

Rafał Czyżykowski¹, Joanna Połowiczak-Przybyłek¹, Grażyna Pasz-Walczak², Piotr Potemski¹

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

²Zakład Patomorfologii Synevo w Łodzi

Nietypowy przebieg raka piersi

An atypical course of breast cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Rafał Czyżykowski
Klinika Chemioterapii Nowotworów
Katedra Onkologii, UM w Łodzi
e-mail: rafal.czyzykowski@wp.pl

STRESZCZENIE

U 46-letniej kobiety pojawił się guz w pasze lewej. Wycięto guz piersi lewej i wykonano limfadenektomię pachową lewostronną. Guz piersi miał charakter łagodny, a w węźle chłonny obecnym był przerzut gruczolakoraka, którego obraz nie pozwalał na określenie lokalizacji ogniska pierwotnego. Wykonano pozytonową emisyjną tomografię wraz z komputerową tomografią (PET-KT) i rozpoznano aktywną metabolicznie zmianę rozrostową w okolicy ogona Spence'a po lewej stronie. Ponownie stwierdzono guz piersi i wykonano tumorektomię oraz wycięto nawrotowy guz pachy lewej. Guz piersi był zmianą łagodną, a w węźle chłonny pachy rozpoznano przerzuty gruczolakoraka, których obraz wskazywał na pochodzenie guza pierwotnego m.in. z płuca. W badaniach obrazowych uwidoczono ognisko w płucu lewym oraz powiększone węzły chłonne śródpiersia. Rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych. Podano 4 cykle chemioterapii cisplatyną i gemcytabiną, osiągając stabilizację w tomografii komputerowej. Po 4 miesiącach wykonano PET-KT, w której zobrazowano cechy aktywnego procesu nowotworowego w węźle chłonny pachowym lewym. Chorą poddano radioterapii na obszar pachy. Po 4 miesiącach pacjentka zaobserwowała guz piersi lewej — wykonano amputację prostą piersi. Podczas konsultacji dostępnych preparatów pooperacyjnych histopatolog wskazał na pierś jako punkt wyjścia przerzutu do węzłów chłonnych pachy. Ustalono ostateczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, prawdopodobnie pojedynczym, nieaktywnym metabolicznie, przerzutem do płuca oraz powiększonymi węzłami chłonnymi śródpiersia o niepewnym charakterze. U chorej rozpoczęto chemioterapię doxorubicyną i cyklofosfamidem. Leczenie zakończono po podaniu 4 kursów ze względu na nietolerancję, uzyskując stabilizację choroby. W kontrolnym badaniu KT po 8 miesiącach uwidoczono guz wnęki płuca i powiększone węzły chłonne śródpiersia. Po weryfikacji histopatologicznej rozpoczęto chemioterapię drugiego rzutu raka piersi.

Słowa kluczowe: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, histopatologia

ABSTRACT

A 46-year old woman presented with a tumor in the left axilla. She had a resection of a breast tumor and an axillary lymph node dissection. The tumor of the breast was benign and in lymph node there was a metastasis of adenocarcinoma. In PET-CT there was a metabolically-active lesion nearby Spence's tail area of the left breast. The woman had another resection of breast tumor and recurrent tumor in axilla. Breast tumor was benign but in lymph nodes metastases of adenocarcinoma probably from lung were found. In CT there were a single metastatic focus in a left lung and enlarged mediastinal lymph nodes. The diagnosis of non-small cell lung cancer stage IV was established. The patient received 4 cycles of cisplatin and gemcitabine with disease stabilization. Four months later she had PET-CT which showed a metabolically-active lesion in an axillary lymph node. The patient had radiotherapy on the area of armpit. Four months later she noticed a tumor of a left breast and underwent mastectomy. Microscopic sections were compared and a histopathologist indicated breast as a primary origin of lymph nodes metastases. The clinical diagnosis was changed to breast cancer metastatic to axillary lymph nodes and probably with single lung metastasis (metabolically-inactive) and suspected mediastinal lymph nodes. She received 4 cycles of doxorubicin with cyclophosphamide discontinued because of intolerance. Eight months later she had a CT scan which revealed a tumor of the hilus and enlarged mediastinal lymph nodes. Pathological examination confirmed metastasis from breast cancer and second-line chemotherapy was started.

Key words: breast cancer, non-small cell lung cancer, histopathology

Wstęp

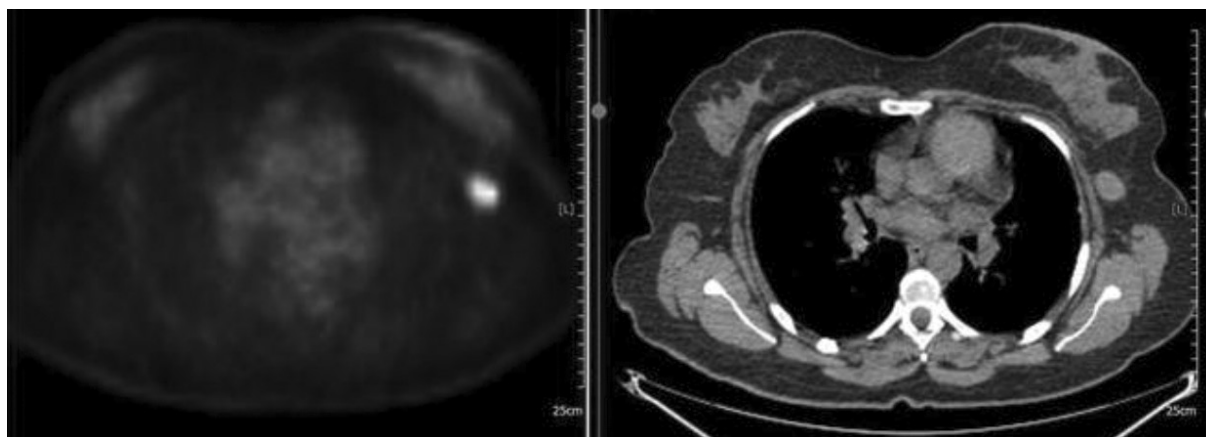
Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet (około 16,5 tysiąca zachorowań u Polek w 2011 r.). Głównym objawem początkowym choroby jest guz piersi stwierdzony palpacyjnie lub obecność zmiany podejrzanej lub radiologicznie złośliwej [BI-RADS (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) 4 lub 5] w skriningowym badaniu mammograficznym (MMG). Pierwszym miejscem splotu chłonki z piersi i zarazem najczęstszą lokalizacją przerzutów są pachowe węzły chłonne. U części chorych jest to pierwsza kliniczna manifestacja choroby.

Opis przypadku

U 46-letniej kobiety palącej tytoń (5 paczolat), leczącej się przewlekle z powodu cukrzycy typu 2 oraz zaburzeń depresyjnych, z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku choroby nowotworowej (matka — rak wątrobowokomórkowy, ojciec — rak żołądka, siostra — rak trzustki, siostra — rak płuca) w kwietniu 2010 roku pojawił się guz z lewej okolicy pachowej. W badaniu MMG stwierdzono zabrodawkowo i w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi lewej obecność zwapnień i zatarcie struktury gruczołu (nie podano klasyfikacji BIRADS). W czerwcu 2010 roku wykonano wycięcie stwierdzonego w badaniu fizykalnym guza piersi lewej z lewostronną limfadenektomią pachową. W badaniu histopatologicznym guz piersi okazał się gruczolakowłóknakiem, natomiast w jednym z pięciu usuniętych węzłów obecny był przerzut raka gruczolowego, ale określenie lokalizacji ogniska pierwotnego nie było możliwe. Nie stwierdzono ekspresji receptorów estrogenowego, progesteronowego i nadmiernej ekspresji receptora HER2. W lipcu 2010 roku wykonano pozytonową

emisyjną tomografię wraz z komputerową tomografią (PET-KT), w której zobrazowano aktywną metabolicznie zmianę rozrostową o wielkości 22 × 15 mm i wartości maksymalnej SUV 18-FDG (standaryzowany wskaźnik wychwytu 18-fluorodeoksyglukozy) równej 3,9, umiejscowioną w okolicy ogona Spence'a piersi lewej (ryc. 1). W sierpniu 2010 roku wykonano wycięcie ponownie stwierdzonego w badaniu palpacyjnym guza piersi lewej i nawrotowego (widocznego w badaniu PET-KT) guza pachy lewej. W badaniu histopatologicznym guza piersi wykazano obecność zmiany łagodnej, natomiast w węzle chłonnym obecne były przerzuty gruczolakoraka. Obraz morfologiczny zmian w węzłach chłonnych wskazywał na pochodzenie guza pierwotnego w płucu, śliniance lub przewodzie pokarmowym (nie w piersi).

We wrześniu 2010 roku chorą przyjęto do Kliniki Chemioterapii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu o nieznanym punkcie wyjścia. W badaniu przedmiotowym ponownie stwierdzono guz w piersi lewej o średnicy 20 mm. Wykonano badanie cytologiczne guza, które było niemiarodajne diagnostycznie (krwiste preparaty). Materiał histopatologiczny z obydwu limfadenektomii pachowych poddano ocenie immunohistochemicznej. Patomorfolog rozpoznał przerzuty raka gruczolowego z ogniskowym różnicowaniem płaskonabłonkowym, którego obraz najbardziej odpowiadał rakom płuca lub endometrium (profil immunohistochemiczny: CK7+, CK20-, CK19+, TTF1-, ER-). Diagnostykę poszerzono o badanie KT klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy małej. Uwidoczniono ognisko, opisane jako przerzutowe, w płucu lewym o wielkości 10 mm oraz pojedyncze węzły chłonne śródpiersiowe o średnicy do 15 mm. Na podstawie opinii patomorfologa oraz wyniku badań obrazowych wstępnie rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych i podejrzeniem przerzutów



Rycina 1. Zmiana rozrostowa w okolicy ogona Spence'a piersi lewej w pozytonowej emisyjnej tomografii (PET) i komputerowej tomografii (KT)

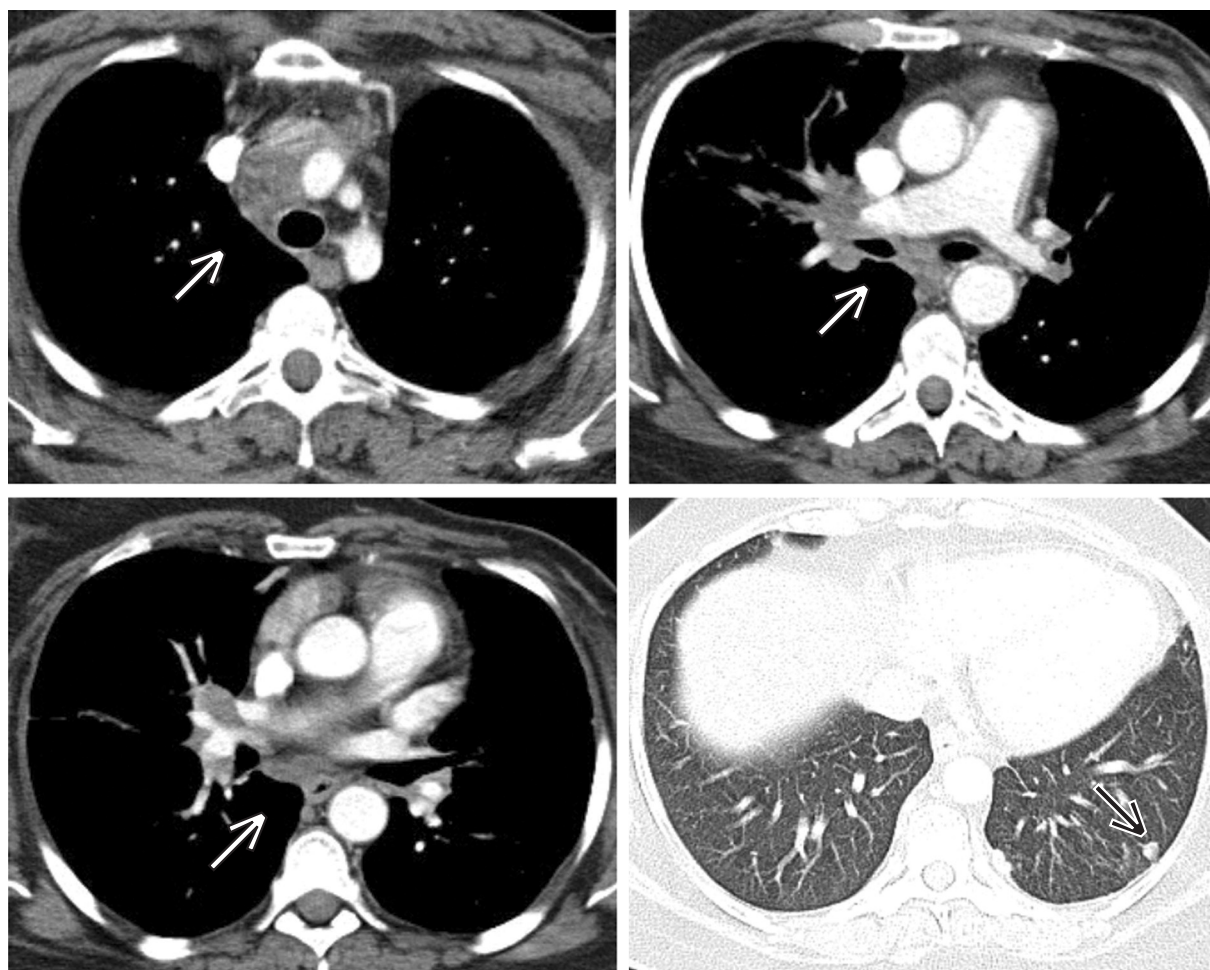
w węzłach chłonnych śródpiersia. W okresie od listopada 2010 roku do marca 2011 roku chora otrzymała 4 cykle chemioterapii według schematu PG (cisplatyna z gemcytabiną) ze stabilizacją ogniska w płucu i regresją zmian węzłowych w kontrolnym badaniu KT. Przed podjęciem decyzji dotyczącej zastosowania radioterapii stereotaktycznej na obecne pojedyncze ognisko w płucu oraz ewentualnie na węzły chłonne śródpiersia wykonano badanie PET-KT (lipiec 2011 r.), w którym uwidoczono cechy aktywnego procesu nowotworowego (maksymalna wartość SUV FDG — 9,9) w węzle chłonnym pachowym lewym o wymiarach 20 × 11 mm, a także nieaktywny metabolicznie (SUV — 1,2) guzek o średnicy 8,5 mm w segmencie 9. płuca lewego. Ze względu na niestosowanie się chorej do zaleceń leczenie rozpoczęto z kilkumiesięcznym opóźnieniem po ponownej ocenie zaawansowania nowotworu. Na przełomie marca i kwietnia 2012 roku chorą poddano konformalnej radioterapii na obszar nadobojczykowo-pachowy lewy do dawki 50 Gy. Po 3 miesiącach od zakończenia napromieniania chora zaobserwowała podczas samobadania guz w piersi lewej o wielkości 25 × 30 mm. Po stwierdzeniu w badaniu cytologicznym obecności komórek nowotworowych chorą skierowano na leczenie operacyjne. W lipcu 2012 roku wykonano amputację prostą piersi lewej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano raka gruczołowego naciekającego piersi lewej o złośliwości histologicznej w stopniu G3 i zaawansowaniu w stopniu pT2; nie stwierdzono ekspresji receptorów estrogenowego, progesteronowego i nadmiernej ekspresji HER2 (0). We wrześniu 2012 roku ponownie przyjęto chorą do Kliniki Chemioterapii w celu ustalenia dalszego postępowania. Zlecono konsultację dostępnych preparatów pooperacyjnych i po porównaniu obrazu przerzutu z obrazem nowotworu piersi oraz z uwagi na ogniskowo występującą w nim ekspresję mammoglobiny, uwzględniając całość danych klinicznych, patomorfolog stwierdził, że piers była punktem wyjścia przerzutu. Zmieniono rozpoznanie na raka piersi z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych i — prawdopodobnie pojedynczym — nieaktywnym metabolicznie przerzutem w płucu oraz powiększonymi węzłami chłonnymi śródpiersia o niepewnym charakterze. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii według schematu AC. Leczenie zakończono w grudniu 2012 roku po podaniu 4 cykli ze względu na znaczną toksyczność, a chorą poddano obserwacji w poradni przyklinicznej. W sierpniu 2013 roku u chorej pojawiły się nasilający się stopniowo kaszel oraz duszność wysiłkowa. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy obturacji nad polami płucnymi. W badaniu KT uwidoczono zmianę naciekową we wnęce prawego płuca o wielkości 20 × 38 mm, powiększony do 27 mm węzeł chłonny w śródpiersiu górnym, zmianę węzłową w okolicy podostrogowej o wielkości 24 × 11 mm; za-

obserwowano także zmianę ogniskową w segmencie 10. płuca lewego bez dynamiki w porównaniu z poprzednimi obrazami KT (ryc. 2).

Chorą skierowano do Poradni Chirurgii Klatki Piersiowej Szpitala im. M. Kopernika w Łodzi w celu weryfikacji zmian w śródpiersiu. W przeprowadzonej bronchoskopii nie ujawniono patologii, a ze względu na złą tolerancję badania nie wykonano biopsji przezoskrzelowej powiększonych węzłów chłonnych. Materiał do badania patomorfologicznego uzyskano podczas mediastinoskopii szyjnej z pobraniem wycinków z nacieku śródpiersia. Po przeprowadzeniu barwień immunohistochemicznych (CK7+, CK20–, CK 19+, TTF1–, ER–, PR–) rozpoznano naciek raka gruczołowego, którego obraz nie wykluczał przerzutu raka piersi (pierwotnie potrójnie negatywny), jednak profil immunohistochemiczny nie pozwalał na jednoznaczne zróżnicowanie pomiędzy rakiem piersi (ER–, mammoglobina–) i rakiem płuca (TTF1–). Z uwagi na identyczny profil immunohistochemiczny z preparatem uzyskanym wcześniej z węzłów chłonnych pachy utrzymano rozpoznanie uogólnionego raka piersi i rozpoczęto chemioterapię drugiej linii docetakselem. Po 4 cyklach leczenia w badaniu KT stwierdzono stabilizację choroby z niewielkim zmniejszeniem się wymiarów ognisk nowotworu oraz dolegliwości. Leczenie jest kontynuowane.

Dyskusja

Najczęstszą lokalizacją pierwotną nowotworu, który powoduje przerzuty w węzłach chłonnych pachy u kobiet, jest piers. Węzły mogą być także lokalizacją pierwotną lub wtórną chłoniaków, miejscem regionalnych przerzutów nowotworów skóry lub przerzutów odległych innych nowotworów (w tym — raka płuca). Podstawą diagnostyki różnicowej jest badanie patomorfologiczne. U przedstawionej chorej wynik badania wskazywał na przerzut raka płuca lub trzonu macicy, a ponadto usunięte guzy piersi miały charakter łagodny. Dostępne badania obrazowe nie sugerowały obecności raka w piersi. Ze względu na wynik badania patomorfologicznego, który nie wskazywał na piers jako punkt wyjścia, oraz małą dostępność do badania nie wykonano MMG rezonansu magnetycznym (MR), która jest zalecana w przypadku raka piersi z ukrytym ogniskiem pierwotnym (*carcinoma occultum*). W badaniu KT jedyną zmianą podejrzaną były guzek płuca oraz powiększone węzły chłonne śródpiersia, więc chorą poddano standardowemu leczeniu w przypadku uogólnionego niedrobnokomórkowego raka płuca. W badaniu PET-KT guzek płuca oraz węzły śródpiersiowe nie były aktywne metabolicznie przy wzmożonym metabolizmie 18-FDG w przerzutowym węzle chłonnym. Po rozpoznaniu raka piersi w 2012 roku i porównaniu



Rycina 2. Obraz wznowy choroby sugerujący raka płuca w tomografii komputerowej

preparatów z raka piersi z preparatami z przerzutów do węzłów pachowych zmieniono rozpoznanie i chorobę poddano chemioterapii paliatywnej, którą zakończono z powodu złej tolerancji. Po kilku miesiącach stwierdzono obecność zmian nowotworowych w śródpiersiu o radiologicznym obrazie wskazującym na pierwotnego raka płuca, co było przyczyną pobrania materiału z węzłów śródpiersia w celu dokonania weryfikacji patomorfologicznej. Jednak wynik badania wskazywał na progresję raka piersi i chorobę poddano leczeniu systemowemu drugiej linii.

Rak piersi z ukrytym ogniskiem pierwotnym jest stanem, w którym — mimo potwierdzenia patomorfologicznego obecności komórek raka piersi w ognisku przerzutowym — nie stwierdza się guza piersi w badaniu fizykalnym, MMG i ultrasonograficznym (USG). Rozpoznanie dotyczy około 1% raków piersi [1, 2]. Określenie obecności zmiany pierwotnej ma znaczenie prognostyczne i istotne konsekwencje terapeutyczne. W przypadku braku określenia lokalizacji zmiany pierwotnej w MMG i USG, w sytuacji przerzutów ograniczonych do regionalnych węzłów chłonnych,

europejskie rekomendacje ekspertów zalecają wykonanie MMG-MR [3]. Negatywny wynik wspomnianego badania pozwala w niektórych przypadkach uniknąć leczenia operacyjnego, a postępowanie powinno być wówczas ustalone w zespołach wielodyscyplinarnych. Badanie PET-KT ma ograniczoną wartość w przypadku raka piersi i nie jest przydatne w ocenie zaawansowania choroby (lokalizacji i wielkości ogniska pierwotnego i w wykrywaniu obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych). Niemniej badanie PET-KT może być użyteczne w ocenie odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię wstępną [4].

W przypadku niewykrycia lub braku możliwości wykrycia ogniska pierwotnego standardem postępowania jest ocena immunohistochemiczna komórek nowotworowych w ognisku przerzutu. Obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych sugeruje raczej rozpoznanie rozsiewu raka piersi, może jednak występować także i w innych nowotworach. Pierwotny gruczolakorak płuca najczęściej ma fenotyp immunohistochemiczny CK7+/CK20- i TTF-1+ [5, 6]. Przerzuty gruczolakoraka raka piersi w płucu najczęściej mają fenotyp

CK7+/CK20- i TTF-1-, podczas gdy płucne przerzuty gruczolakoraka jelita grubego najczęściej są CK20+/CK7- i TTF-1- [5, 6]. Mammoglobina ulega ekspresji w około połowie przypadków raka gruczołowego przewodowego (NST) piersi i w ponad 80% przypadków raka zrazikowego przy braku ekspresji w komórkach innych nowotworów [6]. Obecność CK19 stwierdza się w większości przypadków raka gruczołowego płuca i piersi [7].

Podsumowując, w przypadku trudności diagnostycznych związanych z izolowanymi przerzutami w węzłach chłonnych pachy wskazane jest wykonanie badań obrazowych piersi oraz wykonanie dodatkowych odczynów immunohistochemicznych, co w zestawieniu z obrazem klinicznym zwykle pozwala na ustalenie rozpoznania.

Piśmiennictwo

1. Henry-Tillman R.S., Harms S.E., Westbrook K.C. i wsp. Role of breast magnetic resonance imaging in determining breast as a source of unknown metastatic lymphadenopathy. *Am. J. Surg.* 1999; 178: 496–500.
2. Olson J.A., Morris E.A., Van Zee K.J. i wsp. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 411–415.
3. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B. i wsp. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 1296–1316.
4. Krzakowski M., Rutkowski P., Jassem J. i wsp. Zalecenia w zakresie zastosowania badań pozytonowej emisyjnej tomografii w onkologii. *Nowotwory J. Oncol.* 2011; 61: 57–69.
5. Park S.Y., Kim B.H., Kim J.H. i wsp. Panels of immunohistochemical markers help determine primary sites of metastatic adenocarcinoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131: 1561–1567.
6. Yang M., Nonaka D. A study of immunohistochemical differential expression in pulmonary and mammary carcinomas. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 654–661.
7. Chu P.G., Weiss L.M. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40: 403–439.