

Kostniakomięsak drugiej piersi u 62-letniej kobiety 15 lat po leczeniu z powodu raka piersi

Budhi S. Yadav, MD, Anshuma Bansal, MD, Suresh C. Sharma, MD, Sara H. Javid, MD, Benjamin O. Anderson, MD, Christos Vaklavas, MD, Andres Forero, MD, Vinod Ravi, MD, Shreyaskumar Patel, MD, Karim Boudadi, MD, Rashmi Chugh, MD, Gloria J. Morris, MD, PhD

Semin Oncol 2013, 40: 135-144.

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem u kobiet. Według globalnych danych statystycznych na całym świecie jest on główną przyczyną zgonów kobiet z powodu nowotworów. W 2008 r. stanowił 23% (1,38 miliona) nowo rozpoznanych nowotworów wśród kobiet i był przyczyną 14% (458 400) zgonów z przyczyn onkologicznych.¹ Wśród wszystkich typów nowotworów piersi zdecydowanie dominuje rak, natomiast mięsaki zdarzają się niezmiernie rzadko.² Występowanie kostniakomięsaków w lokalizacji pozaszkieletowej opisywano w różnych tkankach i narządach, m.in. w tarczycy, nerce, pęcherzu moczowym, okrężnicy, sercu, jądrze, prąciu, pęcherzyku żółciowym oraz mózdzku.³⁻⁷ Pierwotny rozwój kostniakomięsaka w gruczole piersiowym jest obserwowany wyjątkowo rzadko stanowi on bowiem mniej niż 0,1% wszystkich nowotworów piersi. Mianem popromiennego lub wtórnego kostniakomięsaka piersi określa się rozpoznany kolejny pierwotny nowotwór piersi u chorej, u której wcześniej napromieniano drugą pierś z powodu raka. W gruczole piersiowym kostniakomięsak może się rozwinąć *de novo* z prawidłowej tkanki piersi, w następstwie transformacji metaplastycznej pierwotnie łagodnej lub złośliwej zmiany w piersi, jako mięsak typu innego niż liściasty wywodzący się z prawidłowej wcześniej tkanki piersi lub z wtórnych przerzutów pierwotnych mięsaków kości. Kostniakomięsaki ujawniające się po wielu (średnio 17) latach od zakończenia radioterapii są klasyfikowane jako popromienne lub wtórne. Ponieważ w napromienianiu piersi wykorzystywane są pola tangencjalne, prawidłowa tkanka drugiej piersi również otrzymuje pewną dawkę promieniowania i po latach może w niej powstać drugi nowotwór pierwotny, np. kostniakomięsak.⁸ Autorzy niniejszego artykułu przedstawiają przypadek chorej, u której kostniakomięsak piersi rozwinął się po zastosowaniu radioterapii i chemioterapii z powodu raka drugiej piersi. Na podstawie badania histopatologicznego usuniętego guza rozpoznano kostniakomięsaka. W preparacie nie znaleziono żadnych elementów złośliwego nowotworu nabłonkowego ani cech guza liściastego. Wykluczono kostniakomięsaka wywodzącego się z okolicznych żeber lub mostka, a także przerzut, ponieważ w badaniach obrazowych różnych układów i narządów, w tym kości, nie stwierdzono pierwotnego ogniska nowotworu. Kostniakomięsaka należy odróżnić od metaplastycznego/mięsakowatego raka o heterologicznym kostnym lub chrzęstnym różnicowaniu oraz od złośliwego guza liściastego, ponieważ jego przebieg biologiczny jest odmienny, a choroby wymagają całkiem innego postępowania. Omawianą chorobą konsultowali specjaliści różnych dziedzin. Omówiono czynniki etiologiczne mogące wpłynąć na rozwój kostniakomięsaka drugiej piersi, takie jak indukowanie nowotworzenia przez napromienianie oraz znaczenie przebytej chemioterapii.

Dr Yadav,
Department of Radiation Oncology,
Regional Cancer Centre,
Post Graduate Institute
of Medical Education and Research,
Chandigarh, Indie.

Dr Anshuma,
Department of Radiation Oncology,
Regional Cancer Centre,
Post Graduate Institute of
Medical Education and Research,
Chandigarh, Indie.

Dr Sharma,
Department of Radiation Oncology,
Regional Cancer Centre,
Post Graduate Institute
of Medical Education and Research,
Chandigarh, Indie.

Dr Javid,
Breast Health Clinic, University
of Washington, Seattle,
Washington, Stany Zjednoczone.

Dr Anderson,
Breast Health Clinic,
University of Washington, Seattle,
Washington, Stany Zjednoczone.

Dr Vaklavas,
Division of Hematology/
Clinical Oncology,
Department of Medicine,
Comprehensive Cancer Center,
University of Alabama
at Birmingham, Birmingham, AL,
Stany Zjednoczone.

Dr Forero,

Comprehensive Cancer Center,
University of Alabama
at Birmingham, Birmingham, AL,
Stany Zjednoczone.

Dr Ravi,

Sarcoma Center,
University of Texas,
M.D. Anderson Cancer Center,
Houston, TX, Stany Zjednoczone.

Dr Patel,

Sarcoma Center,
University of Texas,
M.D. Anderson Cancer Center,
Houston, TX, Stany Zjednoczone.

Dr Boudadi,

Department of Internal Medicine,
University of Michigan,
Hospital and Health Systems,
Ann Arbor, MI,
Stany Zjednoczone.

Dr Chugh,

Division of Hematology/
Oncology, University of Michigan,
Hospital and Health Systems,
Ann Arbor, MI,
Stany Zjednoczone.

Dr Morris,

Department of Medicine,
Division of Hematology/
Oncology, The Tisch Cancer
Institute,
The Mount Sinai School
of Medicine, Nowy Jork, NY,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Gloria J. Morris, MD, PhD,
Editor, Current Clinical Practice,
Department of Medicine,
Mount Sinai Hospital of Queens,
Long Island City, NY 11102, USA;
e-mail: Dr.gjmorris@gmail.com

OPIS PRZYPADKU

Kobieta w wieku 62 lat po dwóch ciążach i dwóch porodach, u której przed 15 laty rozpoznano raka prawej piersi (z tego powodu poddano ją prostej mastektomii połączonej z usunięciem węzłów chłonnych dołu pachowego), zgłosiła się w grudniu 2011 r. do kliniki onkologicznej Post Graduate Institute of Medical Education & Research w Chandigarh w Indiach z powodu wyczuwalnego od 3 miesięcy niebolesnego, gwałtownie powiększającego się guzka lewej piersi. Nie zgłaszała objawów ogólnoustrojowych. Usunięty przed laty nowotwór piersi był naciekającym rakiem przewodowym. Usunięto go z marginesem, w którym nie stwierdzono komórek nowotworowych, a we wszystkich 5 wyciętych węzłach chłonnych rozpoznano przerzuty. Po operacji zastosowano napromienianie wiązkami zewnętrznymi podając całkowitą dawkę wynoszącą 35 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni z pół tangencjalnych, a na dół pachowy i okolice nadobojczykową po stronie prawej całkowitą dawkę wynoszącą 40 Gy w 15 frakcjach. Wykorzystano promieniowanie gamma kobaltu. Następnie chora otrzymała 6 kursów chemioterapii schematem zawierającym cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl (CMF). Potem regularnie zgłaszała się na wizyty kontrolne i nie obserwowała żadnych objawów aż do września 2011 r., kiedy to w drugiej piersi wyczuła guzek.

Podczas badania przedmiotowego w przyśrodkowym górnym kwadrancie lewej piersi stwierdzono wyczuwalny guz wielkości 6 × 3 cm. Skóra nad nim była przesuwalna i był on ruchomy w stosunku do powięzi mięśnia piersiowego oraz ściany klatki piersiowej. Węzły chłonne pachowe nie były powiększone, a wynik badania pozostałych układów i narządów był prawidłowy. W mammografii lewej piersi uwidoczniło się dobrze odgraniczoną zmianę o gęstym utkaniiu oraz ogniskowymi zwapnieniami, którą opisano jako BIRADS 3 (kategoria 3 według Breast Imaging-Reporting and Data System – przyp. red.). Wyniki rentgenogramu klatki piersiowej i badania ultrasonograficznego narządów jamy brzusznej były prawidłowe. Stwierdzono nieznaczne zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy. Dwukrotnie wykonano biopsję cienkoigłową aspiracyjną zmiany, ale obrazy cytologiczne były niejednoznaczne. Przeprowadzono zatem biopsję gruboigłową guzka i rozpoznano łagodnego brodawczaka wewnątrzprzewodowego.

Następnie guz usunięto, a obraz histopatologiczny sugerował rozpoznanie kostniakomięsaka z marginesem chirurgicznym wolnym od nowotworu. W preparacie nie wykryto elementów złośliwego nowotworu nabłonkowego ani guza liściastego (rycina).

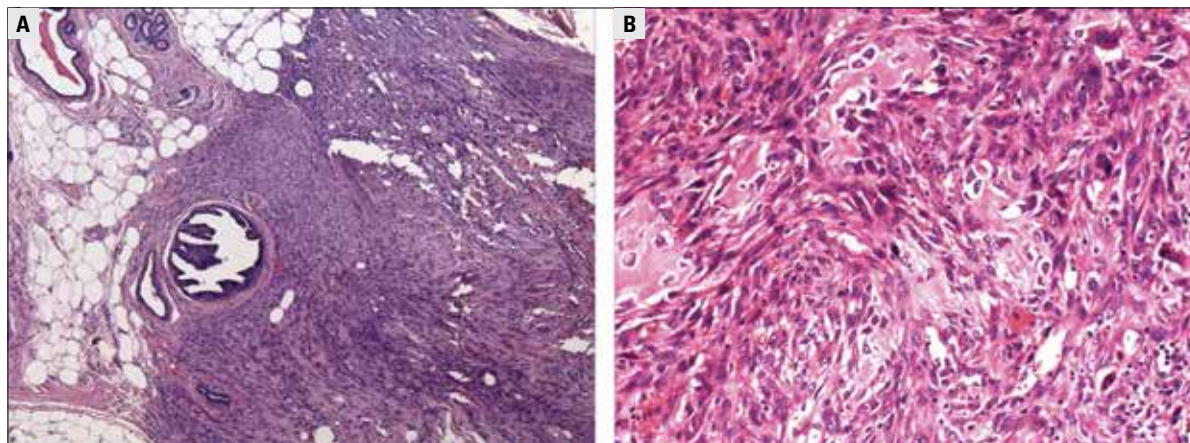
Wysunięto następujące pytania: 1) Jak należy leczyć chorą, u której rozpoznano kostniakomięsaka piersi? 2) Czy nowotwór należy uznać za indukowany napromienianiem, czy raczej za pierwotnego kostniakomięsaka piersi?

OPINIA CHIRURGÓW

Pierwotne mięsaki piersi występują wyjątkowo rzadko i stanowią mniej niż 0,1% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Kostniakomięsaki stanowią 12% mięsaków piersi.⁹ Mogą powstać w wyniku wtórnej metaplastji pierwotnego guza liściastego lub nowotworów nabłonkowych albo *de novo*, wychodząc z okolicznych żeber, mostka bądź prawidłowej tkanki piersi. W omawianym przypadku kostniakomięsak powstał w lewej piersi po 15 latach od leczenia z powodu inwazyjnego raka przewodowego prawej piersi. Leczenie to polegało na wykonaniu mastektomii, a następnie zastosowaniu chemioterapii systemowej i napromienianiu ściany klatki piersiowej. Przyczynami rozwoju wykrytego obecnie nietypowego nowotworu mogły być przeżyta radioterapia lub skłonności genetyczne.

Argumentem przemawiającym za rozwojem nowotworu w następstwie napromieniania jest czas jego ujawnienia się (po 15 latach od radioterapii) oraz umiejscowienie w przyśrodkowym górnym kwadrancie drugiej piersi, a zatem okolicy ekspozowanej na działanie promieniowania podczas wcześniejszego leczenia. Nie jest to jednak naczyńniakomięsak, najczęstszy rodzaj mięsaka popromiennego. Powstawaniu mięsaków (nie tylko naczyńniakomięsaków), nowotworów piersi oraz białaczek u kobiet sprzyja występowanie zespołu Li-Fraumeniego wywołanego mutacjami genu *TP53*. Gdyby omawiana chora, u której rozpoznano dwa spośród trzech wymienionych no-

RYCINA



(A). Zdjęcie preparatu mikroskopowego z widocznymi wrzecionowatymi komórkami mięsaka w formie pęczków. Po jednej ze stron stwierdzono prawidłowy miąższ gruczołu piersiowego. Barwienie hematoksyliną i eozyną (H&E), powiększenie 100x. **(B)** Zdjęcie preparatu mikroskopowego z widocznym tworzeniem się osteoidu we wrzecionowatych komórkach mięsaka. H&E, powiększenie 400x.

wotworów, była obciążona wywiadem rodzinnym w tym kierunku, powinna zostać skierowana na konsultację genetyczną i badania wykrywające mutacje w genie *TP53*.

Badania obrazowe odgrywają niezmiernie ważną rolę w ocenie zaawansowania choroby i zaplanowaniu operacji. Ze względu na niejednoznaczny wynik mammografii (BIRADS 3) można było zalecić wykonanie ultrasonografii piersi w celu określenia granic zmiany wielkości 6 cm i ustalenia, czy jest ona ograniczona do piersi, czy nacieka przylegający obszar ściany klatki piersiowej. Na podstawie obrazu klinicznego zdecydowano się na usunięcie guza, mimo wyników biopsji sugerujących zmianę łagodną. W chirurgii piersi przyjęto zasadę oceny za pomocą tzw. testu potrójnego, w którym o łagodnym lub złośliwym charakterze zmian decyduje się na podstawie: 1) wyniku badania klinicznego (wywiadu i badania przedmiotowego), 2) wyników badań obrazowych piersi oraz 3) wyniku badania materiału pobranego drogą biopsji. W omawianym przypadku uznano, że wyniki badań materiału tkankowego (rozpoznanie łagodnego brodawczaka) są sprzeczne z klinicznym obrazem 6-centymetrowego guza. Postanowiono zatem operacyjnie usunąć zmianę, ostatecznie rozpoznając nowotwór złośliwy.

Rezonans magnetyczny (MR) piersi ułatwia ustalenie, czy duży guz wyrasta z mostka lub żeber albo szerzy się w tym kierunku (co może wymagać usunięcia części ściany klatki piersiowej), czy też ogranicza się do gruczołu piersiowego. Przydatność MR po przebytych wycięciu guza jest mniejsza, ponieważ tkankę nowotworu złośliwego trudno odróżnić od miejscowych zmian pooperacyjnych. Istotnym ograniczeniem badania MR

piersi jest znaczny odsetek wyników fałszywie dodatnich. Wykrywane nowe zmiany wymagają dalszej oceny w celu wykluczenia ognisk nowotworu.

Po ostatecznym ustaleniu rozpoznania, z uwagi na duże rozmiary mięsaka (6 cm) istniało duże ryzyko współistnienia przerzutów odległych. Silver i Tavassoli przeprowadzili badanie z udziałem 50 chorych na kostniakomięsaka piersi. W 38% przypadków stwierdzono przerzuty odległe po upływie średnio 14,5 miesiąca od rozpoznania nowotworu pierwotnego.¹⁰ Ponieważ do analiz można włączyć jedynie niewielką liczbę chorych na kostniakomięsaka piersi, nie wiadomo, czy chirurgiczne usunięcie ogniska pierwotnego przynosi korzyść chorym z przerzutami odległymi. Wykrycie przerzutów odległych jest ważne, bowiem ogranicza wskazania do przeprowadzania rozległych resekcji obciążonych dużym ryzykiem powikłań i wymagających odtworzenia ściany klatki piersiowej. W ramach badań mających na celu wykrycie przerzutów do płuc należy wykonać co najmniej rentgenogramy klatki piersiowej.

Postępowaniem terapeutycznym z wyboru jest rozległe wycięcie mięsaka piersi, zwłaszcza że nie zgromadzono przekonujących dowodów świadczących o skuteczności neoadiuwantowej ani adiuwantowej chemioterapii systemowej. Dwa pytania nasuwające się w związku z leczeniem chirurgicznym chorych na kostniakomięsaka piersi to: 1) czy konieczne jest wykonanie limfadenektomii oraz 2) czy można zachować pierś. Autorzy kilku badań, z których największe z udziałem 50 chorych operowanych w latach 1957-95 przeprowadzili Silver i Tavassoli, uznają, że rozpoznanie klasycznego mięsaka piersi nie stwarza konieczności usuwania

węzłów chłonnych pachowych.¹⁰ W rzeczywistości limfadenektomię pachową przeprowadzono u 20 spośród 50 uczestniczek wspomnianego badania, u 15 spośród 25 chorych z badania Adema i wsp. oraz u wszystkich 10 uczestniczek badania Shabahanga i wsp. W żadnym z usuniętych węzłów chłonnych nie stwierdzono przerzutów.^{11,12} Obserwacje te nie zaskakują, ponieważ rozsiew mięsaków następuje głównie drogą naczyń krwionośnych, a nie chłonnych. Wskazania do przeprowadzenia limfadenektomii pachowej pojawiają się niezwykle rzadko i tylko wtedy, gdy obraz kliniczny nasuwa podejrzenie przerzutów do węzłów chłonnych lub rozpoznanie histopatologiczne jest niepewne (np. jeśli występuje wiele elementów nabłonkowych i wynik materiału pobranego podczas biopsji igłowej sugeruje rozpoznanie mięsakoraka lub raka metaplastycznego). W razie trudności diagnostycznych lub wątpliwości można wykonać biopsję węzła wartowniczego, która powoduje znacznie mniej powikłań niż doszczętna limfadenektomia pachowa.

Po uwzględnieniu zaleceń dotyczących chirurgii piersi, autorzy kilku badań stwierdzili, że u chorych na mięsaki najczęściej wykonuje się mastektomię (głównie z powodu znacznej wielkości zmiany w chwili jej wykrycia), ale zabieg oszczędzający pierś (lumpektomia) jest bezpieczny pod warunkiem zachowania ujemnego marginesu resekcji. W badaniu Silver i Tavassoligo u siedmiu spośród ośmiu chorych z miejscowym nawrotem nowotworu margines chirurgiczny po biopsji wycinającej lub lumpektomii był dodatni. Natomiast u wszystkich 28 chorych bez nawrotu nowotworu w trakcie obserwacji trwającej 6,5 roku margines chirurgiczny był ujemny. W omawianym przypadku duże ognisko mięsaka było zlokalizowane w przyśrodkowym górnym kwadrancie piersi, a więc w okolicy dość ubogiej w tkankę gruczołową piersi, co utrudnia, a nawet uniemożliwia zastosowanie technik rekonstrukcyjnych. Ponieważ chora przeżyła już operację usunięcia prawej piersi, mogłaby łatwiej zaakceptować poddanie się lewostronnej mastektomii. W świetle przedstawionych faktów należy przeprowadzić z chorą dogłębną rozmowę i wyjaśnić zagrożenia związane z lumpektomią (w tym konieczność ponownego wycięcia tkanki piersi lub usunięcia całej piersi, jeśli margines chirurgiczny okaże się dodatni, a także uzyskanie niezadowalającego wyniku estetycznego). Wybór mastektomii może zależeć od wielkości piersi i determinacji chorej odnośnie do zachowania piersi. Ostatecznie decyzję o usunięciu całej piersi lub operacji oszczędzającej pierś powinna świadomie podjąć w pełni poinformowana chora.

Sara H. Javid, MD,
Benjamin O. Anderson, MD

OPINIA ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

Kostniakomięsak jest rzadkim nowotworem zbudowanym z komórek pochodzenia mezenchymalnego wytwarzających macierz kostną, kości oraz tkankę chrzęstną.¹³ Chociaż nowotwór na ogół występuje w kościach, niekiedy jest rozpoznawany w innych narządach, najczęściej tkankach miękkich uda, kończyn górnych lub w przestrzeni zaotrzewnowej.¹³⁻¹⁷ Opisywano też inne, pozaszkieletowe umiejscowienia kostniakomięsaka, w tym m.in. pierś.^{13,18,19} Kostniakomięsaki położone poza układem kostnym stanowią około 1% mięsaków tkanek miękkich i 4-5% wszystkich kostniakomięsaków.^{15,16,20} W omawianym przypadku sytuacja jest nieco inna, ponieważ nowotwór rozwinął się w piersi przeciwległej do leczonej uprzednio z powodu raka. Niemniej jednak we wszystkich opisanych dotychczas seriach przypadków kostniakomięsaków powstałych poza układem kostnym^{13-17,19} byli chorzy, u których nowotwór rozwinął się na wcześniej napromienianym obszarze. Nie wyjaśniono wpływu przebytej chemioterapii (w tym wypadku CMF) na ryzyko indukcji rozwoju mięsaka. W przeciwieństwie do kostniakomięsaków wywodzących się z kości, nowotwory o innym umiejscowieniu występują zwykle u chorych w wieku powyżej 30 lat,^{13-17,19} podobnie jak miało to miejsce w omawianym przypadku.

Pierwszym krokiem postępowaniu u omawianej chorej jest ustalenie dokładnego rozpoznania histopatologicznego. Kostniakomięsaki umiejscowione poza układem kostnym cechuje duża zmienność utkania patomorfologicznego.²¹ Utkanie przypomina często obraz innych mięsaków pleomorficznych, np. złośliwego, włóknistego histiocytoma, zwłaszcza w przypadkach kostniakomięsaka fibroblastycznego, który może wytwarzać niewielkie ilości osteoidu. Wyniki badań immunohistochemicznych również są bardzo zbliżone.¹⁶ Za typową dla kostniakomięsaków spoza układu kostnego uznano silną reakcję na fosfatazę zasadową obserwowaną w mrożonych wycinkach świeżej, nieutralizowanej tkanki nowotworowej. Na tej podstawie można je odróżnić od innych mięsaków pleomorficznych.¹⁶ W rozpoznaniu różnicowym należy też uwzględnić inne, łagodne zmiany kościopochodne tkanek miękkich, takie jak kostniejące zapalenie mięśni, czyli proces kostnienia zachodzący zwykle u osób młodych, ujawniający się w postaci pojedynczego dobrze odgraniczonego guzka w mięśniu szkieletowym. Zmianę typową dla kostniejącego zapalenia mięśni cechuje budowa strefowa z prawidłowym zróżnicowaniem w dobrze uformowaną kość na obwodzie oraz brakiem atypii komórek.

Kolejnym krokiem jest dokładne ustalenie stopnia zaawansowania nowotworu. Z piśmiennictwa wynika, że chorzy często są operowani bez wcześniej ustalonego

rozpoznania histopatologicznego.¹⁹ Kostniakomięsaki umiejscowione poza układem kostnym cechuje agresywny przebieg,^{13,15} częste nawroty i skłonność do tworzenia przerzutów odległych, zwłaszcza w płucach.¹⁵ Konieczne jest zatem dokładne określenie stopnia systemowego zaawansowania nowotworu na podstawie obrazów tomografii komputerowej narządów klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, wykonanej z dożylnym podaniem środka kontrastującego.

Należy mieć na uwadze, że nowotwory te występują rzadko, a opublikowane doniesienia są analizami retrospektywnymi. Z tego powodu nie ustalono jednoznacznie zasad właściwego postępowania terapeutycznego. Ogólnie uważa się, że rokowanie jest złe i większość chorych umiera w ciągu trzech lat od ustalenia rozpoznania. Główną metodą leczenia jest usunięcie ogniska nowotworu z zapewnieniem ujemnego marginesu chirurgicznego (resekcja R0). Potwierdzają to wyniki niewielkiego badania retrospektywnego, w którym u wszystkich chorych z makroskopowymi cechami przetrwałego nowotworu po operacji (resekcja R2) nastąpiła progresja, a w końcu zgon.¹⁹ Korzyści wynikające z zastosowania adiuwantowej chemioterapii u chorych na miejscowo zaawansowanego kostniakomięsaka powstałego poza układem kostnym są niejasne.²² Podawana częstość nawrotów rozpoznawanych w czasie, którego mediana wyniosła 11 miesięcy, sięga 50%,¹³ a dowody świadczące o potencjalnym wpływie adiuwantowej chemioterapii na naturalny przebieg nowotworu są niewystarczające. Przydatność adiuwantowej chemioterapii stwierdzono w niewielkiej retrospektywnej grupie 16 chorych, u których przed i po operacji zastosowano schemat oparty na doksorubicynie, ifosfamidzie i cisplatynie.¹⁹ Oszacowane 5-letnie przeżycie całkowite okazało się w tej grupie korzystniejsze niż w publikowanych wcześniej seriach przypadków chorych leczonych głównie operacyjnie.^{15,16,22} Te niewystarczające dowody należy przeciwstawić działaniom niepożądanym związanym ze schematami stosowanymi u chorych na mięsaki oraz względnej oporności tej grupy nowotworów na chemioterapię.¹³

Jeśli wyniki badań obrazowych potwierdzają występowanie przerzutów, należy rozważyć podanie chemioterapii systemowej opartej na doksorubicynie (75 mg/m²/kurs) i ifosfamidzie (10 g/m²/kurs),¹⁵ a w wyjątkowo korzystnych sytuacjach wycięcie przerzutów. Omawiana chora nie otrzymała wcześniej antracyklin z powodu raka piersi, co musiałoby skutkować zmniejszeniem dawki doksorubicyny lub poszukiwaniem leków alternatywnych. Dodanie cisplatyny do powyższego schematu chemioterapii budzi kontrowersje. Autorzy niektórych doniesień opowiadają się za jej zastosowaniem,¹⁹ podczas gdy inni są temu przeciwni.¹³ W przeciwieństwie do kostniakomięsa-

ków wywodzących się z kości, podobne nowotwory o innym umiejscowieniu znacznie rzadziej odpowiadają na chemioterapię (19%).¹³ Opisano jednak przypadki uzyskania odpowiedzi częściowych, a nawet całkowitych, co uzasadnia słusność podjęcia próby leczenia systemowego.

*Christos Vaklavas, MD
Andres Forero, MD*

OPINIA ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

Kostniakomięsaki pozakostne są nowotworami złośliwymi pochodzenia mezenchymalnego wytwarzającymi osteoid (niezmineralizowaną kość) i powstającymi w tkankach miękkich bez pierwotnego zajęcia układu kostnego. Stanowią 1-2% wszystkich mięsaków tkanek miękkich i mogą się rozwinąć po zastosowaniu radioterapii.²³ Ich przebieg biologiczny imituje raczej przebieg mięsaków tkanek miękkich niż obserwowany u chorych w młodym wieku przebieg kostniakomięsaków wywodzących się z kości. Częściej występują w tkankach miękkich kończyn, ale pojawiają się też w innych narządach. Pięcioletnie przeżycie szacuje się na 37-66%.^{13,15,24} Często dochodzi do miejscowych nawrotów, a przerzuty odległe występują u 45% chorych.¹⁵ Wśród chorych na kostniakomięsaki zaawansowane miejscowo przerzuty odległe powstają aż w 61% przypadków.¹⁵ Z tego powodu, w postępowaniu terapeutycznym bardzo wskazane jest zastosowanie leczenia skojarzonego, w tym systemowego.

Chore na pierwotne mięsaki piersi (w tym kostniakomięsaka pozakostnego) o wysokim stopniu złośliwości i przekraczające 5 cm w największym wymiarze rokują złe, podobnie jak ma to miejsce w przypadku innych mięsaków tkanek miękkich o podobnej charakterystyce.^{15,25} Omawiana chora jest zatem obciążona dużym ryzykiem nawrotu lub powstania przerzutów. Z doświadczenia uzyskanego w naszym ośrodku wynika, że włączenie chemioterapii do schematu leczenia skojarzonego poprawia przeżycie wolne od nowotworu wśród chorych na mięsaki piersi.²⁵

Metaanaliza obejmująca chorych na wszelkie mięsaki tkanek miękkich (we wszystkich umiejscowieniach, stopniach złośliwości i o różnym utkaniu histologicznym), otrzymujących schematy chemioterapii oparte na antracyklinach, wykazała zdecydowaną poprawę miejscowych wyleczeń i przeżycia wolnego od nawrotu dzięki leczeniu systemowemu. Wprowadzenie współczesnych schematów zawierających antracykliny i ifosfamid okazało się jedyną metodą znacząco poprawiającą przeżycie całkowite.^{26,27} Zespół włoskich autorów zaj-

mujących się leczeniem chorych na mięsaki wykazał, że skojarzenie antracyklin z ifosfamidem w adiuwantowym leczeniu obciążonych dużym ryzykiem chorych na mięsaki tkanek miękkich kończyło zwiększyło dwuletnie przeżycie całkowite o 13%, a czteroletnie o 19%.²⁸ Opierając się na tych spostrzeżeniach, należałoby zalecić w omawianym przypadku wdrożenie doksorubicyny i ifosfamidu w dawkach wynoszących odpowiednio 75 mg/m²/kurs i 10 g/m²/kurs, przy ścisłym monitorowaniu działań niepożądanych chemioterapii.

Z terapeutycznego punktu widzenia, reaktywność pozakostnych kostniakomięsaków przypomina bardziej mięsaki tkanek miękkich niż kostniakomięsaki kostne. Odpowiedzi na chemioterapię są rzadsze w porównaniu do kostniakomięsaków kości i wynoszą 19-45%.^{13,24} Częstość uzyskiwania całkowitej podpowiedzi patomorfologicznej na systemową chemioterapię opartą na doksorubicynie (mediana dawki 75 mg/m²) wynosi 6%.¹³ Odsetek łącznych odpowiedzi na schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, rutynowo stosowane w leczeniu chorych na kostniakomięsaki kości, jest w przypadku kostniakomięsaków pozakostnych mniejszy i sięga około 13%.¹³ Z kolei schemat kojarzący ifosfamid z doksorubicyną, powszechnie wykorzystywany w leczeniu chorych na mięsaki tkanek miękkich, pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 25% chorych.¹³ Odpowiedź na działanie metotreksatu również jest ograniczona.²⁹ Z przytoczonych powodów chorzy na kostniakomięsaki pozakostne wymagają leczenia schematami stosowanymi w przypadku mięsaków tkanek miękkich, a nie klasycznych kostniakomięsaków kości. Jak już wspomniano, najkorzystniejsze byłoby podanie ifosfamidu w skojarzeniu z doksorubicyną.

Vinod Ravi, MD,
Shreyaskumar Patel, MD

OPINIA ONKOLOGÓW KLINICZNYCH

U omawianej chorej pozakostny kostniakomięsak piersi rozwinął się po około 15 latach od leczenia z powodu raka przewodowego przeciwległej piersi. Mięsaki są rzadkimi nowotworami złośliwymi tkanki łącznej, które mogą powstawać w każdej okolicy ciała, a także w każdym wieku. Mięsaki wywodzące się z gruczołu piersiowego są rzadkie, stanowią bowiem około 0,1% wszystkich nowotworów złośliwych piersi³⁰ i mniej niż 5% wszystkich mięsaków tkanek miękkich.³¹ Opisywano, że rozwój mięsaków cechujących się różnorodnym utkaniem może mieć charakter wtórny do leczenia zastosowanego w przeszłości z powodu innych nowotworów. Najczęściej są to następstwa radioterapii,

choć opisywano również mięsaki powstające w przebiegu obrzęku chłonnego (zespół Stewarta-Trevesa).³² W grupie 274 572 chorych na raka piersi zarejestrowanych w bazie danych Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) National Cancer Institute, skumulowana częstość rozpoznawania nowych zachorowań na mięsaka w ciągu 15 lat wśród kobiet poddanych wcześniej radioterapii wyniosła 3,2 na 1000 w porównaniu z 2,3 na 1000 kobiet, których nie napromieniano. Wskazuje to wyraźnie, że istnieje niewielkie, ale realne ryzyko rozwoju mięsaka u kobiet leczonych wcześniej z powodu raka piersi.

Ryzyko rozwoju popromiennego mięsaka zwiększa się wraz z wysokością zastosowanej dawki napromieniania, a mediana czasu utajenia wynosi około 11 lat, choć przedział czasowy jest szeroki.³³⁻³⁶ Omawiana chora przeżyła przed 15 laty napromienianie przeciwległej piersi przy użyciu fotonów gamma kobaltu. Popromienne mięsaki rozwijają się zwykle w objętości napromienianej, ale stosowanie technik niekonformalnych i używanie aparatury starszych generacji mogło powodować większe rozproszenie promieniowania. Z uwagi na rozwój w pobliżu objętości napromienianej można przyjąć, że w omawianym przypadku rozpoznany obecnie nowotwór stanowi następstwo radioterapii, choć wykazanie takiego związku byłoby prostsze, gdyby stwierdzono zmiany popromienne w piersi. Mięsak mógł również powstać samoistnie, biorąc jednak pod uwagę anatomiczną bliskość obu nowotworów pewien związek z przebytych napromienianiem wydaje się prawdopodobny.

Trzecie możliwe wyjaśnienie etiologii obu nowotworów to predyspozycja genetyczna, np. zespół Li-Fraumeniego. Opisano go po raz pierwszy w 1969 r., a cechą charakterystyczną jest mutacja zardkowa genu supresorowego TP53, powodująca skłonność do rozwoju raków piersi, mięsaków i innych nowotworów złośliwych, takich jak białaczka, rak kory nadnercza lub guzy mózgu.^{37,38} Ogólnie z powodu predyspozycji genetycznych rozwijają się stosunkowo niewiele mięsaków, a jeśli dane z wywiadu rodzinnego są nieistotne, prawdopodobieństwo takiej przyczyny powstania nowotworu jest mniejsze.

Niezależnie od etiologii, pozakostne kostniakomięsaki są rzadką, lecz agresywną odmianą mięsaków stanowiącą około 1-2% wszystkich mięsaków tkanek miękkich i 5% kostniakomięsaków.^{17,39} Wiąza się z wysokim ryzykiem miejscowych nawrotów, często też tworzą przerzuty.¹⁷ Rozsiew następuje najczęściej drogą naczyń krwionośnych, dlatego ocena węzłów chłonnych jest wskazana tylko wówczas, gdy stwierdza się ich powiększenie. Przerzuty umiejscawiają się najczęściej w płucach, zatem w ocenie stopnia zaawansowania nowotworu należy uwzględnić badania obrazowe

narządów klatki piersiowej. U chorych na nowotwór miejscowo zaawansowany, obarczony ponad 50-procentowym ryzykiem powstania przerzutów, w III stopniu zaawansowania zgodnie z klasyfikacją American Joint Committee on Cancer (AJCC), o wysokim stopniu złośliwości, położonym głęboko i osiągniętym wielkość powyżej 5 cm, zalecane jest zwykle zastosowanie adiuwantowej chemioterapii, choć pogląd ten budzi duże kontrowersje.^{40,41} Podanie czterech kursów chemioterapii doksorubicyną i ifosfamidem, podobnie jak w leczeniu chorych na inne mięsaki tkanek miękkich, znajduje uzasadnienie u osób nieobciążonych innymi schorzeniami i w wysokim stopniu sprawności, po dokładnym przedyskutowaniu potencjalnego ryzyka i korzyści wynikających z takiego postępowania.⁴⁰

Ponieważ kostniakomięsaki pozakostne występują wyjątkowo rzadko, nie przeprowadzono randomizowanych badań z grupą kontrolną, których wyniki ułatwiłyby wybór postępowania terapeutycznego. Dostępne dane pochodzą jedynie z niewielkich serii przypadków.^{17,39} Niektórzy autorzy uznają pozakostne kostniakomięsaki za nowotwory zbliżone do kostniakomięsaków wywodzących się z kości, zalecają zatem podanie adiuwantowej chemioterapii zawierającej doksorubicynę i cisplatinę, niekiedy w połączeniu z wysoką dawką metotreksatu.

Po podaniu chemioterapii powinno zostać rozważone zastosowanie dodatkowej metody postępowania zmierzającego do miejscowego wyleczenia. Przed planowaną radioterapią należy przeanalizować obszar poprzedniego napromieniania i określić miejsca nakładania się obu objętości. Jeśli okaże się, że podanie odpowiedniej dawki nie jest bezpieczne, powinno się zaproponować chorej wykonanie mastektomii. Operacja ta jest preferowaną metodą leczenia chorych na promiennego mięsaka piersi. U większości chorych poddanych mastektomii można odstąpić od uzupełniającego napromieniania, chyba że margines chirurgiczny okaże się wąski lub guz znajdował się w pobliżu ściany klatki piersiowej.

*Karim Boudadi, MD,
Rashmi Chugh, MD*

OMÓWIENIE

Mięsaki piersi występują bardzo rzadko i stanowią niespełna 1% wszystkich nowotworów złośliwych piersi.³² Pierwotny kostniakomięsak piersi zdarza się wyjątkowo rzadko i stanowi 12,5% mięsaków piersi.³² Kostniakomięsak popromienny jest rodzajem wtórnego nowotworu rozwijającego się w tkankach napromienia-

nych wcześniej z powodu innej choroby. Również on jest rozpoznawany rzadko, a całkowita częstość występowania nie sięga 1%.⁴² Pojawia się w bardzo różnym wieku, najczęściej jednak w szóstej dekadzie życia. Poprzedza go zwykle długotrwały okres utajenia (trwający średnio 17 lat), ponieważ transformacja nowotworowa w tkankach napromienianych zajmuje lata. Rokowanie chorych oraz odpowiedź nowotworu na leczenie są porównywalne z obserwowanymi w pierwotnych kostniakomięsakach. U omawianej chorej okres utajenia trwał 15 lat i mieściła się ona w zagrożonej grupie wiekowej. Podobnie jak inne kostniakomięsaki pozakostne, kostniakomięsak piersi może się cechować bardzo różnorodnym utkaniem histologicznym, np. zbliżonym do fibroblastycznego, osteoblastycznego, osteoklastycznego (obfitującym w komórki olbrzymie) lub fibroblastycznym.⁴³ Obrazy mammograficzne także cechuje różnorodność. Zmiany są na ogół widoczne w postaci dużych guzów o dość wyraźnych pławowatych brzegach lub dobrze odgraniczonych gęstych obszarów w miąższu piersi, z ogniskowymi lub rozsianymi gruboziarnistymi zwapnieniami (podobnymi do kłębków waty).⁴⁴ Obraz mammograficzny może być błędnie uznany za typowy dla zmiany łagodnej.⁴³

Po operacji przeprowadzonej z powodu raka piersi opisywano również przypadki naczyńniakomięsaków kończyny górnej.³⁶ Już wcześniej sugerowano też bezpośredni związek pomiędzy napromienianiem a późniejszym rozwojem mięsaka po tej samej stronie ściany klatki piersiowej.¹⁰ Natomiast pierwotny mięsak wywodzący się z drugiej piersi, dotychczas prawidłowej i niepodlegającej działaniu promieniowania, zdarza się bardzo rzadko. Sugerowane hipotezy jego pochodzenia to powstawanie *de novo*, rozwój z wielopotencjalnych komórek mezenchymalnych zrębu piersi, transformacja z istniejącego wcześniej włókniakogruczolaką lub guza liściastego,⁴³ następstwo działania rozproszonego promieniowania na prawidłową drugą pierś, przy czym na jej część przyśrodkową przypada dawka większa, na boczną zaś mniejsza, wreszcie niezamierzone napromienianie przyśrodkowej części prawidłowej drugiej piersi podczas planowej radioterapii ściany klatki piersiowej wiązkami z pól tangencjalnych.⁴³ U omawianej chorej guz umiejscowił się w przyśrodkowym górnym kwadrancie piersi, a więc na obszarze bardziej narażonym na działanie pewnej dawki promieniowania. Wiadomo, że u większości kobiet, u których rak piersi rozwinął się wtórnie do radioterapii zastosowanej z powodu np. chłoniaka Hodgkina, jest on zwykle umiejscowiony w zewnętrznym górnym kwadrancie piersi z uwagą na napromienianie węzłów chłonnych pachowych i dawkę malejącą podawaną na tą okolicę. U ssaków nowotworzenie w następstwie działania promieniowania paradoksalnie następuje zazwyczaj nie w objętości na-

promienianej dużą dawką, lecz na brzeżnych obszarach pola, na które przypada mniejsza dawka.

Zgodnie z raportem United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) poddawanie zwierząt doświadczalnych działaniu promieniowania oraz spostrzeżenia poczynione u osób narażonych ujawniły, że promieniowanie jonizujące sprzyja nowotworzeniu i może powodować rozwój nowotworu w niemal wszystkich tkankach ssaków, niezależnie od gatunku.⁴⁴ Nie można ignorować dawki przypadającej na drugą pierś w trakcie radioterapii, zwłaszcza u chorych w wieku poniżej 45 lat. Omawiana chora miała 46 lat w chwili zastosowania radioterapii na ścianę klatki piersiowej po stronie prawej. Tkanka gruczołowa piersi jest bardzo wrażliwa na uszkodzenie DNA, dlatego podczas planowania napromieniania trzeba uznać drugą pierś za narząd narażony na ryzyko. W opublikowanym wcześniej doniesieniu podano, że chore w wieku poniżej 45 lat w trakcie napromieniania z powodu pierwotnego raka piersi są obciążone zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu w drugiej piersi, zwłaszcza jeśli w objętości napromienianej znajduje się wewnętrzna część narządu. Dawka napromieniania przypadająca na drugą pierś wynosiła wówczas 230-540 cGy. U żadnej z uczestniczek tamtego badania nie rozpoznano jednak kostniakomięsaka, choć mediana czasu ich obserwacji wyniosła 12 lat, czyli wystarczająco długo, aby taki nowotwór mógł się rozwinąć.⁴⁵

W wielu badaniach udowodniono napromienianie przeciwległej piersi podczas radioterapii z powodu pierwotnego raka piersi różnymi technikami, co może tłumaczyć powstawanie nowotworów indukowanych. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 41 109 kobiet, u których rozpoznano raka piersi, Boice i wsp.⁴⁶ stwierdzili, że średnia dawka napromieniania przypadająca na drugą pierś wyniosła 282 cGy, a największa odnotowana 710 cGy. Całkowite zwiększenie ryzyka względnego rozwoju złośliwego nowotworu drugiej piersi z powodu napromieniania raka piersi wyniosło 1,19.⁴⁶ Wśród kobiet napromienianych przed ukończeniem 45 lat ryzyko to było jednak znamienne większe i wyniosło 1,59. Wyniki tego badania ponownie potwierdzają zwiększone zagrożenie w grupie kobiet młodszych. Kelly i wsp.⁴⁷ stwierdzili, że przy zastosowaniu radioterapii z modulowaną intensywnością wiązki (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) w dawce 5000 cGy druga pierś otrzymuje $7,74 \pm 2,35\%$ dawki, a przy zastosowaniu konwencjonalnej techniki z pół tangencjalnych jest to $9,74 \pm 2,04\%$ dawki. Dzięki technice IMRT przypadająca na drugą pierś dawka promieniowania zmniejsza się zatem o około 20% w porównaniu z napromienianiem konwencjonalnym. W grupie 15 chorych podanych teloradioterapii promieniami gamma kobaltu 60 Tercilla i wsp.⁴⁸ mierzyli metodą

termoluminescencyjną (thermo-luminescent device, TLD) dawkę promieniowania przypadającą na drugą pierś po zastosowaniu połowiczej osłony wiązki promieniowania (half-beam block, HBB) oraz techniki izocentrycznej. Dawki przypadające na drugą pierś podczas napromieniania z pół tangencjalnych z użyciem techniki HBB wyniosły 325-650 cGy, a jeśli nie zastosowano HBB 200-450 cGy, przy podaniu całkowitej dawki 5040 cGy w 28 jednakowych frakcjach. Chogule i wsp. stwierdzili, że napromienianie dawką całkowitą wynoszącą 5000 cGy podaną w 25 frakcjach ekspozycji brodawkę drugiej piersi na dawkę 152,5-254,75 cGy, a zatem 3,05-6,05% całkowitej dawki przypadającej na obszar leczony.⁴⁹ Największa dawka przypadająca na drugą pierś pochodziła przy tym z przyśrodkowej wiązki skośnej HBB. Omawiana chora również przeżyła leczenie wiązkami skośnymi HBB, dlatego jej druga pierś mogła otrzymać istotną dawkę promieniowania.

Uważa się, że indukowana przez promieniowanie transformacja nowotworowa wiąże się z nieodwracalnym uszkodzeniem DNA.⁵⁰ Po kilku latach lub dziesięcioleciach od ekspozycji na działanie promieniowania w genomie następuje kumulacja dominujących mutacji i delecji genów, co sprawia, że nowotworzenie jest procesem wieloetapowym. Dwie powszechnie rozważane teorie molekularnego mechanizmu powstawania nowotworu to ekspresja protoonkogenu *c-jun*⁵¹ oraz inaktywacja genów supresorowych nowotworu *TP53* i *Rb*.⁵² Zastosowanie chemioterapii, zwłaszcza z użyciem leków alkilujących, również zwiększa ryzyko powstawania mięsaków, przede wszystkim kostniakomięsaków, przy czym jest ono jeszcze większe w przypadku kojarzenia napromieniania i chemioterapii.⁵³ Omawiana chora otrzymała chemioterapię schematem CMF, co mogło być dodatkowym czynnikiem etiologicznym.

Rozważaliśmy, czy nowotwór rozpoznany w przedstawianym przypadku mógł być pierwotnym kostniakomięsakiem piersi, czy wtórnym kostniakomięsakiem powstałym w następstwie radioterapii. W celu rozpoznania pierwotnego kostniakomięsaka piersi należałoby wykluczyć zmianę wywodzącą się z położonych w pobliżu struktur chrzęstnych i kostnych ściany klatki piersiowej, naciekającą tkankę gruczołową piersi. Zarówno obraz w polu operacyjnym, jak i wynik badania histopatologicznego nie ujawniły makroskopowych ani mikroskopowych cech kostniakomięsaka ściany klatki piersiowej naciekającego pierś. Patomorfolog nie stwierdził również cech transformacji metaplastycznej istniejącego wcześniej włókniakogruczolaką ani guza liściastego, co świadczy, że mięsak rozwinął się u chorej z dotychczas prawidłowej tkanki gruczołowej piersi. Gdy tylko to możliwe, należy ocenić ogniskowe wychwytywanie izotopu technetu 99m, znacznika radioizotopowego swoistego dla osteoidu tkanki nowotworowej. Miejscowe

nagromadzenie się tego znacznika w tkankach miękkich nasuwa poważne podejrzenie nowotworu tworzącego kość. Metoda ta może być przydatna w ustaleniu radiologicznego rozpoznania kostniakomięsaka piersi.⁴⁴ Wiadomo, że u chorych na nowotwory wytwarzające osteoid zwiększa się aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy,^{54,55} ale w przypadku kostniakomięsaków piersi aktywność ta może pozostać w granicach prawidłowych. U omawianej chorej aktywność fosfatazy zasadowej była zwiększona, co dodatkowo utrudnia ustalenie pochodzenia nowotworu.

Wynik biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej nie zawsze pozwala na ustalenie właściwego rozpoznania, co obserwowano u omawianej chorej. Nawet materiał pobrany drogą biopsji gruboigłowej nie zawsze wystarcza do rozpoznania kostniakomięsaka. W celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest zatem przeprowadzenie biopsji wycinającej. Ważne jest też uzyskanie opinii innych patomorfologów, na co zwrócili uwagę uczestnicy tej dyskusji. Jeśli to możliwe, powinno być wykonane barwienie immunohistochemiczne. Wykrycie wimentyny w połączeniu z brakiem markerów nabłonkowych, nerwowych, mięśniowych i innych, przemawia za rozpoznaniem kostniakomięsaka. Można je potwierdzić oceniając ultrastrukturę obszarów przypominających osteoid, o którego występowaniu świadczy obecność włókien kolagenowych zmieszanych z materiałem kryształicznym.⁵⁶

Rzadkość występowania omawianego nowotworu utrudnia zgromadzenie w jednym ośrodku wystarczająco dużej liczby przypadków, co umożliwiłoby wiarygodną ocenę skuteczności metod leczenia lub przeprowadzenie badania klinicznego. Można jednak założyć słusność postępowania stosowanego u chorych na mięsaki w różnych lokalizacjach. U chorych na nowotwór zaawansowany miejscowo leczenie powinno uwzględniać doszczętne wycięcie ogniska pierwotnego z odpowiednio szerokim marginesem. Węzły chłonne pachowe są zajęte wyjątkowo rzadko, dlatego ich usuwanie nie jest konieczne. Trwa dyskusja dotycząca słusności wykonywania zmodyfikowanej mastektomii radykalnej zamiast prostej mastektomii połączonej z limfadenektomią pachową u chorych z klinicznymi cechami zajęcia węzłów chłonnych. Doszczętne usunięcie pierwotnego ogniska nowotworu powinno zapewnić uzyskanie ujemnego marginesu chirurgicznego. Jak wspomniano wyżej, operację tę można uzupełnić oceną węzłów chłonnych. Dr Anderson i dr Jarvis sugerują też słusność usuwania ognisk przerzutów nowotworu. Z uwagi na duże ryzyko nawrotu autorzy artykułu rozważyli przydatność adiuwantowego napromieniania ściany klatki piersiowej oraz podkreślili konieczność regularnych badań kontrolnych w celu wczesnego wykrycia nawrotu loko-regionalnego.

Uważa się, że pierwotne i wtórne kostniakomięsaki są nowotworami o bardzo agresywnym przebiegu, ze skłonnością do wczesnych nawrotów i rozsiewu drogą przede wszystkim naczyń krwionośnych, rzadziej chłonnych, głównie do płuc.⁹ Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić systemowe zaawansowanie nowotworu za pomocą tomografii komputerowej narządów klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Podstawową metodą leczenia chorych z przerzutami jest chemioterapia z użyciem klasycznego dla (kostniako)mięsaków schematu zawierającego dokсорubicynę, ifosfamid, cisplatinę oraz metotreksat.^{57,58}

PODSUMOWANIE

Przedstawiono przypadek chorej na kostniakomięsaka piersi, u której ostateczne rozpoznanie ustalono na podstawie histopatologicznej oceny materiału uzyskanego drogą biopsji gruboigłowej oraz po wycięciu guza, wykluczając kostniakomięsaka wywodzącego się z okolicznych żeber i mostka. Chociaż wiek chorej, umiejscowienie zmiany oraz wieloletni okres utajenia przemawiają za kostniakomięsakiem indukowanym radioterapią, nie można wykluczyć kostniakomięsaka powstałego *de novo*, a przebyta chemioterapia (zwłaszcza lekami alkilującymi) również zwiększa częstość występowania tego typu nowotworów. Doszczętne wycięcie chirurgiczne zmiany jest obecnie najwłaściwszą metodą leczenia w takich przypadkach, zapewniającą najlepsze rokowanie. Współautorzy niniejszego artykułu, będący specjalistami w różnych dziedzinach, omówili przydatność uzupełnienia operacji chemioterapią, a być może również radioterapią. Rzadkość występowania tej postaci mięsaka powoduje jednak stosowanie strategii leczenia przeniesionych z piśmiennictwa. Skłania również do wielodyscyplinarnej dyskusji i tworzenia kolejnych hipotez w celu opracowania właściwego postępowania. Biologiczny przebieg wtórnych nowotworów rozwijających się w obszarze wcześniej napromienianym w następstwie uszkodzenia DNA nasuwa pytanie, czy za indukowanie procesu nowotworzenia może odpowiadać zahamowanie składowej związanej z genem *TP53*. Jeśli tak, należy uwzględnić występowanie klasycznych cech zespołu Li-Fraumeniego (mutacji genu supresorowego nowotworu *TP53*), takich jak rozwój raka piersi (zazwyczaj w młodym wieku), mięsaków i innych nowotworów, w tym guzów mózgu.⁵⁹ Staranne zebranie wywiadu rodzinnego pozwoli na ustalenie wskazań do przeprowadzenia badań genetycznych u omawianej chorej.

*Budhi S. Yadav, MD,
Anshuma Bansal, MD,
Suresh C. Sharma, MD,
Gloria J. Morris, MD, PhD*

OŚWIADCZENIE

Uzyskano pisemną zgodę krewnych omawianej choroby na opublikowanie tego doniesienia.

© 2013 Elsevier Inc. This article from *Seminars in Oncology* 2013;40:135-144 A 62-Year-Old Woman With Osteogenic

Sarcoma in the Contralateral Breast 15 Years After Treatment for Breast Cancer by Budhi S. Yadav, Anshuma Bansal, Suresh C. Sharma, Sara H. Javid, Benjamin O. Anderson, Christos Vakilavos, Andres Forero, Vinod Ravi, Shreyaskumar Patel, Karim Boudadi, Rashmi Chugh, Gloria J. Morris is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENICTWO

- Jemal A, Bray F, Melissa M, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases, breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321:624–8.
- Shimazu K, Funata N, Yamamoto Y, Mori T. Primary osteosarcoma arising in the colon: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1367–70.
- Minami H, Wakita N, Kawanishi Y, Kitano I, Sakata M, Shida T. Primary osteosarcoma of heart with severe congestive heart failure. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48:607–9.
- Lee JS, Choi YD, Choi C. Primary testicular osteosarcoma with hydrocele. *Virchows Arch*. 2004;445:210–3.
- Sacker AR, Oyama KK, Kessler S. Primary osteosarcoma of the penis. *Am J Dermatopathol*. 1994;16:285–7.
- Cannon TC, Bane BL, Kistler D, et al. Primary intracerebellar osteosarcoma arising within an epidermoid cyst. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:737–9.
- Hamre M, Severson RK, Chuba P, Lucas DR, Thomas RL, Mott MP. Osteosarcoma as a second malignant neoplasm. *Radiother Oncol* 2002;65:153–7.
- Tavassoli FA, Devilee P. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC; 2003:97–8.
- Silver S, Tavassoli F. Primary osteogenic sarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of 50 cases. *Am J Surg* 1998;22:925–33.
- Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004;91:237–41.
- Shabahang M, Franceschi D, Sundaram M, et al. Surgical management of primary breast sarcoma. *Am Surg* 2002;68:673–7.
- Ahmad SA, Patel SR, Ballo MT, et al. Extraosseous osteosarcoma: response to treatment and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2002;20(2):521–7.
- Bane BL, Evans HL, Ro JY, et al. Extraskelletal osteosarcoma. A clinicopathologic review of 26 cases. *Cancer* 1990;65(12):2762–70.
- Lee JS, Fetsch JF, Wasdhal DA, Lee BP, Pritchard DJ, Nascimento AG. A review of 40 patients with extraskelletal osteosarcoma. *Cancer* 1995;76(11):2253–9.
- Lidang Jensen M, Schumacher B, Myhre Jensen O, Steen Nielsen O, Keller J. Extraskelletal osteosarcomas: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(5):588–94.
- Sordillo PP, Hajdu SI, Magill GB, Golbey RB. Extrasseous osteogenic sarcoma. A review of 48 patients. *Cancer* 1983;51(4):727–34.
- Zils K, Ebner F, Ott M, et al. Extraskelletal osteosarcoma of the breast in an adolescent girl. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:e261–3.
- Goldstein-Jackson SY, Goshager G, Delling G, et al. Extraskelletal osteosarcoma has a favourable prognosis when treated like conventional osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131(8):520–6.
- Choi JD, La Choi Y, Kim HS, et al. Primary extraskelletal osteosarcoma of the seminal vesicle: a case report and literature review. *Ann R Coll Surg Engl* 2011;93(4):e6–8.
- Chung EB, Enzinger FM. Extraskelletal osteosarcoma. *Cancer* 1987;60(5):1132–42.
- McCarter MD, Lewis JJ, Antonescu CR, Brennan MF. Extraskelletal osteosarcoma: analysis of outcome of a rare neoplasm. *Sarcoma* 2000;4(3):119–23.
- Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Postradiation soft tissue sarcomas. An analysis of 53 cases. *Cancer* 1988;62:2330–40.
- Torigoe T, Yazawa Y, Takagi T, et al. Extraskelletal osteosarcoma in Japan: multiinstitutional study of 20 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *J Orthop Sci* 2007;12:424–9.
- Gutman H, Pollock RE, Ross MI, et al. Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. The M.D. Anderson experience. *Surgery* 1994;116:505–9.
- Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration*. *Lancet* 1997;350:1647–54.
- Pervaiz N CN, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573–81.
- Frustaci S, Gherlinozi F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19:1238–47.
- Patel SR, Benjamin RS. Primary extraskelletal osteosarcoma—experience with chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1331–3.
- May DS, Stroup NE. The incidence of sarcomas of the breast among women in the United States, 1973–1986. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87:193–4.
- Russell WO, Cohen J, Enzinger F, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1977;40:1562–70.
- Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1:64–81.
- Kuttesch JF, Jr., Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996;14:2818–25.
- Rubino C, Shamsaldin A, Le MG, et al. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:277–88.
- Karlsson P, Holmberg E, Johansson KA, et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer. *Radiother Oncol* 1996;38:25–31.
- Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:361–7.
- Li FP, Fraumeni JF Jr. Letter: familial breast cancer, soft-tissue sarcomas, and other neoplasms. *Ann Intern Med* 1975;83:833–4.
- Li FP, Fraumeni JF, Jr.: Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969;71:747–52.
- Allan CJ, Soule EH: Osteogenic sarcoma of the somatic soft tissues. Clinicopathologic study of 26 cases and review of literature. *Cancer* 1971;27:1121–33.
- Schuetz SM, Patel S: Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist* 2009;14:1003–12.
- Blay JY, Le Cesne A: Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist* 2009;14:1013–20.
- Remadi S, Doussis-Anagnostopoulou I, Mac GW: Primary osteosarcoma of the breast. *Pathol Res Pract*. 1995;191:471–4.
- Khan AJ, Haffty BJ. The Location of Contralateral Breast Cancers after Radiation Therapy. *The Breast Journal* 2001;7:331–6.
- UNSCEAR: Sources and effects of ionising radiation. United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation E 77 IX I. United Nations: New York; 1977.
- Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, et al. Second Primary in the Contralateral Breast after Treatment of Breast Cancer. *Radiother Oncol* 2008;86:171–6.
- Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Storall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:781–5.
- Kelly C, Wang X, Chu J, Hartselle W. Dose to contralateral breast: Comparison of four primary breast irradiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:727–32.
- Tarcilla O, Krasin F, Lawn-Tsao L. Comparison of contralateral breast doses from 1/2 beam block and

isocentric treatment techniques for patients treated with primary breast irradiation with 60CO. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:205–10.

49. Chougule A. Radiation dose to contra lateral breast during treatment of breast malignancy by radiotherapy. *J Can Res Therap* 2007;3:8–11.

50. Little JB. Cancer etiology: ionizing radiation. In: Holland J, Frei E III, Bast RC, eds. *Cancer Medicine*. 4th ed. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1997: 293–306

51. Hallahan DR, Virudachalam S, Beckett M, et al. Mechanisms of x-ray-mediated protooncogene cjun expression in radiation-induced human sarcoma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1677–81.

52. Brachman DG, Hallahan DE, Beckett MA, et al. P53 gene mutations and abnormal retinoblastoma protein in radiation-induced human sarcomas. *Cancer Res* 1991;51:6393–6.

53. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy. *N Engl J Med* 1987;317:588–93.

54. Momoi H, Wada Y, Sarumaru S, Tamaki N, Gomi T, Kanaya S, Katayama T, Ootoshi M, Fukumoto M: Primary osteosarcoma of the breast. *Breast Cancer* 2004;11:396–400.

55. Sabaté JM, Gomez A, Torrubia S, Flotats A: Osteosarcoma of the Breast. *Am J Roentgenol* 2002;179: 277–8.

56. Staddon AP, Lackman R, Robinson K, Shrager JB, Warhol M: Osteogenic sarcoma presenting with lung metastasis. *The Oncologist* 2002;7: 144–53.

57. Ellmann A, Jawa ZM, Maharaj M: Primary osteogenic sarcoma of the breast detected on skeletal scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2006;31(8): 474–5.

58. Irshad K, Mann BS, Campbell H: Primary osteosarcoma of the breast. *Breast* 2003;12(1):72–4.

59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.

KOMENTARZ



*Prof. dr hab. n. med.
Piotr Rutkowski
Klinika Nowotworów Tkanek
Miękkich, Kości i Czerniaków,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

Yadav i wsp. opisują przypadek bardzo rzadkiego pierwotnego pozaszkieletowego mięsaka kościopochodnego (*osteosarcoma* tkanek miękkich), którego etiologia u analizowanej chorej prawdopodobnie jest związana z przebyłą radioterapią podczas leczenia raka piersi. Mięsaki tkanek miękkich i kości indukowane radioterapią stanowią do 3% wszystkich mięsaków.¹⁻³ Jednocześnie ryzyko wystąpienia mięsaka w polu po radioterapii szacuje się na mniej niż 1%,³ a największe jest ono po leczeniu z powodu raka piersi, nowotworów narządu rodowego lub układu chłonnego.⁴ Współczesne kryteria rozpoznawania mięsaków indukowanych radioterapią to: 1) wcześniejsza radioterapia i rozwój mięsaka w polu poddanym radioterapii, 2) względnie długi okres między radioterapią i pojawieniem się mięsaka (co najmniej 2 lata), 3) potwierdzenie histologiczne rozpoznania mięsaka (odmienny typ niż rozpoznany wyjściowo) oraz 4) wykluczenie zespołów uwarunkowanych genetycznie, takich jak Li-Fraumeniego lub Rothmunda-Thomsona.^{2,5} Zdaniem innych autorów okres latencji między radioterapią a rozwojem mięsaka był skrócony nawet do 6 miesięcy.³

Większość mięsaków indukowanych radioterapią to nowotwory o wysokim stopniu złośliwości histologicznej, a wyniki odległe są gorsze od uzyskiwanych u chorych na mięsaki występujące sporadycznie (przeżycie 5-letnie 11-48%),^{3,6} z dużą tendencją do wznów miejscowych, co często wynika ze złych wyjściowo czynników rokowniczych

(wyższy stopień zaawansowania nowotworu). Do najczęściej występujących typów histologicznych należą naczyńniakomięsaki (*angiosarcoma*), mięsaki pleomorficzne, mięsaki kościopochodne (*osteosarcoma*), włókniakomięsaki (*fibrosarcoma*) i mięśniakomięsaki gładkokomórkowe (*leiomyosarcoma*). Dokonywane na podstawie patomorfologicznej oceny materiału pobranego drogą biopsji odróżnianie indukowanego mięsaka od wcześniej leczonego raka z elementami metaplastyki czy też mięsakaraka jest szczególnie ważne u chorych poddanych wcześniej terapii z powodu raka piersi lub narządu rodowego. Ponieważ nowotwory te występują na obszarze napromienianym, standardowa resekcja (stanowiąca podstawę terapii) może być trudna, często natomiast konieczne jest wykonanie amputacji lub zastosowanie zaawansowanych technik rekonstrukcyjnych. W zindywidualizowanych przypadkach stosowana jest radioterapia. Rola chemioterapii nie jest pewna, ale – biorąc pod uwagę wyniki metaanaliz – w indywidualnych przypadkach mięsaków o wysokim stopniu złośliwości histologicznej (G3) można podjąć decyzję o zastosowaniu chemioterapii uzupełniającej przed- i (lub) pooperacyjnej (zwłaszcza u chorych na mięsaki cechujące się wrażliwością na chemioterapię, takich jak *osteosarcoma* lub *angiosarcoma*) albo skojarzeniu chemioterapii z hipertermią (wyniki badania z randomizacją chorych – poprawa czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby).^{7,8}

Podsumowując, wszyscy chorzy na mięsaki indukowane napromienianiem (podobnie jak na inne mięsaki o położeniu podpowięziowym) powinni być diagnozowani i leczeni przez wielospecjalistyczne zespoły w ośrodkach referencyjnych, ponieważ jedynie właściwie zaplanowane i przeprowadzone postępowanie z uwzględnieniem ewentualnego leczenia uzupełniającego (w przyszłości również z uwzględnieniem terapii ukierunkowanej molekularnie) może okazać się skuteczne wobec tych rzadkich i trudnych w terapii nowotworów.