

Chłoniak nieziarniczny w lokoregionalnych węzłach chłonnych u chorej z rakiem piersi

Non-Hodgkin lymphoma in locoregional lymph nodes in a patient with breast cancer

Ewa Kalinka-Warzocho¹, Maja Wasylecka-Morawiec²,
Dorota Jesionek-Kupnicka³, Agnieszka Kołacińska⁴

¹Pododdział Diagnostyki i Terapii Onkologicznej, Oddział Chemioterapii,
Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

²Oddział Chorób Rozrostowych, Regionalny Ośrodek Onkologiczny,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

³Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁴Oddział Chirurgii Onkologicznej, Regionalny Ośrodek Onkologiczny,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, Łódź

Streszczenie

Współwystępowanie nowotworów jest zjawiskiem rzadkim, ale wielokrotnie opisanym. Przedstawiony opis przypadku dokumentuje przebieg wczesnego raka piersi z jednoczesnym zajęciem ipsilateralnych węzłów pachowych przez chłoniaka z małych limfocytów B.

Słowa kluczowe: chłoniak nieziarniczny, rak piersi

Hematologia 2012; 3, 4: 355–358

Abstract

The occurrence of two malignancies is a rare diagnosis, but described many times previously. The presented case report is the first paper describing a patient with early breast cancer with involvement of ipsilateral axillary lymph nodes by small lymphocytic lymphoma.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, breast cancer

Hematologia 2012; 3, 4: 355–358

Wprowadzenie

Już wcześniej opisano, że chorzy na przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniaki nieziarnicze (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) są obciążeni wyższym ryzykiem zachorowania na drugi nowotwór. Może się to wiązać z wcześniej przebyłym leczeniem (chemioterapia lub/i

radioterapia), dysfunkcją układu immunologicznego lub wspólnymi czynnikami etiologicznymi (czynniki genetyczne, infekcje wirusowe).

Morton i wsp. [1] opublikowali wyniki badania, którego celem była ocena ryzyka zachorowania na drugi nowotwór i białaczkę u 43 145 pozostających przy życiu chorych z 11 rejestrów SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*). Badacze po-

Adres do korespondencji: Ewa Kalinka-Warzocho, Pododdział Diagnostyki i Terapii Onkologicznej, Oddział Chemioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Paderewskiego 4, 93–509 Łódź, tel.: 42 689 54 77, faks 42 689 56 01, e-mail: ewakalinka@wp.pl

twierdzili, że standaryzowane wskaźniki ryzyka wystąpienia drugiego nowotworu (rak płuc, czerniak skóry, ostra białaczka szpikowa, rak odbytu, mięsak Kaposiego) są różne w odniesieniu do różnych rodzajów chłoniaków i zależą między innymi od statusu infekcji ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Royle i wsp. [2] spekulowali, że zwiększone ryzyko drugiego nowotworu (zwłaszcza czerniaka) i zgonu z powodu czerniaka i innych nowotworów skóry u chorych na CLL w Australii wiąże się z ogólną supresją układu immunologicznego i zwiększoną wrażliwością na promieniowanie ultrafioletowe.

Jedynie w pojedynczych doniesieniach opisywano chorych z rakiem czy czerniakiem występującym synchronicznie z chłoniakiem. W poniższej pracy przedstawiono opis przypadku rozpoznania chłoniaka w węzłach regionalnych przy stwierdzonym jednocześnie nowotworze litym. Opis przypadku i dyskusja przybliżają trudności diagnostyczne i potencjalne problemy terapeutyczne w przypadku takich chorych.

Opis przypadku

Chora w wieku 54 lat zgłosiła się do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi w celu przeprowadzenia diagnostyki rozpoznanej w maju 2009 roku, w badaniu ultrasonograficznym, zmiany guzowatej lewej piersi. W 2006 roku chora była operowana z powodu mięśniaków macicy, poza tym nie stwierdzono schorzeń towarzyszących. Wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych także był negatywny. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wyczuwalne, nieostro odgraniczone zgrubienie o średnicy około 1,5 cm na pograniczu kwadrantów zewnętrznych lewej piersi, około 2 cm od otoczki brodawki; skóra nad guzem oraz brodawką była niezmienną, bez wycieku, a węzły pachowe i nadobojczykowe były obustronnie niepowiększone. W wykonanej biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) guza potwierdzono raka piersi. Chorą skierowano na oddział chirurgii onkologicznej w celu przeprowadzenia radykalnego, oszczędzającego leczenia chirurgicznego z pobraniem węzła wartowniczego do badania histopatologicznego. W trakcie zabiegu operacyjnego usunięto guz o średnicy około 8 mm oraz, z osobnego cięcia, lewe pachowe węzły chłonne. Na podstawie wyniku histopatologicznego oraz badań obrazowych u chorej rozpoznano raka przewodowego naciekającego G1 lewej piersi w stopniu zaawansowania pT1c pN0 (sn) cM0 według klasyfikacji TNM (*Tumour Nodal Metastasis*) z 2010 roku, z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego

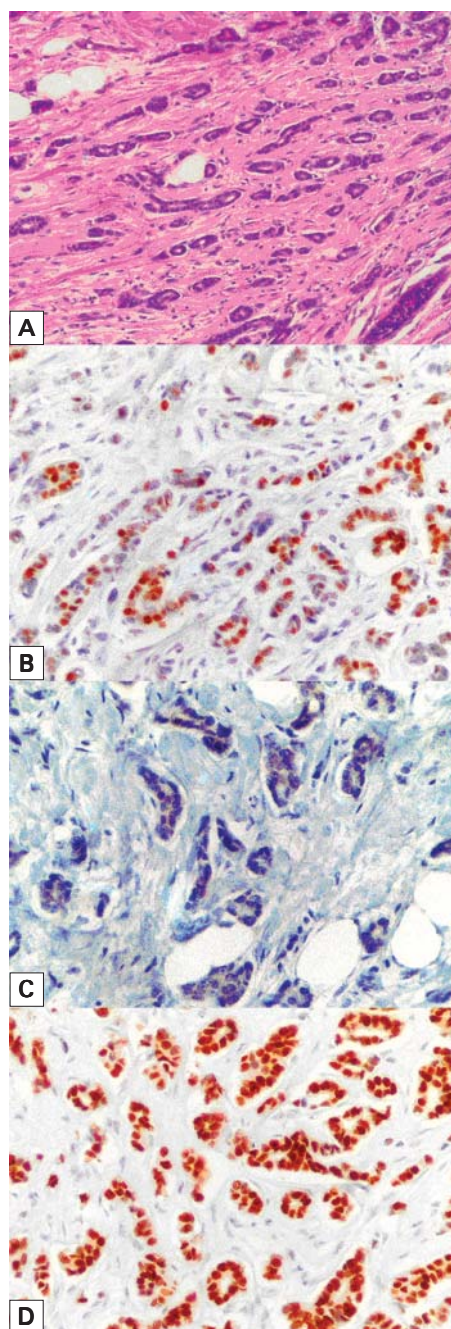
w 100% komórek, progesteronowego w 10% komórek i brak nadekspresji receptora dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER-2, *human epidermal growth factor receptor 2*) (ryc. 1A–D).

W wypreparowanych węzłach chłonnych (0/7) nie stwierdzono przerzutu raka, oceniono natomiast, że węzły chłonne są nacieczone przez chłoniaka limfocytarnego (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) o immunofenotypie: CD20+, CD23+, bcl2+, CD5+, CD43+, CD3–, z dodatnim odczytem Ki67 w około 1% komórek (ryc. 2A–C). W chwili rozpoznania chora była w dobrym stanie ogólnym (1 wg ECOG [*Eastern Cooperative Group*]), a w badaniach dodatkowych nie stwierdzono odchyśleń od stanu prawidłowego. W badaniach laboratoryjnych wykazano prawidłową aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz prawidłowe stężenie β_2 -mikroglobuliny. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego nie zaobserwowano nacieczenia chłoniakowego, a w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) nie uwidoczniło limfadenopatii ani powiększonych narządów mięszowych.

Po uzupełnieniu diagnostyki rozpoznano SLL w stopniu zaawansowania IA według klasyfikacji *Ann Arbor*, z niskim ryzykiem według Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (0/5 obciążających czynników rokowniczych). Chorą zakwalifikowano do obserwacji, bez leczenia chłoniaka.

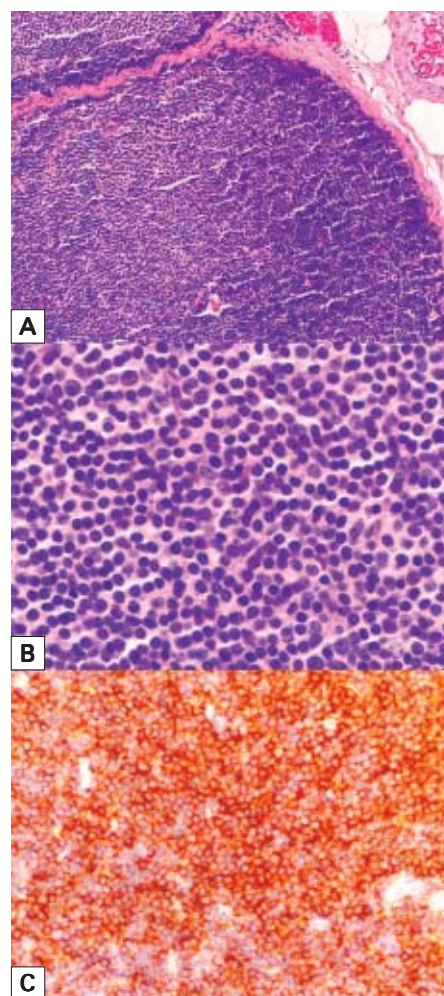
W związku z rozpoznaniem równocześnie rakiem piersi chora została zakwalifikowana do uzupełniającej radioterapii oraz hormonoterapii. Pacjentkę poddano radioterapii na obszar lewej piersi X6MV do dawki całkowitej 50,0 Gy/g we frakcjach po 2,0 Gy/g, a następnie na obszar łoża guza w lewej piersi j E = 15 MeV do dawki całkowitej 60,0 Gy/g. W sierpniu 2009 roku chora rozpoczęła hormonoterapię uzupełniającą tamoksyfenem.

W styczniu 2011 roku, w badaniu ultrasonograficznym tętnic domózgowych, wzdłuż naczyń szyjnych po lewej stronie uwidoczniło konglomerat hipoechogenicznych węzłów chłonnych wielkości do 15–20 mm, pod lewym mięśniem mostkowo-obojęczkowo-sutkowym — pojedyncze owalne węzły chłonne do 8 mm, drobne w lewej okolicy nadobojczykowej oraz owalny węzeł chłonny wielkości 13 × 6 × 8 mm w lewym dole pachowym. Poza tym nie stwierdzono limfadenopatii ani organomegalii. Wykonana BAC z powiększonych węzłów szyjnych wykazała obecność małych komórek chłoniakowych o morfologii odpowiadającej SLL. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono limfocytozę powyżej 50% we krwi obwodowej przy prawidłowych wartościach liczby krwinek czerwonych, białych i płytek krwi.



Rycina 1A. Obraz histologiczny typowego raka przewodowego piersi (barwienie hematoksyliną i eozyną [HE], $\times 100$); **B.** Ekspresja receptora progesteronowego na komórkach raka (odczyn immunohistochemiczny DAKO, $\times 200$); **C.** Ekspresja receptora HER-2 na komórkach raka ($\times 200$); **D.** Silna ekspresja receptorów estrogenowych na komórkach raka (odczyn immunohistochemiczny DAKO, $\times 200$)

Figure 1A. Histological picture of typical ductal breast carcinoma (hematoxylin and eosin [H&E] staining, $\times 100$); **B.** Progesterone receptor expression on carcinoma cells (PR, DAKO $\times 200$); **C.** HER-2 expression on carcinoma cells ($\times 200$); **D.** Strong estrogen receptor expression on carcinoma cells (ER, DAKO $\times 200$)



Rycina 2A. Pachowe węzły chłonne z naciekiem chłoniaka z małych limfocytów B (barwienie hematoksyliną i eozyną [HE], $\times 100$); **B.** Szczegółowy obraz komórek chłoniaka — naciek z małych limfocytów i prolimfocytów; nie stwierdzono komórek przerzutowych raka piersi (barwienie HE, $\times 400$); **C.** Silna ekspresja błonowa CD23 na komórkach chłoniaka (odczyn immunohistochemiczny DAKO, $\times 200$)

Figure 2A. Axillary lymph nodes involved by the infiltration of small lymphocytic lymphoma (hematoxylin and eosin [H&E] staining, $\times 100$); **B.** Cellular details of small lymphocytic lymphoma, the infiltration was composed of small lymphocytes and prolymphocytes, no metastatic breast carcinoma cells were detected (H&E staining, $\times 400$); **C.** Strong membrane expression of CD23 on small lymphocytic lymphoma cells (CD23, DAKO, $\times 200$)

Chora ciągle neguje występowanie objawów ogólnych. W związku z tym rozpoznano progresję SLL z całkowitą remisją raka piersi. Nie podjęto leczenia chłoniaka, przyjmując strategię *watch and wait*.

W październiku 2012 chora zgłosiła się na kolejną wizytę kontrolną, w trakcie której stwierdzono samoistne ustąpienie wykrywalnej palpacyjnie limfadenopatii. Obecnie pacjentka jest w trakcie dalszej obserwacji chłoniaka, a także kontynuuje hormonoterapię uzupełniającą raka piersi.

Dyskusja

Opisany przypadek kliniczny dowodzi, że lokoregionalna limfadenopatia w przebiegu raka piersi nie zawsze jest wtórna do tego nowotworu. Decyzja o ewentualnym rozpoczęciu chemioterapii przedoperacyjnej, będącej standardem postępowania w przypadku nieruchomych pachowych węzłów chłonnych, wymaga co najmniej cytologicznego potwierdzenia etiologii limfadenopatii, nawet jeśli rozpoznanie BAC guza piersi jednoznacznie wskazuje na raka. Dalszy przebieg kliniczny z zajęciem nadobojczykowych i szyjnych ipsilateralnych węzłów chłonnych wymaga co najmniej cytologicznego różnicowania między progresją raka piersi i chłoniaka.

Przyczyna jednoczesnego zajęcia lokoregionalnych węzłów naciekiem chłoniaka SLL w przebiegu wczesnego raka piersi u opisywanej chorej pozostaje nieznana. Nie są znane wspólne czynniki etiologiczne. Choć nie można całkowicie wykluczyć wpływu estrogenów na stan układu immunologicznego, to wydaje się mało prawdopodobne, aby SLL w stopniu IA wpływał na supresję układu immunologicznego na tyle, aby wiązać z tym możliwość zachorowania na raka piersi wskutek zmniejszonego nadzoru przeciwnowotworowego. Teore-

tycznie rak piersi może promować powstanie chłoniaka w węzłach wartowniczych na skutek stymulacji komórkami nowotworowymi, ale nie ma dowodów popierających tę tezę.

Żadnego z tych dwóch nowotworów nie można także wiązać z ekspozycją na przebyte leczenie (chemioterapia, radioterapia), ponieważ chorej nie poddawano terapii aż do chwili rozpoznania synchronicznego występowania raka piersi i SLL.

Podsumowanie

Podsumowując, opisany przypadek dowodzi, że w przebiegu raka piersi chłoniak może być zlokalizowany w regionalnych węzłach chłonnych, a obie choroby mogą wystąpić synchronicznie. Należy także pamiętać, że pojawienie się jakiegokolwiek nowego ogniska choroby nowotworowej wymaga różnicowania między progresją raka i chłoniaka. Tym większą trudnością staje się z czasem podejmowanie decyzji terapeutycznych w chorobie zaawansowanej, ale skuteczność terapii zależy od każdorazowej oceny dynamiki obu nowotworów.

Piśmiennictwo

1. Morton L.M., Curtis R.E., Linet M.S. i wsp. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4935–4944.
2. Royle J.A., Baade P.D., Joske D., Girschik J., Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br. J. Cancer* 2011; 105: 1076–1081.