

UČESTALOSTI KLINIČKE KARAKTERISTIKE KOŠTANIH METASTAZA KOD BOLESNICA SA KARCINOMOM DOJKE

*Slavica Veselinović, Stojan Radić, Slađana Filipović, Miodrag Projević, Milan Burić,
Anica Stanić, Sonja Mardikijan-Ignjatijević*

Visoka učestalost karcinoma dojke i mortalitet koji prouzrokuje, ukazuje na potrebu analize učestalosti i kliničkih karakteristika koštanih metastaza, kao jedne od najčešćih komplikacija ove bolesti.

Analizom je obuhvaćeno 380 žena sa metastatskim karcinomom dojke lečenih u Klinici za onkologiju - Niš, u periodu od 1996. do 1998. godine. Od ukupnog broja bolesnica kod 172 (45,3%) registrovan je koštani sistem kao mesto metastatske bolesti. Evidentno je i statistički značajno da je najveći broj bolesnica sa koštanim metastazama bio iz grupe tumorskog gradusa I i II.

Značajno veća učestalost pozitivnih estrogenih i progesteronskih receptora registrovana je kod bolesnica sa koštanim metastazama u odnosu na bolesnice sa metastazama u visceralnim organima ($p < 0,001$). Analiza promena u strukturi kostiju kod bolesnica sa koštanim metastazama je pokazala da veći broj ima osteolitični tip promena (50,6%). Evidentno je najčešće mesto koštane lezije bila karlica i lumbosakralni pršljenovi, dok je najčešća skeletna komplikacija bila bol u kostima (84,4%).

Komparirani nalazi vremena preživljavanja od početka bolesti i pojave prvih metastaza, kod bolesnica sa koštanim i visceralnim metastazama su pokazali znatno povoljniji ishod kod bolesnica sa koštanim metastazama ($p < 0,001$).

Visoka učestalost koštanih metastaza kod bolesnica sa karcinomom dojke, koju je potvrdilo i ovo kliničko istraživanje ukazuje na potrebu adekvatnog skrininga svih bolesnica sa karcinomom dojke u cilju što ranijeg otkrivanja prvih početnih lezija i što ranijom primenom adekvatne terapije. *Acta Medica Medianae 2003; 42 (2): 49-53.*

Ključne reči: metastatski karcinom dojke, koštane metastaze, kliničke karakteristike

Klinika za onkologiju Kliničkog centra u Nišu

Kontakt: Slavica Veselinović
Klinika za onkologiju Kliničkog centra, Braće Tasković 48
18000 Niš, Srbija i Crna Gora
Tel.: 531-120, e-mail: vesa@bankerinter.net

Uvod

Koštane metastaze su čest znak progresije bolesti kod karcinoma dojke, prostate, tireoideje, bubrega i pluća (1). Značajnaje zastupljenost metastaza koštanog sistema kod bolesnica sa karcinomom dojke. U momenta postavljanja primarne dijagnoze karcinoma dojke učestalost koštanih metastaza je 1-2% (2). Učestalost pojave prve metastaze u koštanom sistemu, kao znak progresije osnovnog oboljenja je različita u zavisnosti od autora koji su se bavili ovim problemom i kreće se od 49 do 85% (3).

Učestalost visceralnih metastaza i njihova korelacija sa koštanim metastazama, kod bolesnica sa karcinomom dojke bilaje takođe predmet interesovanja u dosadašnjim istraživanjima. Dosadašnja iskustva su

pokazala da 20% bolesnica sa karcinomom dojke, koje imaju samo skeletne metastaze ima period preživljavanja do 5 godina. Ipak ove bolesnice imaju znatan morbiditet i tegobe usled koštane destrukcije prouzrokovane kancerom. Česte komplikacije uključuju bol u kostima, patološke frakture, kompresiju pršljenova i hiperkalcemiju. Rezultati nekih autora pokazuju da 25% bolesnica sa koštanim metastazama ima najmanje jednu frakturu dugih kostiju koja zahteva ortopedsko lečenje (3,4). Ove kliničke posledice nastale usled kancerom prouzrokovane koštane destrukcije utiču u velikoj meri na samostalnu funkciju i kvalitet života u toku često prolongiranog kliničkog razvoja osnovne bolesti.

Cilj ovog rada je da analizom učestalosti koštanih metastaza kod bolesnica sa karcinomom dojke ukažemo i na njihovu lokalizaciju, pojavu komplikacija koje ih prate i prisustvo nekih faktora rizika za njihovo javljanje.

Značajno mesto u ovom istraživanju ima i po- ređenje sa učestalošću udruženih koštanih i visceralnih metastaza, kao i samo visceralnih metastaza i njihov uticaj na dužinu preživljavanja kod bolesnica sa karcinomom dojke.

Materijal i metode

Analizom je obuhvaćeno 380 bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke lečenih u Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu u periodu od 1996. do 1998. godine.

Kao značajni parametri u analizi ovih bolesnica registrovani su vreme javljanja i lokalizacija koštanih metastaza, tip koštanih lezija, komplikacije i ostale kliničke karakteristike za koje smo smatrali da mogu imati uticaj kao faktori rizika. Učestalost koštanih i visceralnih metastaza, period do pojave metastatske bolesti, vreme preživljavanja od početka bolesti i od pojave prve metastaze bili su predmet statističkih analiza uz pomoć Student-ovog t-testa i Hi-kvadrat testa. Ukupno vreme praćenja bolesnica bilo je pet godina.

Rezultati rada

U grupi od 380 bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke, 172 (45,3%) je bilo sa koštanim metas-

tazama, 156 (41,1%) sa visceralnim, a 52 (13,6%) je imalo istovremeno i koštane i visceralne metastaze. Analiza veličine tumora i nodalnog statusa u ove tri grupe bolesnica nije dala statistički značajne razlike. Evidentno je i statistički značajno da je najveći broj bolesnica sa koštanim metastazama bio iz grupe tumorskog gradusa I i II (tabela 1).

Poseban značaj u ispitivanju predstavljala je analiza statusa estrogenih i progesteronskih receptora, ali s obzirom na to da je od ukupno 380 bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke 210 imalo kompletne rezultate, samo ovaj broj je prikazan na narednoj tabeli (tabela 2).

Na manjem broju ispitanica (210 bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke kod kojih su registrovane vrednosti estrogenih i progesteronskih receptora), prisutan je relativno sličan odnos učestalosti koštanih i visceralnih metastaza u odnosu na ukupan broj bolesnica. Evidentno je i statistički visoko signifikantno ($p < 0,001$) da je značajno veća učestalost pozitivnih estrogenih i progesteronskih receptora kod bolesnica sa koštanim metastazama u odnosu na bolesnice sa metastazama u visceralnim organima.

Tabela 1. Karakteristike bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke u momentu postavljanja primarne dijagnoze

	Ukupno	Kost (%) organi (%)	Visceralni kost (%)	Visceralni org.	P
Broj bolesnica	380	172/45,3	156/41,1	52/13,6	
Premenopauzalne	168	81/47,1	72/46,2	24/46,1	
Postmenopauzalne	212	91/52,9	84/53,8	26/53,9	0,893
T-veličina TU					
T1	82	40/23,3	31/19,8	11/21,2	
T2	204	91/52,9	79/50,6	34/65,4	0,175
T3	94	41/23,8	46/29,4	7/13,4	
Nodalni status					
Nodus negativne	123	58/33,7	52/33,3	13/25	
Nodus pozitivne	257	114/66,3	104/66,7	39/75	0,815
Tumorski gradus					
Gradus HI	246	123/71,5	87/55,7	36/69,2	0,003
Gradus III	134	49/28,5	69/44,3	16/30,8	

Tabela 2. Rezultati estrogenih i progesteronskih receptora kod metastatskog karcinoma dojke

	Ukupno	Kost (%) organi (%)	Visceralni kost (%)	Visceralni org.	P
	210	95/45,2	87/41,4	28/13,4	
Status estrogenih receptora:					
- Pozitivni	109	63/66,3	31/35,7	14/50	<0,001
- Negativni	101	32/33,7	56/64,3	14/50	
Status progester. receptora:					
- Pozitivni	112	59/62,1	35/40,2	18/64,3	<0,001
- Negativni	98	36/37,9	52/59,8	10/35,4	

Na narednoj tabeli prikazana je starosna struktura i vreme od početka bolesti do pojave prvih metastaza (DFI- disease free interval) prikazano u mesecima, samo za grupu od 172 bolesnice sa karcinomom dojke i koštanim metastazama, s obzirom na to da je ova grupa bolesnica i bila primarni predmet našeg istraživanja (tabela 3).

Tabela 3. Starosna struktura i DSF- interval kod bolesnica sa karcinomom dojke i koštanim metastazama

Karakteristike	n	%
Starosna dob		
- <40	17	9,8
- 40 - 49	51	29,6
- 50-55	34	19,7
- 56- 65	57	33,1
- >65	13	7,8
DFI - interval (meseci)		
- <12	49	28,5
- 12- 23	37	21,5
- 24-59	55	31,9
>60	31	18,12

Iz prethodne tabele evidentno je da je od 172 bolesnice sa karcinomom dojke i primarnim koštanim metastazama najveći broj bio u starosnoj grupi od 40 do 49 godina i 56—65 godina. Prosečna starosna dob bolesnica iz ove grupe bila je 51,9 godina. Drugi značajni podatak koji govori o kliničkim karakteristikama bolesnica sa karcinomom dojke i koštanim metastazama da je period do pojave prvih metastaza različit, a najčešće u grupi od 24 do 59 meseci.

Analiza promena u strukturi kostiju kod bolesnica sa koštanim metastazama pokazala je da veći broj bolesnica ima osteolitične promene - 86 (50,6%), na drugom mestu su bolesnice sa mešovitim promenama, 56 (32%) je imalo osteoblastične promene, a samo kod 3 (1%) su registrovane osteoporotične promene (tabela 4).

Tabela 4. Strukturne promene kod koštanih metastaza

Tip bolesti	n	%
Litične promene	86	50,6
Blastične promene	27	15,7
Mešovite promene	56	32,0
Osteoporoza	3	1,7
Ukupno	172	100,0

Poseban predmet interesovanja bila je lokalizacija koštanih metastaza kod bolesnica sa karcinomom dojke (tabela 5).

Tabela 5. Lokalizacija koštanih metastaza kod bolesnica sa koštanim metastazama

Mesto lezije	n	%
Lobanja	62	36
Cervikalni pršljenovi	51	29,6
Torakalni pršljenovi	102	59,3
Lumbosakralni pršljenovi	116	67,4
Karlica	128	74,4
Rebra	91	52,9
Femur	53	30,8
Humerus	30	17,4
Sternum	31	18,0
Skapula	16	9,3
Klavikula	14	8,1

Evidentno je da je najčešće mesto koštane lezije bilo karlica i lumbosakralni pršljenovi, dok je od dugih kostiju najčešće bio zahvaćen femur i humerus.

Na narednoj tabeli prikazane su najčešće komplikacije koje su pratile skeletne metastaze kod bolesnica sa karcinomom dojke. Bol, kao najčešći prateći simptom koštanih metastaza registrovan je kod 84,4% bolesnica, patološke frakture su bile prisutne kod 22,7%, a hiperkalcemija, spinalna kompresija i mijelopatija bile su prisutne kao znatno reda komplikacija (tabela 6).

Tabela 6. Skeletne komplikacije kod bolesnica sa koštanim metastazama

Komplikacije	n	%
Bol u kostima	146	84,4
Patološke frakture	39	22,7
Hiperkalcemija	18	10,5
Spinalna kompresija	15	8,7
Mijelopatija	12	6,9

Posebno značajni parametri koji su predstavljali predmet naše analize bili su vreme preživljavanja od početka bolesti, vreme preživljavanja od pojave prve metastaze i slobodni interval do pojave prve metastaze. Komparirani su podaci kod bolesnica sa karcinomom dojke i koštanim metastazama, sa grupom metastatskog karcinoma i visceralnim metastazama. Ovi rezultati prikazani su na narednoj tabeli (tabela 7).

Razlika u dužini preživljavanja od početka inicijalne bolesti, kao i od pojave prve metastaze bila je statistički visoko signifikantna u korist bolesnica sa koštanim metastazama ($p < 0,001$). Nešto manje, ali sta-

tistički signifikantna bila je i razlika u slobodnom intervalu do pojave prve metastaze u grupi bolesnica sa koštanim metastazama ($p < 0,01$).

Tabela 7. Vreme preživljavanja i slobodni interval do pojave prve metastaze kod metastatskog karcinoma dojke

Vreme u mesecima	kost	visceralni organi	P
Vreme preživljavanja od početka bolesti	71	48	<0,001
Vreme preživljavanja od pojave prve metastaze	24	12	<0,001
Vreme preživljavanja do pojave prve metastaze	33	26	<0,01

Diskusija i zaključak

U savremenom svetu skoro svaka deseta žena boluje od karcinoma dojke koji zbog svoje visoke učestalosti zauzima drugo mesto u mortalitetu, odmah nakon karcinoma pluća. U literaturi se mogu naći različiti podaci, ali najčešće se navodi da se u momentu postavljanja dijagnoze karcinoma dojke evidentira 1 do 2% bolesnica sa metastazama na kostima. U kasnijim fazama bolesti učestalost koštanih metastaza je mnogo veća i povećava se sa dužinom trajanja osnovnog oboljenja. Nalaz na autopsiji kod osoba koje su bolovale od karcinoma dojke pokazuje učestalost koštanih metastaza 50-85% u zavisnosti od studija (7,5,3).

Učestalost koštanih metastaza u grupi od 380 bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke koji su analizirani u našoj studiji je 45,3% što je nalaz koji ukazuje da je pojava koštanih lezija najčešća manifestacija progresije osnovne bolesti. Istraživanja koja su objavljena u nekim studijama u nameri da se odrede neki prognostički faktori za eventualnu pojavu metastaza, pokazala su da je pozitívni nalaz estrogenih i progesteronskih receptora je znatno češće povezan za pojavom koštanih, u odnosu na visceralne metastaze (2,1). I analiza rezultata vrednosti ovih receptora u našoj studiji pokazala je da je visoko statistički signifikantna pozitivnost estrogenih i progesteronskih receptora u grupi sa skeletnim metastazama. Takođe je evidentno i statistički signifikantno da je veći broj bolesnica sa koštanim metastazama u grupu sa nižim tumorskim gradusom (I-II). Na taj način se estrogenski i progesteronski status kao i gradus primarnog tumora dojke mogu označiti kao potencijalni prognosticni faktor za nastanak koštanih metastaza.

Prisutnost metastaza u regionalnim limfnim žlezdama i broj pozitivnih nodusa, nije bio statistički značajno različit u grupi bolesnica sa koštanim i visceralnim metastazama. Ranije studije u kojima se upoređuje zahvaćenost regionalnih limfnih žlezda kod

bolesnica bez metastaza i onih sa koštanim metastazama pokazuju da je zahvaćenost skeleta u 82% prisutna kod onih bolesnica sa metastazama u regionalnim limfnim žlezdama u vreme postavljanja inicijalne dijagnoze karcinoma dojke (2).

Starosna struktura bolesnica sa koštanim metastazama pokazuje da je najveći broj žena u grupi od 40 do 49 godina (29,6%) i od 56 do 65 godina (33,1%). Kod najvećeg broja bolesnica (31,9%) je slobodni period do pojave koštanih metastaza bio 24-59 meseci. Prosečan slobodni period do pojave prve koštane metastaze bio je 33 meseca, što je u odnosu na isti period u grupi sa visceralnim metastazama (26 meseci), statistički signifikantno različit ($p < 0,01$).

Posebno značajni rezultati dobijeni su analizom strukturnih promena na kostima kod bolesnica sa koštanim metastazama. U većini studija, kao i u našoj dominiraju osteolitične promene (50,6%), koje su karakteristične za ove bolesnice. Efikasnost zračne terapije, kao i primena hormonoterapije i terapije bifosfanatima nisu analizirana u ovoj studiji, jer je zahtevala odgovarajuću randomizaciju ispitivanih grupa i biće predmet anterogradne studije u kojoj će biti analiziran terapijski pristup.

Lokalizacija koštanih metastaza pokazala je da su najčešće skeletne lezije u predelu karlice i lumbosakralnih pršljenova, dok je zahvaćenost dugih kostiju znatno reda, pri čemu femur predstavlja najčešće mesto koštane lezije. Ovi podaci su značajni jer ukazuju koja su predilekciona mesta za pojavu metastaza, zbog čega moraju biti i primarno mesto skrininga u evaluaciji ovih bolesnica.

Najčešće komplikacije koje prate bolesnice sa koštanim metastazama je intenzivan bol (84%) i patološke frakture (22,7%). Analiza komplikacija u našoj grupi bolesnica ne pokazuje značajna odstupanja u odnosu na druge prethodne studije. Intenzivna primena novih generacija bifosfanata u određenom stepenu smanjuje broj skeletnih komplikacija, ali ona u periodu praćenja ove grupe bolesnica nije analizirana, zbog čega je ovaj problem posebno obrađen u drugoj studiji (6).

Vreme preživljavanja od pojave inicijalne bolesti, kao i od pojave prve metastaze bilo je znatno duže kod bolesnica sa koštanim metastazama u odnosu na grupu sa visceralnim metastazama. Ovo potvrđuje poznato iskustvo da bolesnici sa visceralnim metastazama imaju goru prognozu u odnosu na vreme preživljavanja bolesnica sa skeletnim metastazama ($p < 0,001$) (8).

Visoka učestalost koštanih metastaza kod bolesnica sa karcinomom dojke, koju je potvrdilo i ovo kliničko istraživanje, ukazuje na potrebu adekvatnog skrininga svih bolesnica sa karcinomom dojke u cilju što ranijeg otkrivanja prvih početnih lezija i što ranijom primenom adekvatne terapije.

Literatura

1. Solomayer E, Diel I, Meyberg G, Gollan Ch. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast cancer research and treatment* 2000; 59:271-78.
2. Kamby C, Vejborg I, Daugard D. Clinical and radiological characteristic of bone metastases in breast cancer. *Cancer* 1987; 60:2524-31.
3. Adair F, Berg J, Robinson G. Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 1996; 33:1145-50.
4. Yamashita K. Breast cancer with bone-only metastases. *Cancer* 1991;69:634-37.
5. Carsten R. Combined endocrine treatment of elderly post-menopausal patients with metastatic breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2000;61:103-10.
6. Veselinović S. Bisphosphonates therapy of bone metastases in breast cancer. *Annals of the academy of Studenica* 1999;2:60-1.
7. Scheid V, Buizdar AU, Smith TL, Hortobagay GN. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastasis treated with combination chemotherapy. *Cancer* 1986;58:2589-93.
8. Berenson JR, Lichtenstein A. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996;93:434-48.

INCIDENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF BONE METASTASES IN PATIENTS WITH BREAST CARCINOMA

*Slavica Veselinović, Stojan Radić, Sladjana Filipović, Miodrag Projević,
Milan Burić, Anica Stanić and Sonja Mardikijan-Ignjatijević*

High incidence of breast carcinoma and mortality that it produces, require the analysis of incidence and clinical characteristics of bone metastases, which are one of the commonest complication of this disease.

Analysis encompassed 380 women with breast carcinoma producing metastases treated in Oncology Clinic in Niš, in period from 1996 to 1998. Out of overall number of patients, 172 (45,3%) had their bone system registered as a location of metastases. It is evident and statistically significant that the greatest number of patients with bone metastases were from tumor grade I and II.

Significantly greater incidence of positive estrogen and progesterone receptors was registered in patients with bone metastases compared to the patients with bone metastases in visceral organs ($p < 0,001$). Analysis of changes in bone structure in patients with bone metastases revealed that greater number had osteolytic type of changes (50,6%). It is evident that the most frequent place of bone lesion is pelvis and lumbal-sacral vertebrae, while the most frequent skeletal complication was pain in the bones (84,4%).

Compared findings concerning survival time since the beginning of the disease until the appearance of the first metastases, in patients with bone and visceral metastases revealed significantly more favorable outcome in patients with bone metastases ($p < 0,001$).

High incidence of bone metastases in patients with breast carcinoma, confirmed by this clinical research, highlights the need for adequate screening of all patients with breast carcinoma with purpose of early detection of initial lesions and early application of adequate therapy. *Acta Medica Medianae 2003; 42 (2): 49-53.*

Key words: breast carcinoma producing metastases, bone metastases, clinical characteristics