

Katarzyna Mączka-Piekarz, Joanna Mykała-Cieśla

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. A. Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Rak piersi u pacjentki z neurofibromatozą typu 1 — opis przypadku klinicznego

Breast cancer in a patient with neurofibromatosis type 1 — analysis of the clinical case

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Mączka-Piekarz K, Mykała-Cieśla J. Breast cancer in a patient with neurofibromatosis type 1 — analysis of the clinical case. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 33–36.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Mączka-Piekarz
 Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
 i Chemioterapii Onkologicznej,
 Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
 im. A. Mielęckiego
 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
 ul. Reymonta 8, 40–027 Katowice
 tel.: +48 608 457 963
 e-mail: katarzyna.mp@10g.pl

STRESZCZENIE

Neurofibromatoza typu 1 (NF1), znana także jako nerwiakowłókniakowatość typu 1 oraz choroba von Recklinghausena, jest uwarunkowaną autosomalnie dominującą chorobą, która występuje w populacji ogólnej z częstością około 1:3000. Jednym z problemów opieki medycznej nad pacjentami z neurofibromatozą typu 1 jest istotnie zwiększone w porównaniu z populacją ogólną ryzyko rozwoju nowotworów, w tym raka piersi. Produkt genu *NF1* jest negatywnym regulatorem szlaku sygnałowego RAS–MAPK, zaangażowanego w proliferację i różnicowanie komórek. Uważa się także, że mutacje tego genu mogą mieć związek z niektórymi mutacjami w genie *BRCA1*. Celem niniejszej pracy jest zwrócenie uwagi na częstsze występowanie raka piersi u pacjentek z NF1 oraz próba wykazania korzyści wynikających z objęcia chorych z neurofibromatozą typu 1 stałym nadzorem onkologicznym. Materiał do analizy stanowi historia choroby 41-letniej pacjentki z rakiem piersi, z rozpoznaną neurofibromatozą typu 1. W wykonanej w styczniu 2012 roku mammografii stwierdzono w obrębie piersi prawej zmiany o charakterze nowotworowym. W badaniu BCI stwierdzono obecność komórek atypowych. W związku z tym guzek usunięto. Wynik badania histopatologicznego potwierdził nowotworowy charakter zmiany, dlatego też wykonano zabieg oszczędzający (BCT, *breast conserving treatment*) z limfadenektomią pachową. Pacjentkę poddano chemioterapii opartej na antracyklinach, a następnie radioterapii.

Prowadzone obserwacje wskazują, że wykrycie raka piersi u chorych z neurofibromatozą typu 1 może być utrudnione, gdyż zmiany skórne typu *neurofibroma* mogą maskować objawy guza, a ponadto pacjentki mogą traktować pojawiające się w obrębie piersi zmiany jako manifestację choroby podstawowej. Z tego względu należy zachować wzmożoną czujność onkologiczną w przypadku tych chorych.

Słowa kluczowe: gen *NF1*, neurofibromatoza typu 1, choroba von Recklinghausena, rak piersi, mutacja, fakomatozy

ABSTRACT

Neurofibromatosis type 1 (NF1), also called von Recklinghausen's disease, is an autosomal dominant disorder, which is present in the population with a frequency of approx. 1:3000. One of the problems of medical care for patients with NF1 is a significantly increased risk of developing cancer (including breast cancer) compared to the general population. The *NF1* gene product is a negative regulator of the RAS–MAPK pathway. Mutations in this gene may also be associated with some mutations in the *BRCA1* gene. The aim of this study is to pay attention to the increased incidence of breast cancer in patients with NF1 and attempt to show the importance of constant oncological supervision in women with neurofibromatosis. The material for the analysis is the medical history of 41-year-old woman with NF1 and breast cancer diagnosed in 2012. In the control mammography performed in January 2012 the presence of atypical structure in the right breast, suspected of being malignant, was revealed. Needle aspiration biopsy indicated the presence of atypical cells. The tumour was removed. Pathological ex-

amination confirmed the malignant nature of the structure, and so the breast conserving therapy was extended and the right axillary lymph system was removed. The patient was qualified for adjuvant chemotherapy based on anthracyclines and radiotherapy.

Detection of breast cancer in patients with NF1 can be difficult because skin changes can mask symptoms of the tumour and the patient can treat new changes in the breast as a manifestation of NF1. Therefore, it is recommended to pay constant, increased oncological attention to patients with NF1.

Key words: *NF1* gene, neurofibromatosis type 1, von Recklinghausen's disease, breast cancer, phakomatoses

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Neurofibromatoza typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*), zwana także chorobą von Recklinghausena, to stosunkowo często występujące zaburzenie autosomalne dominujące charakteryzujące się pełną penetracją, ale bardzo zmienną ekspresją [1]. Z tego względu znaczna część przypadków z dyskretnymi zmianami pozostaje nierozpoznana. Neurofibromatozę zalicza się do stosunkowo licznej grupy chorób skórno-mięśniowych (fakomatoz) [2, 3]. Częstość zachorowań szacuje się na około 1:3000 [4–6], niezależnie od płci oraz rasy [4]. Połowa przypadków stanowi wynik nowych mutacji i nie ma charakteru rodzinnego [1, 2, 4].

Rozpoznanie choroby von Recklinghausena stawia się na podstawie ściśle zdefiniowanych kryteriów klinicznych opracowanych w 1987 roku przez *National Institutes of Health* i określane jako *NF1 NIH Consensus Conference Criteria* [1, 2, 5–7]. Wymaga ono stwierdzenia obecności przynajmniej 2 spośród 7 uwzględnionych kryteriów (tab. 1) [4, 6]. Badania molekularne wykorzystuje się wyłącznie w przypadkach szczególnie trudnych diagnostycznie [1, 2].

Do głównych objawów NF1 należą: plamy skórne typu *café au lait* („kawy z mlekiem”), nerwiakowłókniaki (*neurofibroma*), guzki Lischa w obrębie tęczówek (zmia-

ny o charakterze *hamartoma*), a także zmiany piegowate w okolicach pachowych lub pachwinowych. Rzadziej stwierdza się niski wzrost, małowłowie, skoliozę czy też zaburzenia funkcji poznawczych [1, 3, 5, 8].

Gen *NF1* jest genem supresorowym zlokalizowanym na długim ramieniu chromosomu 17. Znaczne rozmiary tego genu (ponad 350 kbp) korelują z wysoką częstością spontanicznych mutacji zachodzących w przebiegu NF1 [1, 8, 9]. Produkt analizowanego genu — białko neurofibromina — jest negatywnym regulatorem szlaku sygnałowego RAS-MAPK (*RAS/mitogen-activated protein kinase*), zaangażowanego w proliferację i różnicowanie komórek. Neurofibromina zawiera domenę aktywującą GTP-azę, enzym odpowiedzialny za konwersję aktywnej postaci RAS w postać nieaktywną [4]. Neurofibromatoza typu 1 spowodowana jest obecnością inaktywującej mutacji w jednym z alleli genu *NF1*. Utrata tej heterozygotyczności przez komórki w trakcie życia osobniczego (hipoteza dwóch uderzeń Knudsona) skutkuje rozwojem nowotworów [1, 8–10]. W świetle pojawiających się kolejnych doniesień dotyczących zwiększonej zapadalności na nowotwory u chorych z NF1 [2, 10] kładzie się coraz większy nacisk na objęcie tych osób szczególnym nadzorem onkologicznym [1, 4, 5]. Warto nadmienić, że w pobliżu genu *NF1*, w obrębie długiego ramienia chromosomu 17, zlokalizowany jest także gen *BRCA1*. Mając to na uwadze, jest prawdopodobne, że mutacje w genie *NF1* mogą być powiązane z pewnymi mutacjami w genie *BRCA1* [6, 9–11], konieczne są jednak dalsze badania w tym zakresie. Neurofibromina jest białkiem odgrywającym niezwykle istotną rolę w funkcjonowaniu komórki. W badaniach wykazano, że somatyczne mutacje genu *NF1* pojawiają się nie tylko w związku z NF1, ale także w wielu innych nowotworach [8].

W grupie chorych z NF1 notuje się zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów wywodzących się zarówno z tkanek układu nerwowego jak i z tkanek pozanerwowych (tab. 2) [1, 4–8, 12, 13]. Zwraca się uwagę między innymi na zwiększoną zapadalność na raka piersi, co widać zwłaszcza w grupie kobiet młodych [5, 6, 9–14]. U pacjentek z NF1 będących w wieku poniżej 50. roku życia ryzyko wystąpienia raka piersi jest 4 razy większe niż skumulowane ryzyko dla populacji ogólnej i wynosi 8,4% [5, 15]. Co więcej, w tej grupie chorych notuje się

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne neurofibromatozy typu 1

≥ 6 plam *café au lait* o wielkości:

- > 5 mm przed okresem dojrzewania
- > 15 mm po okresie dojrzewania

≥ 2 nerwiakowłókniaki dowolnego typu lub ≥ 1 nerwiakowłókniak splotowaty

Piegi (przebarwienia) pod pachami lub w pachwinach

Glejak drogi wzrokowej

≥ 2 guzki Lischa tęczówek

Charakterystyczne objawy kostne:

- dysplazja lub ścieczenie kości długich
- dysplazja kości klinowej

Krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną neurofibromatozą typu 1

Tabela 2. Typy nowotworów skojarzone z neurofibromatozą typu 1

Nowotwory układu nerwowego	Nowotwory spoza układu nerwowego
Gwiaździatek	Nowotwory podścieliskowe (GIST, <i>gastrointestinal stromal tumours</i>)
Nerwiak zarodkowy	<i>Somatostatinoma</i>
Złośliwy nowotwór wywodzący się z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, <i>malignant peripheral nervesheath tumour</i>)	Rakowiak
Glejak	<i>Pheochromocytoma</i>
Nerwiakowłókniak	Mięśniak prążkowanokomórkowy
Nerwiakowłókniak splotowaty	Rak piersi
Przyzwojak	Białaczka mielomonocytoza

większą śmiertelność z powodu raka piersi w porównaniu z populacją ogólną [13].

Opis przypadku

Czterdziestojednoletnia pacjentka z rozpoznaną 16 lat temu chorobą von Recklinghausena została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej we wrześniu 2012 roku w celu leczenia po zabiegu chirurgicznym z powodu raka piersi prawej. Ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju raka sutka w przebiegu NF1 oraz uwidocznione w badaniu mammograficznym (MMG) zmiany o cechach dysplazji włóknistej w obu gruczołach sutkowych (1993 r.) od 1998 roku chora pozostawała pod stałą kontrolą poradni chorób sutka. W wykonanej w styczniu 2012 roku kontrolnej MMG wykazano w obrębie kwadrantu dolnego wewnętrznego prawej piersi obecność spikularnej zmiany o charakterze *radial scar* (wg BI-RADS 4). W badaniu ultrasonograficznym (USG) z kwietnia 2012 roku potwierdzono obecność patologicznej struktury o wymiarach 14 × 8 mm w obrębie prawej piersi. Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki obrazowej oraz wyniku badania cytologicznego (komórki nabłonkowe z cechami atypii) podjęto decyzję o usunięciu zmiany. Wykonano usunięcie guzka, a następnie — po potwierdzeniu jego nowotworowego charakteru w badaniu doraźnym — zabieg poszerzono i usunięto również układ chłonny prawej pachy.

Wyniki badania histopatologicznego były następujące:

- rak cewkowy (*carcinoma tubulare*) G1;
- wielkość guza: 7 mm;
- receptor estrogenowy: ER-ujemny;
- receptor progesteronowy: PR-ujemny;
- ekspresja receptora HER2: wynik ujemny;
- indeks proliferacji Ki-67: 1%;
- węzły chłonne 0/14;

— stadium zaawansowania raka według klasyfikacji TNM (*tumour–nodus–metastasis*): T1b N0 M0.

Na podstawie analizy całościowego obrazu klinicznego pacjentkę zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego z zastosowaniem antracyklin.

W wykonanych w trakcie pierwszej hospitalizacji badaniach obrazowych — USG oraz tomografia komputerowa — uwidoczniono pojedynczą guzową, gładko okonturowaną i dość dobrze odgraniczoną strukturę o wymiarach 56 × 47 × 51 mm, zlokalizowaną w prawym dole biodrowym, w bezpośredniej styczności z mięśniem biodrowym oraz częścią włókien mięśnia biodrowo-lędźwiowego, która ulegała nieistotnemu wzmocnieniu po podaniu środka cieniującego. Ostatecznie strukturę tę uznano za zmianę spełniającą radiologiczne cechy zmiany łagodnej (prawdopodobnie nerwiakowłókniak), a w kolejnych kontrolnych badaniach określano ją jako stabilną. W badaniu przedmiotowym była ona dość dobrze wyczuwalna i niebolesna, natomiast okresowo pacjentka skarżyła się na samoistny ból w okolicy podbrzusza po stronie prawej oraz nawracające drętwienie prawej kończyny dolnej.

Po zakończeniu chemioterapii chorą skierowano do zakładu radioterapii w celu uzupełniającego napromieniania po zabiegu oszczędzającym pierś, a następnie objęto ją opieką w poradni onkologicznej.

Chorobę von Recklinghausena potwierdzono u pacjentki ostatecznie dopiero w 1996 roku, kiedy rozpoznano tę jednostkę chorobową u jej córki (już w 1. roku życia dziewczynki, na podstawie objawów klinicznych wyniku badania genetycznego). Z wywiadu wiadomo także, że podobne objawy chorobowe występowały u matki opisywanej pacjentki oraz u ojca jej matki.

W obrazie klinicznym u chorej stwierdzono obecność licznych zmian, z których część spełniała przedstawione w tabeli 1 kryteria klasyfikacyjne NF1:

- liczne plamy typu *café au lait* o zróżnicowanej wielkości zlokalizowane na skórze całego ciała;

- mnogie guzki typu *neurofibroma*, zwłaszcza w okolicy lędźwiowej, przykręgosłupowo;
- guzki Lischa w obrębie tęczy;
- zmianę guzowatą w przebiegu nerwu łokciowego prawego;
- zmianę guzowatą w prawym podbrzuszu wyczuwalną w badaniu palpacyjnym;
- znacznego stopnia krótkowzroczność (oko prawe: -14 dioptrii; oko lewe: -10 dioptrii), astygmatyzm oraz zaćmę lewego oka (w rezonansie magnetycznym głowy w 2011 roku nie wykazano obecności zmian guzowatych w przebiegu nerwów wzrokowych oraz gałek ocznych);
- nieznaczny niedosłuch lewego ucha.

Dyskusja

Choroba von Recklinghausena jest chorobą nieuleczalną, jak dotąd nie opracowano specyficznych dla tego schorzenia metod terapeutycznych [1], a pacjent przez cały czas powinien pozostawać pod stałym nadzorem ze strony lekarzy różnych specjalności, w tym okulisty, neurologa, dermatologa, ortopedy (dzieci), a także onkologa [1]. Historia naturalna rozwijających się u tych pacjentów nowotworów często bywa odmienna niż w przypadku ich sporadycznego występowania [7, 10], co może prowadzić między innymi do pomyłek diagnostycznych, a przez to wydłużać i komplikować przebieg procesu diagnostycznego, a następnie leczniczego [7]. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku występowania raka piersi w tej grupie chorych oraz o istotnie wyższej śmiertelności [5, 6, 9–15]. Wykrycie raka piersi u chorych z NF1 może być utrudnione, a diagnoza postawiona niekiedy ze znacznym opóźnieniem [6]. Pacjentki mogą traktować pojawiające się w obrębie piersi zmiany jako kolejną manifestację choroby podstawowej i z tego powodu nie zgłaszać tego problemu lekarzowi [10, 14]. Zmiany skórne typu *neurofibroma* mogą maskować objawy guza gruczołu sutkowego [9, 10].

Obecnie brak jest jednoznacznych wytycznych, które w jasny sposób regulowałyby kwestię sprawowania nadzoru onkologicznego nad chorymi z rozpoznaną NF1.

Współwystępowanie NF1 z rakiem piersi obserwuje się stosunkowo rzadko, jednak rokowanie w takich

przypadkach jest istotnie gorsze niż u chorych na raka piersi bez towarzyszącej NF1. Z tego względu zaleca się wzmożoną czujność onkologiczną w stosunku do pacjentek z NF1 [6, 9–11, 13, 14]. Same chore powinny być natomiast poinformowane o tym, aby w razie zaobserwowania jakichkolwiek budzących niepokój zmian w obrębie gruczołu piersiowego bezzwłocznie zgłosiły się do lekarza.

Piśmiennictwo

1. Karwacki M.W., Woźniak W. Neurofibromatosis — an inborn genetic disorder with susceptibility to neoplasia. *Probl. Med. Wieku Rozwoj.* 2006; 10: 929–948.
2. Nurzyńska-Flak J., Gaworczyk A., Kowalczyk J.R. Severe neurofibromatosis 1 — case report. *Przegląd Pediatryczny* 2004; 34: 139–142.
3. Bieniek A., Kuczborska I., Młynarczyk A., Zalewska M. The present view on pathogenesis, classification and treatment of neurofibromatosis. *Dermatologia Kliniczna* 2006; 8: 181–187.
4. Salamacha M., Kosela H., Falkowski S., Cybulska-Stopa B., Nowecki Z.I., Rutkowski P. Von Recklinghausen disease (neurofibromatosis type 1) — the most common hereditary syndrome associated with soft tissue sarcomas. *Nowotwory J. Oncol.* 2001; 61: 43–51.
5. Brems H., Beert E., de Ravel T., Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 508–515.
6. Khalil J., Afif M., Elkacemi H., Benoulaid M., Kebdani T., Benjaafar N. Breast cancer associated with neurofibromatosis type 1: a case series and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2015; 9: 61.
7. Korf B.R. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *Oncologist* 2000; 5: 477–485.
8. Laycock-van Spyk S., Thomas N., Cooper D.N., Upadhyaya M. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum. Genomics.* 2011; 5: 623–690.
9. Salemis N.S., Nakos G., Sambaziotis D., Gourgios S. Breast cancer associated with type 1 neurofibromatosis. *Breast Cancer* 2010; 17: 306–309.
10. Alamsamimi M., Mirkheshti N., Mohajery M.R., Abdollahi M. Bilateral invasive ductal carcinoma in a woman with neurofibromatosis type 1. *Arch. Iranian Med.* 2009; 12: 412–414.
11. Jeon Y.W., Kim R.M., Lim S.T., Choi H.J., Suh Y.J. Early-onset breast cancer in a family with neurofibromatosis type 1 associated with a germline mutation in *BRCA1*. *J. Breast Cancer* 2015; 18: 97–100.
12. Wang X., Levin A.M., Smolinski S.E., Vigneau F.D., Levin N.K., Tainsky M.A. Breast cancer and other neoplasms in women with neurofibromatosis type 1: A retrospective review of cases in the Detroit metropolitan area. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2012; 158A: 3061–3064.
13. Madanikia S.A., Bergner A., Ye X., Blakeley J.O. Increased risk of breast cancer in women with NF1. *Am. J. Med. Genet. Part A* 2012; 158A: 3056–3060.
14. Evans D.G. Are we ready for targeted early breast cancer detection strategies in women with NF1 aged 30–49 years? *Am. J. Med. Genet. Part A* 2012; 158A: 3054–3055.
15. Sharif S., Moran A., Huson S.M. i wsp. Women with neurofibromatosis 1 are at moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 481–484.