

TOMASZ PIORUNEK¹, WITOLD MŁYNARCZYK¹, JOANNA GOŹDZIK¹, AGATA NOWICKA¹, JANUSZ SKOWRONEK²

PRZERZUTY RAKA PŁUCA DO NARZĄDÓW ODLEGŁYCH

LUNG CANCER DISTANT METASTASES

¹Katedra i Klinika Ftyzjopneumonologii
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Witold Młynarczyk

²Pracownia Brachyterapii Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu
Kierownik: dr n. med. Janusz Skowronek

Streszczenie

Wstęp. Rak płuca wykazuje skłonność do tworzenia przerzutów w różnych narządach, uwarunkowaną złośliwością guza oraz czasem trwania choroby nowotworowej.

Cel. Celem pracy było określenie częstości występowania przerzutów do narządów odległych u chorych z nowo rozpoznany pierwotnym śródoskrzelowym rakiem płuca, przy wykorzystaniu powszechnie dostępnych metod obrazowania.

Materiał i metody. Badania przeprowadzono na grupie 483 osobników, u których na podstawie zgłaszanych objawów i wyników standardowych radiogramów klatki piersiowej wysunięto podejrzenie raka płuca i wykonano bronchofiberoskopię. 297 chorych (244 mężczyzn i 53 kobiety) z potwierdzonym rakiem płuca zostało zakwalifikowanych do dalszych badań. Diagnostyka przerzutów do narządów odległych przeprowadzona została u 72 chorych w oparciu o zgłaszane objawy. Przerzuty do wątroby i nadnerczy rozpoznawano w badaniu ultrasonograficznym i w tomografii komputerowej, przerzuty do mózgu w tomografii komputerowej (TK) i/lub magnetycznym rezonansie jądrowym (NMR), a do kości w badaniu scyntygraficznym.

Wyniki. Przerzuty odległe raka płuca stwierdzono u 51 chorych. Dominowały przerzuty do mózgu, wątroby i kości. Najczęstszą ich przyczynę stanowił rak drobnokomórkowy (47%).

Wnioski. Częstość występowania przerzutów odległych u chorych z objawami sugerującymi ich obecność jest wysoka. Obrazowanie przy użyciu ultrasonografii, TK, NMR i scyntygrafii stanowi skuteczną metodę rozpoznawania przerzutów w mózgu, wątrobie, kościach i nadnerczach.

SŁOWA KLUCZOWE: przerzuty raka płuca, bronchofiberoskopia, badania obrazowe.

Summary

Introduction. Lung cancer tends to form metastases in various organs. Formation of metastases is conditioned by malignancy of a tumor and duration of neoplastic disease.

Aim. The aim of this study was to determine frequency of metastases to distant organs in patients with newly diagnosed primary intrabronchial lung cancer, using commonly available imaging techniques.

Materials and methods. Four hundred and eighty three patients, suspected of lung cancer, were enrolled into the study. The suspicion was based on history data and results of conventional chest X-ray pictures. All of patients had fiberoptic bronchoscopy performed. Two hundred and ninety seven patients (244 males and 53 females) with confirmed lung cancer were qualified for further studies. Distant metastases were diagnosed in 72 patients, basing on their history. Liver and adrenal glands metastases were diagnosed by ultrasonography and computed tomography, brain metastases by computed tomography and/or magnetic resonance imaging, bone metastases by bone scintigraphy.

Results. Distant metastases of lung cancer were diagnosed in 51 patients. Brain, liver and bone metastases were predominant. The most common cause of metastases was small cell lung cancer (47%).

Conclusions. Distant metastases of lung cancer are disclosed at a high frequency in patients with symptoms suggesting the presence of metastases. Imaging by ultrasonography, CT, MRI and scintigraphy are efficient methods for detection of brain, liver, bone and adrenal glands metastases.

KEY WORDS: lung cancer metastases, fiberoptic bronchoscopy, imaging techniques.

Wstęp

Przerzuty do narządów odległych stwierdzane są u blisko 40% pacjentów z nowo rozpoznany rakiem płuca [1]. Skłonność do tworzenia przerzutów uzależniona jest w głównej mierze od złośliwości samego guza, a w mniejszym stopniu od czasu trwania choroby nowotworowej [2]. Najczęstszymi miejscami przerzutów odległych raka płuca

są mózg, kości, wątroba i nadnercza [3, 4]. Rozpoznawanie przerzutów w narządach odległych dokonywane jest w oparciu o stwierdzane objawy kliniczne i wyniki badań obrazowych [5].

Celem pracy było określenie częstości występowania przerzutów do narządów odległych u chorych z nowo rozpoznany pierwotnym śródoskrzelowym rakiem płuca, przy wykorzystaniu powszechnie dostępnych metod obrazowania.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w latach 1997–2003 na grupie 483 pacjentów, u których na podstawie zgłaszanych objawów i standardowych radiogramów klatki piersiowej wysunięto podejrzenie raka płuca.

Do dalszych badań zakwalifikowano 297 chorych (244 mężczyzn i 53 kobiety) z widocznym podczas bronchofiberoskopii wewnątrzoskrzelowym rozrostem nowotworowym, potwierdzonym badaniem histopatologicznym. Wiek chorych zawierał się w przedziale od 34 do 87 lat (średnio 61,5). Chorzy ci stanowili grupę nowo rozpoznanych przypadków raka płuca. Diagnostyka w kierunku przerzutów do narządów odległych została przeprowadzona u 72 chorych, na podstawie zgłaszanych następujących objawów: ból brzucha w okolicy prawego podżebrza lub w innej lokalizacji, bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, epizody utraty przytomności, napady padaczki, zaburzenia widzenia i równowagi oraz zlokalizowany ból kostny.

Tab. 1. Częstość występowania przerzutów raka płuca w narządach odległych
(The frequency of lung cancer metastases in distant organs)

Lokalizacja przerzutów	mężczyźni		kobiety		ogółem	
	liczba chorych	procent chorych	liczba chorych	procent chorych	liczba chorych	procent chorych
wątroba	10	22,2	4	66,6	14	27,4
kości	12	26,7	1	16,7	13	25,5
mózg	16	35,6	1	16,7	17	33,3
nadnercza	1	2,2	0	0	1	2,0
wątroba, kości	3	6,7	0	0	3	5,9
wątroba, mózg	2	4,4	0	0	2	3,9
wątroba, kości, mózg	1	2,2	0	0	1	2,0

Bronchofiberoskopię wykonywano przy użyciu toru wizyjnego firmy Pentax. W trakcie zabiegu określano położenie i typ wzrostu guza w drzewie oskrzelowym oraz wykonywano biopsję kleszczykową i płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (broncho-alveolar lavage – BAL). W zależności od warunków zabiegu (stan kliniczny pacjenta, wielkość krwawienia z miejsca biopsji) pobierano z guza lub błony śluzowej zniekształconego i uciśniętego z zewnątrz oskrzela od 1–5 biopłatów do badania histopatologicznego. Przyjęto podział histopatologiczny wg WHO z 1999 roku, który wyróżnia raka płaskonabłonkowego, raka drobnokomórkowego, gruczolakoraka, raka wielokomórkowego, raka gruczołowo-płaskonabłonkowego, raki pleomorficzne, rakowiaki, raki z gruczołów typu ślinianki oraz raki niesklasyfikowane. Materiał z BAL-u kierowano do oceny cytologicznej i bakteriologicznej.

Podstawą rozpoznania przerzutów do wątroby i nadnerczy była ultrasonografia i tomografia komputerowa (TK). Przerzuty do mózgu ujawniano w TK i/lub magnetycznym rezonansie jądrowym (NMR). Scyntygrafia z użyciem technetu służyła wykrywaniu przerzutów w kościach. Analiza statystyczna uzyskanych wyników przeprowadzona została z użyciem testu ANOVA rang Kruskala-Wallis.

Wyniki

Spośród 297 chorych z nowo rozpoznany, wewnątrzoskrzelowym rakiem płuca, podejrzenie występowania przerzutów odległych na podstawie zgłaszanych objawów wysunięto u 72 osób; 25 do wątroby, po 23 do mózgu i kości oraz 1 do nadnercza. Przeprowadzone badania obrazowe mózgu i narządów jamy brzusznej oraz scyntygrafia kości ujawniły obecność przerzutów u 45 mężczyzn i 6 kobiet. Stanowi to 70,8% chorych z objawami sugerującymi ich obecność i 17,2% wszystkich chorych z nowo rozpoznany rakiem płuca. Izolowane przerzuty do wątroby potwierdzono u 14 pacjentów (27,4%), do kości u 13 chorych (25,5%), do mózgu u 17 (33,3%) i do nadnerczy u 1 chorego (2,0%). Bezobjawowe przerzuty w wątrobie współistniały w przypadku 3 chorych z przerzutami w kościach, u 2 chorych z przerzutami w mózgu oraz u 1 chorego z przerzutami w kościach i mózgu (tab. 1.).

Średnia wieku chorych na raka płuca z przerzutami do wątroby była najwyższa i wynosiła 66,4 lata. Średnie wieku chorych z przerzutami do kości oraz do mózgu były zbliżone do siebie i wynosiły nieco poniżej 60 lat (tab. 2.).

Tab. 2. Średnia wieku chorych w latach z przerzutami do narządów odległych
(Average age (in years) of patients with lung cancer distant metastases)

Lokalizacja przerzutów	Średnia wieku
wątroba	66,4
kości	58,5
mózg	59,0
bez przerzutów	61,6

Przyczynę niemal połowy przerzutów stanowił rak drobnokomórkowy płuca (47%). W jego przebiegu stwierdzono 9 przypadków przerzutów do mózgu, 7 do wątroby i 5 do kości. W 3 przypadkach przerzuty raka drobnokomórkowego współwystępowały w różnych narządach. Rak płaskonabłonkowy był powodem przerzutów u 29,4% chorych, głównie do kości i mózgu. Trzecią przyczynę stanowił gruczolakorak (21,6%), w tym mię-

dzy innymi jedynych przerzutów do obu nadnerczy. W przebiegu raka wielkokomórkowego rozpoznano mnogie przerzuty do mózgu (tab. 3.).

płuca. Wstępne rozpoznanie przerzutów do wątroby, mózgu, kości i nadnerczy postawiono na podstawie zgłaszanych objawów u 24% pacjentów. Przy zastosowaniu

Tab. 3. Umiejscowienie przerzutów w narządach odległych spowodowanych przez poszczególne typy histologiczne raka płuca (Localization of distant metastases caused by particular histological types of lung cancer)

Liczba chorych z przerzutami poszczególnych typów raka płuca (%)	Lokalizacja przerzutów n (%)						
	wątroba	kości	mózg	nadnercza	wątroba i kości	wątroba i mózg	wątroba, kości i mózg
Rak płaskonabłonkowy 15 (29,4)	3 (20,0)	5 (33,3)	5 (33,3)	-	1 (6,7)	1 (6,7)	-
Rak drobnokomórkowy 24 (47,0)	7 (29,2)	5 (20,8)	9 (38,4)	-	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)
Gruczolakorak 11 (21,6)	4 (36,4)	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	-	-
Rak wielkokomórkowy 1 (2,0)	-	-	1 (100)	-	-	-	-

Omówienie

Przyczyną około 80% wszystkich przypadków raka płuca jest rak niedrobnokomórkowy, pozostałe 20% przypada na raka drobnokomórkowego. Częstość występowania przerzutów odległych uzależniona jest od typu komórkowego i zróżnicowania histopatologicznego guza, będąc większą w raku drobnokomórkowym i guzach słabo zróżnicowanych. Spośród pierwotnych raków niedrobnokomórkowych płuca przeważają przerzuty odległe gruczolakoraka, a w dalszej kolejności raka wielkokomórkowego i płaskonabłonkowego [1, 3].

Typowym miejscem powstawania przerzutów są wątroba, mózg, kości i nadnercza, rzadziej stwierdza się ich występowanie w nerkach, tarczycy, trzustce, śledzionie i sercu. Przerzuty izolowane rozpoznawane są najczęściej w mózgu, natomiast współwystępowanie przerzutów raka płuca stwierdza się szczególnie często w wątrobie i kościach oraz w mózgu i nadnerczach [2]. Przerzuty drobnokomórkowego raka płuca powstają najczęściej w wątrobie, kościach i nadnerczach [6]. Badania pośmiertne wykazały obecność przerzutów tego raka w 40% przypadków [7]. W ocenie chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przerzuty odległe rozpoznawane są u 25,5% chorych. Przerzuty do mózgu stwierdza się u 13% chorych, do kości u 10%, do wątroby u 5,6% i do nadnerczy u 5,5% pacjentów. 47,8% chorych nie wykazuje klinicznych objawów przerzutów [1]. Salvatierra A. i wsp. wykazali 4,4% przypadków bezobjawowych przerzutów do kości, 7,5% do nadnerczy i aż 21% przerzutów do mózgu [8]. Natomiast inni autorzy stwierdzają obecność co najmniej jednego objawu sugerującego występowanie przerzutów u 62% chorych z nowo rozpoznany rakiem płuca [9].

W pracy dokonano oceny częstości występowania przerzutów do narządów odległych u chorych z nowo rozpoznany, położonym wewnątrzskrzelowo rakiem

ultrasonografii, tomografii komputerowej, magnetycznego rezonansu jądrowego i scyntygrafii potwierdzono obecność przerzutów u ponad 70% chorych zgłaszających objawy. Przyczynę 47% przerzutów stanowił rak drobnokomórkowy, 29,4% – rak płaskonabłonkowy, 21,6% – gruczolakorak i 2% – rak wielkokomórkowy. Przerzuty izolowane w rozpoznano u 88% chorych, w pozostałych przypadkach stwierdzono współwystępowanie bezobjawowych przerzutów w wątrobie z przerzutami do innych narządów. Najwięcej przerzutów izolowanych ujawniono w mózgu, następnie w wątrobie i kościach. Przyjęte przez autorów pracy postępowanie diagnostyczne, uwzględniające charakter zgłaszanych objawów i metody wykrywania przerzutów oraz ich najczęstszą przyczynę i lokalizację odpowiada danym przytaczanym w publikacjach na ten temat.

W momencie postawienia rozpoznania raka płuca u około 10% chorych stwierdza się przerzuty do mózgu, następne 15–20% przerzutów powstaje w dalszym przebiegu choroby [10]. Objawy przerzutów do mózgu obejmują bóle głowy, nudności, wymioty, zmianę zachowań, ogólne osłabienie lub złe samopoczucie. U części chorych obecne są objawy neurologiczne w postaci połowicznego niedowładu, zaburzeń funkcji nerwów czaszkowych, afazji i drgawek [11]. Tomografia komputerowa mózgu z użyciem kontrastu jest najbardziej odpowiednim badaniem dla wykrywania guzów wewnątrzczaszkowych [12, 13]. Badanie NMR charakteryzujące się większą czułością, jest wykonywane u pacjentów z dużym prawdopodobieństwem przerzutów pomimo prawidłowego wyniku TK.

Najczęstszą przyczynę przerzutów do mózgu stanowi rak drobnokomórkowy, w dalszej kolejności rak wielkokomórkowy, gruczolakorak i rak płaskonabłonkowy.

Brak objawów neurologicznych nie wyklucza przerzutów w mózgu, które rozpoznawane są u 64% bezobjawowych pacjentów [14].

Częstość występowania przerzutów raka płuca w nadnerczach wynosi od 1,9–21,4% [15]. Wykrywane są w ultrasonografii i TK, której czułość wynosi od 41–90%. Na 205 chorych z rozpoznaniem raka płuca, u 30 chorych z objawami klinicznymi przerzutów stwierdzono nieprawidłowości anatomiczne nadnerczy w TK, z czego u 26 rozpoznano przerzuty nowotworowe, a u 4 gruczolaki. Część przerzutów do nadnerczy dobrze koreluje z objawami klinicznymi, jednak większość pozostaje bezobjawowa. Wykonywanie TK nadnerczy nie jest uzasadnione w przypadku braku objawów przerzutów do tego narządu. Biopsja powinna być wykonana w sytuacji jednostronnie powiększonego nadnercza, ponieważ w 80% przypadków stwierdzane są zmiany łagodne. Podejrzenie przerzutów jest wysokie, gdy nieprawidłowa masa w nadnerczu przekracza wymiar 3 cm lub przemieszcza granice gruczołu. NMR nie posiada znaczącej przewagi w ocenie nadnerczy [16].

Podejrzenie przerzutów do kości budzą bóle kostne, patologiczne złamania i zniekształcenia kości [17]. Przerzuty do kości występują zwykle w zaawansowanym okresie raka płuca, lecz u 2,3% chorych stanowią jego pierwszy objaw [18]. Ponad 80% przerzutów do kości zlokalizowanych jest w szkielecie osiowym [19]. Metodą z wyboru w wykrywaniu przerzutów do kości jest scyntygrafia z użyciem technetu 99. W wybranych sytuacjach wskazane jest wykonanie biopsji przezskórnej kości lub KT. Swoistość metody w przypadku licznych zmian sięga 90%. Jeżeli wynik badania pozostawia wątpliwości, wskazane jest wykonanie badania TK lub biopsji przezskórnej [5]. Nie potwierdzono przewagi badania NMR nad scyntyografią [20]. Metodę uzupełniającą w wykrywaniu przerzutów raka płuca do kości może stanowić analiza wartości wybranych wskaźników biochemicznych we krwi i w moczu, m.in. alkalicznej fosfatazy, wapnia, parathormonu [21].

Występowanie przerzutów w wątrobie sugerują powiększenie narządu, zmiana spistości i nieregularna powierzchnia wątroby oraz utrata apetytu, bóle w nadbrzuchu i podwyższone poziomy aminotransferazy alaniowej (ALT), asparaginianowej (AST) i alkalicznej fosfatazy i dehydrogenazy kwasu mlekowego. Przerzuty raka płuca w wątrobie występują z częstością 1–35% [14]. Rozpoznawane są w tomografii komputerowej (TK) z użyciem kontrastu lub ultrasonografii z czułością ok. 80%. Analiza 1073 pacjentów z klinicznymi objawami przerzutów raka płuca do wątroby dokonana przez Koghashi K. i wsp. potwierdziła ich występowanie u 5,8% chorych. Dominowały przerzuty raka drobnokomórkowego. U prawie wszystkich chorych z gruczolakorakiem i u większości chorych z rakiem drobnokomórkowym stwierdzono współwystępowanie przerzutów w wątrobie z przerzutami w innych narządach [22].

Wskazane jest wykonywanie badań obrazowych kości, wątroby, mózgu, nadnerczy i innych narządów, gdy na podstawie zgłaszanych objawów, wyniku badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych istnieje podejrzenie przerzutów w określonym narządzie [9]. Ocena występo-

wania przerzutów w narządach odległych powinna być wykonywana rutynowo u wszystkich chorych z nowo rozpoznany rakiem płuca. Takie postępowanie może zapobiegać wielu niepotrzebnym torakotomiom [1].

Wnioski

1. Częstość występowania przerzutów raka płuca w narządach odległych jest wysoka u chorych z objawami wskazującymi na ich obecność.

2. Obrazowanie przy użyciu ultrasonografii, TK, NMR i scyntygrafii stanowi skuteczną metodę rozpoznawania przerzutów nowotworowych w mózgu, wątrobie, kościach i nadnerczach.

Piśmiennictwo

1. Bilgin S., Ylmaz A., Ozdemir F., Akkaya E., Karakurt Z., Poluman A.: Extrathoracic staging of non-small cell bronchogenic carcinoma: Relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Respirology*, 2002, 7, 57–61.
2. Barz H., Barz D., Klemm P.: Distribution of lung metastases. I. Combination and frequency of organ metastases. *Arch. Geschwulstforsch.*, 1982, 52 (7), 551–560.
3. Quint L.E., Tummala S., Brisson L.J., Francis I.R., Krupnick A.S., Kazerooni E.A., Iannettoni M.D., Whyte I., Orringer M.B.: Distribution of metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 1996, 62 (1), 246–250.
4. Schulz G.: The frequency and localization of hematogenic distant metastases of bronchial carcinoma. *Z. Erkr. Atmungsorgane*, 1989, 172 (2), 99–105.
5. Deslauriers J., Gregoire J.: Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. *Chest*, 2000, 117, 4, 96–103.
6. Barz H., Barz D.: Distribution of lung cancer metastases. II. Effect of tumor histology. *Arch. Geschwulstforsch.*, 1982, 52 (7), 561–568.
7. Burgess R.E., Burgess V.F., Dibella N.J.: Brain metastases in small cell carcinoma of the lung. *Jama*, 1979, 9 242 (19), 2084–2086.
8. Salvatierra A., Baamonde C., Llamas J.M., Cruz F., Lopez-Pujol J.: Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1990, 97, 1052–1058.
9. Quinn D.L., Ostrow L.B., Porter D.K., Shelton D.K., Jackson D.E. Jr.: Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of the clinical evaluation to organ scans. *Chest*, 1986, 89 (2), 270–275.
10. Newmann S.J., Hansen H.H.: Frequency, diagnosis and treatment of brain metastases in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1974, 33, 492–496.
11. Wright D.C., Delaney T.F.: Treatment of metastatic cancer of the brain. In: De Vita V.T Jr, Hellman S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott, 1989, 2245–2261.
12. Kormas P., Bradshaw J.R., Jeyasingham K.: Preoperative computed tomography of the brain in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Thorax*, 1992, 47 (2), 106–108.
13. Ferrigno D., Buccheri G.: Cranial computed tomography as a part of the initial staging procedures for patients with non-small lung cancer. *Chest*, 1994, 106, 1025–1029.
14. Scaglioti G.V.: Symptoms, signs and staging of lung cancer. *European Respiratory Monograph. Lung Cancer*, 86–119.
15. Grant D., Edwards D., Gogstraw P.: Computed tomography of the brain, chest and abdomen in the preoperative assess-

- ment of non small cell lung cancer. *Thorax*, 1988, 43, 883–886.
16. Silvestri G.A., Lenz J.E., Harper S.N., Morse R.A., Colice G.L.: The relationship of clinical findings to CT scan evidence of adrenal gland metastases in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1992, 102 (6), 1748–1451.
 17. Wee J., Khor T.H., Tan B.C.: Lung cancer metastases-managemant. *Singapore Med. J.*, 1989, 30 (3), 279–281.
 18. Kagohashi K., Satoh H., Ishikawa H., Ohtsuka M., Sekizawa K.: Bone metastasis as the first manifestation of lung cancer. *Int. J. Clin. Pract.*, 2003, 57 (3), 184–186.
 19. Nielsen O.S., Munro A.J., Tannock I.F.: Bone metastases: pathophysiology and managment policy. *J. Clin. Oncol.*, 1991, 9, 509–524.
 20. Earnest F., Ryu J.H., Miller G., Luetmer P.H., Forstrom L.A., Burnett O., Rowland C.M., Swensen S.J., Midthun D.E.: Suspected non-small cell lung cancer: Incidence of occult brain and skeletal metastases and effectiveness of imaging for detection-pilot study. *Radiology*, 1999, 211 (1), 138–145.
 21. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G., Torta M., Tampellini M., Tucci M., Cerutti S., Mosca M., Stivanello M., Sacchetto G., Angeli A.: Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin. Chem.*, 1999, 45 (8), 1240–1247.
 22. Kagohashi, Satoh H., Ishikawa H., Ohtsuka M., Sekizawa K.: Liver metastasis at the time of initial diagnosis of lung cancer. *Med. Oncol.*, 2003, 20(1), 25–28.