

КЛИНИЧНА ПРАКТИКА – ТРУДНОСТИ В ДИАГНОСТИКАТА

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ МЕТАСТАЗИ ПРИ ЛОБУЛАРЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА

В. Герова¹, Л. Танкова¹, А. Михова², И. Дръндарска² и Х. Кадиян¹

¹Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” – София

²Лаборатория по патоморфология, Военномедицинска академия – София

GASTROINTESTINAL METASTASES FROM LOBULAR BREAST CANCER

V. Gerova¹, L. Tankova¹, A. Mihova², I. Drandarska² and H. Kadian¹

¹Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna – ISUL” – Sofia

²Laboratory of Pathomorphology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме: Карциномът на гърдата (КГ) е най-честото злокачествено заболяване при жените. Метастазира най-често в белия дроб, черния дроб и костите. Гастроинтестиналните (ГИ) метастази са редки и обикновено се наблюдават при инфилтрираща лобуларен КГ. Горният ГИ тракт е включен по-често в метастатичния процес. Съобщаваме случай на 56-годишна жена с чернодробни, стомашни и ректални метастази, възникнали 5 години след левостранна мастектомия с дисекция на аксиларните лимфни възли по повод на инвазивен лобуларен КГ (pT1b, N1, M0) и последваща лъче- и хормонална терапия (тамоксифен). При ехографските и ендоскопските изследвания на ГИ тракт по повод оплаквания от коремен дискомфорт, тенезми и ректорагия се установиха метастази в стомаха и ректума, с хистологични и имунохистохимични белези на метастазирал лобуларен КГ. Пациентката почина 10 месеца след диагностициране на метастатичната болест. Случаят представлява интерес поради съчетанието на чернодробни с ГИ метастази с двойна локализация (стомах и ректум) и илюстрира необходимостта от особено внимание за търсене на ГИ метастатична болест при случаи с инвазивен КГ и неспецифични симптоми от ГИ тракт.

Ключови думи: карцином на гърдата, метастази, гастроинтестинален тракт

Адрес за кореспонденция: Д-р Ваня Герова, дм, дмн, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, ул. „Бяло море” № 8, 1527 София, тел.: 02 94 32 323, e-mail: vanger@hotmail.com

Summary: Breast cancer (BC) is the most common malignancy in the women. Metastatic BC typically involves lungs, liver and bones. Gastrointestinal (GI) metastases are rare and usually occur in patients with invasive lobular BC. The upper GI tract is more frequently involved. We report a case of a 56-year-old woman with liver, gastric and rectal metastases five years after radical left mastectomy with axillary node dissection because of invasive lobular BC (pT1b, N1, M0), followed by adjuvant radiotherapy and hormonal therapy (tamoxifen). Ultrasonography, endoscopy and ultrasonographic endoscopy because of abdominal discomfort, tenesmus and rectal bleeding demonstrated liver, gastric and rectal metastases with histological and immunohistological patterns of metastatic lobular BC. The patient died 10 months after diagnosing of GI metastases. The case is of interest with a feature of liver and GI metastases in double sites (stomach and rectum) and illustrates the need of special attention to search for GI metastatic disease in patients with invasive BC who present with nonspecific GI symptoms.

Key words: breast carcinoma, metastases, gastrointestinal tract

Address for correspondence: Vanya Gerova, MD, PhD, Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Tsaritsa Yoanna – ISUL”, 8 Bialo more str., Bg-1527, Sofia, tel.: +359 2 94 32 323, e-mail: vanger@hotmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Карциномът на гърдата (КГ) е най-честото злокачествено заболяване при жените и е втора по честота причина за свързана със заболяването смъртност (след белодробния карцином) [1]. Прогнозата зависи от наличието на хормонални рецептори, размера и стадия на първичния тумор [2].

Независимо от напредъка в лечението на ранния КГ и подобренията познания за биологията на тумора, 30-80% от пациентките развиват метастатична болест след оперативно лечение и/или химио-, лъче- и ендокринна терапия [3].

Метастатичният потенциал на двата основни подтипа на КГ (дуктален и лобуларен) е различен. Метастазите в костите, белия и черния дроб са по-чести при дукталния вариант, докато метастазирането в гастроинтестиналния тракт (ГИТ), ретроперитонеума и аднексите е по-типично за лобуларния КГ. Гастроинтестиналните (ГИ) метастази от КГ са редки, като по-често е включен горният ГИТ [2].

Съобщаваме случай с чернодробни, стомашни и ректални метастази от инвазивен лобуларен КГ.

Жена на 56 години е хоспитализирана в Клиниката по гастроентерология по повод коремни болки и дискомфорт, нарушен ритъм на дефекация, тенезми, интермитентно наличие на кръв в изпражненията, отпадналост и редуция на тегло. Оплакванията са от няколко месеца. Провеждано е лечение за хемороиди.

Пет години преди настоящата хоспитализация е проведена модифицирана радикална левостранна мастектомия с дисекция на аксиларните лимфни възли по повод на инвазивен лобуларен КГ, имунохистохимично позитивен за прогестеронови рецептори. В 7 от 11 билатерални лимфни възела са идентифицирани метастази от лобуларен КГ. Клиничният стадий на заболяването е преценен като II (pT1b, N1, M0). Проведена е постоперативна лъчетерапия в съчетание с хормонална терапия (тамоксифен).

При физикалното изследване няма данни за палпираща се туморна формация или асцит. Хематологичните и биохимичните изследвания са в референтни граници. При абдоминалната ехография се установяват множество метастатични лезии в черния дроб и симптом на „патологична кокарда“ в епигастриума и в малкия таз (фиг. 1, фиг. 2). При фибросигмоидоскопията се установява ригидност на ректалната стена с множество полипоидни разраствания в лумена, с ендоскопска характеристика на вилوزни аде-

номи. Измененията започват непосредствено супрасфинктерно и се разпростират до 10-ия см. Ендоскопската находка наподобява болестта на Крон, но началната и повторните биопсии за цитологично и хистологично изследване показват неспецифични възпалителни промени в лигавицата.



Фиг. 1. Абдоминална ехография – наличие на чернодробни метастази



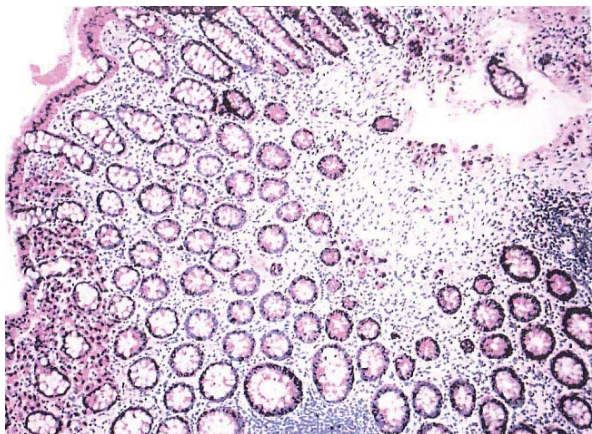
Фиг. 2. Абдоминална ехография – наличие на симптом на „патологична кокарда“ в епигастриума

Ендоректалната ехография установява неопластичен процес от 4 до 10-ия см от аналния ръб. Инфилтративната зона е с хетерогенна структура и размери 1.5/2 см. Определянето на стадия на процеса е T2 N0 M1 (фиг. 3). Хистологичното изследване на последвалата дълбока биопсия на дебелочревната лигавица под ехографски контрол показва огнищно нарушаване на структурата ѝ поради огнищна инфилтрация на lamina propria от атипични клетки с превалиращо кръгло ядро с диспергиран хроматин и дискохезия на клетките. Инфилтрацията ангажира и lamina muscularis mucosae, както и субмукозата.

Атипичните клетки са с епителен имунофенотип (фиг. 4). Морфологията на карцинома, инфилтриращ дебелочревната лигавица, е еднаква с тази на инвазивния лобуларен карцином на гърдата с метастази в аксиларните лимфни възли, по повод на който пациентката е оперирана.



Фиг. 3. Ендоректална ехография – циркуферентно ангажиране на ректалната стена със заличаване на слоистия строеж



Фиг. 4. Дебелочревна лигавица с огнищна инфилтрация под покривния епител и на lamina muscularis mucosae и субмукозата от туморни клетки с преваляващо кръгло ядро, позитивни за Cytokeratin. Имунохистохимично оцветяване за Cytokeratin MNF 116. Увел. 100x

При ФГС се откриват задебелени и полипoidнопроменени гънки в дисталната част на корпуса и антрума, стеснен лумен на пилора и забавена перисталтика. Измененията насочват към малигнена инфилтрация (лимфом?).

При ендоскопската ехография се описва задебеляване на стената на корпуса и антрума на стомаха (до 2 cm), със загуба на слоистия строеж, наличие на чернодробни метастази и увеличени перигастрални лимфни възли. Находката е преценена като авансирал неопластичен процес

на стомаха, по-вероятно лимфом (в ДД отношение – *linitis plastica*).

Поради бързо влошаване на състоянието пациентката се лекува палиативно, като симптомите прогресират, и завършва летално 10 месеца след диагностицирането на метастатичната болест.

ОБСЪЖДАНЕ

Средно около 50% от пациентките с КГ развиват метастази, като при половината от случаите се засяга черният дроб със или без метастаза в друг орган. Наличието на чернодробни метастази като първа проява на метастатичната болест е рядко. Обикновено те се наблюдават при 5 до 20% от случаите с авансирал КГ [4].

Метастазите в екстрахепаталната част на храносмилателната система са рядко усложнение на КГ и обикновено са свързани с бърза системна дисеминация на процеса. Може да възникнат месеци или години след първичната диагноза на КГ [5].

Публикациите върху ГИ метастази при КГ са оскъдни. Най-често се отнася за аутопсионни серии или съобщения на изолирани случаи с необичайна локализация на метастатичния КГ [6]. В аутопсионни проучвания честотата на екстрахепаталните (ГИТ) метастази варира от 6-18%, като най-често засегнатите органи са стомахът и дебелото черво [7]. В ретроспективно проучване върху 2605 случая на КГ с последваща метастатична болест за период над 18 години ГИ метастази са установени при < 1% от случаите [2].

КГ е хетерогенна група от тумори с различни генетични и биологични характеристики. Инфилтриращият лобуларен КГ е вторият по честота подтип на инвазивния КГ (2-20% от всички случаи с КГ) [7] и по все още не напълно изяснени механизми той метастазира по-често в ГИТ [2]. В метастатичния процес може да бъде привлечен всеки отдел на ГИТ, като метастазите в стомаха и в тънките черва са по-чести от колона и ректума [3]. В аутопсионна серия, включваща 52 случая с ГИ метастатична болест от КГ, разпределението на метастазите е, както следва: хранопровод 25%, стомах 25%, тънко черво 28%, дебело черво 19% и ректум 4% [8]. В най-голямото ретроспективно проучване върху неаутопсирани случаи от Mayo Clinic (Rochester) върху 73 жени с метастатичен КГ в ГИТ най-често метастази се намират в колона и ректума (45%) или в стомаха (28%) [6]. При 10 от пациентките метастазите са с две или повече локализации в ГИТ. При 64% от всички случаи метастазите са от инфилтриращ лобуларен КГ.

Клинични прояви на ГИ метастази от КГ се наблюдават при под 1% от случаите, обикновено са неспецифични и възникват в късните стадии на метастатичния процес [1, 9]. Най-честите симптоми са коремна болка, повръщане, обструкция, палпация на туморна маса, редукция на тегло, анемия, кървене от ГИТ. Някои от тях често се свързват с вторични ефекти от химио- и лъчетерапията или с паранеопластични синдроми при наличие на мултивисцерална дисеминация [3]. При нашата пациентка клиничните оплаквания от коремна болка, в съчетание с нарушен ритъм на дефекации, тенезми и наличие на кръв в изпражненията, насочват главно към заболяване на дисталните отдели на ГИТ, при дискретна симптоматика от страна на стомаха.

Поради ниската честота и оскъдните и неспецифични клинични симптоми диагнозата на ГИ метастази при първичен КГ е трудна. Те наподобяват друго неопластично или бенигнено заболяване на ГИТ [10]. Разграничаването на първичното ГИ заболяване от метастатичен КГ е от съществено значение за оптималното поведение и адекватната терапевтична стратегия [11].

Средният интервал между КГ и диагностицирането на ГИ метастази варира от няколко месеца до години (> 12 г.) [5]. При нашия случай метастатичната болест в черния дроб и ГИТ е проявена 5 години след диагностицирането на КГ.

Стомахът е най-честата локализация на метастазиране в ГИТ от КГ. В аутопсионна серия честотата на стомашни метастази варира от 7.4 до 18%, като в 80% те възникват вторично на инфилтриращия лобуларен КГ [5]. Описан е случай и на окултен КГ, представен като солитарна метастатична лезия в антрума, без данни за друга дисеминация на процеса [1].

Метастатичното засягане на стомаха може да имитира първична неоплазма на стомаха или бенигнени заболявания като пептична язва или гастрит. Най-често стомашните метастази се представят като *linitis plastica* с интензивна дифузна инфилтрация на субмукозата и *muscularis mucosae* и задебеляване на стомашната стена, което води до ригидност на засегнатия сегмент. По-рядко лезиите са локални – дискретни или по-големи възли, различни по размер улцерации или хипертрофия на стомашната лигавица, както и под формата на външна компресия в областта на кардията или пилора [1].

Поради субмукозното разпространение на процеса ендоскопските биопсии са нормални или с неспецифични възпалителни промени при около 30% от пациентите [5]. Ендоскопската ехография е ефективен метод за визуализиране

на субмукозните метастази при КГ и за проследяване на ефекта от лечението, когато основният критерий за оценка е дебелината на стомашната стена [12]. Подобно на другите описани в литературата случаи, при нашата пациентка вторичното засягане на стомаха също е дифузно, под формата на *linitis plastica* и хистологичното верифициране на метастатичната болест стана възможно при дълбоките биопсии по време на ендоскопската ехография.

Дебелочревни метастази от КГ се наблюдават рядко. В някои съобщения ангажирането на колона и ректума се описва като първа клинична проява на КГ. Начинът на метастазиране в колона и ректума (хематогенен или лимфогенен) не е напълно изяснен [13]. В литературата има единични съобщения за метастази в различни части на колона [3, 7, 10, 14, 16] и ректума [3, 13, 15]. Описани са случаи и с анална [9] и периаанална [16] локализация на метастазите. Ректалните и аноперинеалните метастази може да са причина за силна болка, инконтиненция, псевдообструктивни синдроми, ректално кървене, тенезми [15] или да наподобяват други периаанални заболявания, като хемороиди или анални фисури [9]. В нашия случай по повод дисталноколитни оплаквания с тенезми и ректално кървене пациентката е лекувана в продължение на 6 месеца за хемороиди.

Дебелочревните метастази от КГ се представят по-често като дифузно задебеляване и ригидност на чревната стена, подобно на болестта на Крон, и по-рядко като солитарна формация [3]. Повечето съобщения са за единични лезии, но може да има и мултифокално колонно разпространение [10, 14]. При нашата пациентка ендоскопската картина на метастатичния КГ в ректума наподобява БК, което е и първата ендоскопска диагноза. На второ място е обсъждан рак на ректума поради сходния ендоскопски вид на първичния и метастатичния процес.

Ендоскопското изследване на долния ГИТ е трудно, особено в случаите с обструкция. За точната диагноза от съществено значение е получаването на достатъчен биопсичен материал за хистологично изследване. Подобно на горния ГИТ, ендоскопията и биопсията осигуряват умерена диагностична стойност. Нормалната хистология не изключва възможността за метастаза от КГ.

Тъй като разграничаването на първичен от метастатичен тумор в ГИТ е трудно, от значение е получаването на множествени дълбоки биопсии от лезията в ГИТ по време на ендоскопското изследване и хистопатологичното и имунохис-

тохимичното им сравняване с биопсиите от гърдата. Морфологичното сходство между предшестваш КГ и липсата на дисплазия в съседния дебелочревен епител насочва към метастатичен растеж [16, 18].

В нашия случай се наложиха повторни ректални биопсии, включително и с голям форцепс, за получаване на адекватен за изследване материал. Биопсията е проведена по време на ендоректалната ехография с оглед максимално редуциране на риска от кървене и перфорация. След хистологичното установяване на неопластичния процес е проведено имунохистохимично изследване и биопсиите са сравнени с тези от КГ.

Преживяемостта след диагностициране на GI метастазите е 12-16 месеца, единични случаи преживяват повече от две години [5, 18]. При метастазиране в черния дроб прогнозата също е лоша и се усложнява допълнително от факта, че повечето цитостатици, използвани при КГ, имат предимно чернодробен метаболизъм и/или билиарна екскреция [4].

Описаният от нас случай с метастатичен лобуларен КГ представлява интерес поради рядкото съчетание на чернодробни метастази, характерни за инвазивния дуктален КГ, и GI метастази с двойна локализация (стомах и ректум). Досега в литературата има само единични съобщения за съчетание на стомашни с ректални метастази от КГ, но без наличие на чернодробни метастази [19, 20].

В заключение, GI метастази са трудно диагностицирано усложнение на КГ поради неспецифичните клинични прояви и наличието често на дълъг латентен период.

Голямата честота на КГ и подобрената преживяемост на пациентите във връзка с провежданото съвременно лечение изискват да се обръща внимание на новопоявили се GI симптоми при жени с КГ, дори когато диагнозата е поставена преди много години. Това ще доведе до своевременно разграничаване на метастатичния КГ от първичен GI карцином с последващо адекватно лечение за подобряване качеството на живот и избягване на ненужните оперативни интервенции.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Neal, L., N. Sookhan et C. Reynolds. Occult breast carcinoma presenting as gastrointestinal metastases. – Hindawi Publishing Corporation – Case reports in medicine. 2009, art 564756, 3 pages.
2. Borst, M. J et J. A. Ingold. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. – Surgery, **114**, 1993, № 4, 637-641.
3. Signorelli, C. et al. Single colon metastasis from breast cancer: a clinical case report. – Tumori, **91**, 2005, № 5, 424-427.
4. Pentheroudakis, G. et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. – Breast Cancer Res. Treat., **97**, 2005, 237-244.
5. TaaI, B. G., H. Peterse et H. Boot. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. – Cancer, **89**, 2000, № 11, 2214-2221.
6. McLemore, E. et al. Breast cancer: Presentation and intervention in women with gastrointestinal metastases and carcinomatosis. – Ann. Surg. Oncol., **12**, 2005, № 11, 886-894.
7. López, D. M. et al. Rectal metastasis from lobular breast carcinoma 15 years after primary diagnosis. – Clin. Transl. Oncol., **12**, 2010, № 2, 150-153.
8. Asch, M. J., P. D. Wiedel et D. V. Habif. Gastrointestinal metastases from carcinoma of the breast: autopsy study and 18 cases requiring operative intervention. – Arch. Surg., **96**, 1968, 840-843.
9. Haberstich, R. et al. Anal localization as first manifestation of metastatic ductal breast carcinoma. – Tech. Coloproctol., **9**, 2005, 237-238.
10. Nazareno, J., D. Taves et H. G. Preisaitis. Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: a case series and review of the literature. – World J. Gastroenterol., **12**, 2006, № 38, 6219-6224.
11. Pectasides, D. et al. Gastric metastases originating from breast cancer: report of 8 cases and review of the literature. – Anticancer Res., **29**, 2009, № 11, 4759-4763.
12. Lorimier, G. et al. Metastatic gastric cancer arising from breast carcinoma: endoscopic ultrasonographic aspects. – Endoscopy, **30**, 1998, 800-804.
13. Bar-Zohar, D., Y. Kluger et M. Michowitz. Breast cancer Metastasizing to the rectum. – IMAJ, **3**, 2001, 624-625.
14. Michalopoulos, A. et al. Metastatic breast adenocarcinoma masquerading as colonic primary. Report of two cases. – Tech. Coloproctol., **8**, 2004, Suppl. 1, s135-7.
15. Cervi, G. et al. Rectal localization of metastatic lobular breast cancer: report of a case. – Dis. Colon Rectum, **44**, 2001, № 3, 453-455.
16. Uygun, K. et al. Colonic Metastasis from Carcinoma of the Breast that Mimicks a Primary Intestinal Cancer. – Yon Med. J., **47**, 2006, № 5, 578-582.
17. Balibre, J. M. et al. Perianal metastases from lobular breast carcinoma. – Clin. Transl. Oncol., **9**, 2007, № 9, 606-609.
18. Schwarz, R. E., D. S. Klimstra et A. D. M. Turnbull. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. – Am. J. Gastroenterol., **93**, 1998, № 1, 111-114.
19. Basu, S., A. Last et M. Shinkfield. Invasive lobular carcinoma of the breast presenting successively with colonic and gastric metastases. – Int. J. Clin. Pract., **56**, 2002, № 8, 623-625.
20. Malhotra, A. et al. A rare case of breast cancer metastasis presenting as linitis plastica of the stomach and colon. – Gastrointest. Endosc., **70**, 2009, № 3, 552-553.

Постъпила – 22 септември 2009 г.