego opon lub utrudnienia przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego [1–6, 8, 9, 12, 25, 26, 31]. Najczęściej podaje się dawkę całkowitą 30 Gy w 10 frakcjach po 3 Gy [1, 4, 5, 32–34]. Dotychczas nie przeprowadzono żadnego badania klinicznego z randomizacją, które dotyczyło skuteczności radioterapii u chorych z LM.

### Leczenie dokanałowe

Najwięcej kontrowersji w piśmiennictwie budzi leczenie do przestrzeni podpajęczynówkowej. W większości badań nie udowodniono wpływu tego postępowania na wydłużenie życia chorych (jedynie znane jest zmniejszenie dolegliwości i złagodzenie objawów neurologicznych). Bardzo istotna jest także jego znacząca toksyczność.

Obecnie w leczeniu do przestrzeni podpajęczynówkowej stosuje się metotreksat, tiotepę oraz arabinozyd cytozynowy w postaci konwencjonalnej lub liposomalnej. Leki można podawać drogą nakłucia lędźwiowego (leczenie dokanałowe) lub do komór bocznych mózgu przez implantowany podskórny zbiornik Ommaya lub Rickham (leczenie dokomorowe) [4, 7]. Podanie dokomorowe jest lepiej tolerowane, ale może narażać chorego na więcej groźnych powikłań, takich jak krwawienie czy zakażenie [35–37].

Dotychczas przeprowadzono tylko 6 badań klinicznych z randomizacją, dotyczących leczenia przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych z guzów litych i guzów układu chłonnego [26, 38–42]. Wszystkie dotyczyły leczenia do przestrzeni podpajęczynówkowej. W 5 z nich brały udział chore na raka piersi (w sumie 129 chorych ze wszystkich badań), a tylko w jednym stanowiły one całą grupę badaną [41]. Badania przeprowadzono w grupach liczących od 28 do 103 chorych. W pracach tych porównywano skuteczność pojedynczych leków podawanych dokanałowo lub oceniano 2 leki podawane jednocześnie w porównaniu z jednym lekiem. W guzach litych nie wykazano wyższości dwóch leków nad jednym podawanym do przestrzeni podpajęczynówkowej oraz nie stwierdzono wyższej skuteczności jakiegokolwiek leku cytotoksycznego. Natomiast w leczeniu chłoniaków liposomalna cytarabina okazała się bardziej skuteczna od metotreksatu. We wszystkich badaniach klinicznych

z randomizacją średnia przeżycia chorych na raka piersi leczonych do przestrzeni podpajęczynówkowej wynosiła 15 tygodni [43].

W badaniu klinicznym randomizowanym Glantz i wsp. [40] porównali skuteczność metotreksatu i liposomalnej cytarabiny u 61 chorych z LM w przebiegu nowotworów litych (w tym — 22 chore na raka piersi). W badaniu wykazano porównywalną skuteczność obu leków: odpowiedź ogółem po liposomalnej cytarabinie i metotreksacie — odpowiednio — 26% i 20% ( $p = 0,76$ ) i mediana przeżycia od rozpoznania przerzutów do opon mózgowych — odpowiednio — 105 i 78 dni ( $p = 0,15$ ). Zaobserwowano jednak znamienne większą wartość mediany czasu do progresji neurologicznej w ramieniu liposomalną cytarabiną (58 dni vs. 30 dni;  $p = 0,007$ ). Częstość polekowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie różniła się znamienne w obu ramionach (23% vs. 19%;  $p = 0,57$ ). Dodatkową zaletą liposomalnej cytarabiny było stosownie jej w dłuższych odstępach czasu (6 podań wymienionego leku odpowiadało 16 podaniom metotreksatu).

W badaniu klinicznym randomizowanym Boogerda i wsp. wzięło udział 35 chorych na raka piersi z LM [41]. Celem badania była ocena wartości leczenia dokanałowego. Chore otrzymywały w jednym ramieniu tylko leczenie systemowe i napromienianie, a w drugim — dodatkowo leczenie metotreksatem do przestrzeni podpajęczynówkowej. Dodanie leczenia dokanałowego nie poprawiało przeżycia, a jedynie znacząco nasilało toksyczność. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 23 tygodnie po dodaniu metotreksatu i 24 tygodnie bez leczenia dokanałowego. Mediana przeżycia od rozpoznania przerzutów do opon mózgowo-rdzeniowych w grupie chorych otrzymujących leczenie do przestrzeni podpajęczynówkowej wynosiła 18 tygodni, a w wypadku kobiet nieleczonych — 30 tygodni ( $p = 0,32$ ). W ramieniu z metotreksatem u 47% chorych stwierdzono objawy uboczne leczenia w postaci bólów głowy, zaburzeń świadomości, chemicznego zapalenia opon mózgowych, infekcji, krwawienia i leukoencefalopatii po dawce całkowitej 150–170 mg leku. W ramieniu bez leczenia metotreksatem odsetek powikłań wynosił 6% ( $p = 0,007$ ). Na podstawie uzyskanych wyników autorzy uznali, że u chorych na raka piersi z LM leczenie systemowe i radioterapia są wystarczające, a leczenie do przestrzeni podpajęczynówkowej wydaje się zbędne.

W pracy własnej, opartej na grupie 149 chorych na raka piersi z LM, oceniono wyniki leczenia i porównano skuteczność metotreksatu i liposomalnej cytarabiny [14]. Wykazano, że metotreksat i liposomalna cytarabina były porównywalne pod względem skuteczności (mediana przeżycia — odpowiednio — 4,2 i 4,6 mies.;  $p = 0,546$ ). Liposomalna cytarabina była jednak wygodniejsza w stosowaniu, gdyż podawano ją w dłuższych odstępach czasu. Z uwagi na to liposomalna cytarabina powinna

być rozważana u chorych na raka piersi z LM z objawami neurologicznymi utrudniającymi poruszanie się oraz u osób mieszkających daleko od ośrodka leczącego (mniej wizyt w szpitalu). Wadą liposomalnej cytarabiny w stosunku do metotreksatu jest jej cena.

Leki cytotoksyczne stosowane do przestrzeni podpajęczynówkowej powodują znaczną toksyczność. Wyróżnia się wczesną i późną toksyczność leczenia. U 10–25% chorych dochodzi do ostrego, polekowego, aseptycznego, chemicznego zapalenia opon mózgowych [7]. Dolegliwości pojawiają się w ciągu kilku godzin do 4 dni od wstrzyknięcia leku. Powikłanie rozpoznaje się na podstawie wystąpienia sztywności i bólu karku lub obecności dwóch spośród wymienionych objawów: ból głowy, nudności, wymioty, ból pleców, gorączka, zaburzenia świadomości, letarg, pleocytoza w płynie mózgowo-rdzeniowym bez obecności komórek nowotworowych z ujemnymi posiewami płynu [6, 7, 11, 38, 40]. Postępowaniem z wyboru jest stosowanie kortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Najczęściej objawy mijają po 3 dniach [7]. Częstość występowania chemicznego zapalenia opon po liposomalnej cytarabinie, przeważnie w postaci zespołu ogona końskiego czy zespołu stożka rdzenia, wynosi około 17% [7]. Należy wówczas stosować kortykosteroidy dożylnie.

Najpoważniejszym powikłaniem późnym długotrwałego leczenia dokanałowego, występującym u 10–25% chorych leczonych dokanałowo, jest leukoencefalopatia [1–3, 5–7, 25, 44, 45]. Klinicznie objawia się ona postępującym i nieodwracalnym zniedołężnieniem z zaburzeniami funkcji poznawczych, miejscowymi ubytkami neurologicznymi, zaburzeniami funkcji zwieraczy, drgawkami. W badaniu MRI mózgu stwierdza się hiperintensywność istoty białej wokół komór mózgu w obrazach T2-zależnych [41].

## Leczenie systemowe

U zdecydowanej większości chorych z przerzutami w oponach mózgowo-rdzeniowych stwierdza się jednocześnie rozsiew do innych narządów, co wymaga leczenia systemowego. Do niedawna uważano, że leczenie systemowe jest u tych chorych nieskuteczne z uwagi na naturalną szczelność bariery krew–mózg. Jednakże u chorych z LM bariera krew–mózg nie funkcjonuje prawidłowo. Masywne nacieki i guzki opon zawierają patologiczne naczynia krwionośne, które umożliwiają dostarczanie leków cytotoksycznych do przestrzeni podpajęczynówkowej.

Wyniki badań — szczególnie opublikowanych po 2004 roku — wskazują, że leczenie systemowe stosowane drogą dożylną lub doustną stanowi ważną część postępowania z chorymi z LM i jest jedyną metodą postępowania, która wydłuża życie chorych [13–16, 28, 41, 45–47]. W badaniach własnych wykazano, że jakkolwiek leczenie dokanałowe i radioterapia stanowią ważny element lecze-

nia poprawiającego jakość życia, to leczenie systemowe statystycznie znamienne wydłuża życie [13, 14].

Rola leków hormonalnych w leczeniu chorych z LM nie jest dokładnie poznana, choć wiadomo, że tamoksyfen i inhibitory aromatazy przekraczają barierę krew–mózg, a w pojedynczym badaniu wykazano poprawę neurologiczną i cytologiczną po leczeniu hormonalnym [48].

## Nowe leki

Obecnie prowadzone są badania nad skutecznością leków podawanych do przestrzeni podpajęczynówkowej — wymienić należy mafosfamid, nitrozomocznik, gemcytabinę, etopozyd, topotekan, trastuzumab, rytuksymab, interferon  $\alpha$ . Badana jest również wartość podawanych drogą dożylną leków, które dotychczas nie były wykorzystywane u chorych z LM (nitrozomocznik, etopozyd, liposomalna doksorubicyna, interleukina 2, gefitynib, erlotynib, wemurafenib, dabrafenib, rytuksymab i trastuzumab) [1, 4, 7, 46, 47].

Największe nadzieje pokłada się w trastuzumabie podawanym do przestrzeni podpajęczynówkowej. Dotychczas nie przeprowadzono badania klinicznego z randomizacją, w którym oceniano trastuzumab podawany tą drogą, ale opublikowano opisy przypadków oraz analizę zbiorczą wyników leczenia 17 chorych [47]. W przedstawianych przypadkach trastuzumab był podawany dokanałowo według różnych schematów i w różnych dawkach (4–150 mg) — w części przypadków lek stosowano łącznie z podawanym dokanałowo metotreksatem lub liposomalną cytarabiną, a w innych przypadkach łącznie z dożylnym trastuzumabem, paklitakselem, kapecytabiną, cisplatyną, etopozydem lub doksorubicyną. Poprawę kliniczną osiągnięto w 68% przypadków, a poprawę parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego — u 66% chorych. Powyższe odpowiedzi nie przekładały się na wydłużenie całkowitego przeżycia chorych, lecz miały wpływ na wydłużenie czasu do progresji neurologicznej. Autorzy analizy zbiorczej wyciągnęli wniosek, że trastuzumab podawany samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi lekami wydaje się bezpieczną metodą leczenia paliatywnego, pozwalającą na uzyskanie poprawy klinicznej u części chorych [47]. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że liczba analizowanych chorych była bardzo mała, przypadki kliniczne przedstawiane w publikacjach typu *case report* są zwykle wyselekcjonowane, a ocena skuteczności trastuzumabu w tych badaniach mogła być niemiernodajna z powodu równoczesnego stosowania innych leków drogą dokanałową i dożylną. Ponadto, osiągnięto wyłącznie efekt paliatywny leczenia trastuzumabem bez wydłużenia życia chorych. Konieczne jest zatem prospektywne badanie kliniczne w celu oceny wartości trastuzumabu podawanego do przestrzeni podpajęczynówkowej.

## Problemy do rozwiązania

Mała skuteczność i wysoka toksyczność dotychczasowego leczenia chorych z LM uzasadnia poszukiwanie optymalnego schematu postępowania, a przede wszystkim wiarygodnej oceny odpowiedzi na leczenie. Kilka problemów wciąż wymaga rozwiązania.

Po pierwsze, nie wiadomo czy leczenie dokanałowe/dokomorowe chorych z LM w raku piersi jest tak samo skuteczne jak leczenie dokanałowe stosowane w nowotworach układu chłonnego i czy powinno być elementem standardowego postępowania terapeutycznego w aspekcie jego objawów ubocznych i — prawdopodobnie — braku wpływu na przeżycie.

Po drugie, jeśli dana metoda leczenia nie przedłuża przeżycia, a jedynie powoduje złagodzenie objawów, ocena toksyczności tego leczenia staje się priorytetem. Tymczasem w piśmiennictwie trudno znaleźć dokładne dane na temat skutków ubocznych badanych grup.

Po trzecie, mimo udowodnionej skuteczności leczenia systemowego LM z raka piersi nie jest pewne, jaka powinna być sekwencja tego leczenia w stosunku do radioterapii i leczenia dokanałowego.

Po czwarte, badania kliniczne wykazały, że nie ma skutecznego sposobu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych z LM. Całkowita odpowiedź cytologiczna (całkowita eliminacja komórek nowotworowych z płynu mózgowo-rdzeniowego) nie ma wpływu na wydłużenie życia chorej. Przeżycie bardziej zależy od odpowiedzi neurologicznej niż cytologicznej, choć obiektywna ocena odpowiedzi neurologicznej też jest trudna. Obecnie brak standaryzacji badania neurologicznego a więc brak rygorystycznych metod oceny progresji/regresji choroby [24]. Rozległość zmian w obrazie MRI także nie jest pomocna, gdyż nie koreluje ze stanem neurologicznym chorych ani ich stanem sprawności, a po leczeniu zmiany radiologiczne mogą nie ulegać regresji mimo poprawy klinicznej.

Wszystkie powyższe problemy zmusiły grupę ekspertów zajmujących się problematyką przerzutów w oponach mózgowo-rdzeniowych (*International Panel of Experts US and Europe The RANO Group — Response Assessment in Neuro-Oncology*) do krytycznej oceny dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych i próby opracowania w przyszłości nowych strategii diagnostyki i leczenia oraz oceny odpowiedzi na leczenie u chorych z LM w nowotworach litych [18]. Wydaje się, że odsetki przeżyć 6- i 12-miesięcznych wydają się najbardziej obiektywnymi metodami oceny wyników leczenia i porównania różnych grup chorych z LM [43].

## Wnioski

Obecnie nie istnieją ściśle określone kryteria postępowania terapeutycznego u chorych na raka piersi

z przerzutami w oponach mózgowo-rdzeniowych. Leczenie systemowe jako jedyna metoda w sposób znamieny wydłuża życie chorych z LM wskutek kontroli przerzutów w przestrzeni podpajęczynówkowej i poza nią. Wydaje się, że leczenie dokanałowe i radioterapia nie wydłużają znamienne przeżycia, ale poprawiają jakość życia, przez co stanowią ważne metody leczenia paliatywnego. Z uwagi na niezadowalające wyniki leczenia LM istnieje pilna potrzeba standaryzacji odpowiedzi na leczenie i wdrożenia nowych leków, uprzednio sprawdzonych w perspektywnych badaniach klinicznych.

## Piśmiennictwo

1. Jayson G.C., Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumours. *Ann. Oncol.* 1996; 7: 773–786.
2. Steinfeld A.D. Radiation therapy. W: Roses D.F. (red.). *Breast Cancer*. Churchill Livingstone, Philadelphia 1999: 570–572.
3. Johnson K.A., Kramer B.S., Crane J.M. Management of central nervous system metastases in breast cancer. W: Bland K.I., Copeland E.M. (red.). *The Breast. Comprehensive management of benign and malignant diseases* (wyd. 2). WB Saunders Company Philadelphia 1998: 1389–1402.
4. De Angelis L.M., Rogers L.R., Foley K.M. Leptomeningeal metastasis. W: Harris J.R., Lippman M.E., Morrow M., Osborne C.K. (red.). *Diseases of the breast* (wyd. 2). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 867–874.
5. Grossman S.A. Advances in the treatment of central nervous system metastases: treatment of neoplastic meningitis. *American Society of Clinical Oncology Proceedings*, 37-th Annual Meeting, May 12–15 2001, San Francisco, California 2001: 598–604.
6. Wasserstrom W.R., Glass J.P., Posner J.B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis from solid tumours: experience with 90 patients. *Cancer* 1982; 49: 759–772.
7. Mack F., Baumert B.G., Schafer N. i wsp. Therapy of leptomeningeal metastasis in solid tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2016; 43: 83–91.
8. Jayson G.C., Howell A., Harris M., Morgenstern G., Chang J., Ryder W.D. Carcinomatous meningitis in breast cancer: an aggressive disease variant. *Cancer* 1994; 74: 3135–3141.
9. Fisazi K., Asselain B., Vincent-Salomon A. i wsp. Meningeal carcinomatosis in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1315–1323.
10. Giannone L., Greco F.A., Hainsworth J.D. Combination intraventricular chemotherapy for meningeal neoplasia. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 68–73.
11. Scott B.J., Kesari S. Leptomeningeal metastases in breast cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2013; 3: 117–126.
12. Yap H., Yap B., Rasmussen S. i wsp. Treatment for meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1982; 49: 219–222.
13. Niwińska A., Rudnicka H., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis: propensity of breast cancer subtypes for leptomeninges and the analysis of factors influencing survival. *Med. Oncol.* 2013; 30: 408–415.
14. Niwińska A., Rudnicka H., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis: the results of combined treatment and the comparison of methotrexate and liposomal cytarabine as intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Clin. Breast Cancer* 2015; 15: 66–72.
15. Rudnicka H., Niwińska A., Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis—the role of multimodality treatment. *J. Neurooncol.* 2007; 84: 57–62.
16. Jo J.Ch., Kang M.J., Kim J.E. i wsp. Clinical features and outcome of leptomeningeal metastasis in patients with breast cancer: a single center experience. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013; 72: 201–207.
17. Grossman S.A., Moynihan T.J. Neurologic complication of systemic cancer: neoplastic meningitis. *Neurol. Clin.* 1991; 9: 843–856.
18. Chamberlain M., Soffiatti R., Raizer J. i wsp. Leptomeningeal metastasis: a response assessment in neuro-oncology critical review of endpoints and response criteria of published randomized clinical trials. *Neuro-Oncol.* 2014; 16: 1176–1185.
19. Chamberlain M.C. Leptomeningeal metastasis. *Curr. Opin. Oncol.* 2010; 22: 627–635.
20. Le Rhun E., Tailibert S., Chamberlain M.C. Carcinomatous meningitis: leptomeningeal metastases in solid tumours. *Surg. Neurol. Int.* 2013; 4: S265–288.
21. Gonzalez-Vitale J.C., Garcia-Bunuel R. Meningeal carcinomatosis. *Cancer* 1976; 37: 2906–2911.

22. Klein P, Haley C., Wooten F., VandenBerg S.R. Focal cerebral infarctions associated with perivascular tumour infiltrates in carcinomatous leptomeningeal metastases. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 1149–1152.
23. Subira D., Simo M., Illan J. i wsp. Diagnostic and prognostic significance of flow cytometry immunophenotyping in patients with leptomeningeal carcinomatosis. *Clin. Exp. Metastasis* 2015; 32: 383–391.
24. Chamberlain M.C., Johnston S.K. Neoplastic meningitis: survival as a function of cerebrospinal fluid cytology. *Cancer* 2009; 115: 1941–1946.
25. Boogerd W., Hart A.A., van der Sande J.J., Engelsman E. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. Prognostic factors and influence of treatment. *Cancer* 1991; 76: 1685–1695.
26. Grossman S.A., Finkelstein D.M., Ruckdeschel D.L. i wsp. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 561–569.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Central Nervous System Cancer. Version 2. 2013.
28. Du C.H., Hong R., Shi Y., Yu X., Wang J. Leptomeningeal metastasis from solid tumors: a single center experience in Chinese patients. *J. Neurooncol.* 2013; 115: 285–291.
29. Kak M., Nanda R., Ramsdale E.E., Lucas R.V. Treatment of leptomeningeal carcinomatosis: Current challenges and new opportunities. *J. Clin. Neurosc.* 2015; 22: 632–637.
30. Fisher R., De Angelis L.M. Leptomeningeal metastasis. W: Harris J.R., Morrow M., Lippman M.E., Osborne C.K. (red.). *Disease of the Breast* (wyd. 4). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010: 1001–1007.
31. Ongerboer de Visser B.W., Somers R. i wsp. Intraventricular methotrexate therapy of leptomeningeal metastasis from breast cancer. *Neurology* 1983; 33: 1565–1572.
32. Chamberlain M.C., Corey-Bloom J. Leptomeningeal metastases: 111 Indium-DTPA CSF flow studies. *Neurology* 1991; 41: 1765–1769.
33. Grossman S.A., Trump D.L., Chen D.C.P., Thompson G., Camargo E.E. Cerebrospinal fluid flow abnormalities in patients with neoplastic meningitis: An evaluation using 111-indium-DTPA ventriculography. *Am. J. Med.* 1982; 73: 641–647.
34. Glantz M.J., Hall W.A., Cole B.F. i wsp. Diagnosis, management of and survival of patients with leptomeningeal cancer based on cerebrospinal fluid-flow status. *Cancer* 1995; 75: 2919–2931.
35. Pardo-Moreno J., Fernandez C., Arroyo R. i wsp. Safety of intra-cerebrospinal fluid chemotherapy in oncohematological patients: a retrospective analysis of 627 interventions. *J. Neurooncol.* 2015; 125: 351–358.
36. Zairi F., Le Rhun E., Bertrand N. i wsp. Complications related to the use of an intraventricular access device for the treatment of leptomeningeal metastases from solid tumour: a single centre experience in 112 patients. *J. Neurooncol.* 2015; 124: 317–323.
37. Roguski M., Rughani A., Lin Ch.T. i wsp. Survival following Ommaya reservoir placement for neoplastic meningitis. *J. Clin. Neurosc.* 2015; 22: 1467–1472.
38. Hitchins R.N., Bell D.R., Woods R.L., Levi J.A. A prospective randomized trial of single agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. *J. Clin. Oncol.* 1987; 5: 1655–1662.
39. Glantz M.J., LaFollette S., Jaecle K.A. i wsp. Randomized trial of a slow release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 3110–3116.
40. Glantz M.J., Jaecle K.A., Chamberlain M.C. i wsp. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 3394–3402.
41. Boogerd W., van den Bent M.J., Koehler P.J. i wsp. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomized study. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 2726–2733.
42. Shapiro W.R., Schmid M., Glantz M. i wsp. A randomized phase III/IV study to determine benefit and safety of cytarabine liposome injection for treatment of neoplastic meningitis. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 1528s.
43. Scott B.J., Oberheim-Bush N.A., Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer — a systematic review. *Oncotarget* 2015; 7: 3740–3747.
44. Le Rhun E., Taillibert S., Zairi F. i wsp. Prolonged survival of patients with breast cancer-related leptomeningeal metastases. *Anticancer Res.* 2013; 33: 2057–2063.
45. Boogerd W., van der Sande J.J., Moffie D. Acute fever and delayed leucoencephalopathy following low dose intraventricular methotrexate. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1988; 51: 1277–1283.
46. Kwon J., Chie E.K., Kim K. i wsp. Impact of multimodality approach for patients with leptomeningeal metastases from solid tumors. *JKMS* 2014; 29: 1094–1101.
47. Zagouri F., Sergentanis T.N., Bartsch R. i wsp. Intrathecal administration of trastuzumab for the treatment of meningeal carcinomatosis in HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and pooled analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 139: 13–22.
48. Boogerd W., Dorresteijn L.D.A., van der Sande J.J., de Gast G.C., Bruning P.F. Response of leptomeningeal metastases from breast cancer to hormonal therapy. *Neurology* 2000; 55: 117–119.