

Najczęstszym miejscem rozsiewu w przebiegu raka piersi są przerzuty w układzie kostnym, które stanowią ok. 30–40 proc. wszystkich pierwszych miejsc przerzutowania. Rozpoznanie przerzutów do kości nie wyklucza u części pacjentów wieloletniego przeżycia, które jest dłuższe niż u chorych z dominującymi przerzutami mięszszowymi. Ból kości wtórnie do przerzutów jest najczęstszym zespołem bólowym wymagającym leczenia u chorych na nowotwór. Powikłania przerzutów kostnych występują u ponad 30 proc. leczonych chorych. Pacjenci ci potrzebują zintegrowania leczenia i właściwej opieki medycznej. Wymaga to zastosowania wielu metod leczenia, w tym radioterapii, hormonoterapii, chemioterapii, chirurgii, dwufosfonianów, właściwego leczenia przeciwbólowego i opieki paliatywnej.

W pracy przedstawiono wyniki obserwacji 92 chorych leczonych z powodu przerzutów do kości w przebiegu raka piersi, u których stosowano radioterapię, hormonoterapię, chemioterapię, dwufosfoniany, leczenie przeciwbólowe. Oceniano stopień redukcji bólu wg analogowej skali bólu VAS, stopień zmniejszenia ilości stosowanych leków przeciwbólowych, niepowodzenia leczenia. Największą korzyść z przebytego leczenia odniosły chore z przerzutami jedynie do kości. Niepowodzenia leczenia spowodowane były kolejnym rozsiewem nowotworu do kości oraz narządów mięszszowych, ale zintegrowane podejście do leczenia chorych z przerzutami do kości powoduje poprawę jakości ich życia, zmniejszenie objawów bólowych, ograniczenie ilości stosowanych leków, zmniejszenie powikłań związanych z przerzutami do kości.

Słowa kluczowe: rak piersi, przerzuty, układ kostny.

Wielodyscyplinarne podejście do problemu przerzutów do kości w przebiegu raka piersi

Ocena wyników leczenia

Multidisciplinary approach to the problem of bone metastases of breast cancer

Evaluation of treatment results

Anna Pawlaczky, Wielisława Kocobolska-Znamiec

Dolnośląskie Centrum Onkologii, Oddział Radioterapii I we Wrocławiu

WSTĘP

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet na świecie, stanowiąc u nich ok. 19 proc. ogółu zachorowań na nowotwory. W Polsce stanowi ok. 17 proc. zachorowań na nowotwory u kobiet [1]. Ryzyko zachorowania na raka piersi stale wzrasta i szacowano, że w 2000 r. rak piersi będzie stanowił 25 proc. ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet na świecie [2]. U 30–50 proc. wszystkich pacjentek z pierwotnym inwazyjnym rakiem piersi dojdzie ostatecznie do rozsiewu choroby [3]. Ocenia się, że do rozsiewu dochodzi u ok. 25 proc. chorych z pierwotnie nie zajętej pacho- wymi węzłami chłonnymi, u 50–60 proc. chorych z zajętej pachowymi węzłami chłonnymi i u ok. 70–80 proc. chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym [4].

Kości są najczęstszą lokalizacją przerzutów odległych raka piersi, stanowiąc 30–40 proc. wszystkich pierwszych miejsc przerzutów [5]. Zajęcie kośćca stwierdza się w badaniu autopsyjnym u 70–85 proc. chorych leczonych z powodu tego nowotworu [6]. Średnie przeżycie chorych z przerzutami do kości wynosi 22,6 mies. wg Harringtona [7]. Kobiety z przerzutami tylko do kości mają powolny przebieg choroby i mogą przeżyć średnio 4 lata z terapią [5]. W polskich publikacjach średni czas przeżycia chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka piersi wynosi 7–10 mies., a 5-letnie przeżycie objawowe obserwuje się u 2–12 proc. chorych [8]. Z przytoczonych badań wynika, że rozpoznanie przerzutów do kości nie wyklucza u części pacjentów wieloletniego przeżycia.

SPOSÓB POSTĘPOWANIA I LECZENIE PRZY PRZERZUTACH DO KOŚCI

Obecnie istnieje potrzeba ponownej oceny strategii postępowania w grupie pacjentek z przerzutami do kości z powodu następujących przyczyn:

- ▶ ból kości wtórnie do przerzutów jest najczęstszym zespołem bólowym wymagającym leczenia u pacjentów z nowotworem,
- ▶ pacjenci z dominującymi przerzutami do kości mają dłuższy okres przeżycia niż pacjenci z dominującymi przerzutami mięszszowymi,
- ▶ u pacjentów z przerzutami do kości objawy wcześniej manifestują się klinicznie i są cięższe niż u pacjentów z przerzutami do wątroby lub płuc,
- ▶ powikłania przerzutów kostnych są częste (występują u ponad 1/3 pacjentów, u których rozwinęły się jako pierwsze przerzuty w kościach) i powodują znaczne ograniczenie ruchomości chorego,
- ▶ wzrasta częstość przerzutów do kości z powodu dłuższego przeżycia pacjentów, jako rezultat bardziej efektywnego leczenia pierwotnej zmiany i innych przerzutów,
- ▶ opieka nad tą grupą pacjentów jest niedostatecznie zintegrowana [9].

Leczenie przerzutów do kości ma charakter paliatywny i ma na celu: zmniejszenie bólu, zapobieganie rozwojowi złamań patologicznych i innych powikłań, w tym hiperkalcemii, poprawę zdolności poruszania się i funkcjonowania oraz wydłużenie przeżycia, jeżeli jest to możliwe [10]. Głównym celem leczenia jest redukcja bólu i wymaga to koordynacji wielu metod leczenia:

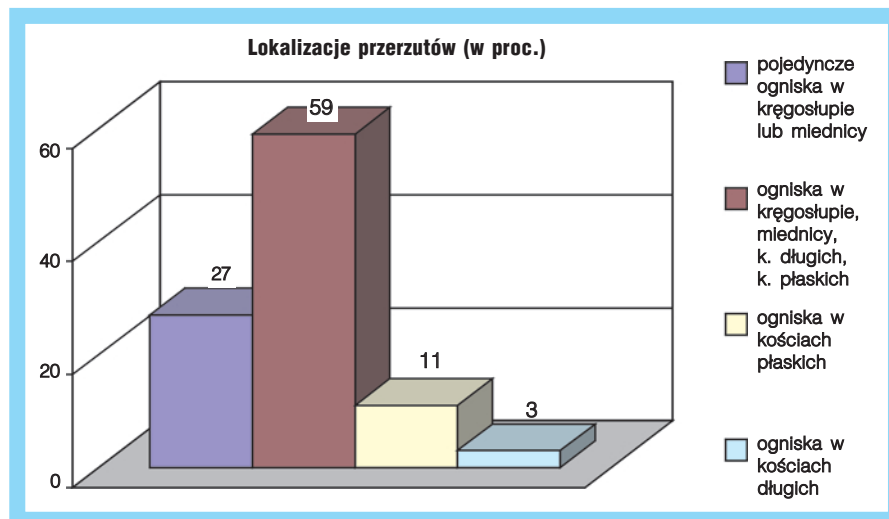
Bone metastases of breast cancer are the most common site of dissemination and represent 30–40% of all first metastases. The symptoms and deficits produced—disabling pain, fracture, hypercalcemia, spinal cord or nerve root compression, or reduced marrow function – are much different from those associated with metastases in other sites. Recognition of bone metastases does not exclude long life expectancy (many years) in some patients.

There are many reasons to reevaluate management strategies in this group of patients. Bone pain secondary to metastasis is the most common pain syndrome requiring treatment in cancer patients. Patients with predominant bone metastases have longer duration of survival than patients with predominantly visceral metastases. Patients with bone metastases have more severe symptoms and become symptomatic earlier in the clinical course than patients with liver and lung metastases. Complications of bone metastases are common (occurring in up to one third of patients who develop first metastases in bones) and produce high morbidity. There is an increasing incidence of bone metastases because of longer patient survival as a result of more effective treatment of primary tumors and other metastases. These patients require integrated treatment and proper medical care. That involves application of many treatment methods including radiotherapy, chemotherapy, hormonotherapy, surgery, bisphosphonates, pain relieving treatment and paliative care.

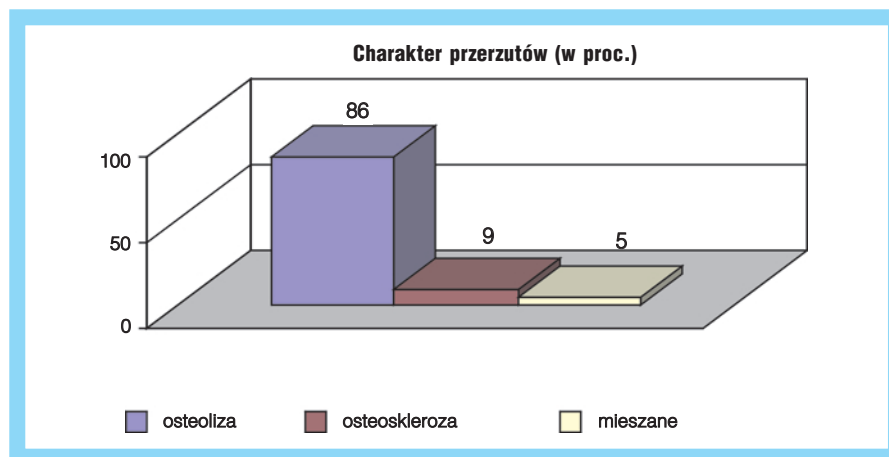
The study presents the results of follow up of 92 patients treated for bone metastases of breast cancer. Two groups of patients with different prognosis were selected. The first one (44 women) included patients with metastases confined to the bone, the second (48 patients) – metastases to the bone and to parenchymatous organs. The primary status of cancerous process was similar in both groups. Most of them were patients with the second stage of advancement according to TNM. The most common histopathological diagnosis with both groups was carcinoma ductale infiltrans.

The evaluated problems were: the degree of pain relief according to analogue pain scale VAS, the level of reduction of the amount of applied pain killers, causing mobility in patients who have so far been confined

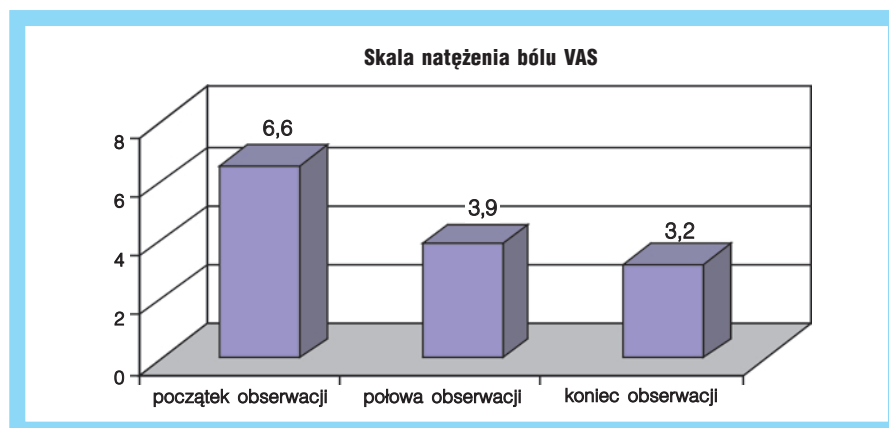
- 1) systemowej terapii:
 - a) terapia hormonalna osiąga obiektywną odpowiedź tkanek guza u 25–45 proc. pacjentek,
 - b) chemioterapia osiąga redukcję bólu u ok. 30 proc. pacjentek, a 18 proc. wykazuje radiologiczną odpowiedź,
- 2) radioterapii paliatywnej, która jest standardem leczenia w przypadku przerzutów do kości, gdy ból utrzymuje się po zastosowanym leczeniu systemowym, lub w przypadkach zagrażających złamań okolic podporowych oraz w przerzutach do kręgosłupa, które mogą prowadzić do kompresji rdzenia kręgowego,
- 3) chirurgii polegającej na zabezpieczeniu i leczeniu złamań kości podporowych i zastosowaniu protez stawowych,
- 4) stosowania dwufosfonianów jako skutecznych inhibitorów osteoklastycznej resorpcji kości, przyczyniających się do redukcji: bólu, ilości złamań, hiperkalcemii [11],
- 5) właściwego leczenia przeciwbólowego i opieki paliatywnej,
- 6) stosowania rehabilitacji fizycznej i psychicznej.



Ryc. 1. Lokalizacja przerzutów w I grupie chorych



Ryc. 2. Charakter przerzutów w I grupie chorych



Ryc. 3. Skala natężenia bólu VAS w I grupie chorych

to be and the level of treatment failure.

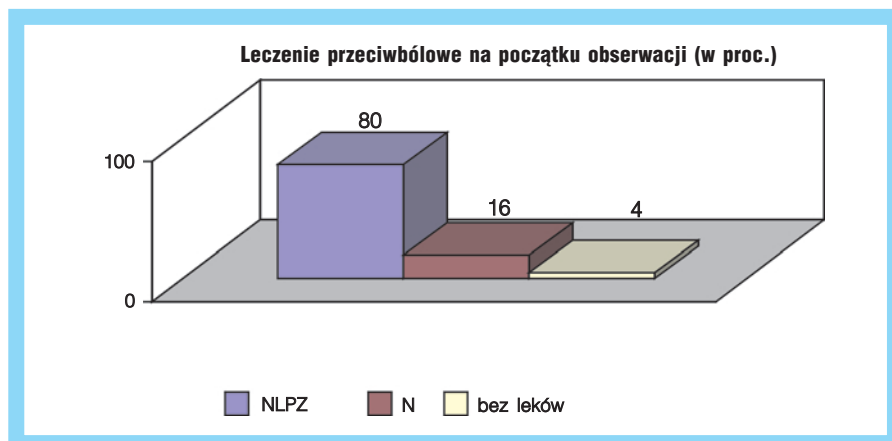
On the basis of follow up of this group of patients, the following conclusions may be drawn:

1. Among patients with bone metastases who received, as constituents of oncological treatment radiotherapy, chemotherapy, hormonotherapy, oral bisphosphonates and pain killers, the patients who benefited most were those with dissemination confined to osseous system. The intensity of pain was significantly decreased (by approximately 50%) and a few bedridden patients became mobile.

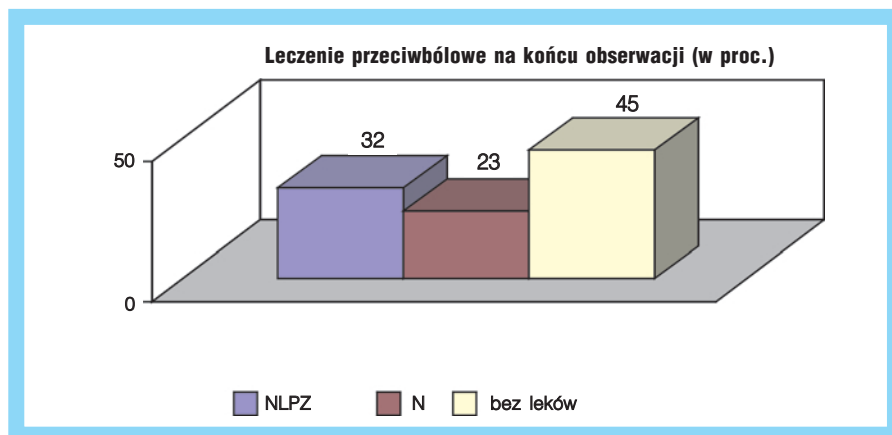
2. In the subgroup of patients with individual metastases, especially to flat bones, when the patients were not irradiated, but received chemotherapy or hormonotherapy and oral bisphosphonates, the intensity of pain became four times smaller and the amount of pain killers used became four times smaller as well.

3. Cases of treatment failure were caused by another dissemination of the disease but integrated attitude towards treatment of bone metastases in these patients leads to improvement in their life quality, diminishing both pain symptoms and complications connected with bone metastases.

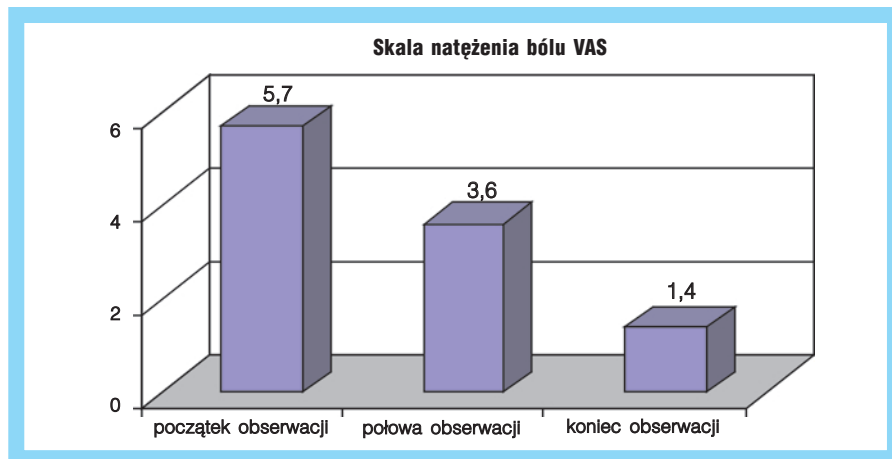
Key words: breast cancer, metastases, bone.



Ryc. 4. Ilość stosowanych leków w I grupie chorych na początku obserwacji. NLPZ - niesterydowe leki przeciwzapalne, N - leki narkotyczne



Ryc. 5. Ilość stosowanych leków w I grupie chorych na końcu obserwacji. NLPZ - niesterydowe leki przeciwzapalne, N - leki narkotyczne



Ryc. 6. Skala natężenia bólu VAS w podgrupie chorych bez radioterapii

RADIOTERAPIA

Redukcja bólu wywołana napromienianiem występuje u ok. 90 proc. pacjentów, a całkowite ustąpienie bólu występuje u ok. 30–50 proc. [11]. Tradycyjnie stosowana jest miejscowa radioterapia polowa przy objawach z jednej lub kilku zmian. Stosuje się najczęściej napromienianie dawką 20 Gy podaną w 4–5 frakcjach lub 30 Gy w 10 frakcjach. Ostatnio stosuje się jednorazową dawkę 8 Gy, bowiem wielośrodkowe, międzynarodowe badania wykazały jednakową skuteczność przeciwbólową

dawkę jednorazową w porównaniu z dawką frakcjonowaną.

W radioterapii systemowej wyróżnia się 2 formy: użycie izotopów radioaktywnych oraz napromienianie dużych obszarów ciała (zwykle połowy ciała). Przeważnie używane są one przy mnogim charakterze przerzutów.

U 100 kolejnych pacjentów z bólem z powodu zmian metastatycznych w kośćcu, 80 proc. ma więcej niż jedno miejsce bólu, a 34 proc. ma 4 lub więcej miejsc bólu [12].

MATERIAŁ I METODY

Biorąc pod uwagę skuteczność i celowość koordynacji wielu metod leczenia przerzutów do kości w przebiegu raka piersi podanych powyżej poddano analizie grupę 92 chorych z rozpoznaniem inwazyjnego raka piersi, leczonych z powodu rozsiewu do kości.

Wyodrębniono 2 grupy chorych o różnym rokowaniu. Zaawansowanie pierwotne procesu nowotworowego w obu grupach było podobne, większość stanowiły chore w II° zaawansowania wg TNM. W obu grupach chorych stosowano leczenie systemowe, hormonoterapię lub chemioterapię, radioterapię, farmakologiczne leczenie przeciwbólowe oraz u wszystkich chorych w obu grupach doustne dwufosfoniany. Przerzuty w kośćcu potwierdzono w obu grupach zdjęciami RTG i/lub scyntygrafią kości.

Celem pracy była ocena leczenia obu grup chorych pod kątem:

- ▶ ustąpienia dolegliwości bólowych ocenianych wg skali natężenia bólu VAS,
- ▶ zmniejszenia ilości stosowanych leków przeciwbólowych,
- ▶ wystąpienia uruchomienia chorych do tychczas leżących,
- ▶ niepowodzeń leczenia.

Grupa I – chore, u których w przebiegu choroby nowotworowej wystąpiły przerzuty jedynie do kości. W tej grupie, 44 chorych, średnia wieku wyniosła 56 lat (w przedziale wieku 38–76 lat), z tego 71 proc. chorych w okresie pomenopauzalnym. Najczęstsze rozpoznanie histopatologiczne stanowił *carcinoma ductale infiltrans* występujący u 68 proc. chorych.

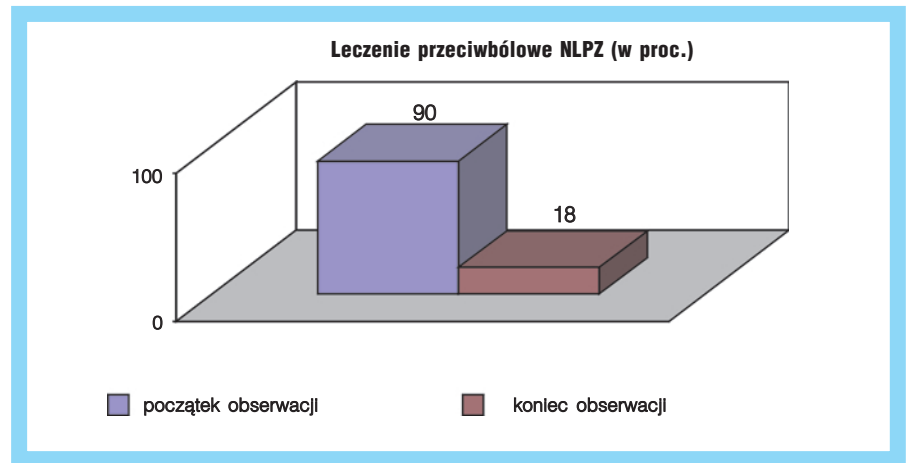
Czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów do kości wynosił w tej grupie średnio 3 lata.

U ok. 60 proc. pacjentek wystąpiły liczne zmiany przerzutowe w dwóch, trzech lub czterech lokalizacjach: kręgosłup i/lub miednica, kości długie, kości płaskie (ryc. 1.), z czego 68 proc. stanowiły w tej grupie przerzuty mnogie.

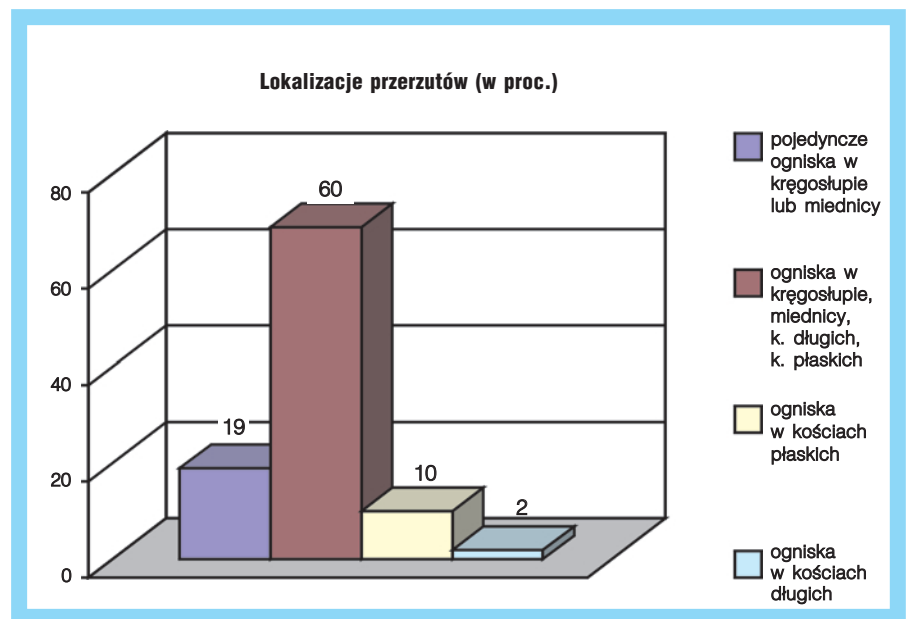
U znacznej większości obraz RTG przedstawiał zmiany osteolityczne (ryc. 2.). Średnia długość obserwacji w tej grupie wyniosła 20 mies. (rozpiętość od 4 do 72 mies.).

W badanej grupie oceniano stopień ustąpienia dolegliwości bólowych, posługując się 10-punktową skalą natężenia bólu VAS: 0 pkt – brak bólu, 10 pkt – maksymalnie nasilony ból wymagający środków narkotycznych. Stopień natężenia bólu oceniano na początku obserwacji, tj. w czasie rozpoznania przerzutów do kości, w połowie i na końcu obserwacji. W badanej grupie liczba punktów wyniosła odpowiednio 6,6 pkt; 3,9 pkt; 3,2 pkt. Uzyskano znaczne zmniejszenie natężenia bólu (ryc. 3.).

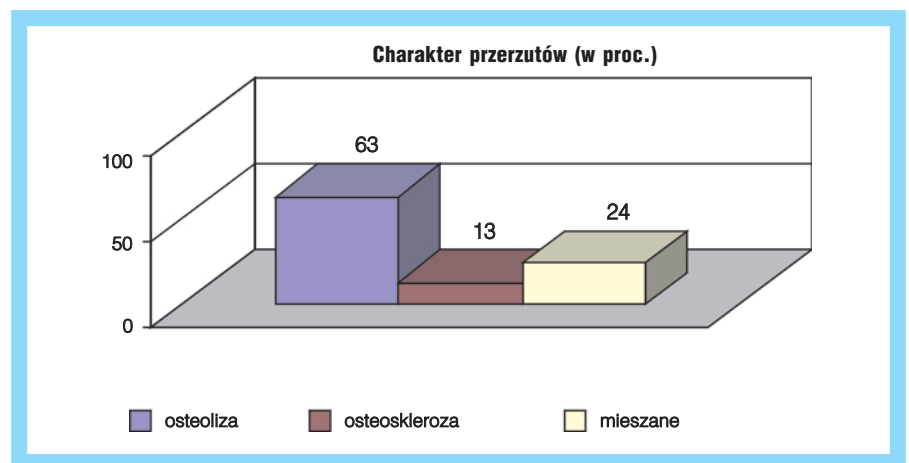
W trakcie obserwacji stwierdzono zmniejszenie ilości stosowania leków przeciwbólowych przez chore: 80 proc. pacjentek pobierało niesterydowe leki przeciwza-



Ryc. 7. Leczenie przeciwbólowe NLPZ w podgrupie bez radioterapii



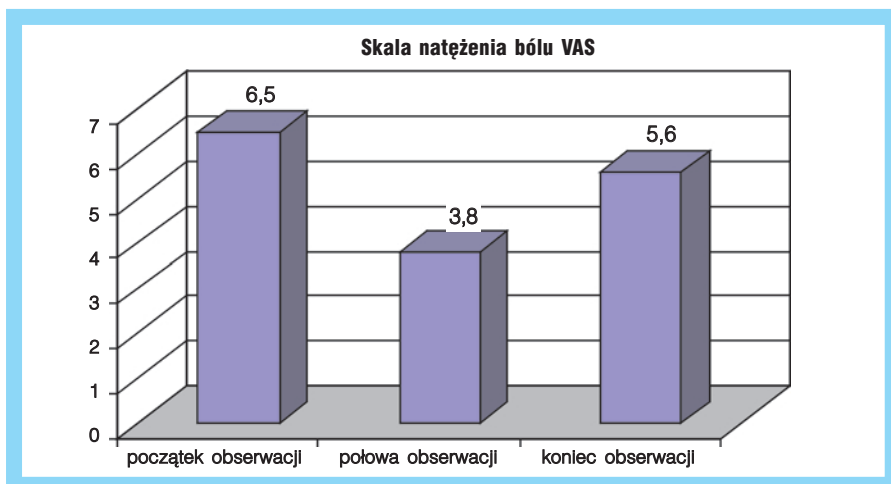
Ryc. 8. Lokalizacja przerzutów w II grupie chorych



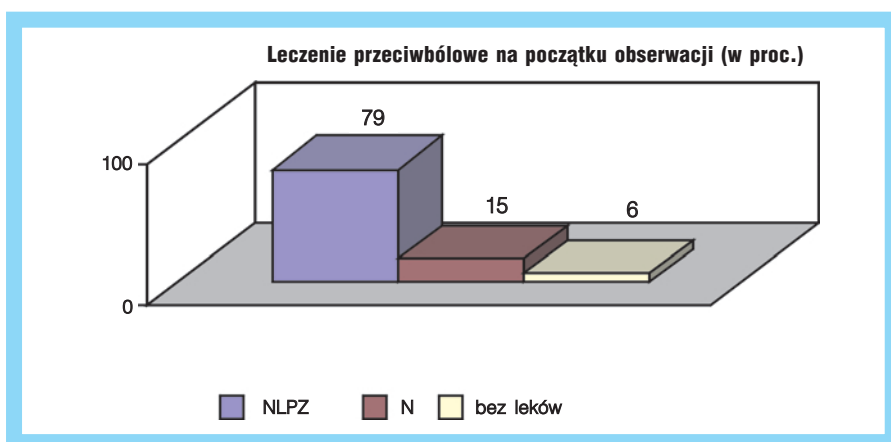
Ryc. 9. Charakter przerzutów w II grupie chorych

palne (NLPZ) na początku leczenia, 32 proc. na końcu obserwacji. Niepowodzeniem leczenia okazał się wzrost liczby chorych wymagających leków narkotycznych z 16 do 23 proc., spowodowany kolejnym rozsiewem w kośćcu (ryc. 4., 5.).

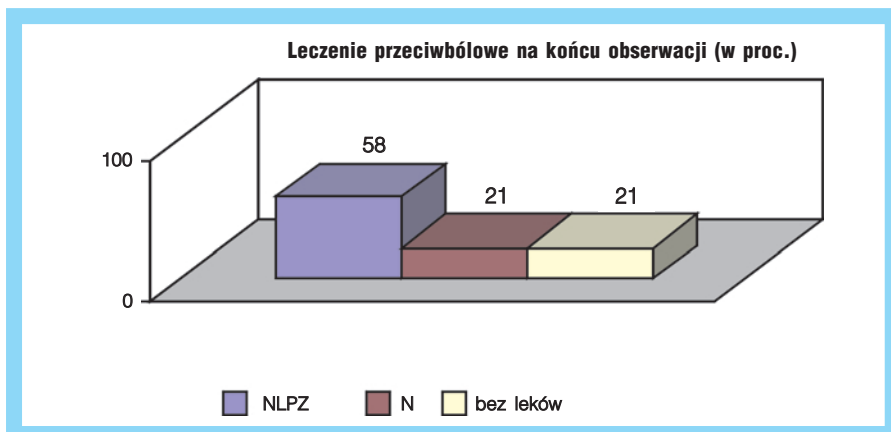
Całkowite oraz częściowe ustąpienie bólu po zastosowanym leczeniu stwierdzono u 75 proc. pacjentek, z tego u 3 chorych (7 proc.) uzyskano ich uruchomienie. U połowy chorych wystąpił kolejny rozsiew do kośćca po ok. 1,5 roku.



Ryc. 10. Skala natężenia bólu VAS w II grupie chorych



Ryc. 11. Ilość stosowanych leków w II grupie chorych na początku obserwacji. NLPZ - niesterydowe leki przeciwzapalne, N - leki narkotyczne



Ryc. 12. Ilość stosowanych leków w II grupie chorych na końcu obserwacji. NLPZ - niesterydowe leki przeciwzapalne, N - leki narkotyczne

Wśród 80 proc. chorych ocenianej grupy zastosowano hormonoterapię I lub II rzutu, radioterapię na okolicę największego natężenia bólu, stosując jednorazową dawkę 6–8 Gy lub 20 Gy w 4–5 frakcjach lub 30 Gy w 10 frakcjach oraz doustne dwufosfoniany.

Natomiast 20 proc. chorych tej grupy było leczonych przy użyciu hormonoterapii, doustnych dwufosfonianów, nie były one napromieniane. Wszystkie chore tej podgrupy to kobiety o statusie pomeno-

pauzalnym, ze średnią wieku 60 lat. U większości z nich zmiany przerzutowe powstały w kręgosłupie oraz w kościach płaskich, miały charakter zmian osteolitycznych, u połowy chorych jako zmiany pojedyncze. Oceniane natężenie bólu w tej podgrupie chorych na początku leczenia wynosiło 5,7 pkt, w połowie czasu obserwacji 3,6 pkt, na końcu obserwacji wynosiło 1,4 pkt (ryc. 6.). Uzyskano znaczące ustąpienie dolegliwości bólowych oraz zmniejszenie zapotrzebowania na leki przeciwbólowe (ryc. 7.).

Grupa II – chore z przerzutami do kości i innych narządów mięsnych. Stanowią one grupę 48 chorych, z połową kobiet w okresie pomenopauzalnym, u których *carcinoma ductale infiltrans* stanowił 75 proc. rozpoznani.

Przerzuty do kości wystąpiły w tej grupie jako pierwsze ognisko rozsiewu oraz jako kolejne, po średnim czasie od rozpoznania raka piersi ok. 4,5 roku. Najczęstszą lokalizacją przerzutów mięsnych była wątroba.

U większości pacjentek wystąpiły mnogie osteolityczne przerzuty w dwóch lub więcej lokalizacjach – kręgosłup i/lub miednica, kości długie, kości płaskie (ryc. 8., 9.).

Początkowe natężenie bólu spowodowanego przerzutami do kości wyniosło w II grupie średnio 6,5 pkt (wg skali VAS), w połowie leczenia uzyskano poprawę do 3,8 pkt, na końcu leczenia wystąpił wzrost natężenia bólu do 5,6 pkt (ryc. 10.). Nasilenie bólu spowodowane było rozwinieniem się zmian przerzutowych w narządach mięsnych i/lub kolejnym rozsiewem do kości. Wszystkie chore tej grupy poddano chemioterapii i/lub hormonoterapii, stosowano dwufosfoniany i u większości chorych radioterapię. Średnia długość obserwacji w tej grupie wyniosła 14 mies. (6–29 mies.).

W tej grupie chorych nie zaobserwowano znaczącej poprawy w zmniejszeniu ilości stosowanych leków przeciwbólowych (ryc. 11., 12.).

WNIOSKI

Na podstawie przeprowadzonej obserwacji leczenia chorych z rakiem piersi, u których wystąpiły przerzuty do kości, można wyciągnąć następujące wnioski:

- ▶ spośród chorych z przerzutami do kości, u których stosowano jako składowe leczenie onkologiczne: chemioterapię, hormonoterapię, radioterapię, doustne dwufosfoniany oraz przeciwbólowe NLPZ, największą korzyść odniosły chore z rozsiewem wyłącznie do układu kostnego. Uzyskano u nich znaczne zmniejszenie natężenia bólu (o ok. połowę), a u kilku leżących chorych uzyskano ich uruchomienie;
- ▶ w podgrupie chorych z pojedynczymi przerzutami, zwłaszcza do kości płaskich, gdy chorzy nie byli napromieniani, ale stosowano chemioterapię lub hormonoterapię oraz doustne dwufosfoniany, uzyskano 4-krotny spadek natężenia bólu (z 5,7 pkt do 1,4 pkt) i 4-krotne zmniejszenie stosowania ilości leków przeciwbólowych (NLPZ);
- ▶ niepowodzenia leczenia spowodowane były kolejnym rozsiewem choroby, ale zintegrowane podejście do leczenia przerzutów w kości u tych chorych powoduje poprawę jakości ich życia, zmniejszenie objawów bólowych oraz powikłań związanych z przerzutami do kości.

PIŚMIENNICTWO

1. Parkin DM. *Global patterns and trends in cancer incidence and mortality by 2000 AD. XVI International Congress 1994. Special lecture.* New Delhi India. 30 October-5 November 1994.
2. Brinton LA. *Ways that women may possibly reduce their risk of breast cancer.* J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1371.
3. Silva OE, Zurrida S. *Metastatic breast cancer.* In: *Breast cancer. A Guide for Fellows,* Silva OE, Zurrida S. ELSEVIER, Amsterdam 1999; 159.
4. Jassem J. *Uogólniony rak sutka.* W: *Rak sutka,* red. J. Jassem, Springer PWN, Warszawa 1998; 321.
5. Hortobagyi GN. *Diseases of the Breast Updates.* 1997; 1 (3): 1-11.
6. Aaron AD, Jennings LC, Springfield DS. *Local treatment of bone metastases.* In: *Diseases of the breast.* Harris JR, Lippman ME, Morrow M. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 789.
7. Harrington KD. *The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease.* J Bone Joint Surg A 1981; 53: 653.
8. Pawlicki M. *Ogólne zasady postępowania u chorych z przerzutami do kości w trakcie choroby nowotworowej.* W: *Leczenie przerzutów nowotworowych do kości.* Red. M. Pawlicki, α -medica-press 1997; 16.
9. Powers WE, Ratanatharathorn V. *Palliation of bone metastases.* In: *Principles and Practise of Radiation Oncology.* Red. C. A. Perez. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 2199.
10. Nielsen OS. *Present Status of palliative radiotherapy.* XI European Cancer Conference Lisbon 21-25 October 2001.
11. Silva OE, Zurrida S. *Metastatic breast cancer-bone only.* In: *Breast cancer.* Silva OE, Zurrida S. ELSEVIER Amsterdam, 1999; 163.
12. Nielsen OS, Munro AJ. *Bone metastases. Pathophysiology and management policy.* J Clin Oncol 1991; 9: 509-24.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. **Anna Pawlaczyk**
 Dolnośląskie Centrum Onkologii
 Oddział Radioterapii I
 pl. Hirszfelda 12
 53-413 Wrocław
 tel. (071) 361 90 41
 e-mail: dco@post.pl

KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT ● KOMUNIKAT



MEDYCYNĄ SPORTOWĄ W TROSCIE O ZDROWIE I SUKCES!

AKTYWNOŚĆ RUCHOWA W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH

XXV Międzynarodowy Kongres Naukowy Polskiego Towarzystwa Medycyny Sportowej

Termin: 12–14 września 2002 r.
Miejsce: Akademia Wychowania Fizycznego,
01-813 Warszawa, ul. Marymoncka 34
Zasięg: ogólnopolski (zaproszeni goście z zagranicy)
Organizator: Polskie Towarzystwo Medycyny Sportowej

Hasło przewodnie kongresu:

MEDYCYNĄ SPORTOWĄ W TROSCIE O ZDROWIE I SUKCES

A rozwinięcie tego tematu brzmi:

AKTYWNOŚĆ RUCHOWA W PROFILAKTYCE I LECZENIU CHOROÓB CYWILIZACYJNYCH

Podstawowym celem kongresu i kampanii informacyjnej poprzedzającej imprezę jest ukazanie roli i znaczenia aktywności ruchowej w profilaktyce, a także w kompleksowym leczeniu i rehabilitacji najpowszechniejszych chorób tzw. cywilizacyjnych, w tym **schorzeń układu sercowo-naczyniowego, oddechowego (ze szczególnym uwzględnieniem astmy), hormonalnego, mięśniowo-szkieletowego, ośrodkowego układu nerwowego i innych groźnych chorób społecznych.**

Dodatkowych wyczerpujących informacji udziela: dr Wiesław Tomaszewski
 tel. (022) 834 67 72, tel. kom. (cell) 0 0601 22 78 99, e-mail: redakcja@medsport.pl

Szczegółowe informacje na temat kongresu znajdują Czytelnicy na naszych stronach internetowych:

www.termedia.pl