

Rong-Hsin Yang¹, Tse-Hao Lee², Yum-Kung Chu²

¹MacKay Memorial Hospital Taitung Branch, Tajwan

²Taipei Veterans General Hospital, Tajwan

Rzadki przypadek przerzutu pierwotnego chłoniaka piersi do ciała szklistego

A rare metastasis to the vitreous from primary breast lymphoma

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Yang R-H, Lee T-H, Chu Y-K. A rare metastasis to the vitreous from primary breast lymphoma. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 108–111.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Yum-Kung Chu, M.D.
 Department of Nuclear Medicine,
 Taipei Veterans General Hospital
 No. 201, Shipai Road Sec. 2,
 Beitou District, Taipei, Taiwan 112
 Tel.: 886-2-28757301
 Faks: 886-2-28715849
 e-mail: ykchu@vghtpe.gov.tw

STRESZCZENIE

Pierwotny chłoniak piersi (PBL) to rzadko występujący nowotwór, ograniczony w chwili rozpoznania wyłącznie do piersi. Izolowany przerzut chłoniaka do ciała szklistego obserwowany jest wyjątkowo i w związku z tym może stanowić duży problem diagnostyczny. W przedstawionej publikacji opisano przypadek 75-letniej chorej pochodzenia tajwańskiego z pierwotnym rozpoznaniem PBL z limfocytów B, który ustąpił po 6 cyklach chemioterapii CHOP. Dwa lata po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi chora zgłosiła się z powodu narastających zaburzeń widzenia, wywołanych obecnością zmętnień w ciele szklistym lewego oka. Wynik badania histologicznego próbek ciała szklistego pobranych w czasie witrektomii oraz całość obrazu klinicznego przemawiały za rozsiewem chłoniaka z limfocytów B. Celem przedstawienia tego przypadku jest poszerzenie wiedzy na temat chłoniaków pozawęzłowych oraz uniknięcie w przyszłości zbędnych opóźnień w leczeniu chorych z podobnym przebiegiem klinicznym choroby.

Słowa kluczowe: chłoniak piersi, chłoniak rozlany z dużych limfocytów B, PET/TK, przerzut do ciała szklistego

ABSTRACT

Primary breast lymphoma (PBL) is a rare neoplasm that appears exclusively in the breast at the time of diagnosis. Isolated lymphoma metastasis to the vitreous is exceedingly rare and may pose a great diagnostic challenge. Herein, we describe a case of a 75-year-old Taiwanese female with initial presentation of PBL of B-cell origin, which remitted after six cycles of CHOP chemotherapy. Two years after the achievement of a complete response, she was noted to develop a progressive blurring due to vitreous floaters in the left eye. Histopathological features of vitrectomy specimens and clinical implications were consistent with vitreous spread of B-cell lymphoma. This presentation aims to improve knowledge on these extranodal lymphomas and to avoid unnecessary delay in the treatment of patients presenting with similar scenarios.

Key words: breast lymphoma, diffuse large B-cell, PET/CT, vitreous metastasis

Tłumaczenie: dr n. med. Dariusz Stencel

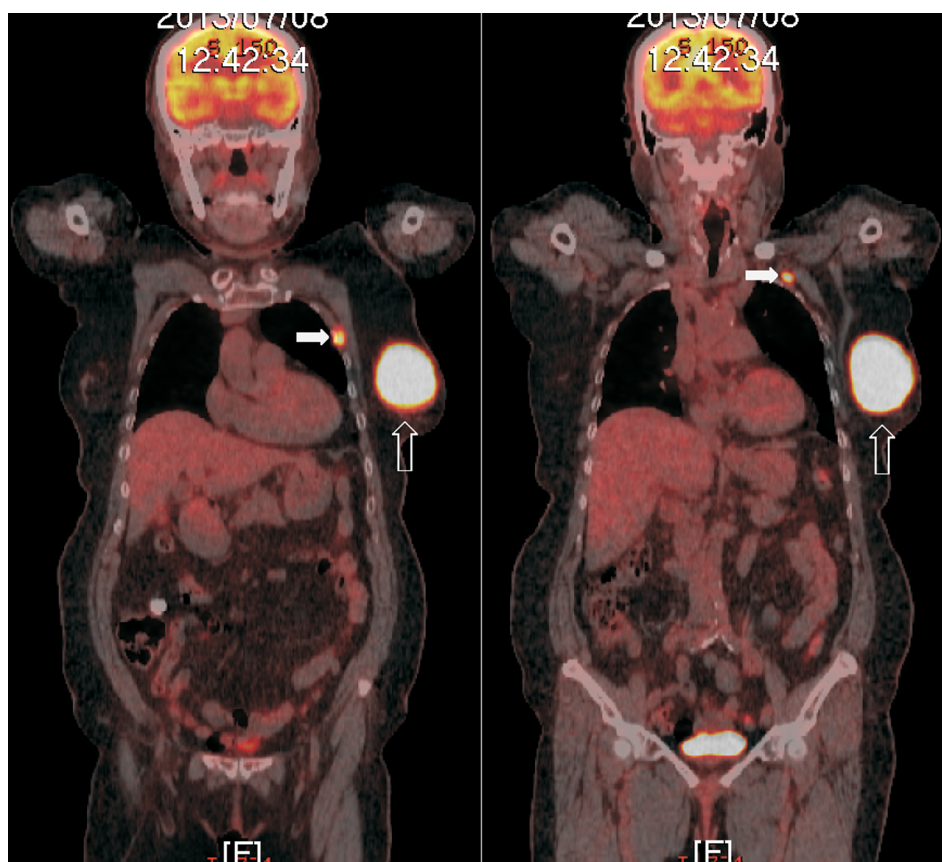
Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Pierwotny chłoniak piersi (PBL, *primary breast lymphoma*) to rzadko występujący nowotwór. Z definicji piers jest główną lokalizacją zmian chłoniakowych, a poza powiększeniem węzłów chłonnych pachowych po stronie zajętej piersi nie stwierdza się cech rozsiewu choroby [1]. Podobnie jak w przebiegu innych nowotworów do przerzutów chłoniaka do gałki ocznej dochodzi przez naczynia podsiatkówkowe, a główną lokalizację tych

przerzutów stanowi błona naczyniowa oka, szczególnie naczyniówka [2, 3]. Przedstawiony w pracy przypadek izolowanego przerzutu do ciała szklistego jest wyjątkowo rzadki. Większość PBL [4, 5] oraz chłoniaków wewnątrzgałkowych [2, 6] stanowią chłoniaki nieziarnicze, przy czym w przeważającej większości wywodzą się one z limfocytów B. W piśmiennictwie można znaleźć nieliczne opisy przypadków obu tych postaci chłoniaków pozawęzłowych. Dotychczas nie opracowano wytycznych dotyczących ich leczenia.



Rycina 1. Przypadek pierwotnego chłoniaka piersi u kobiety, która zgłosiła się do lekarza z powodu bezbolesnej, powiększającej się masy w lewej piersi. Obrazy PET/TK wykonane w płaszczyźnie czołowej wykazały obecność hipermetabolicznego guza w lewej piersi (pusta strzałka). Kilka gorących ognisk nad lewą górną częścią klatki piersiowej odpowiada węzłom chłonnym międzypiersiowym (białe strzałki). Zmiany odpowiadają nowotworowi zlokalizowanemu w gruczole piersiowym z towarzyszącym powiększeniem węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie

Opis przypadku

Siedemdziesięcioletnia chora pochodzenia tajwańskiego zgłosiła się do lekarza z powodu bezbolesnego, powiększającego się guza w lewej piersi, który zaobserwowała miesiąc wcześniej. Pacjentka nie zgłaszała dolegliwości bólowych ani innych objawów choroby systemowej, takich jak gorączka czy spadek masy ciała. W wywiadzie stwierdzono istotne nadciśnienie tętnicze i chorobę wrzodową żołądka. W badaniu ultrasonograficznym (USG) lewej piersi wykazano obecność hipoechogenicznej jajowatej masy o wymiarach $8,1 \times 5,0$ cm oraz kilka powiększonych węzłów chłonnych w lewym dole pachowym, z których największy miał średnicę 1,3 cm. Wykonano biopsję gruboigłową (CNB, *core needle biopsy*) guza piersi pod kontrolą USG. W badaniu histologicznym wykazano rozlaną proliferację atypowych limfocytów z obecnością pojedynczych komórek martwiczych. Komórki nowotworowe wykazywały dodatnią reakcję w kierunku CD20, CD10, BCL-2 i BCL-6 oraz ujemny wynik ozna-

czenia w kierunku CD3. Stwierdzona charakterystyka komórek odpowiadała chłoniakowi rozlanemu z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), o typie z centrów rozrodczych. Biopsja kości nie wykazała obecności nacieków chłoniakowych.

W celu określenia stopnia zaawansowania klinicznego wykonano pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*) z użyciem F-18-fluorodeoksyglukozy (FDG, *fluorodeoxyglucose*), potwierdzając obecność w lewej piersi hipermetabolicznego guza o wymiarach 8×5 cm. Wykazano też obecność kilku węzłów chłonnych międzypiersiowych, sięgających do lewej okolicy podobojczykowej (ryc. 1). Zgodnie z kryteriami opisanymi przez Wiseman i Liao [1] rozpoznano PBL (stopień II, chłoniak ograniczony do piersi i węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie). Chora otrzymała 6 cykli chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) w skojarzeniu z rytuksymabem. Uzyskano dobrą odpowiedź na początkową chemioterapię, a przez następne 2 lata nie stwierdzano cech obecności choroby.

Dwa lata po zakończeniu leczenia chora zauważyła postępujące, bezbolesne zaburzenia widzenia oraz plamki w lewym oku o nieokreślonym czasie trwania. Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA, *best corrected visual acuity*) wynosiła 6/8 w prawym oku i 6/20 w lewym oku, dodatkowo stwierdzono przekrwienie spojówek obu oczu. Wynik oftalmoskopii pośredniej prawego oka był prawidłowy, natomiast w ciele szklistym lewego oka wykazano obecność mętów w ponad 3 komórkach. W żadnym oku nie stwierdzono zmian w obrębie rogówki, siatkówki lub naczyńówki. Ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*) w oku lewym i prawym wyniosło odpowiednio 15 i 15 mm Hg. Wykonano dalsze badania, mające na celu wykrycie innych przerzutów odległych, jednak w obrazach tomografii komputerowej (TK) głowy i klatki piersiowej nie uwidoczniono zmian wewnątrzczaszkowych ani cech uogólnienia choroby. W badaniu histologicznym próbek tkanki pobranych z ciała szklistego w czasie witrektomii diagnostycznej wykazano obecność dużych nietypowych limfocytów, martwiczych komórek limfoidalnych oraz pozostałości po jądrach komórkowych z dodatnim wynikiem oznaczenia w kierunku CD20 i ujemnym wynikiem oznaczenia w kierunku CD3. Uzyskane wyniki odpowiadały przerzutowi chłoniaka z limfocytów B w ciele szklistym. Zmiana wewnątrzgałkowa była jedyną lokalizacją choroby w chwili nawrotu. Zalecono radioterapię z pól zewnętrznych (EBRT, *external beam radiotherapy*) na okolicę zajętego oka. Chora poprosiła jednak o skierowanie do szpitala uniwersyteckiego znajdującego się najbliżej miejsca jej zamieszkania, w związku z czym dalsza obserwacja była niemożliwa.

Dyskusja

Pierwotnego chłoniaka piersi po raz pierwszy opisał Wiseman i Liao w 1972 roku. Zgodnie z definicją pierś stanowi pierwszą lub główną lokalizację zmian chłoniakowych, przy braku jednoczesnych objawów choroby systemowej [1, 7]. Jest to wyjątkowo rzadki podtyp chłoniaka pozawęzłowego, stanowiący 0,4–0,5% wszystkich nowotworów złośliwych piersi [8]. Rzadkie występowanie chłoniaka w piersi może wynikać z bardzo małej ilości tkanki limfoidalnej w tym narządzie [4].

Pierwotny chłoniak piersi nie wywołuje charakterystycznych objawów klinicznych czy radiologicznych [7]. Najczęściej przebiega pod postacią bezbolesnego, szybkiego powiększania się piersi po stwierdzeniu zmiany, podobnie jak w przypadku opisanej chorej. Szybkie powiększanie się piersi nie jest typowe dla gruczolakoraka, dlatego sugeruje możliwość rozwoju chłoniaka [9]. Z większości opublikowanych dotychczas opisów przypadków wynika, że chłoniaki wykazują tendencje do zajmowania prawej piersi [1]. W retrospektywnym

przeeglądzie 36 chorych na chłoniaka piersi (22 pierwotne i 14 wtórnych) Surov i wsp. zaobserwowali jednak, że do zajęcia lewej piersi dochodzi częściej w przebiegu pierwotnego niż wtórnego chłoniaka tego narządu [4]. Morfologicznie pierwotny i wtórny chłoniak piersi nie różnią się między sobą. Zmiany mają najczęściej owalny kształt, są wyraźne odgraniczone od otoczenia, a w badaniu USG widoczne są jako obszary hipoechogeniczne [4]. Z kolei w badaniu metodą rezonansu magnetycznego w obrazach T2-zależnych zmiany charakteryzują się zwiększoną intensywnością w porównaniu z otaczającym mięszem piersi [10]. Zarówno pierwotne guzy piersi, jak i zmiany przerzutowe wykazują gromadzenie F-18 FDG w obrazach PET [11, 12], podobnie jak w przypadku opisanej chorej. Biorąc jednak pod uwagę, że chłoniak piersi nie daje żadnych patognomicznych objawów w badaniach obrazowych, diagnozę można postawić jedynie na podstawie wyniku badania histologicznego. Badanie cytologiczne materiału uzyskanego drogą biopsji cienkoigłowej (FNAC, *fine needle aspiration cytology*) jest badaniem pierwszego wyboru w diagnostyce PBL.

Chłoniak wewnątrzgałkowy jest rzadką postacią nowotworu złośliwego, stanowi prawdopodobnie mniej niż 0,01% chorób oka [3, 13]. Rozróżnia się dwie odmienne postaci chłoniaka wewnątrzgałkowego: pierwotnego chłoniaka gałki ocznej i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz wewnątrzgałkowy przerzut chłoniaka [6]. W związku z bliskim sąsiedztwem mózgu i oka u 80% chorych z pierwotnym chłoniakiem wewnątrzgałkowym dochodzi do zajęcia OUN [6]. Zgodnie z klasyfikacją narządową dotyczącą oka chłoniaka wewnątrzgałkowego dzieli się na postać szklisto-siatkówkową i naczyniową. Klasycznym objawem pierwotnego chłoniaka oka i OUN jest zapalenie ciała szklistego. Podobnie jak w przebiegu innych nowotworów do przerzutów chłoniaka do gałki ocznej dochodzi przez naczynia podsiatkówkowe, a główną lokalizację tych przerzutów stanowi błona naczyniowa oka, szczególnie naczyniówka [2, 3].

Przerzuty nowotworów złośliwych do ciała szklistego, niezwiązane z zajęciem błony naczyniowej, są wyjątkowo rzadkie [14]. Interesujące jest, że obserwowane przez autorów przypadki przerzutów wewnątrzgałkowych nowotworów złośliwych objawiały się pod postacią zapalenia ciała szklistego, a nie zajęcia błony naczyniowej, co przypominało obraz kliniczny pierwotnego chłoniaka wewnątrzgałkowego. Mechanizm powstawania izolowanych przerzutów do ciała szklistego nie został dokładnie poznany, jednak wydaje się, że może on polegać na wynaczynieniu komórek nowotworowych przez ścianę naczyń siatkówki [14] lub ich bezpośrednim zagnieżdżeniu poprzez nerw wzrokowy [15]. W odniesieniu do braku charakterystycznych objawów chłoniaka wewnątrzgałkowego w badaniu okulistycznym wydaje się, że procedurą z wyboru jest przeprowadzenie witrektomii diagnostycznej, której celem jest określenie przyczyny

zapalenia błony naczyniowej oka. Dobrą metodą identyfikacji markerów leukocytów (CD45), limfocytów B (CD20, CD79a, PAX-5) i limfocytów T (CD3, CD45RO) jest metoda immunohistochemiczna.

Z uwagi na rzadkie występowanie PBL dotychczas nie ustalono optymalnego sposobu leczenia tej szczególnej jednostki chorobowej [16]. Operacja chirurgiczna nie znajduje zastosowania, podobnie jak intensywne metody leczenia, poza lumpektomią [16]. Zmiany chłoniakowe odpowiadają na cytotoksyczną chemioterapię systemową, dlatego wielu chorych nie będzie ostatecznie wymagało chirurgicznego usunięcia masy guza. Podobnie jak w przypadku DLBCL głównym sposobem leczenia są schematy chemioterapii oparte na antracyklinach, a najczęściej stosowanym schematem jest R-CHOP. Dokanałowa chemioprolaktyka, mająca na celu zapobieganie nawrotom w OUN i tym samym znacznemu pogorszeniu rokowania, jest nadal przedmiotem dyskusji. W coraz większej liczbie doniesień wskazuje się, że uniwersalna profilaktyka jest prawdopodobnie nieskuteczna, a większość chorych jest leczonych zbyt intensywnie [16]. Chorzy na PBL I i II stopnia nie powinni rutynowo otrzymywać profilaktyki OUN. Korzyści z dodatkowej profilaktyki OUN mogą jednak odnieść niektóre podgrupy chorych, ze znacznym zaawansowaniem choroby, więcej niż jedną zmianą pozawęzłową oraz ze zwiększoną aktywnością LDH [17]. Korzyści terapeutyczne może dać radioterapia prowadzona w ramach leczenia adjuwantowego. Powszechnie uważa się, że oko jest narządem uprzywilejowanym immunologicznie, charakteryzującym się wyraźną barierą krew-tkanka oraz zmienioną odpowiedzią immunologiczną. Chemioterapia jest skuteczna w chłoniakach systemowych, jednak penetracja cytotatyków do tkanek gałki ocznej jest niewielka i niewystarczająca. Najczęstszym sposobem leczenia chłoniaka wewnątrzgałkowego była dotychczas radioterapia z pól zewnętrznych. W ostatnim czasie opracowano metodę miejscowego podawania metotreksatu lub rytuksymabu do ciała szklстого [18]. Warto jednak zaznaczyć, że zarówno napromienianie, jak i podawanie chemioterapii do ciała szklстого wiąże się z występowaniem powikłań. W związku z tym należy opracować wytyczne dotyczące leczenia chłoniaka wewnątrzgałkowego.

Podsumowanie

Pierwotny chłoniak piersi jest rzadką chorobą, której leczenie różni się od innych nowotworów złośliwych piersi. Przerzuty nowotworów złośliwych do ciała szklстого, niezwiązane z zajęciem błony naczyniowej, są wyjątkowo rzadkie, a patogenezą rozsiewu nie została dokładnie poznana. W przedstawionej pracy opisano przypadek

izolowanego przerzutu PBL do ciała szklстого, potwierdzonego na podstawie diagnostycznej witrektomii. Celem pracy było zwiększenie świadomości dotyczącej pozawęzłowej lokalizacji chłoniaków oraz uniknięcie zbędnego opóźnienia w leczeniu.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z przedstawioną publikacją.

Piśmiennictwo

1. Wiseman C., Liao K.T. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972; 29: 1705–1712. doi: 10.1002/1097-0142(197206)29:6<1705::AID-CNCR2820290640>3.0.CO;2-I.
2. Fredrick D.R., Char D.H., Ljung B.M., Brinton D.A. Solitary intraocular lymphoma as an initial presentation of widespread disease. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 395–397. doi:10.1001/archoph.1989.01070010405034.
3. Chan C.C., Rubenstein J.L., Coupland S.E. et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. *Oncologist* 2011; 16: 1589–1599. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0210.
4. Surov A., Holzhausen H.J., Wienke A. i wsp. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br. J. Radiol.* 2012; 85: e195–e205. doi: 10.1259/bjr/78413721.
5. Domchek S.M., Hecht J.L., Fleming M.D., Pinkus G.S., Canellos G.P. Lymphomas of the breast: primary and secondary involvement. *Cancer* 2002; 94: 6–13. doi: 10.1002/cncr.10163.
6. Peterson K., Gordon K., Heinemann M., Deangelis L. The clinical spectrum of ocular lymphoma. *Cancer* 1993; 72: 843–849. doi: 10.1002/1097-0142(19930801)72:3<843::AID-CNCR2820720333>3.0.
7. Mason H.S., Johari V., March D.E., Crisi G.M. Primary breast lymphoma: radiologic and pathologic findings. *Breast J* 2005; 11: 495–496. doi: 10.1111/j.1075-122X.2005.00167.x.
8. Park Y.H., Kim S.H., Choi S.J., Ryoo B.Y., Kang Y.K., Lee S.S. Primary malignant lymphoma of the breast: clinicopathological study of nine cases. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 327–330. doi: 10.1080/10428190310001597892.
9. Offodile R.S., Arce V., Cross J., Reed J., Beech D.J. Primary breast lymphoma: A rare clinical entity. *World J. Oncol.* 2011; 2: 147–150. doi:10.4021/wjon319w.
10. Yang W.T., Lane D.L., Le-Petross H.T., Abruzzo L.V., Macapinlac H.A. Breast lymphoma: imaging findings of 32 tumors in 27 patients. *Radiology* 2007; 245: 692–702. doi: http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2452061726.
11. Cheson B.D. Role of functional imaging in management of lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1844–1854. doi: 10.1200/JCO.2010.32.5225.
12. Santra A., Kumar R., Reddy R. i wsp. FDG PET-CT in the management of primary breast lymphoma. *Clin. Nucl. Med.* 2009; 34: 848–853. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181becdfc.
13. Mochizuki M., Singh A.D. Epidemiology and clinical features of intraocular lymphoma. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2009; 17: 69–72. doi: 10.1080/09273940902957305.
14. Jaissle G.B., Szurman P., Rohrbach J.M., Gelissen F., Bartz-Schmidt K.U. A case of cutaneous melanoma metastatic to the vitreous cavity: possible pathomechanism and review of the literature. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245: 733–740. doi: 10.1007/s00417-006-0469-1.
15. Gündüz K., Shields J.A., Shields C.L., Eagle R.C. Jr. Cutaneous melanoma metastatic to the vitreous cavity. *Ophthalmology* 1998; 105: 600–605. doi: 10.1016/S0161-6420(98)94011-8.
16. Aviv A., Tadmor T., Polliack A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 2236–44. doi: 10.1093/annonc/mdt192.
17. McMillan A., Ardeshta K.M., Cwynarski K., Lyttelton M., McKay P., Montoto S. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 2013; 163: 168–181. doi: 10.1111/bjh.12509.
18. Smith J.R., Rosenbaum J.T., Wilson D.J. i wsp. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002; 109: 1709–1716. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01125-9.