

Sylwia Dębska-Szmich¹, Magdalena Krakowska¹, Urszula Czernek¹, Maja Habib-Lisik¹, Agnieszka Zięba¹, Robert Kubiak², Piotr Potemski¹

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Patologii, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Przypadek nawrotu raka piersi po 15 latach od pierwotnego zabiegu operacyjnego u pacjentki wyleczonej z chłoniaka Hodgkina i raka jelita grubego

Breast cancer recurrence after 15 years from primary treatment in patient cured of Hodgkin lymphoma and colorectal cancer — case report

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Sylwia Dębska-Szmich
Klinika Chemioterapii Nowotworów,
Katedra Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
e-mail: sylwia.debska@o2.pl

STRESZCZENIE

Zachorowania na liczne pierwotne nowotwory złośliwe stanowią dość rzadko spotykaną sytuację kliniczną. Nowotwory zdiagnozowane w tym samym czasie (wg niektórych autorów w ciągu jednego roku) nazywane są synchronicznymi, a w większych odstępach czasowych — metachronicznymi. W tej drugiej sytuacji wcześniejsze leczenie onkologiczne (radioterapia, chemioterapia) jest rozważane jako prawdopodobny karcinogen. Ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór wynosi 6,6–9%, a na trzeci i kolejne — mniej niż 0,5%.

W pracy opisano przypadek 64-letniej chorej, u której zdiagnozowano nawrót raka piersi pod postacią licznych przerzutów do kości. Chora w wieku 30 lat przeżyła radioterapię na obszar węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych lewych z powodu chłoniaka Hodgkina. W wieku 49 lat wykonano u niej amputację piersi lewej metodą Pateya z limfadenektomią pachową z powodu raka, a 10 lat później przeszła resekcję poprzeczniczy z powodu raka jelita grubego. Jakkolwiek przebyte leczenie przeciwnowotworowe teoretycznie mogło sprzyjać wystąpieniu wtórnych nowotworów, na podstawie dostępnych danych klinicznych i piśmiennictwa wydaje się jednak, że zachorowania na raka piersi i raka okrężnicy były sporadyczne.

Słowa kluczowe: liczne pierwotne nowotwory, nowotwory wtórne, chłoniak Hodgkina

ABSTRACT

Multiple primary malignancies are rarely diagnosed in one patient. If they occur closely in time (according to some authors if they are diagnosed during one year) they are termed as synchronous tumors. If there is a longer time between their occurrence, they are metachronic and earlier oncological treatment (chemotherapy, radiotherapy) is considered as a probable carcinogen. There is a 6,6% to 9% risk of being diagnosed with second primary malignancy and less than 0,5% — with third or further.

We present a case report of a 64-year old woman diagnosed with recurrence of breast cancer disseminated to her bones. At the age of 30 she was treated with radiotherapy of left supraclavicular and axillary lymph nodes due to Hodgkin lymphoma. When she was 49 she had mastectomy and axillary lymphadenectomy because of cancer of the left breast. Ten years later she had a resection of transverse colon because of cancer. Clinical data and data from literature indicate that most likely both breast cancer and colon cancer were sporadic, not related to the previous oncologic treatments.

Key words: multiple primary malignancies, secondary malignancy, Hodgkin lymphoma

Wstęp

Liczne pierwotne nowotwory złośliwe zdiagnozowane u jednego pacjenta występują rzadko, chociaż w ostatnich latach częstość tego zjawiska wzrasta. Może być to wynikiem postępu w diagnostyce i leczeniu, pojawiania się nowych karcinogenów środowiskowych (także przebytego leczenia onkologicznego) oraz wydłużenia życia. Zdaniem Grundmanna i wsp. ryzyko zachorowania na drugi pierwotny nowotwór wynosi według różnych rejestrów 6,6–9% i jest przynajmniej o 20% większe niż w populacji generalnej, a u dzieci nawet 3–6 razy większe [1]. Jakkolwiek zachorowanie na 2 nowotwory jest względnie częste, to diagnoza 3 nowotworów dotyczy 0,5% pacjentów, a 4 lub 5 — 0,1% [2]. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorej z nawrotem raka piersi po 15 latach od pierwotnego leczenia operacyjnego z dodatnim wywiadem w kierunku raka jelita grubego i chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*).

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 64 lat zgłosiła się w październiku 2012 r. do poradni onkologicznej z powodu występujących od kilku tygodni dolegliwości bólowych okolicy biodrowo-krzyżowej lewej.

Chora miała obszerny wywiad onkologiczny. W 1978 r. w wieku 30 lat przeżyła radioterapię z powodu chłoniaka Hodgkina o typie MC w zaawansowaniu IIA. Była napromieniana promieniami RTG na obszar węzłów nadobojczykowych lewych (dawka 45 Gy) i pachowych lewych (dawka 34 Gy). Niestety pozostałe dane kliniczne pochodzące z tamtego okresu nie są dostępne. Leczenie było powikłane porażeniem splotu barkowego lewego i późnym skórny odczynem popromiennym. W 1997 r. w wieku 49 lat u chorej wykonano amputację piersi lewej metodą Pateya i limfadenektomię pachową, otrzymała także 3 cykle chemioterapii uzupełniającej CMF z powodu raka piersi lewej. Guz położony był centralnie, głęboko pod brodawką piersiową, w badaniu histopatologicznym rozpoznano raka przewodowego naciekającego, Bloom II, pT1cN1aM0, ER–, PR+, HER2 0. W 2007 r. w wieku 59 lat przeszła częściową resekcję poprzecznicę z resekcją sieci większej z powodu gruczolakoraka śluzowego poprzecznicę, G1, pT3N0M0. Chora leczyla się także z powodu nadciśnienia tętniczego i depresji. Przyjmowała na stałe bisoprolol, winpocetynę i sertralinę. Wywiad rodzinny w kierunku nowotworów złośliwych był negatywny. Chora negowała palenie. Menopauza wystąpiła w 49. roku życia. Pacjentka była 1 raz w ciąży, 1 raz rodziła.

Chora była w dość dobrym stanie sprawności ogólnej (PS 2) ograniczonym przez dolegliwości bólowe. W badaniu przedmiotowym stwierdzono skórne

zmiany troficzne w okolicy szyjnej i podobojczykowej lewej o charakterze późnego odczynu popromiennego, w okolicy podobojczykowej znajdowały się zmiany martwicze pokryte strupem. Szmer pęcherzykowy był ściszony u podstawy lewego płuca, a odgłos opukowy po tej stronie klatki piersiowej był przytłumiony do wysokości kąta łopatki. U chorej obecne były także plegia kończyny górnej lewej i brak czynnego zgięcia w stawie łokciowym, czucie i funkcja ręki były jednak zachowane. Odnotowano także tkliwość przy ucisku okolicy kości miednicy po stronie lewej.

Scyntygrafia kośćca ujawniła liczne patologiczne ogniska gromadzenia o typie przerzutów widoczne w różnych obszarach kośćca. Największa 8-centymetrowa policykliczna zmiana zajmowała kość biodrową oraz przyległą kość krzyżową w rzucie lewego stawu krzyżowo-biodrowego.

W tomografii komputerowej klatki piersiowej, brzucha i miednicy potwierdzono obecność płynu w lewej jamie opłucnowej tworzącego warstwę o grubości 23 mm oraz uwidoczniono wysoko ustawioną lewą kopułę przepony. Ponadto uwidoczniono nierówne zgrubienie tkankowe w lewej okolicy podobojczykowej z bezpostaciowymi zwapnieniami, zniekształcenie lewego obojczyka z obszarami rozrzedzeń kostnych i podobne zmiany w obrębie lewej kości ramiennej i lewej łopatki. W żebrach 5. i 7. prawych były obecne cechy przebytych złamań patologicznych, prawdopodobnie na tle zmian przerzutowych. W narządach mięsnych jamy brzusznej i miednicy nie znaleziono zmian podejrzanych, nie uwidoczniono limfadenopatii. W tomografii oraz rezonansie magnetycznym potwierdzono obecność opisanego wyżej guza trzonu i talerza lewej kości biodrowej oraz innych przerzutowych zmian w kośćcu. W kolonoskopii uwidoczniono w okolicy zagięcia śledzionowego bliznę pooperacyjną, nieco nierówną, z dwoma nadżerkami wielkości 1–2 mm, skąd pobrano wycinki — w badaniu histopatologicznym nie wykazano obecności rozrostu złośliwego.

Stężenie markerów nowotworowych w surowicy krwi obwodowej wynosiło odpowiednio: beta-2-mikroglobulina — w normie, AFP — 3,38 u/ml, Ca 125 — 87,7 u/ml, Ca 15-3 — 464,8 u/ml, CEA — 5,56 ng/ml.

W listopadzie 2012 r. chorą skierowano na oddział medycyny paliatywnej w Regionalnym Ośrodku Onkologicznym w Łodzi, gdzie przeżyła paliatywną radioterapię fotonami 15 MV na obszar lewej połowy miednicy. Otrzymała 30 Gy w 10 frakcjach wraz z leczeniem objawowym. Uzyskano zmniejszenie dolegliwości bólowych i poprawę sprawności chorej.

Ze względu na bogatą przeszłość onkologiczną w diagnostyce wznnowy wykonano w grudniu 2012 r. biopsję chirurgiczną guza lewego talerza biodrowego.

Po uzyskaniu wyniku badania histopatologicznego pobranego materiału (rak gruczolowy, mammoglobi-

na+, ER-, PR+) w lutym 2013 r. chorą przyjęto do Kliniki Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu włączenia paliatywnej chemioterapii. Ze względu na obraz kliniczny choroby najbardziej prawdopodobny był nawrót raka piersi. U chorej zaplanowano chemioterapię według programu AC (doksorubicyna 60 mg/m², cyklofosfamid 600 mg/m²) do wyczerpania dawki doksorubicyny, progresji choroby lub objawów nietolerancji leczenia. W lutym chora otrzymała I cykl chemioterapii.

W marcu 2013 r. chorą hospitalizowano w rejonowym oddziale chirurgicznym z powodu niedrożności przewodu pokarmowego. Podczas zabiegu operacyjnego uwolniono zrosty między pętlami jelitowymi, nie stwierdzono cech nowotworu w jamie brzusznej. Obecnie chora kontynuuje chemioterapię z dobrą tolerancją i uzyskaniem istotnej poprawy stanu klinicznego.

Dyskusja

Chorzy z rozpoznaniem HL charakteryzują się bardzo dobrym rokowaniem — 10-letnie przeżycia przekraczają 80% [3]. Leczenie chemiczne i radioterapia, które wpłynęły na tak dużą poprawę rokowania, są jednocześnie czynnikami karcinogennymi, a wtórne nowotwory są w wieloletniej obserwacji główną przyczyną zgonów chorych wyleczonych z HL. Wśród kobiet wyleczonych z HL najczęściej diagnozowanym wtórnym nowotworem jest rak piersi. U pacjentek leczonych z powodu HL przed 30. rokiem życia ryzyko zachorowania jest 6-krotnie większe niż w populacji generalnej (20–40/10 tys./rok). Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest przebyta radioterapia na obszar pachy i śródpiersia, chociaż na ryzyko wpływa także wiek, czas, jaki upłynął od leczenia (im dłuższy, tym większe ryzyko), dawka promieniowania, wielkość napromienianego obszaru i zastosowanie chemioterapii [4]. Według różnych doniesień [3, 5] mediana wieku zdiagnozowania HL wynosi 23,7 roku, wieku zachorowania na wtórny rak piersi — 35–42 lat, czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia HL do wystąpienia raka piersi — 18 lat.

W porównaniu z chorymi z populacji generalnej pacjentki wyleczone z HL diagnozowane są w powodu raka piersi we wcześniejszym stadium zaawansowania, częściej są to nowotwory obustronne (synchroniczne lub metachroniczne), chore te charakteryzują się także większym ryzykiem zgonu z różnych przyczyn [3].

Według Foss Abrahamsen i wsp. [6] wiek, w jakim pacjenta leczono z powodu HL, jest odwrotnie proporcjonalny do ryzyka wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego w wieloletniej obserwacji. Standardowy współczynnik zachorowania na wtórny nowotwór złośliwy dla tej grupy chorych jest istotnie większy niż w populacji generalnej, a po wyróżnieniu poszczególnych

jednostek chorobowych odnotowano większą zachorowalność na ostre białaczki nielimfoblastyczne, chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*), raka płuca, raka piersi, żołądka i czerniaka. Większość guzów litych rozwijała się w polu naświetlania. Według Maucha i wsp. [7] i Behringera i wsp. [8] przebyte leczenie HL zwiększa także ryzyko zachorowania na nowotwory jelita grubego i tkanek miękkich, a wtórne nowotwory płuca, przewodu pokarmowego, mięsaki i białaczki charakteryzują się szczególnie złym rokowaniem.

W przedstawionym w niniejszej pracy przypadku chorą poddano radioterapii z powodu HL w wieku 30 lat, na raka piersi zachorowała 19 lat później. Zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi pacjentka nie była napromieniana na obszar śródpiersia, a guz piersi zlokalizowany był centralnie, głęboko po brodawką piersi. Wprawdzie brakuje danych co do dokładnego obszaru napromieniania, a przebyta radioterapia na obszar pachy mogła predysponować do wystąpienia wtórnego nowotworu, jednak w tym wypadku zachorowanie na raka piersi wydaje się być sporadyczne.

Według Rubino i wsp. [9] u chorych leczonych z powodu raka piersi za pomocą radioterapii i chemioterapii ryzyko rozwoju wtórnego nowotworu wynika przede wszystkim z zastosowania dużych dawek radioterapii (≥ 25 Gy), chemioterapia prawdopodobnie nie zwiększa ryzyka wtórnego nowotworu.

Omawiana pacjentka nie była leczona cytostatykami z powodu HL, otrzymała natomiast 3 cykle według programu CMF z powodu raka piersi. Wydaje się zatem, że zachorowanie na raka okrężnicy również nie ma związku z przebyłym leczeniem onkologicznym.

Sytuacje wystąpienia raka piersi i raka jelita grubego u jednej pacjentki nie są rzadkie i prawdopodobnie ich częstość wzrośnie ze względu na starzenie się społeczeństwa i wprowadzanie nowych metod diagnostyki i leczenia. Rak piersi i jelita to dwa najczęstsze nowotwory diagnozowane u kobiet. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem i drugą przyczyną zgonów, a rak jelita — trzecią i z tego względu możliwość wystąpienia obu nowotworów u jednej pacjentki nie jest mała. Według *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) mediana wieku zachorowania na raka piersi to 61 lat, u kobiet występuje 12-procentowe ryzyko rozwoju raka piersi w ciągu życia. Pięcioletnie przeżycie zależy od zaawansowania, wynosi odpowiednio: 0 — 93%, I — 88%, II — 74–81%, III — 41–67%, IV — 15% [10]. Mediana wieku zachorowania na raka jelita grubego wynosi 70 lat, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet występuje 5-procentowe ryzyko zachorowania na ten nowotwór w ciągu życia. Według SEER 5-letnie przeżycia kształtują się następująco: I — 74%, II — 37–67%, III — 28–73%, IV — 6% [10].

Fisher i wsp. [10] opisali 4835 chorych, u których wystąpiły oba nowotwory, u 2844 (58,8%) najpierw roz-

poznano raka piersi, u 1807 (37,4%) — najpierw raka jelita, a u 184 (3,8%) nowotwory wystąpiły synchronicznie. U takich chorych po 5 latach obserwacji od wystąpienia drugiego nowotworu ryzyko zgonu jest 3 razy większe w przypadku raka jelita grubego niż raka piersi. Ryzyko zgonu z powodu raka jelita rośnie wraz z wydłużeniem czasu obserwacji, podczas gdy ryzyko zgonu z powodu raka piersi — maleje. U przedstawionej w pracy chorej doszło do nieoperacyjnego nawrotu raka piersi.

Wnioski

W niniejszej pracy opisano przypadek chorej, u której rozpoznano trzy nowotwory złośliwe: chłoniaka Hodgkina, raka piersi i raka jelita grubego. Dane kliniczne oraz pochodzące z piśmiennictwa nie pozwalają na stwierdzenie, że rak piersi był wyidukowany przez przebytą z powodu HL radioterapię, chociaż jest to możliwe, a na wystąpienie raka jelita grubego mogła wpłynąć chemioterapia stosowana z powodu raka piersi, aczkolwiek bardziej prawdopodobne wydaje się zachowanie sporadyczne.

Piśmiennictwo

1. Grundmann R.T., Meyer F. Second primary malignancy among cancer survivors — epidemiology, prognosis and clinical relevance. *Zentralbl. Chir.* 2012; 137: 565–574.
2. Huang X.Y., Huang Z.L., Huang J., Wang Z.G., Zheng Q. A case of multiple primary malignancies and investigation of family history. *Oncol. Lett.* 2012; 4: 931–934.
3. Elkin E.B., Klem M.L., Gonzales A.M. i wsp. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2466–2473.
4. Travis L.B., Hill D., Dores G.M. i wsp. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2005; 97: 1428–1437.
5. Ibrahim E.M., Abouelkhair K.M., Kazkaz G.A., Elmasri O.A., Al-Foheidi M. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012; 12: 197.
6. Foss Abrahamsen A., Andersen A., Nome O. i wsp. Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. *Ann. Oncol.* 2002; 13: 1786–1791.
7. Mauch P.M., Kalish L.A., Marcus K.C. i wsp. Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. *Blood* 1996; 87: 3625–3632.
8. Behringer K., Josting A., Schiller P. i wsp. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1079–1085.
9. Rubino C., de Vathaire F., Shamsaldin A., Labbe M., Lê M.G. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br. J. Cancer.* 2003; 89: 840–846.
10. Fisher C.S., Wachtel M.S., Margenthaler J.A. Outcomes for patients who develop both breast and colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 242–248.