

Wiesław Bal, Elżbieta Nowara

Klinika Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Przerzuty raka jajnika do piersi — opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Metastases to the breast from the ovarian cancer: a case report and review of the literature

Adres do korespondencji:

lek. Wiesław Bal
 Klinika Onkologii Klinicznej,
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie,
 Oddział w Gliwicach
 ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15,
 44-101 Gliwice
 tel.: (032) 278 87 17, faks: (032) 278 87 16
 e-mail: wbal@op.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej
 Tom 4, nr 1, 25–28
 Copyright © 2008 Via Medica
 ISSN 1734–3542
 www.opk.viamedica.pl

STRESZCZENIE

Przerzuty raka jajnika do piersi i węzłów chłonnych dołu pachowego występują rzadko. Obecność takich zmian wskazuje na stadium przerzutowe raka jajnika. Rokowanie u tych chorych jest złe. W pracy przedstawiono przypadek 59-letniej kobiety, u której w przebiegu raka jajnika wystąpiły przerzuty do piersi i węzłów chłonnych dołu pachowego. Dokonano również krótkiego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia.

Słowa kluczowe: rak jajnika, przerzuty do piersi, chemioterapia

ABSTRACT

Metastases of ovarian carcinoma to the breast and axillary lymph nodes occur rarely. Secondary breast involvement from an epithelial ovarian cancer means dissemination of the disease and predicts very poor prognosis. We report 59-years-old patient, who had epithelial ovarian cancer and who developed metastases to the breast and axillary lymph nodes. The second part of the article is a short review of the literature.

Key words: ovarian cancer, metastases to the breast, chemotherapy

Onkol. Prakt. Klin. 2008; 4: 25–28

Wstęp

Rak jajnika jest najczęstszą przyczyną zgonu spośród wszystkich nowotworów narządu rodnej kobiety. W 2005 roku zanotowano w Polsce 3355 zachorowań i 2357 zgonów z powodu raka jajnika [1]. W Klinice Onkologii Klinicznej Centrum Onkologii — Instytucie, Oddział w Gliwicach, rocznie leczy się około 200 kobiet z tego powodu.

Nowotwór ten, ze względu na niecharakterystyczne objawy, rozpoznaje się najczęściej w zaawansowanym stadium, przy czym u 85% chorych choroba jest ograniczona do jamy otrzewnej [2]. Przerzuty odległe, zlokalizowane poza jamą otrzewną, nie są częste i zazwyczaj występują w wątrobie, płucach i opłucnej [3, 4]. Przerzuty do piersi z ogniska pierwotnego zlokalizowanego poza piersią są rzadkie, a przerzuty z raka jajnika wy-

stępują wyjątkowo [5]. Dotychczas w piśmiennictwie opisano pojedyncze takie przypadki. Najczęściej dotyczą względnie młodych kobiet, u których choroba rozwija się szybko i przerzuty pojawiają się również w innych narządach. Przebieg kliniczny może imitować pierwotnego raka piersi. Leczenie istotnie różni się w przypadku rozpoznania raka jajnika i raka piersi.

Przedstawiony przypadek ilustruje niezwykle przebieg raka jajnika u chorej, u której pierwotnie rozpoznano raka piersi.

Opis przypadku

We wrześniu 2006 roku do Instytutu Onkologii w Gliwicach zgłosiła się 59-letnia chora z powodu utrzymującego się od 2 miesięcy guzka w prawej piersi. W bada-

niu przedmiotowym stwierdzono guz w prawej piersi o średnicy 1 cm i powiększony węzeł chłonny w prawym dole pachowym o średnicy 3 cm. Wcześniej kobieta nie chorowała, nie przyjmowała leków hormonalnych. Pierwszą miesiączkę miała w 15 roku życia, ostatnią w wieku 54 lat, 3-krotnie rodziła. W wywiadzie rodzinnym odnotowano, że ojciec pacjentki chorował na raka pęcherza moczowego. Wykonana biopsja cienkoigłowa guza piersi oraz węzła chłonnego pachowego potwierdziła obecność komórek raka w obu umiejscowieniach. W badaniu immunohistochemicznym nie wykazano ekspresji receptorów hormonalnych w komórkach nowotworowych. Na podstawie materiału uzyskanego za pomocą biopsji chirurgicznej guzka piersi lewej ustalono rozpoznanie podtypu rdzeniastego raka piersi. Obraz mammograficzny był prawidłowy.

W badaniu USG jamy brzusznej i miednicy stwierdzono obecność 9-centymetrowego guza lewych przydatków i dlatego w grudniu 2006 roku chorą poddano zabiegowi chirurgicznemu, w trakcie którego usunięto narząd rodny i sieć. W badaniu mikroskopowym wykazano gruczolowego raka jajnika o podtypie endometrioidalnym, w stopniu złośliwości G3, zlokalizowanego w obu jajnikach i w prawym jajowodzie. Komórki raka znaleziono również w płynie z jamy otrzewnej. Ponowna ocena histopatologiczna materiału pochodzącego z guza piersi prawej i guza przydatków pozwoliła potwierdzić obecność przerzutu raka jajnika do prawego gruczołu piersiowego. Wyniki badań immunohistochemicznych: barwienia na obecność cytokeratyn 7 i 20, białek *epithelial antigen* oraz GCDFP-15 (*gross cystic disease fluid protein*) były ujemne, natomiast stwierdzono obecność WT-1 Protein (*Wilm's Tumor 1 Protein*) oraz receptora estrogenowego.

W lutym 2007 roku chorą przyjęto do Kliniki Onkologii Klinicznej Instytutu Onkologii w Gliwicach. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wówczas konglomerat węzłów chłonnych w prawym dole pachowym o średnicy 4 cm. W badaniu USG w prawym dole nadobojczykowym wykazano obecność licznych węzłów chłonnych o średnicy do 1 cm. Stężenie markera Ca 125 wynosiło 197 IU/ml. Nie odnotowano innych cech choroby nowotworowej. Do czerwca 2007 roku chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu paklitaksel (w dawce 175 mg/m²) i cisplatyna (w dawce 75 mg/m²). Tolerancja leczenia była dobra. Zaobserwowano częściami remisję wielkości konglomeratu węzłowego w prawym dole pachowym oraz normalizację wartości stężenia markera Ca 125. W październiku 2007 roku chorą poddano paliatywnej radioterapii fotonami X na obszar układu chłonnego dołu pachowego i nadobojczykowego po prawej stronie. Podano dawkę całkowitą 30 Gy w 10 frakcjach. Stwierdzono całkowitą remisję choroby. Chorą objęto okresowymi badaniami w Instytucie Onkologii w Gliwicach.

Dyskusja

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem występującym u kobiet. Przerzuty do piersi z nowotworów o innej lokalizacji są rzadkie, przerzuty do piersi z raka jajnika należą do kazuistyki.

Rak jajnika jest nowotworem, który tworzy przerzuty poprzez rozsiew złuszczonej komórki nowotworowych do otrzewnej, dlatego najczęściej dochodzi do rozsiewu śródtrzewnowego [6, 7]. Rak jajnika może również szerzyć się przez naczynia limfatyczne do miednicy mniejszej i węzłów chłonnych paraaortalnych. Rozsiew drogą krwionośną w chwili rozpoznania raka jajnika obserwuje się rzadko [6]. Przerzuty raka jajnika stanowią około 0,03–0,6% wszystkich nowotworów piersi [8, 9]. Najczęściej (ok. 70% przypadków) występują one w przypadku raka surowiczego. W przypadku innych podtypów histologicznych, takich jak dysgerminoma, rak endometrioidalny, przerzuty do piersi występują wyjątkowo [6, 10]. U opisywanej chorej zdiagnozowano podtyp endometrioidalny pierwotnego raka jajnika.

W piśmiennictwie dotychczas istnieją nieliczne doniesienia na temat przerzutów raka jajnika do piersi. W największej pracy pochodzącej z *M.D. Anderson Cancer Center* (MDACC) w ciągu 14 lat obserwacji zebrano 18 przypadków chorych z obecnością przerzutów surowiczego raka jajnika do gruczołu piersiowego i/lub węzłów chłonnych dołu pachowego [6]. Pozostałe prace dotyczyły jedynie pojedynczych przypadków.

Rzadko guz piersi znajdowano, zanim rozpoznano raka jajnika jako ognisko pierwotne, u większości chorych bowiem najpierw rozpoznawano raka jajnika [11]. Najczęściej raka jajnika rozpoznawano w zaawansowanym stadium z szybkim rozsiewem do piersi lub we wczesnym stadium z rozsiewem do piersi pojawiającym się po kilku latach od rozpoznania raka jajnika. W prezentowanym przez autorów niniejszej pracy przypadku zaawansowanej (ale bezobjawowej) postaci raka jajnika towarzyszył wczesny rozsiew do piersi.

Klinicznie przerzuty raka jajnika do piersi są zwykle guzami jednostronnymi, pojedynczymi, położonymi powierzchownie, dobrze odgraniczonymi i rzadko są związane z otaczającymi tkankami. Zazwyczaj nie naciekają skóry. Stosunkowo często dochodzi do przerzutów do węzłów chłonnych dołu pachowego [11]. W obrazach mammograficznych, w odróżnieniu od pierwotnych raków piersi, które cechują się nierównymi i zatartymi granicami, przerzuty prezentują się jako dobrze odgraniczone i silnie wysycone zmiany [6]. Nie stwierdza się zazwyczaj zwapnień. Jednak w piśmiennictwie opisuje się również zmiany obustronne [11] lub powodujące naciek skóry [12]. Obserwowano też obecność zwapnień w badaniu mammograficznym, co wynika z brodawkowatego typu rozrostu nowotworu i obecności ciał psammowatych [13]. W prezentowa-

nym przypadku obraz mammograficzny obu piersi był prawidłowy.

Budowa histologiczna raków gruczołu piersiowego i jajnika może być zbliżona, co może prowadzić do błędnych rozpoznań. W cytowanej pracy pochodzącej z MDACC u 4 chorych (spośród 18) wstępnie rozpoznano raka piersi i wdrożono pierwotne leczenie chirurgiczne, odpowiednie dla raka piersi [6].

Najczęściej przerzuty raka jajnika w obrazie mikroskopowym cechują się rozrostem typu brodawkowego. Nie stwierdza się zmian w przyległym nabłonku gruczołu piersiowego ani zmian o charakterze raka *in situ*. W obrazie cytologicznym komórki przerzutowe cechuje wysoki stosunek objętości jądra do cytoplazmy, anizocytoza i atypia jądrowa. Stwierdza się również lity charakter zmian. Stopień złośliwości histologicznej koresponduje z obrazem pierwotnego nowotworu. We wspomnianej pracy z *M.D. Anderson Cancer Center* w 4 przypadkach na 18 początkowo rozpoznano niskorznicowanego raka przewodowego. U przedstawionej chorej pierwotnie rozpoznano rdzeniastego raka piersi.

Osobnym zagadnieniem podczas różnicowania zmian pierwotnych i przerzutowych w piersi jest szczególna postać raka piersi: *invasive micropapillary carcinoma*. Zbliżony obraz histopatologiczny utrudnia właściwe rozpoznanie. Jednak obraz kliniczny, wynik badania mammograficznego oraz obecność komponenty wewnątrzprzewodowej w badaniu mikroskopowym pozwala na prawidłowe rozpoznanie [14].

Biorąc pod uwagę zbliżony obraz mikroskopowy pierwotnych raków piersi i przerzutów raka jajnika do piersi, podobnie jak w opisywanym przypadku, w celu różnicowania tych zmian stosuje się badania immunohistochemiczne oceniające obecność białek WT-1 i GCDFP-15 w komórkach nowotworowych.

Gen WT-1 jest genem supresorowym zlokalizowanym na krótkim ramieniu chromosomu 11. Jest jednym z głównych genów biorących udział w rozwoju guzów Wilmsa (stąd nazwa). W prawidłowych tkankach jego ekspresja jest obserwowana w trakcie płodowego rozwoju narządów płciowych i nerek, a u osób dorosłych jest on obecny w komórkach jajnika, jajowodu i jądra. Stwierdzono, że komórki surowiczego raka jajnika w 97% wykazują pozytywną reakcję na obecność WT-1 [15]. Jednocześnie nie wykazano ekspresji tego genu (lub bardzo niską) w pierwotnych rakach piersi [16].

GCDFP-15 jest białkiem uważanym za marker komórek apokrynowych i komórek raka piersi z różnicowaniem apokrynowym. Wykazano jego wysoką specyficzność i czułość w diagnostyce raków piersi. Około 70% komórek raka piersi wykazuje pozytywną reakcję na obecność tego białka [17].

U chorej w niniejszym przypadku pierwotnie rozpoznano rdzeniastego raka piersi. Dopiero późniejsza ponowna ocena patologiczna z zastosowaniem wspomnianych

powyżej technik immunohistochemicznych pozwoliła na postawienie prawidłowego rozpoznania: pierwotny endometrioidalny rak jajnika z przerzutami do piersi.

Stężenie markera Ca 125 jest podwyższone u około 85% chorych na nieśluzowego raka jajnika, natomiast u chorych na raka piersi najczęściej mieści się ono w granicach normy [7]. Badanie to jest przydatne w różnicowaniu tych dwóch nowotworów. Wczesne postawienie właściwej diagnozy pozwala chorej na uniknięcie niepotrzebnej operacji piersi i umożliwia zastosowanie właściwej chemioterapii.

Rokowanie u chorych, u których stwierdza się przerzuty do piersi, jest złe. Większość pacjentek umiera w krótkim czasie od rozpoznania, średnio 13–16 miesięcy [6].

Podsumowanie

Przerzuty raka jajnika do gruczołu piersiowego albo węzłów chłonnych dołu pachowego występują niezwykle rzadko. Prawidłowe rozpoznanie ma kluczowe znaczenie dla rokowania oraz pozwala na włączenie adekwatnego leczenia. Ze względu na trudności w ocenie histopatologicznej potwierdzenie obecności białka WT-1 oraz nieobecność białka GCDFP-15 w komórkach nowotworu są szczególnie pomocne.

U większości chorych przerzuty występują w przebiegu zaawansowanego procesu nowotworowego w jamie brzusznej. Przedstawiony przypadek dokumentuje jednak możliwość wczesnego zajęcia gruczołu piersiowego i węzłów chłonnych dołu pachowego jako pierwszego objawu raka jajnika.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. Dostępne na: <http://epid.col.waw.pl/krn>.
2. Zieliński J., Krzakowski M. Rak jajnika. W: Krzakowski M. (red.). *Onkologia Kliniczna*. Tom II. Wydawnictwo Medyczne Borgis Warszawa, 2006; 945–962.
3. Bonnefoi H., A'Hern R.P., Fisher C. i wsp. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 767–775.
4. Cormio G., Rossi C., Cazzola A. i wsp. Distant metastases in ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003; 13: 125–129.
5. Kayikcioglu F., Boran N., Ayhan A., Güler N. Inflammatory breast metastases of ovarian cancer: A case report. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 613–616.
6. Recine M.A., Deavers M.T., Middleton L.P., Silva E.G., Malpica A. Serous carcinoma of the ovary and peritoneum with metastases to the breast and axillary lymph nodes. A potential pitfall. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 1646–1651.
7. Hockstein S., Keh P., Lurain J., Fishman D. Ovarian carcinoma initially presenting as metastatic axillary lymphadenopathy. *Gynecol. Oncol.* 1997; 65: 543–547.
8. Hajdu S.I., Urban J.A. Cancers metastatic to the breast. *Cancer* 1972; 29: 1691–1696.
9. Rose P.G., Piver M.S., Tsukada Y., Lau T.S. Metastatic patterns in histologic variants of ovarian cancer: an autopsy study. *Cancer* 1989; 64: 1508–1513.
10. Kattan J., Droz J.P., Charpentier P. i wsp. Ovarian dysgerminoma metastatic to the breast: case report. *Gynecol. Oncol.* 1992; 46:

- 104–106.
11. Duda R.B., August C.Z., Schink J.C. Ovarian carcinoma metastatic to the breast and axillary lymph node. *Surgery* 1991; 110: 552–556.
 12. Ozsaran A.A., Dikmen Y., Terek M.C. i wsp. Bilateral metastatic carcinoma of the breast from primary ovarian cancer. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2000; 264: 166–167.
 13. Yamasaki H., Saw D., Zdanowicz J., Faltz L.L. Ovarian carcinoma metastasis to the breast: case report and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17: 193–197.
 14. Pettinato G., Manivel C.J., Panico L., Sparano L., Petrella G. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior. *Am. J. Clin. Pathol.* 2004; 121: 857–866.
 15. Al-Hussaini M., Stockman A., Foster H., McCluggage W.G. WT-1 assist in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Histopathology* 2004; 44: 109–115.
 16. Ordoñez N.G. Value of TTF-1, E-cadherin, BG8, WT-1 and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 598–606.
 17. Monteagudo C., Merino M.J., LaPorte N., Neumann R.D. Value of gross cystic disease fluid protein-15 in distinguishing metastatic breast carcinoma among poorly differentiated neoplasms involving the ovary. *Hum. Pathol.* 1991; 22: 368–372.