

# Karcinoza možganskih ovojnic in rak dojke: 11-letni rezultati zdravljenja z obsevanjem

## Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: 11-year treatment outcomes with radiation therapy

Žnidarič Tanja<sup>2</sup>, Ratoša Ivica<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: Ivica Ratoša, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: iratos@onko-i.si

Poslano / Received: 4.2.2019

Sprejeto / Accepted: 28.3.2019

doi:10.25670/oi2019-003on

### IZVLEČEK

**Uvod:** Karcinoza možganskih ovojnic (LMK) nastane z zasevanjem tumorskih celic na možganske ovojnice in pomeni slabo prognozo. Obsevanje je ena izmed možnosti zdravljenja za ublažitev nevroloških simptomov.

**Metode:** V retrospektivno analizo smo vključili 423 bolnic z rakom dojke (RD) in možganskimi zasevki (MZ) ali LMK, ki so se v obdobju med 2005 in 2015 z obsevanjem glave zdravile na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Podrobneje smo analizirali skupino bolnic z LMK, za katere smo tudi preverili uporabnost dveh prognostičnih lestvic preživetja, Breast Graded Prognostic Assessment (Breast-GPA) in Simple Survival Score for Brain Metastases (SS-BM).

**Rezultati:** Z obsevanjem glave smo v opazovanem obdobju zdravili 70 bolnic z LMK. Srednji čas od diagnoze RD do pojava LMK je znašal 4,3 leta, vendar je bil ta čas najkrajši pri trojno negativnem in najdaljši pri luminal A podtipu RD. Srednje celokupno preživetje je za bolnice z MZ in LMK znašalo 7,5 (95-% interval zaupanja, IZ; 6,3–8,8) in 2,3 meseca (95-% IZ; 1,5–3,2) ( $p < 0,005$ ) ter se je razlikovalo glede na molekularni podtip RD. Na daljše preživetje ni vplivala višja prejeta doza obsevanja ( $\leq 20$  Gy vs.  $> 20$  Gy). Z analizo smo potrdili prognostično vrednost lestvice Breast-GPA ( $p < 0,005$ ) in SS-BM ( $p = 0,044$ ).

**Zaključki:** Pričakovano preživetje se je v naši skupini analiziranih bolnic z LMK razlikovalo glede na stanje zmogljivosti, molekularni podtip RD ter seštevek točk prognostične lestvice.

**Glavne besede:** rak dojke, karcinoza možganskih ovojnic, obsevanje, prognostična lestvica

### ABSTRACT

**Introduction:** Leptomeningeal carcinomatosis (LMC) develops with infiltration of leptomeninges by malignant cells and means poor prognosis. Radiotherapy presents one of the treatment options for neurological symptom relief.

**Methods:** We retrospectively analyzed 423 patients with breast cancer (BC) and brain metastasis (BM) or LMC, who received radiotherapy of the brain between the years 2005 and 2015 at the Institute of Oncology Ljubljana. We analyzed patients with LMC in more detail and performed a validation of prognostic survival indexes, namely Breast Graded Prognostic Assessment (Breast-GPA) and Simple Survival Score for Brain Metastases (SS-BM).

**Results:** Seventy patients with LMC were treated with whole-brain radiotherapy in the observed time. Median time from BC diagnosis to LMC appearance was 4.3 years and was shortest in triple-negative and longest in luminal A BC subtype. Median overall survival for patients with BM and LMC was 7.5 (95 % confidence interval, CI; 6.3–8.8) and 2.3 months (95 % CI; 1.5–3.2), respectively ( $p < 0,005$ ), and it varied depending on the molecular BC subtype. Survival was not affected by a higher total dose of radiation received ( $\leq 20$  Gy vs.  $> 20$  Gy). Breast-GPA ( $p < 0,005$ ) and SS-BM ( $p = 0,044$ ) indexes predicted survival with statistical significance.

**Conclusions:** Performance status, BC molecular subtype and prognostic indexes were all factors influencing expected survival in our group of analyzed LMC patients.

**Keywords:** Breast cancer, Leptomeningeal carcinomatosis, Radiotherapy, Prognostic index

## UVOD

Možganski zasevki (MZ) se pri bolnicah z rakom dojke pojavijo v 10–30 % (1), medtem ko je zasevanje tumorskih celic na možganske ovojnice redkejša, v 5–8 % (2,3). V literaturi sta pri solidnih tumorjih opisani tako porast incidence kot prevalence karcinoma možganskih ovojnic, ki je imenovana tudi leptomeningealna karcinomatosa (LMK), kar pripisujemo natančnejšim slikovnim preiskavam ter napredku v sistemskem zdravljenju (3–5). Po podatkih iz literature je do 35 % LMK pri raku dojke povezanih z lobularnim histološkim podtipom in do 40 % s trojno negativnim molekularnim podtipom (6). Po pojavu nevrološke simptomatike jo najpogosteje odkrijemo z magnetno resonančno preiskavo in/ali lumbalno punkcijo (2,4,5). Kljub uporabi obeh preiskav je LMK včasih težko nedvoumno dokazati, saj je lumbalna punkcija ob prvem odvzemu pozitivna le v 50–60 %, ob drugem pa v 85–90 % (2,3). Na slikovnih preiskavah lahko LMK izgleda kot difuzno kontrastno obarvanje možganskih ovojnic, subarahnoidalna masa ali celo kot hidrocefalus brez vidne tumorske spremembe, ki bi povzročala obstrukcijo (7).

LMK nastane z zasevanjem tumorskih celic na leptomeninge (pia mater in membrana arahnioidea) in infiltracijo subarahnoidnega prostora (6). Najpogosteje gre za hematološko ali limfogeno širjenje karcinomskih celic, lahko pa nastane tudi z neposrednim vraščanjem že obstoječe tumorske mase v subarahnoidalni prostor in nato diseminacijo po cerebrospinalni osi z likvorjem. Nevrološki simptomi in znaki, ob katerih posumimo na LMK, so najpogosteje povezani s povišanim intrakranialnim tlakom. Tipični simptomi so glavobol, slabost, bruhanje in kognitivna spremenjenost. Občasno pa se razvije simptomatika paralize možganskih živcev (4).

Tako diagnostika kakor tudi zdravljenje LMK nista enotna (8), v glavnem zaradi pomanjkanja z dokazi podprtih pristopov zdravljenja. Z zdravljenjem želimo predvsem izboljšati nevrološke simptome in kvaliteto življenja. Priporoča se multidisciplinarna obravnava, ki vključuje naslednje možnosti: obsevanje simptomatskih mest, sistemsko zdravljenje in izjemoma intratekalno kemoterapijo (9). Sistemsko zdravljenje izberemo na podlagi histološkega podtipa, splošnega stanja bolnice in prehodnosti citostatikov preko krvno-možganske pregrade (4,10–12). Ne glede na izbiro je zdravljenje slabo učinkovito, srednje preživetje pa je kljub zgodnjemu odkrivanju in multimodalnemu zdravljenju kratko, pri bolnicah z rakom dojke znaša namreč 3–4 mesece (7,11). Obsevanje možganskih ovojnic je ena izmed možnosti zdravljenja, s katerim pri približno 75 % bolnikov ublažimo nevrološke simptome (12,13), ne podaljšamo pa celokupnega preživetja (9,14). Pri bolnicah z MZ pa v literaturi navajajo

širok razpon srednjih preživetij, med 3 in 25 meseci (15).

Zaradi razlik v pričakovanem preživetju so številni avtorji poskušali definirati prognostične dejavnike, ki vplivajo na končni izid zdravljenja bolnic z zasevki v centralnem živčnem sistemu. Med te dejavnike so uvrstili molekularni podtip raka dojke, starost ob diagnozi MZ, stanje zmogljivosti, kontrolo primarnega tumorja, breme bolezni izven centralnega živčnega sistema, število MZ in/ali prizadetost možganskih ovojnic (16–20). Nastale so prognostične lestvice (indeksi preživetja), ki glede na lastnosti tumorja in klinične značilnosti bolnika napovedujejo pričakovano preživetje ob diagnozi MZ (17,19–21). Specifične prognostične lestvice za LMK ne poznamo oziroma njihova prognostična vrednost ni bila preverjena na večji skupini bolnic. Lestvica Breast GPA (angl. Graded Prognostic Assessment) je prilagojena bolnicam z rakom dojke in upošteva molekularni podtip, starost ob diagnozi možganskih zasevkov ter splošno stanje zmogljivosti po Karnofskem (KPS) ali WHO (angl. World Health Organization) (17,22). Druga lestvica, ki je primerna za bolnice z LMK, je SS-BM (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases). Gre za enostavno točkovanje z oceno preživetja, ki vključuje stanje zmogljivosti in prisotnost ekstrakranialne bolezni (21) (Tabela 1). Tabela 2 prikazuje pričakovano preživetje glede na izbrani lestvici (21,22).

| Lestvica Breast GPA          |       |      |           |        |           |
|------------------------------|-------|------|-----------|--------|-----------|
| Točka                        | 0     | 0.5  | 1         | 1.5    | 2         |
| Starost                      | ≥ 60  | < 60 |           |        |           |
| KPS                          | ≤ 50  | 60   | 70–80     | 90–100 |           |
| Molekularni podtip           | TN    |      | Luminal A | HER2+  | Luminal B |
| Lestvica SS-BM               |       |      |           |        |           |
| Značilnost                   | Točka |      |           |        |           |
| KPS <70                      | 1     |      |           |        |           |
| KPS ≥70                      | 6     |      |           |        |           |
| Ekstrakranialna bolezen      | 3     |      |           |        |           |
| Brez ekstrakranialne bolezni | 6     |      |           |        |           |

Tabela 1: Točkovanje lestvic preživetja. Legenda: Breast GPA: angl. Breast Graded Prognostic Assessment; KPS, stanje zmogljivosti po Karnofskem; SS-BM, enostavna točkovna lestvica (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases); TN: trojno negativen/bazalni podtip; HER2: receptor za epidermalni rastni faktor 2.

| Lestvica                | Seštevek točk                        | Število bolnikov (%)                               | Srednje preživetje (razpon) v mesecih                                  | 6-mesečno preživetje |
|-------------------------|--------------------------------------|--|--|----------------------|
| Breast GPA<br>(N = 400) | 0-1<br>1,5-2,0<br>2,5-3,0<br>3,5-4,0 | 23 (6 %)<br>104 (26 %)<br>140 (35 %)<br>133 (33 %) | 3,4 (2,4-4,9)<br>7,7 (4,8-9,7)<br>15,1 (10,8-17,9)<br>25,3 (20,4-30,4) | NP                   |
| SS-BM<br>(N = 230)      | 4-7<br>9<br>15                       | NP   | NP   | 10 %<br>55 %<br>78 % |

Tabela 2: Preživetja bolnic z rakom dojke in možganskimi zasevki glede na točkovne lestvice. Legenda: Breast GPA: angl. Breast Graded Prognostic Assessment; SS-BM, enostavna točkovna lestvica (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases); NP: ni podatka; N = število bolnikov.

Z raziskavo smo želeli analizirati rezultate zdravljenja LMK z obsevanjem na Onkološkem inštitutu Ljubljana, jih primerjati z rezultati zdravljenja bolnic z možganskimi zasevki ter za skupino bolnic z LMK preveriti veljavnost prognostičnih lestvic Breast GPA in SS-BM.

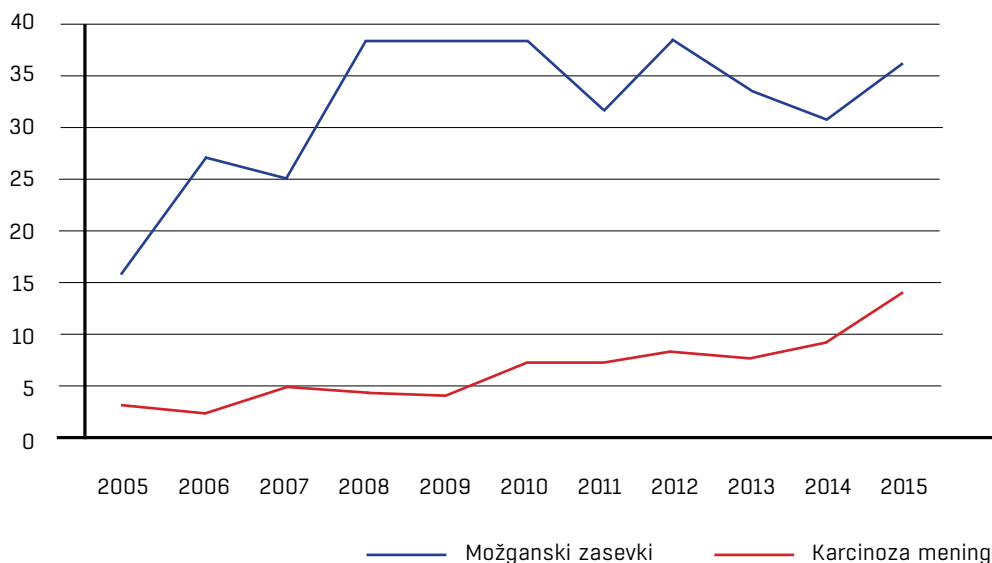
## BOLNIKI IN METODE

V retrospektivno analizo so bile vključene vse bolnice z MZ in/ali LMK, ki so se na Onkološkem inštitutu Ljubljana v obdobju med aprilom 2005 in decembrom 2015 zdravile z obsevanjem cele glave, delnim obsevanjem glave ali stereotaktičnim obsevanjem. Na podlagi medicinske dokumentacije so bili zbrani klinični in demografski podatki bolnic, podatki o sistemskem in obsevalnem zdravljenju ter patohistološki podatki o tumorju. Primarni stadij bolezni je bil določen po sedmi izdaji klasifikacije malignih tumorjev TNM (23). Molekularni podtipi raka dojk so bili definirani po smernicah ESMO iz leta 2015 (24): luminal A (pozitivni estrogenski receptorji, ER+, negativen HER2 (receptor za epidermalni rastni faktor 2), nizka vrednost proliferacijskega indeksa Ki-67 in visoka vrednost progesteronskih receptorjev, PR+), luminal B HER2 negativen (ER+, HER2-, visoka vrednost Ki-67 ali nizka vrednost PR), luminal B HER2 pozitiven (ER+, HER2+, katerakoli vrednost Ki-67 in katerakoli vrednost PR), HER2 pozitiven tip (ER-, PR-, HER2+) in trojno negativen/bazalni podtip (ER-, PR-, HER2-). Diagnoza LMK je bila potrjena s CT,

MRI preiskavo ali lumbalno punkcijo. V analizi smo rezultate zdravljenja LMK primerjali z rezultati zdravljenja MZ. Na podlagi zbranih podatkov smo za vsako posamezno bolnico izračunali prognostično lestvico Breast-GPA in SS-BM (17,21). Preživetje bolnic smo izračunali z metodo Kaplan-Meier, uporabljen je bil log-rank test. Statistična značilnost je bila določena pri vrednosti  $p < 0,05$ . Celokupno preživetje je bilo definirano kot čas od diagnoze zasevkov v centralnem živčnem sistemu do smrti iz kateregakoli vzroka. Dodatna analiza podatkov je bila opravljena s Coxovim regresijskim modelom sorazmernih tveganj. Za prikaz pogostosti demografskih, kliničnih in patohistoloških značilnosti smo uporabili opisno statistiko. Datum zadnje analize podatkov je bil 31. 12. 2017. Statistična analiza je bila izvedena s programom IBM SPSS Statistics® software, verzija 20. Raziskavo je odobrila Etična komisija Onkološkega inštituta Ljubljana (ERID-EK/120).

## REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 423 bolnic z ugotovljenimi MZ in/ali LMK. LMK je bila odkrita pri 70 od 423 bolnic (16,5 %). Pri 29 (6,9 %) bolnicah z LMK so bili sočasno prisotni tudi MZ. V opazovanem obdobju smo na leto z obsevanjem glave zaradi MZ in/ali LMK na Onkološkem inštitutu Ljubljana zdravili od 40 do 50 bolnic. Medtem ko smo z leti obsevali približno enako število bolnic z MZ, je število bolnic z LMK počasi naraščalo (Slika 1).



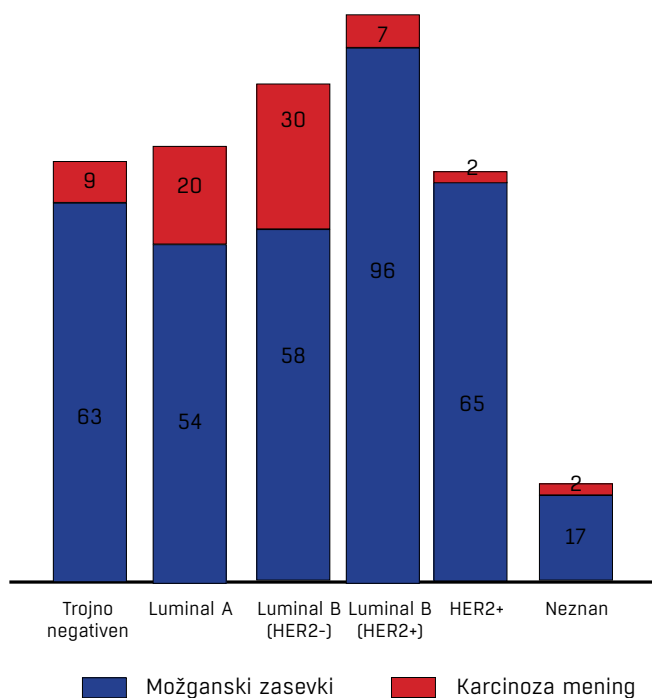
Slika 1: Število zdravljenih bolnic z obsevanjem med letoma 2005 in 2015 na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Klinične značilnosti bolnic in patohistološke lastnosti tumorjev ob prvem zdravljenju raka dojk in ob ugotovljeni bolezni v centralnem živčnem sistemu so prikazane v Tabeli 3.

|                                     |                                 | VSE bolnice<br>N = 423 | MZ<br>N = 353    | LMK<br>N = 70    | p vrednost |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------|
| <b>Srednja starost v letih</b>      | ob diagnozi raka dojk (razpon)  | 52,0 (22,0–80,0)       | 53,0 (22,0–80,0) | 49,0 (27,0–70,0) | 0,012      |
|                                     | ob diagnozi MZ ali LMK (razpon) | 58,0 (28,0–83,0)       | 58,0 (28,0–83,0) | 56,5 (30,0–76,0) | 0,053      |
|                                     |                                 | N (%)                  | N (%)            | N (%)            |            |
| <b>Histologija</b>                  | IDC                             | 344 (81,3)             | 298 (84,4)       | 46 (65,7)        | 0,148      |
|                                     | ILC                             | 40 (9,5)               | 23 (6,5)         | 17 (24,3)        |            |
|                                     | Drugo                           | 27 (6,4)               | 20 (5,7)         | 7 (10,0)         |            |
|                                     | Neznano                         | 12 (2,8)               | 12 (3,4)         | 0 (0,0)          |            |
| <b>Gradus</b>                       | G1                              | 12 (2,8)               | 7 (2,0)          | 5 (7,1)          | 0,115      |
|                                     | G2                              | 129 (30,5)             | 110 (31,2)       | 19 (27,1)        |            |
|                                     | G3                              | 248 (58,6)             | 204 (57,8)       | 44 (62,9)        |            |
|                                     | Neznano                         | 34 (8,0)               | 32 (9,1)         | 2 (2,9)          |            |
| <b>Molekularni markerji</b>         | ER+                             | 267 (63,1)             | 209 (59,2)       | 58 (82,9)        | 0,484      |
|                                     | ER-                             | 153 (36,2)             | 141 (39,9)       | 12 (17,1)        |            |
|                                     | Neznano                         | 3 (0,7)                | 3 (0,8)          | 0 (0,0)          |            |
|                                     | PR+                             | 226 (53,4)             | 177 (50,1)       | 49 (70,0)        | 0,483      |
|                                     | PR-                             | 194 (45,9)             | 173 (49,0)       | 21 (30,0)        |            |
|                                     | Neznano                         | 3 (0,7)                | 3 (0,8)          | 0 (0,0)          |            |
|                                     | HER2+                           | 170 (40,2)             | 161 (45,6)       | 9 (12,9)         | 0,635      |
|                                     | HER2-                           | 226 (53,4)             | 168 (47,6)       | 58 (82,9)        |            |
|                                     | Neznano                         | 27 (6,4)               | 24 (6,8)         | 3 (4,3)          |            |
| <b>Molekularni podtip</b>           | Trojno negativen                | 72 (17,0)              | 63 (17,9)        | 9 (12,8)         | 0,002      |
|                                     | Luminal A                       | 74 (17,5)              | 54 (15,3)        | 20 (28,6)        |            |
|                                     | Luminal B (HER2+)               | 88 (20,8)              | 58 (16,4)        | 30 (42,8)        |            |
|                                     | Luminal B (HER2-)               | 103 (24,4)             | 96 (27,2)        | 7 (10,0)         |            |
|                                     | HER2+                           | 67 (15,8)              | 65 (18,4)        | 2 (2,9)          |            |
|                                     | Neznan                          | 19 (4,5)               | 17 (4,8)         | 2 (2,9)          |            |
| <b>Stadij ob diagnozi raka dojk</b> | I                               | 42 (9,9)               | 36 (10,2)        | 6 (8,6)          | 0,655      |
|                                     | II                              | 113 (26,7)             | 95 (26,9)        | 18 (25,7)        |            |
|                                     | III                             | 163 (38,5)             | 127 (35,9)       | 36 (51,4)        |            |
|                                     | IV                              | 91 (21,5)              | 81 (22,9)        | 10 (14,3)        |            |
|                                     | Neznano                         | 14 (3,1)               | 14 (4,0)         | 0 (0,0)          |            |
| <b>Ekstrakranialna bolezen</b>      | Da                              | 358 (84,6)             | 293 (83,0)       | 65 (92,9)        | 0,007      |
|                                     | Ne                              | 65 (15,4)              | 60 (17,0)        | 5 (7,1)          |            |
|                                     | Kostni zasevki                  | 40 (9,5)               | 35 (9,9)         | 5 (7,1)          |            |
|                                     | Kostni in visceralni zasevki*   | 215 (50,8)             | 167 (47,3)       | 48 (68,6)        |            |
|                                     | Visceralni zasevki*             | 103 (24,3)             | 91 (25,8)        | 12 (17,1)        |            |

Tabela 3: Demografske, klinične in patohistološke značilnosti bolnic z možganskimi zasevki ali karcinoma možganskih ovojnic. Legenda: N: število; IDC: invazivni duktalni karcinom; ILC: invazivni lobularni karcinom; ER: estrogenski receptorji; PR: progesteronski receptorji; HER2: humani epidermalni rastni receptor; MZ: možganski zasevki; LMK: karcinoma možganskih ovojnic \*Visceralni zasevki: pljuča, jetra, mehka tkiva in drugo.

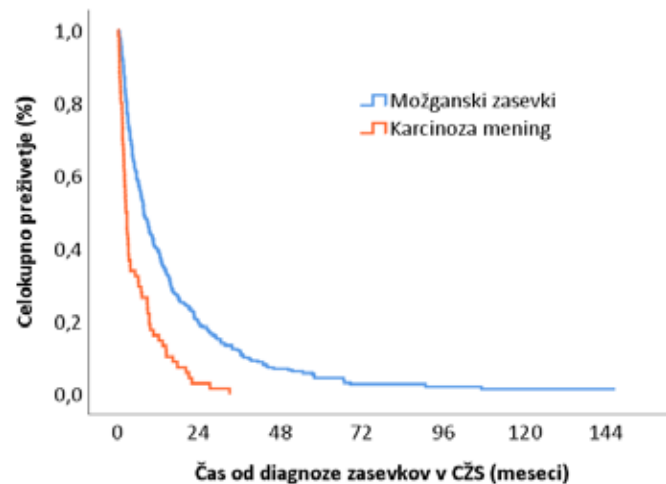
V patohistološkem pregledu primarnega raka dojk je pri bolnicah z LMK prevladoval invazivni duktalni karcinom s 65,7 %, skoraj četrtino (24,3 %) pa je predstavljal invazivni lobularni karcinom. Večina primarnih tumorjev je bila histološkega gradusa 3 (62,9 %) in stadija III (51,4 %). Status hormonskih receptorjev in HER2 primarnega tumorja je bil znan pri večini bolnic (ER v 99,3 %, PR v 99,3 % in HER2 v 93,6 %). Slika 2 prikazuje absolutno incidenco zasevkov raka dojk v centralnem živčnem sistemu glede na posamezne molekularne podtipe.



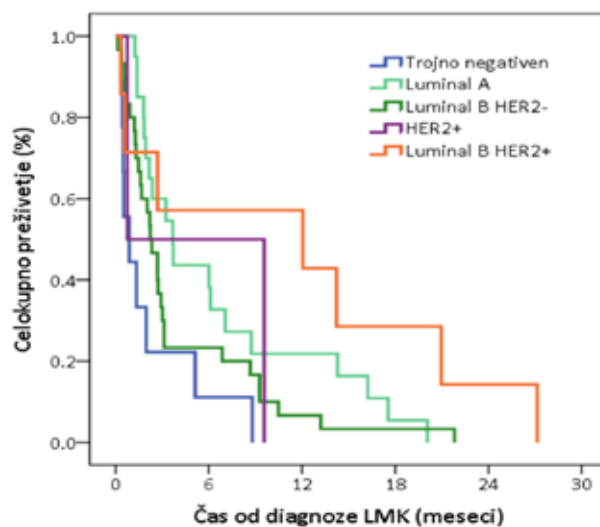
Slika 2: Absolutno število bolnic z znanimi zasevki raka dojk v centralnem živčnem sistemu (n = 423), ki so bile med letoma 2005 in 2015 zdravljene z obsevanjem glave na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Legenda: HER2: humani epidermalni rastni receptor.

Bolnice, pri katerih se je tekom sledenja pojavila LMK, so bile ob prvi diagnozi raka dojk mlajše v primerjavi s skupino, kjer so se pojavili samo možganski zasevki. Srednji čas od diagnoze raka dojk do pojavnosti LMK je znašal 4,7 leta (razpon 0,2–32,4 let), do pojavnosti MZ pa 3,3 leta (razpon 0–23,3 let). Razlika ni bila statistično pomembna (p = 0,378). Pojav LMK je bil najhitrejši pri trojno negativnem raku dojk, medtem ko se je najkasneje pojavil v skupini luminal A raka dojk (Tabela 4).

Srednje preživetje je za bolnice z MZ, MZ in LMK ter LMK znašalo 7,5 (95-% interval zaupanja, IZ, 6,3–8,8), 2,7 (95-% IZ 2,1–3,4) in 2,3 meseca (95-% IZ 1,5–3,2) (p < 0,005). Krivulje preživetja prikazujeta Sliki 3 in 4.



Slika 3: Preživetje bolnic po postavljeni diagnozi možganski zasevki in / ali prizadetost možganskih ovojnic.



Slika 4: Srednje celokupno preživetje po postavljeni diagnozi razsoja na možganske ovojnice glede na molekularne podtipe raka dojk. Legenda: HER2: humani epidermalni rastni receptor 2; LMK: karcinoza mening.

|                              | HER2 pozitiven   | Trojno negativen | Luminal B HER2 pozitiven | Luminal B HER2 negativen | Luminal A         | p vrednost |
|------------------------------|------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|------------|
| Možganski zasevki            | 1,6<br>[0–13,4]  | 2,3<br>[0–23,3]  | 3,3<br>[0–16,7]          | 4,4<br>[0–22,2]          | 6,4<br>[0–19,3]   | < 0,005    |
| Karcinoza možganskih ovojnic | 2,9<br>[1,8–4,1] | 2,0<br>[0,6–7,8] | 4,1<br>[1,1–9,6]         | 4,3<br>[0,2–10,8]        | 7,7<br>[1,5–32,4] | < 0,005    |

Tabela 4: Leta od diagnoze raka dojk do razsoja v centralni živčni sistem glede na molekularne podtipe. Naveden je srednji čas z razponom. Legenda: HER2: humani epidermalni rastni receptor 2.

Za bolnice z LMK je 6-mesečno preživetje znašalo 32 %, 12-mesečno pa 16 %. Dobro splošno stanje zmogljivosti, sistemska terapija in molekularni podtip so bili dejavniki, ki so vplivali na daljše preživetje (Tabela 5).

|   |   | N (%)     | Srednje preživetje v mesecih (95-% IZ) | p vrednost |
|---|---|-----------|--|------------|
| Molekularni podtip raka dojk                    | Luminal A   | 20 (28,5) | 2,6 (1,1–4,1)                          | 0,012      |
|   | Luminal B HER2 negativen                          | 30 (42,8) | 2,2 (1,5–2,9)                          |            |
|   | Luminal B HER2 pozitiven                          | 7 (10,0)  | 12,1 (0,0–36,1)                        |            |
|   | HER2 pozitiven                                    | 2 (2,9)   | 0,8 (-)                                |            |
|   | Trojno negativen/bazalni                          | 9 (12,9)  | 0,9 (0,0–1,9)                          |            |
|   | Neznan  | 2 (2,9)   | 1,7 (-)                                |            |
| Starost ob ugotovljeni LMK                      | < 60 let  | 40 (57,1) | 2,6 (1,5–3,7)                          | 0,927      |
|   | ≥ 60 let  | 30 (42,9) | 2,0 (1,1–3,0)                          |            |
| Stanje zmogljivosti po WHO                      | 0   | 1 (1,4)   | 6,9 (-)                                | < 0,005    |
|   | 1   | 20 (28,6) | 7,1 (0,9–13,2)                         |            |
|   | 2   | 21 (30,0) | 2,4 (1,1–3,7)                          |            |
|   | 3   | 24 (34,3) | 1,5 (0,4–2,6)                          |            |
|   | 4   | 4 (5,7)   | 0,5 (0,0–1,4)                          |            |
| Prisotnost ekstrakranialne bolezni              | DA  | 65 (92,9) | 2,4 (1,9–2,8)                          | 0,687      |
|   | NE  | 5 (7,1)   | 5,1 (0,0–15,1)                         |            |
| Sistemsko zdravljenje znotraj 3 mesecev ob WBRT | Samo WBRT   | 2 (2,9)   | 0,3 (-)                                | < 0,005    |
|   | WBRT in hormonska terapija                        | 21 (30)   | 2,7 (2,2–3,2)                          |            |
|   | WBRT in kemoterapija                              | 34 (48,6) | 1,8 (0,8–2,8)                          |            |
|   | WBRT in anti-HER2 terapija                        | 1 (1,4)   | 2,7 (-)                                |            |
|   | WBRT, hormonska terapija in anti-HER2 terapija    | 6 (8,6)   | 12,1 (6,4–17,7)                        |            |
|   | WBRT, hormonska terapija in intratekalna terapija | 3 (4,3)   | 14,3 (0,0–33,0)                        |            |
|   | WBRT, kemoterapija in intratekalna KT             | 2 (2,9)   | 1,7 (-)                                |            |
|   | Ni znano  | 1 (1,4)   | 1,7 (-)                                |            |

Tabela 5: Srednje preživetje bolnic s karcinoma možganskih ovojnic glede na demografske, klinične in molekularne dejavnike. Legenda: N: število; WBRT: obsevanje cele glave, angl. whole brain radiotherapy; HER2: humani epidermalni rastni receptor 2; MZ: možganski zasevki; LMK: karcinoma možganskih ovojnic; WHO: angl. World Health Organization, Svetovna zdravstvena organizacija; IZ: interval zaupanja; KT: kemoterapija.

Srednja prejeta doza obsevanja cele glave je bila 20 Gy (razpon 6,0–37,5 Gy). Prejeta doza obsevanja glave ni vplivala na celokupno preživetje (3,0 meseca za > 20 Gy vs. 1,7 za ≤ 20 Gy,  $p = 0,346$ ). Kar 10 od 70 bolnic (14,3 %) je obsevanje predčasno zaključilo zaradi poslabšanja splošnega stanja ali smrti. Večina bolnic (97,1 %) je med obsevanjem prejela antiedematozno terapijo s kortikosteroidi. Tri mesece pred ali po zdravljenju z obsevanjem so skoraj vse bolnice prejele zdravljenje s sistemske terapijo ali intratekalno kemoterapijo (Tabela 4). Obsevanje je le pri polovici bolnic z LMK izboljšalo simptome (47,1 %).

Pri skupini bolnic, pri kateri je obsevanje izboljšalo simptome zasevkov na možganskih ovojnicah, smo zabeležili tudi daljše preživetje (1,4 vs. 3,7 meseca,  $p < 0,005$ ). Celotno skupino smo razdelili na dve skupini glede na pričetek obsevanja. 50 bolnic pa kasneje. Bolnice v prvi skupini so imele nižje srednje preživetje (1,8 meseca, 95-% IZ 1,4–2,2) v primerjavo s skupino, ki je bila obsevana kasneje (6,8 meseca, 95-% IZ 4,7–8,9). Razlika je bila statistično značilna ( $p = 0,004$ ). Skupini se med seboj nista razlikovali glede na starost ( $p = 0,426$ ), sistemske terapijo ( $p = 0,855$ ),

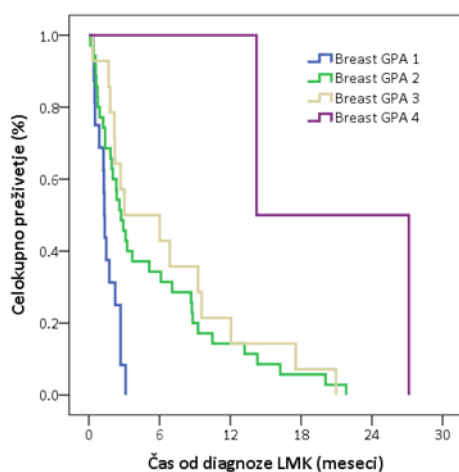


stanje zmogljivosti ob času obsevanja ( $p = 0,056$ ), leto zdravljenja (pred ali po letu 2010) ( $p = 0,970$ ), molekularni podtip raka dojka ( $p = 0,293$ ), sočasne ekstrakranialne bolezni (0,504), števila MZ ( $p = 0,199$ ) ali prejete obsevalne doze ( $p = 0,450$ ). V prvi skupini je manj bolnic navajalo izboljšanje stanja po obsevanju (38 vs. 70 %;  $p = 0,015$ ).

Indeks Breast-GPA je bilo mogoče izračunati 67 bolnicam z LKM, medtem ko smo lahko SS-BM izračunali vsem bolnicam (Tabela 1). Tako za Breast-GPA kot SS-BM prognostični indeks smo izračunali statistično pomembne razlike v preživetju glede na doseženo število točk oziroma posamezni razred (Slika 5).

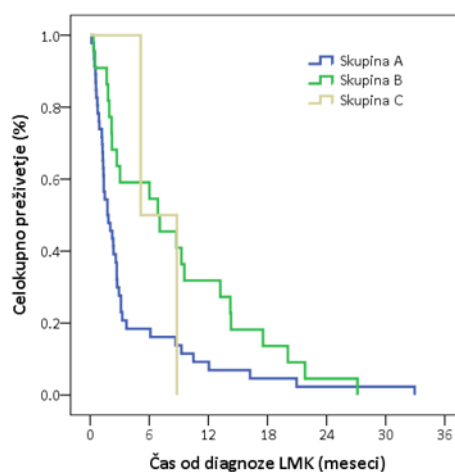
Glede na SS-BM indeks je 6-mesečno preživetje znašalo 19 % (skupina A), 59 % (skupino B) in 50 % (skupina C).

V regresijskem modelu so se za pomemben napovednik daljšega preživetja izkazali boljše stanje zmogljivosti (razmerje ogroženosti, HR 0,33, 95-% IZ 0,18–0,58,  $p < 0,005$ ), daljši čas do pričetka zdravljenja z radioterapijo (HR 0,58, 95-% IZ 0,27–1,20,  $p = 0,029$ ), hormonsko odvisni HER2± molekularni podtip raka dojka (HR 0,43, 95-% IZ 0,19–0,94,  $p = 0,004$ ) ter višje število točk prognostičnih lestvic Breast-GPA (HR 0,64, 95-% IZ 0,38–1,07) in SS-BM (HR 0,54, 95-% IZ 0,36–0,81,  $p < 0,005$ ).



| Breast GPA          | Točke   | Število bolnic (%) | Srednje preživetje v mesecih (95% IZ) |
|---------------------|---------|--------------------|---------------------------------------|
| Breast GPA razred 1 | 0,0–1,0 | 16 (22,9)          | 1,3 (1,2–1,4)                         |
| Breast GPA razred 2 | 1,5–2,0 | 35 (50,0)          | 2,7 (1,8–3,6)                         |
| Breast GPA razred 3 | 2,5–3,0 | 14 (20,0)          | 3,0 (3,1–9,1)                         |
| Breast GPA razred 4 | 3,5–4,0 | 2 (2,9)            | 14,2                                  |

$p < 0,005$



| SS-BM razred | Točke | Število bolnic (%) | Srednje preživetje v mesecih (95% IZ) |
|--------------|-------|--------------------|---------------------------------------|
| Skupina A    | 4–7   | 46 (65,7)          | 1,7 (0,8–2,7)                         |
| Skupina B    | 9     | 22 (31,4)          | 6,9 (0,3–13,4)                        |
| Skupina C    | 12    | 2 (2,9)            | 5,1                                   |

$p = 0,044$

Slika 5: Prognostični indeksi in srednje preživetje za bolnice z LKM. Legenda: IZ: interval zaupanja; Breast GPA: angl. Breast Graded Prognostic Assessment; SS-BM, enostavna točkovna lestvica (angl. Simple Survival Score for Brain Metastases).

## RAZPRAVA

V raziskavi predstavljamo rezultate retrospektivne analize desetletnega obdobja zdravljenja bolnic z razsojem raka dojka na možganske ovojnice. Med letoma 2005 in 2015 smo zabeležili porast števila obsevanih bolnic z LMK, kar odraža napredek v sistemskem zdravljenju bolnic z rakom dojke in boljši slikovni diagnostiki. V raziskavi smo ugotavljali relativno nizek delež trojno negativnega molekularnega podtipa raka dojka med vsemi bolnicami z LMK (12,8 %), medtem ko je v ostalih raziskavah znašal med 14,8 in 35 % (12,14,25). Najmanj, pri manj kot 3 % vseh bolnic z LMK, smo ugotavljali pri hormonsko neodvisnem HER2 pozitivnem podtipu raka dojka, največ pa pri hormonsko odvisnih, HER2 negativnih molekularnih podtipih (luminal A in luminal B HER2-).

Časovno obdobje od diagnoze raka dojka do pojava LMK je bilo najkrajše pri trojno negativnem in HER2+ podtipu raka dojka in po drugi strani najdaljše pri hormonsko odvisnih ( $\pm$  HER2+) rakih. Vključene bolnice so bile zdravljene v obdobju, ko je trastuzumab že postal del dopolnilnega sistemskega zdravljenja

(od leta 2005 dalje), medtem ko terapija z zaviralci od ciklina odvisnih kinaz CDK 4/6 (angl. Cyclin Dependent Kinase) za bolnice z razsejanim hormonsko odvisnim rakom dojka še ni bila odobrena v redni klinični praksi. Za CDK4/6 inhibitor abemaciclib namreč ugotavljajo, da ima v primerjavi z ostalimi CDK 4/6 inhibitorji sposobnost prehajanja krvno-možganska pregrada (26). V prihodnosti lahko pričakujemo še dodatne razlike v časovnem obdobju pojava LMK glede na različen molekularni podtip raka dojka.

Z raziskavo smo potrdili izredno slabo prognozo bolnic z LMK, s srednjim preživetjem le 2,4 meseca (95-% IZ 1,8–2,9). V literaturi so navedena srednja preživetja za bolnice z LMK, zdravljene v približno istem obdobju, 1,75–5,4 meseca (9,12,14,25,27). Prognoza je bila v naši skupini neodvisna od podatka, ali so bile bolnice zdravljene pred letom 2010 ali kasneje. Najslabšo prognozo, s srednjim preživetjem manj kot 1 mesec, smo ugotavljali v skupini bolnic s trojno negativnim in v skupini bolnic s HER2+, hormonsko neodvisnim podtipom raka dojka. Po drugi strani pa smo najboljšo prognozo zabeležili v skupini luminal B

HER2+ podtipa raka dojk, s srednjim preživetjem eno leto. Več kot tretjina bolnic (40 %) je bila ob pričetku obsevanja v slabšem stanju zmogljivosti (PS po WHO 3 ali 4) in skoraj 15 % bolnic je obsevanje predčasno zaključilo zaradi poslabšanja splošnega stanja ali smrti, kar je vplivalo na slabši izid zdravljenja celotne skupine. Bolnice s stanjem zmogljivosti po WHO 0, 1 ali 2 so imele statistično značilno daljše srednje preživetje v primerjavi s skupino bolnic s stanjem zmogljivosti (PS po WHO)  $\geq 3$  (3,2 meseca 95-% IZ 1,8–6,8 vs. 1,3 meseca 95-% IZ 1,1–1,6,  $p < 0,005$ ). Boljši status zmogljivosti je bil povezan z daljšim srednjim preživetjem tudi v raziskavi Shafie s sod. (13) (7,1 meseca za KPS  $\geq 70$  % vs. 1,9 meseca za KPS  $< 70$  %,  $p < 0,001$ ). Vse bolnice, zajete v naši raziskavi, so bile zdravljene z obsevanjem, zato primerjava z bolnicami, ki so bile deležne le podpornega zdravljenja, ni bila izvedena. V raziskavi Kingston s sod. so bila preživetja za bolnice z LMK, zdravljene le s podporno terapijo, 1,7 meseca (12).

Skoraj vse bolnice so ob diagnozi LMK prejele eno izmed oblik sistemske terapije. V naši skupini bolnic je 60 % (42/70) prejelo sistemske citostatsko zdravljenje, 10 % (7/70) anti-HER2 terapijo in 8,6 % (6/70) intratekalno aplikacijo kemoterapije. Slednja skupina bolnic je imela relativno daljše celokupno preživetje (5,1 meseca, razpon 2,3–7,8) v primerjavi s celotno skupino, kar pa ni bilo statistično značilno zaradi majhnega števila. Randomizirane raziskave niso potrdile razlik v preživetju z ali brez dodatka intratekalne kemoterapije (28). Vrste in števila redov sistemske kemoterapije v naši raziskavi nismo natančneje analizirali. V raziskavo tudi niso bile zajete bolnice, ki so bile zdravljene samo s sistemske kemoterapijo.

Z obsevanjem smo uspešno izboljšali simptome bolezni pri polovici bolnic z LMK. V skupini bolnic s slabšim stanjem zmogljivosti (PS po WHO  $\geq 3$ ) je bil delež izboljšanja nižji kot v skupini z boljšim splošnim stanjem zmogljivosti (28,6 % vs. 59,5 %,  $p = 0,010$ ). Celokupna prejeta doza obsevanja ni vplivala na končni izid zdravljenja. Nižje število obsevalnih odmerkov je lahko alternativa daljšemu režimu obsevanja, v obeh primerih je stopnja neželenih učinkov obsevanja nizka (28). V literaturi ni objavljenih prospektivnih raziskav, ki bi bolnice z LMK randomizirale v skupine z ali brez obsevanja ali pa v različne skupine prejete celokupne doze.

Ugotovili smo razliko v preživetju bolnic z LMK, ki so bile obsevane prva dva tedna po diagnozi, v primerjavi z bolnicami, ki so bile obsevane kasneje. Delež bolnic, ki je navajal izboljšanje stanja po obsevanju, je bil višji v skupini, ki so bile obsevane kasneje. Med kliničnimi in patohistološkimi značilnostmi razlik med skupinama nismo ugotovili. Nakazovala se je razlika v stanju zmogljivosti. Ob tako majhnem številu vključenih bolnic in retrospektivnem naboru podatkov je ocena preživetja in ostalih dejavnikov manj zanesljiva in dopuščamo možnost pristranskosti v raziskavi. Opazovane razlike morda nakazujejo razliko v poteku osnovne bolezni (indolentna vs. agresivna oblika), delovanje anti-edematozne in sistemske terapije, deloma pa ostajajo nepojasnjene. Podatka o tem, ali so bolnice v prvi skupini imele več nevrološke simptomatike, žal nismo imeli na voljo. Prav tako ni bilo na voljo natančnih podatkov o obsežnosti infiltracije možganskih ovojnic, kar bi dodatno pojasnilo ugotovljeno razliko.

Prognostične lestvice preživetja so predvsem za bolnice z možganskimi zasevki dodatno orodje, ki nam lahko pomaga pri izbiri obsevalnega zdravljenja (19,20), saj v nehomogeni skupini bolnic ne pričakujemo enakega učinka zdravljenja z obsevanjem. V raziskavi smo z obema analiziranima lestvicama potrdili, da na pričakovano preživetje ob pojavu LMK vplivajo stanje zmogljivosti, starost bolnic, prisotnost ekstrakranialne bolezni in molekularni podtip raka dojk. Daljša celokupna preživetja smo ugotavljali v skupinah Breast GPA 3 in 4 ter SS-BM skupini B in C.

## ZAKLJUČEK

Obsevanje je del zdravljenja za bolnice z dobrim stanjem zmogljivosti, saj učinkovito zmanjša nevrološke simptome LMK. Bolnice z LMK zaradi raka dojk imajo slabo prognozo. Za bolnice v slabšem stanju zmogljivosti je pomembna dobra paliativna oskrba brez dodatnih medicinskih postopkov, ki ne podaljšajo življenja in ne izboljšajo kvalitete življenja. V naši raziskavi smo ugotovili razlike v srednjem preživetju glede na stanje zmogljivosti ob diagnozi LMK, osnovni molekularni podtip raka dojk ter glede na število doseženih točk prognostičnih lestvic. Prognostične lestvice so lahko dodatno orodje pri sprejemanju odločitev v vsakdanji klinični praksi. Rezultate naše raziskave bi bilo smiselno preveriti na neodvisni skupini bolnic z LMK.



## LITERATURA

1. Gil-Gil MJ, Martinez-Garcia M, Sierra A, Conesa G, Del Barco S, González-Jimenez S, et al. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol* 2014; 16(5): 436–46.
2. Batool A, Kasi A. Leptomeningeal Carcinomatosis. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Spletna stran na internetu]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Pridobljeno 9.1.2019 s spletne strani: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499862/>
3. Nayar G, Ejikeme T, Chongsathidkiet P, Elsamadicy AA, Blackwell KL, Clarke JM, et al. Leptomeningeal disease: current diagnostic and therapeutic strategies. *Oncotarget* 2017; 8(42):73312–28.
4. Pavlidis N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2004;15(4): iv285 – iv291.
5. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, DeAngelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology* 2010; 74(18): 1449–54
6. Franzoi MA, Hortobagyi GN. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 135: 85–94.
7. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999; 25(2): 103–19.
8. Le Rhun E, Rudà R, Devos P, Hoang-Xuan K, Brandsma D, Pérez Segura P, et al. Diagnosis and treatment patterns for patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors across Europe. *J Neurooncol* 2017; 133(2): 419–27.
9. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl\_4): iv84-iv99.
10. Groves MD. Leptomeningeal Disease. *Neurosurg Clin N Am* 2011; 22(1): 67–78.
11. Scott BJ, Oberheim-Bush NA, Kesari S. Leptomeningeal metastasis in breast cancer - a systematic review. *Oncotarget* 2016; 7(4): 3740–7.
12. Kingston B, Kayhanian H, Brooks C, Cox N, Chaabouni N, Redana S, et al. Treatment and prognosis of leptomeningeal disease secondary to metastatic breast cancer: A single-centre experience. *The Breast* 2017; 36: 54–9.
13. El Shafie RA, Böhm K, Weber D, Lang K, Schlaich F, Adeberg S, et al. Palliative Radiotherapy for Leptomeningeal Carcinomatosis–Analysis of Outcome, Prognostic Factors, and Symptom Response. *Front Oncol* 2019; 8: 641.
14. Abouharb S, Ensor J, Loghin ME, Katz R, Moulder SL, Esteva FJ, et al. Leptomeningeal disease and breast cancer: the importance of tumor subtype. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(3): 477–86.
15. Raghunath A, Desai K, Ahluwalia MS. Current Treatment Options for Breast Cancer Brain Metastases. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20(3):19.
16. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37(4): 745–51.
17. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(2): 510–4.
18. Rades D, Gerdan L, Segedin B, Nagy V, Khoa MT, Trang NT, et al. Brain metastasis. *Strahlentherapie und Onkol* 2013; 189(12): 996–1000.
19. Subbiah IM, Lei X, Weinberg JS, Sulman EP, Chavez-MacGregor M, Tripathy D, et al. Validation and Development of a Modified Breast Graded Prognostic Assessment As a Tool for Survival in Patients With Breast Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol* 2015; 33(20): 2239–45.
20. Niwińska A, Murawska M. New Breast Cancer Recursive Partitioning Analysis Prognostic Index in Patients With Newly Diagnosed Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol* 2012; 82(5): 2065–71.
21. Rades D, Dziggel L, Segedin B, Oblak I, Nagy V, Marita a., et al. A simple survival score for patients with brain metastases from breast cancer. *Strahlentherapie und Onkol* 2013; 189(8): 664–7.
22. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 2111–7.
23. Sobin LH, Gospodarowicz MK. TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition) International Union Against Cancer. John Wiley and Sons, 2009.
24. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(suppl 5): v8–30.
25. Morikawa A, Jordan L, Rozner R, Patil S, Boire A, Pentsova E, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Breast Cancer With Leptomeningeal Metastasis. *Clin Breast Cancer* 2017; 17(1): 23–8.
26. Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 321–30.
27. Gauthier H, Guilhaume MN, Bidard FC, Pierga JY, Girre V, Cottu PH, et al. Survival of breast cancer patients with meningeal carcinomatosis. *Ann Oncol* 2010; 21(11): 2183–7.
28. Scott BJ, Kesari S. Leptomeningeal metastases in breast cancer. *Am J Cancer Res* 2013; 3(2): 117–26.