

Przerzuty raka piersi do układu kostnego – analiza 63 przypadków

Bone metastases from breast cancer – analysis of 63 cases

Leszek Gottwald^{1,2}, Sylwia Kaźmierczak-Łukaszewicz^{1,2}, Andrzej Dukowicz², Piotr Misiewicz³, Aleksandra Ciałkowska-Rysz^{1,2}

¹Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Oddział Medycyny Paliatywnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

³Pracownia Medycyny Nuklearnej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Kopernika w Łodzi

Streszczenie

Wstęp: Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. U części chorych dochodzi do wystąpienia przerzutów w układzie kostnym.

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

Materiał i metody: Badaniem objęto grupę 63 chorych. Analizie poddano wybrane czynniki kliniczne i histologiczne i oceniono ich wpływ na długość okresu do zajęcia układu kostnego. Dokonano charakterystyki przerzutów.

Wyniki: Wiek chorych w momencie rozpoznania raka piersi wynosił 34–70 lat ($54,0 \pm 8,7$). Raka przewodowego rozpoznano u 85,7%, a raka zrazikowego u 14,3% chorych. Czas od rozpoznania pierwotnego raka piersi do wystąpienia przerzutów w układzie kostnym wynosił 0–216 miesięcy ($52,1 \pm 60,5$). Przerzuty do układu kostnego występowały pojedynczo w 25,4% przypadków oraz w większej liczbie u 74,6% chorych. U 47,6% pacjentek przerzuty diagnozowano tylko w układzie kostnym, u pozostałych 52,4% chorych jednocześnie występowały przerzuty w innych lokalizacjach, najczęściej w ośrodkowym układzie nerwowym, wątrobie i płucach. W terapii u 6,4% chorych stosowano zabieg operacyjny z następczą radioterapią, 73% chorych leczono wyłącznie radioterapią, a 20,6% pacjentek było leczonych wyłącznie objawowo.

Wnioski: Przerzuty do kości występowały częściej u chorych poniżej 60. roku życia. U ok. 75% przerzuty raka piersi w układzie kostnym miały charakter wieloogniskowy, u ponad 50% chorych występowały także zmiany poza układem kostnym. Podstawową metodą leczniczą w badanej grupie chorych była radioterapia paliatywna.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty, kości, charakterystyka.

Abstract

Objectives: Breast cancer is the most common malignant neoplasm in women. In metastatic disease bones are often involved.

The aim of the study: was to investigate the clinical feature in patients with breast cancer metastasized to bones.

Material and methods: Sixty-three patients were studied retrospectively. Clinical and pathologic data were analyzed. The time from primary diagnosis until the relapse in bones was evaluated. Metastatic tumors in bones were characterized.

Results: At the diagnosis of primary cancer the patients aged 34–70 years old (54.0 ± 8.7). The histology of the cancer was ductal adenocarcinoma (85.7%) and lobular adenocarcinoma (14.3%). The interval from diagnosis of primary cancer until the relapse in bones was 0–216 months (52.1 ± 60.5). Bone metastases were less often solitary (25.4%) than multifocal (74.6%). In 47.6% metastatic tumors were diagnosed only in bones, and 52.4% of patients had additional metastases. The synchronous metastases were located most commonly in central nervous system, liver and lungs. The treatment of relapse in bones was in 6.4% surgery followed by radiotherapy, in 73% of patients radiotherapy alone and in 20.6% only palliative care.

Conclusions: The development of brain metastases occurs commonly in patients aged over 60 years old. Bone metastases are in most cases multifocal, and in near 50% of patients synchronous extra-

osseous metastases develop. The oncologic treatment of choice in bone metastases from breast cancer remain palliative radiotherapy.

Key words: breast cancer, metastatic, bones, characteristics.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Leszek Gottwald, Pracownia Medycyny Paliatywnej, UM w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 84, faks +48 42 689 54 82

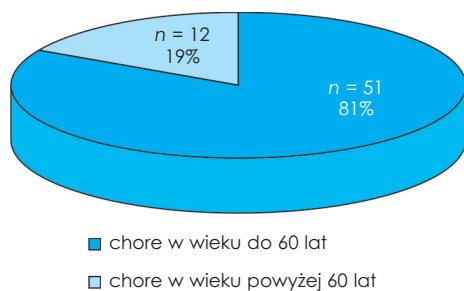
WSTĘP

Rak piersi jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według ostatnich danych opublikowanych przez Centrum Onkologii w Warszawie, liczba nowych zachorowań na ten nowotwór wyniosła w 2008 r. 14 576 przypadków i było to 22,2% ogółu wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w naszym kraju. W tym samym 2008 r. odnotowano 5362 zgonów spowodowane rakiem piersi, co stanowiło 13,1% wszystkich zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi u kobiet w Polsce [1]. Wcześniej rozpoznaniem i prawidłowo leczonemu rakowi piersi towarzyszy u większości kobiet dobre rokowanie. Jednak w części przypadków, nawet w tej grupie chorych, dochodzi do progresji choroby. Charakteryzuje się ona wystąpieniem przerzutów w odległych lokalizacjach, w tym w układzie kostnym.

Aby lepiej scharakteryzować czynniki ryzyka, mechanizm powstawania, biologię i przebieg kliniczny przerzutów do kości u chorych na raka piersi, konieczne są dalsze badania prospektywne i analizy retrospektywne [2]. Celem pracy była próba charakterystyki klinicznej chorych z przerzutami raka piersi do układu kostnego.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto grupę 63 chorych leczonych w latach 2008–2009 na Oddziale Opieki i Radioter-



Ryc. 1. Struktura wiekowa chorych z przerzutami raka piersi do układu kostnego ($p < 0,001$)

pii Paliatywnej w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu im. M. Kopernika w Łodzi z powodu przerzutów do układu kostnego w przebiegu raka piersi. Analizie poddano wiek chorych, typ histologiczny i operacyjność pierwotnego raka piersi, liczbę i lokalizację przerzutów w kościach (pojedyncze *vs* mnogie), synchroniczne występowanie innych przerzutów poza układem kostnym oraz zastosowane leczenie. Dodatkowo oceniono długość okresu do rozwoju przerzutów w układzie kostnym.

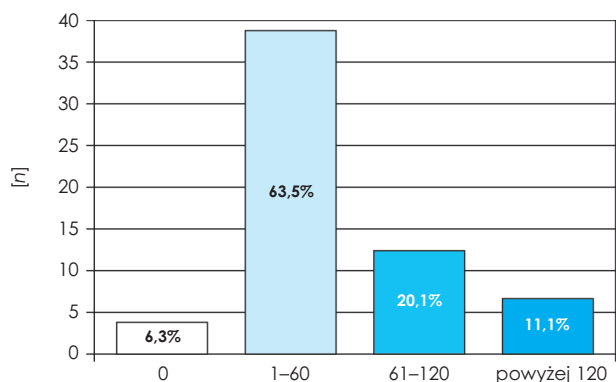
Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu CSS Statistica (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA). W celu analizy danych nieparametrycznych wykorzystano test χ^2 i test dokładny Fishera. Poziom istotności przyjęto jako $p < 0,05$.

WYNIKI

W momencie rozpoznania raka piersi wiek chorych wynosił 34–70 lat ($54,0 \pm 8,7$ roku). Strukturę wiekową chorych zobrazowano na ryc. 1. U 54 z nich (85,7%) stwierdzono raka piersi typu przewodowego, a u 9 (14,3%) raka typu zrazikowego ($p < 0,001$). U 43 chorych (68,3%) leczenie raka piersi rozpoczęto od zabiegu operacyjnego, a u 20 z nieoperacyjnym nowotworem (31,7%) pierwszy etap leczenia stanowiła chemioterapia ($p < 0,001$).

Długość okresu od rozpoznania pierwotnego raka piersi do wystąpienia przerzutów w układzie kostnym wynosiła 0–216 miesięcy ($52,1 \pm 60,5$ miesiąca). Dokładne dane dotyczące czasu od rozpoznania pierwotnego raka piersi do stwierdzenia przerzutów do kości przedstawiono na ryc. 2. U 16 chorych (25,4%) występował pojedynczy przerzut w kości, natomiast u 47 (74,6%) liczba przerzutów była większa ($p < 0,001$). Lokalizacje przerzutów kostnych dotyczyły najczęściej kręgosłupa ($n = 46$; 73,0%), rzadziej miednicy mniejszej ($n = 22$; 34,9%), żeber ($n = 18$; 28,6%), kości kończyn ($n = 15$; 23,8%) i kości czaszki ($n = 13$; 20,6%) (ryc. 3.).

W 30 przypadkach (47,6%) brak było synchronicznych przerzutów raka piersi poza układem kostnym, a w pozostałych 33 (52,4%) obserwowano jednocześnie przerzuty w innych lokalizacjach (różnica nieistotna statystycznie). Najczęstsze lokaliza-



Ryc. 2. Czas od rozpoznania raka piersi do wznowy w układzie kostnym (miesiące)

cje synchronicznych przerzutów dotyczyły: ośrodkowego układu nerwowego (25 przypadków; 39,7%), wątroby (15 przypadków; 23,8%) i płuc (10 przypadków; 15,9%) (ryc. 4.).

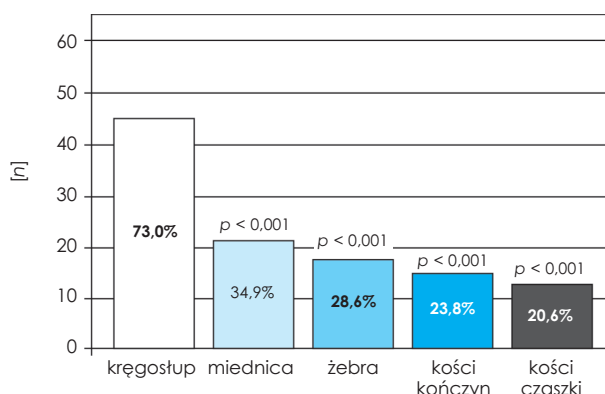
W leczeniu przerzutów do kości u 4 chorych (6,4%) wykonano zabieg operacyjny z następczą radioterapią, w 46 przypadkach (73,0%) zastosowano wyłącznie radioterapię, a u pozostałych 13 chorych (20,6%) wyłącznie leczenie objawowe.

Na ryc. 5. zaprezentowano przerzut do kości – obraz cytologiczny preparatu z biopsji.

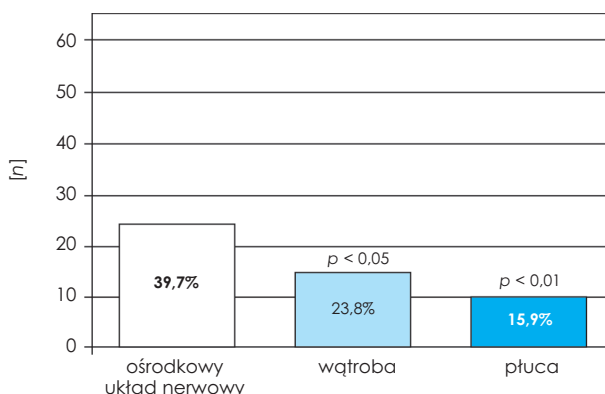
DYSKUSJA

Przerzuty raka piersi do układu kostnego stanowią istotny problem kliniczny. U chorych bez przerzutów odległych w momencie rozpoznania raka piersi do wznowy kostnej dochodzi średnio po upływie ok. 3 lat [3]. Nasze badanie pokazuje jednak, że do zajęcia kości w przebiegu raka piersi może dojść nawet po upływie prawie 20 lat od rozpoznania guza pierwotnego. Wiadomo, że do czynników zwiększających ryzyko ich wystąpienia zalicza się dużą agresywność nowotworu pierwotnego, włączając w to ujemny profil receptorów estrogenowych i progesteronowych, mutację HER2/neu, występowanie przerzutów w układzie chłonnym oraz młody wiek chorych [4–6]. Dużo częściej przerzuty do kości pojawiają się u chorych z rakiem przewodowym niż z rakiem zrazikowym, zwykle w uogólnionym stadium choroby [7, 8]. Potwierdzają to uzyskane przez nas wyniki – u połowy chorych w chwili rozpoznania przerzutów w układzie kostnym występowały synchroniczne ogniska nowotworu w innych lokalizacjach. Średnia wieku pacjentek wynosiła 54 lata.

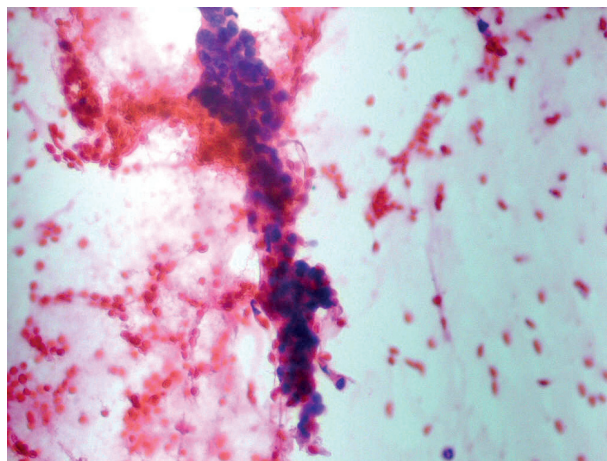
Przerzuty do układu kostnego należy podejrzewać u chorych po leczeniu raka piersi, u których dochodzi do nasilających się bólów kostnych i które nie reagują na typowe leczenie [3, 9, 10]. U tych kobiet może też dochodzić do złamań patologicz-



Ryc. 3. Najczęstsze lokalizacje przerzutów w układzie kostnym u chorych na raka piersi



Ryc. 4. Najczęstsze lokalizacje synchronicznych przerzutów poza układem kostnym u chorych na raka piersi z przerzutami do kości



Ryc. 5. Przerzut do kości – obraz cytologiczny preparatu z biopsji (hematoksylina-eozyna; powiększenie 100 ×)

nych [3, 9]. Dodatkowymi, często spotykanymi objawami laboratoryjnymi mogą być niedokrwistość i hiperkalcemia [9].

Przerzuty raka piersi zostały już opisane we wszystkich składowych układach kostnego [7]. Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają jednak, że do ich rozwoju dochodzi najczęściej w kręgosłupie, rzadziej zaś w kościach miednicy, żebrach, kościach

kończyn i kościach czaszki. Dodatkowo, zaobserwowana przez nas wysoka częstość występowania synchronicznych przerzutów poza układem kostnym była już uprzednio szeroko opisywana.

Stwierdzenie przerzutów raka piersi do kości łączy się ze złym rokowaniem, jednak bardzo istotną rolę odgrywa wczesne rozpoznanie i odpowiednie leczenie tych chorych [3, 11]. Dla właściwej diagnostyki przerzutów nowotworowych do kości konieczne jest wykorzystanie metod obrazowych, włączając w to klasyczne zdjęcie rentgenowskie, i metod radioizotopowych [12, 13]. W badaniu radiologicznym w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić takie zmiany, jak osteoporoza, osteomalacja czy też choroby infekcyjne [14]. Trzeba pamiętać, że scyntygrafia kości umożliwia uwidocznienie przerzutów do 18 miesięcy wcześniej niż klasyczne zdjęcie rentgenowskie [12, 15], jednak do uzyskania ostatecznego rozpoznania konieczna jest biopsja zmiany kostnej. Według Dubuc-Lissoir biopsja zmiany kostnej z badaniem cytologicznym pozwala na uzyskanie trafności rozpoznania przerzutów kostnych na poziomie 90% [16]. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny są przydatne w sytuacjach niejednoznacznych [13].

W leczeniu przerzutów raka piersi do kości znajdują zastosowanie: klasyczna radioterapia, leczenie chirurgiczne, chemioterapia oraz leczenie zachowawcze z zastosowaniem m.in. bisfosfonianów [5, 17–21]. Za najskuteczniejsze uważa się leczenie skojarzone oparte na współpracy radioterapeutów, chirurgów onkologów, onkologów klinicznych i specjalistów medycyny paliatywnej [18–20, 22, 23]. Jeżeli przerzuty kostne są ograniczone i zlokalizowane, radioterapia paliatywna ma skuteczne działanie analgetyczne, całkowicie eliminując ból w ok. 50% i powodując redukcję jego nasilenia łącznie u 80–90% chorych. Redukcja bólu może nastąpić bardzo szybko i utrzymywać się do kilku miesięcy [17, 22, 23]. Leczenie chirurgiczne przerzutów kostnych jest zarezerwowane dla przypadków pojedynczych, ograniczonych przerzutów kostnych u chorych we względnie dobrym stanie ogólnym oraz dla chorych ze złamaniami patologicznymi [11, 22]. W tych przypadkach po zabiegu operacyjnym z reguły ma miejsce uzupełniająca radioterapia celem kontroli dolegliwości bólowych i innych objawów miejscowych [10, 17, 23]. Dołączenie do schematu leczenia chemioterapii jest natomiast korzystne u chorych w dobrym stanie ogólnym z towarzyszącymi synchronicznymi przerzutami nowotworu w innych lokalizacjach [2, 22]. W badanej grupie pacjentek najczęstszą metodą leczniczą była radioterapia paliatywna, rzadziej stosowano chemioterapię. W przypadku niewielkiego odsetka chorych radioterapię paliatywną poprzedzał zabieg operacyjny. Wszystkie chore przebywały na oddzia-

le medycyny paliatywnej, gdzie prowadzona była terapia objawowa.

Chociaż wystąpienie przerzutów raka piersi do kości rokuje niekorzystnie, to analiza piśmiennictwa pozwala na wyodrębnienie czynników, których obecność jest związana z dłuższym przeżyciem chorych [24]. Należą do nich: dobry stan ogólny, młodszy wiek, brak progresji w lokalizacji pierwotnej nowotworu, pojedynczy przerzut kostny oraz niewystępowanie synchronicznych przerzutów poza układem kostnym. Za najistotniejszy czynnik uważany jest jednak stan ogólny chorych [6, 24].

Podsumowując: u chorych leczonych z powodu raka piersi – niezależnie od zaawansowania choroby oraz stosowanych metod terapeutycznych – w sytuacji wystąpienia niespecyficznego dolegliwości zlokalizowanych w układzie kostno-stawowym należy przy użyciu metod diagnostyki obrazowej wykluczyć obecność przerzutów nowotworu. W przypadku potwierdzenia ich obecności podstawową metodą leczenia onkologicznego pozostaje radioterapia paliatywna. Chociaż wystąpienie przerzutów raka piersi do kości rokuje niekorzystnie, to jednak odpowiednio wczesnie rozpoczęte i prawidłowo prowadzone leczenie zwiększa komfort życia chorych i może znacząco wydłużyć ich przeżycie.

WNIOSKI

1. Przerzuty do kości występowały częściej u chorych poniżej 60. roku życia.
2. W badanej grupie u ok. 75% chorych przerzuty raka piersi w układzie kostnym miały charakter wieloogniskowy, u ponad 50% zmiany występowały także poza układem kostnym.
3. Podstawową metodą leczniczą w badanej grupie chorych była radioterapia paliatywna.

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. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. *Breast Cancer Res* 2010; 12: 215.
3. Jensen AØ, Jacobsen JB, Nørgaard M i wsp. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer* 2011; 11: 29.
4. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F i wsp. An open cohort study of bone metastasis incidence following surgery in breast cancer patients. *BMC Cancer* 2010; 10: 381.
5. Woodward EJ, Coleman RE. Prevention and treatment of bone metastases. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 2998-3006.
6. Bohn OL, Nasir I, Brufsky A i wsp. Biomarker profile in breast carcinomas presenting with bone metastasis. *Int J Clin Exp Pathol* 2009; 10: 139-146.

7. 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: 1101-1107.
8. Zhang Y, Ma B, Fan Q. Mechanisms of breast cancer bone metastasis. *Cancer Lett* 2010; 292: 1-7.
9. Brown JE, Cook RJ, Lipton A i wsp. Prognostic factors for skeletal complications from metastatic bone disease in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 767-779.
10. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP i wsp. Bone cancer pain. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1198: 173-181.
11. Turanlı S. Importance of the development time of isolated bone metastasis in breast cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2009; DOI: 10.1007/s00423-009-0561-1.
12. Liu T, Cheng T, Xu W i wsp. A meta-analysis of (18)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. *Skeletal Radiol* 2011; 40: 523-531.
13. Grankvist J, Fisker R, Iyer V i wsp. MRI and PET/CT of patients with bone metastases from breast carcinoma. *Eur J Radiol* 2011 [Epub ahead of print].
14. Cooper JK, Wong FL, Swenwerton KD. Endometrial adenocarcinoma presenting as an isolated calcaneal metastasis. A rare entity with good prognosis. *Cancer* 1994; 73: 2779-2781.
15. Litton GJ, Ward JH, Abbott TM i wsp. Isolated calcaneal metastasis in a patient with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1991; 67: 1979-1983.
16. Dubuc-Lissoir J, Berthiaume MJ, Boubez G, Nguyen TV, Allaire G. Bone metastasis from a granulose cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 400-404.
17. Thariat J, Marcy PY, Lagrange JL. Trends in radiation therapy for the treatment of metastatic and oligometastatic disease in 2010. *Bull Cancer* 2010; 97: 1467-1476.
18. Rose PS, Buchowski JM. Metastatic disease in the thoracic and lumbar spine: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2011; 19: 37-48.
19. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA i wsp. American society of clinical oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1221-1227.
20. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone* 2011 [Epub ahead of print].
21. van de Ven S, Kroep JR, Hamdy NA i wsp. Antitumour effects of bisphosphonates in breast cancer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1951.
22. Jansen DR, Krijger GC, Kolar ZI i wsp. Targeted radiotherapy of bone malignancies. *Curr Drug Discov Technol* 2010; 7: 233-246.
23. Sutton DS, Kong W, Ding K i wsp. The use of palliative radiotherapy for bone metastasis. *Radiother Oncol* 2010; 97: 548-553.
24. Niikura N, Liu J, Hayashi N i wsp. Treatment outcome and prognostic factors for patients with bone-only metastases of breast cancer: a single-institution retrospective analysis. *Oncologist* 2011; 16: 155-164.