

Michał Zieliński¹, Marek Ochman², Jan Głowacki³, Jerzy Kozielski¹

¹Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsk o Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsk o Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii, Transplantologii, Chirurgii Naczyniowej i Endowaskularnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsk o Dentystycznym w Zabrze, Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, Pracownia diagnostyki obrazowej SCChS w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Zmiany płucne w przebiegu raka żołądka — dwa przypadki zespołu Barda

Praca nie była finansowana

Tłumaczenie artykułu, należy cytować wersję oryginalną: Zieliński M, Ochman M, Głowacki J, Kozielski J. Pulmonary lesions in the course of gastric cancer — two cases of Bard's syndrome. *Pneumonol Alergol Pol* 2016; 84: 33–37. doi: 10.5603/PiAP.a2015.0085.

Streszczenie

Zespół Barda to zespół chorobowy związany z prosowatym rozsiewem raka żołądka do płuc. Stanowi on trudny problem diagnostyczny z uwagi na konieczność różnicowania z wieloma jednostkami chorobowymi manifestującymi się w zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej poprzez zmiany rozlane w mięszu płucnym. Pierwotne ognisko nowotworu w żołądku pozostaje często nieme klinicznie, mimo zaawansowania procesu rozrostowego. Zmiany przerzutowe powodują wiele objawów z zakresu układu oddechowego kierujących proces diagnostyczny w kierunku pierwotnej patologii płucnej. Zespół Barda powinien być zawsze brany pod uwagę w procesie diagnostyczno-różnicowym zmian rozlanych, zwłaszcza z powodu częstości występowania raka żołądka. W pracy przedstawiono dwa przypadki pacjentów, u których w badaniach obrazowych uwidoczniiono rozlane zmiany płucne odpowiadające przerzutom raka żołądka.

Słowa kluczowe: rak żołądka, przerzuty do płuc, zespół Barda

Wstęp

Rozsiane zmiany płucne uwidocznione na zdjęciach rentgenowskich klatki piersiowej wykonanych z powodu niespecyficznego objawów z zakresu układu oddechowego, takich jak duszność lub przewlekły kaszel, stanowią złożony problem diagnostyczny. W różnicowaniu tego typu zmian należy wziąć pod uwagę wiele jednostek chorobowych od chorób zakaźnych, takich jak gruźlica, przez wtórne zmiany w przebiegu chorób tkanki łącznej, działania uboczne różnych grup leków, ekspozycję na pyły i alergeny wziewne, zmiany o nieustalonej dotąd genezie, jak idiopatyczne włóknienie płuc oraz, rzadko, zmiany w przebiegu

procesów rozrostowych. Ponieważ nowotwory stanowią jednak drugą po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę śmiertelności na świecie, objawy płucne często mogą być pierwszą manifestacją procesu rozrostowego, którego ognisko wyjściowe pozostaje klinicznie nieme.

Według *World Health Organization* rak żołądka stanowił jedną z częstszych przyczyn zgonów o podłożu nowotworowym na świecie, dwa razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Wśród najczęstszych miejsc przerzutowania odległego guzów żołądka wymieniane są płuca. Obecność przerzutów w płucach w przebiegu rozsianego raka żołądka określa się mianem zespołu Barda. Oprócz pojedynczych lub mnogich guzów w mięszu



Figure 1. Widoczne rozsiane, obrączkowate zagęszczenia śródmiąższowe o symetrycznej dystrybucji

płuc zmiany przerzutowe mogą również manifestować się w postaci nowotworowego zapalenia naczyń chłonnych (*lymphangitis carcinomatosa*) oraz nowotworowego zapalenia opłucnej (*pleuritis carcinomatosa*). Wspólną cechą tych postaci przerzutowego raka żołądka, którą można znaleźć w pracach je opisujących, jest dominacja objawów z układu oddechowego nad objawami z zakresu przewodu pokarmowego. Rzadkim znaleziskiem są zmiany przerzutowe, które z powodu swojej morfologii imitują w badaniach radiologicznych nienowotworowe choroby tkanki śródmiąższowej płuc [1–4].

W pracy przedstawiono dwa przypadki pacjentów z rakiem żołądka w stadium rozsiewu przyjętych na oddział chorób płuc z powodu obecności na zdjęciach radiologicznych klatki piersiowej rozsianych zmian płucnych, sugerujących chorobę śródmiąższową płuc, którym towarzyszyły kaszel i duszność.

Przypadek 1

Pacjent, lat 51, zgłosił się do kliniki z powodu utrzymującego się od około miesiąca kaszlu, któremu towarzyszyła narastająca duszność wysiłkowa. W badaniach laboratoryjnych nie wykazano odchyleń od stanu prawidłowego. Badania funkcji płuc wykazały obturację (wskaźnik Tiffenau 66%, FEV₁ 77%) nieulegającą odwróceniu pod wpływem beta-mimetyku oraz obniżenie pojemności dyfuzyjnej płuc do poziomu 59% wartości należnej.

Na zdjęciu RTG klatki piersiowej uwidoczniło się rozsiane, obrączkowate zagęszczenia śródmiąższowe o symetrycznej dystrybucji (ryc. 1). Diagnostykę obrazową uzupełniono o badanie tomograficzne klatki piersiowej w algorytmie TKWR (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości),

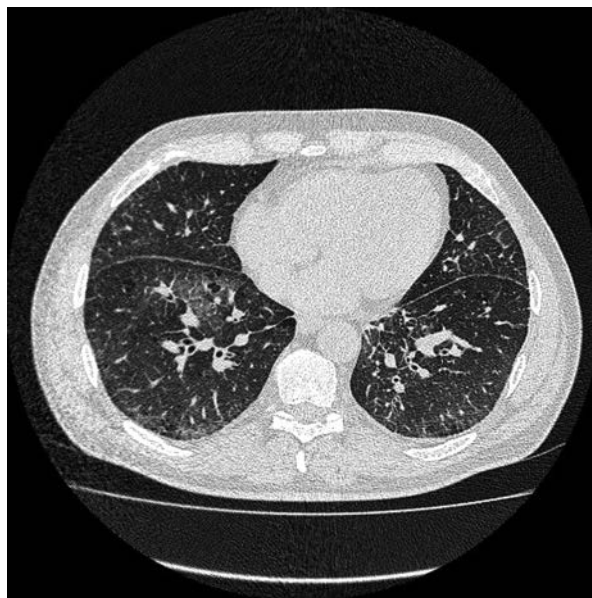


Figure 2. Rozsiane zmiany drobnopunktowe ze zgrubieniami przegród międzyzrazikowych i szczelin międzypłatowych, pogrubiałe ściany oraz poszerzenie oskrzeli dolnopłatowych. Niewielki obraz „mlecznej szyby” w dolnym płacie płuca prawego jak przy miejscowym *alveolitis*

stwierdzając rozsiane zmiany drobnopunktowe ze zgrubieniami przegród międzyzrazikowych i szczelin międzypłatowych, pogrubiałe ściany oraz poszerzenie oskrzeli dolnopłatowych. Niewielki obraz „mlecznej szyby” w dolnym płacie płuca prawego jak przy miejscowym *alveolitis* (ryc. 2).

W badaniu bronchoskopowym nie uwidoczniło się patologii, pobrano materiał do oceny cytologicznej, na posiew w kierunku *Mycobacterium tuberculosis* oraz dwa wycinki z obwodu płuca do oceny histopatologicznej. W związku z dodatnim odczynem tuberkulinowym włączono do czasu uzyskania wyników terapię przeciwpłatkową (rifamamid, pirazynamid, etambutol), a następnie prednizon. Wynik badania cytologicznego aspiratu oskrzelowego nie wykazał obecności komórek nowotworowych. W badaniu histopatologicznym wycinków z obwodu płuc opisano zatępienie komórkami raka gruczołowego. W wywiadzie chory podawał chorobę wrzodową żołądka. Wykonano badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, uwidaczniając obwałowane owrzodzenie w obrębie błony śluzowej żołądka. Pobrano wycinki, na podstawie których postawiono diagnozę gruczolakoraka. Pacjenta przekazano do ośrodka onkologii przewodu pokarmowego w celu dalszego leczenia.

Przypadek 2

Pacjent, lat 42, został przyjęty na rejonowy oddział chorób płuc z powodu utrzymujących się

od kilkunastu dni duszności oraz kaszlu, którym towarzyszyły stany podgorączkowe. W wywiadzie zawodowym pacjent zgłaszał narażenie na substancje chemiczne w postaci gazów i pyłów w związku z wykonywanym zawodem spawacza. W wykonanych badaniach laboratoryjnych z odchyień od normy wykazano leukocytozę 19 tys./mm³, CRP 20 mg/l, cechy niedokrwistości, obecność przeciwciał przeciwko *Helicobacter pylori* oraz dodatni test na obecność krwi utajonej w kale. Bronchoskopia uwidoczniała zmienioną zapalnie błonę śluzową dróg oddechowych z zalegającą w ich świetle wydzieliną śluzowo-ropną.

W wykonanym zdjęciu RTG klatki piersiowej stwierdzono rozsiane zmiany w obrębie obu pól płucnych. W celu poszerzenia diagnostyki obrazowej zlecono badanie TKWR, które ujawniło liczne, regularnie dystrybuowane obszary typu „mlecznej szyby”, pogrubienie przegród międzyzrazikowych, odcinkowe pogrubienie ścian oskrzeli oraz zgrubienie opłucnej. Ponadto uwidoczniono wolny płyn w obu jamach opłucnowych (ryc. 3). Do leczenia włączono antybiotyki, leki przeciwprątkowe oraz glikokortykosteroidy. Mimo 14 dni terapii stan pacjenta ulegał pogorszeniu, z pojawieniem się duszności spoczynkowej, rozwijającą się niewydolnością oddechową.

Pacjenta przekazano do kliniki chorób płuc, gdzie wobec narastającej niewydolności oddechowej z towarzyszącym częstoskurczem nadkomorowym do 200/min ze wstawkami częstoskurczu komorowego wielokształtnego i cechami

dekompensacji układu krążenia podjęto decyzję o przekazaniu pacjenta na oddział intensywnej opieki medycznej w 3. dobie hospitalizacji. Tam pacjenta zaintubowano, wentylowano mechanicznie z FiO₂ 0,8–1,0. W wykonanym badaniu echokardiograficznym z odchyień od stanu prawidłowego wykazano hipokinezę ściany prawej komory, średniego stopnia niedomykalność zastawki mitralnej oraz pośrednie cechy nadciśnienia płucnego. W związku z skrajnym przeciążeniem prawej komory serca chorego zakwalifikowano do wszczęcia ECMO tętniczo-żylnego (*extracorporeal membrane oxygenation*). Włączono leki inotropowe, tlenek azotu, pacjenta sedowano.

Diagnostykę przyczyn niewydolności krążeniowo-oddechowej uzupełniono o gastroskopię, w której uwidoczniono sztywny naciek trzonu żołądka, z którego pobrano wycinki. W badaniu histopatologicznym stwierdzono utkanie gruczolakoraka śluzotwórczego. Odpowiadające mu komórki wykryto również w badaniu cytologicznym płynu pobranego z jam opłucnowych. W związku z diagnozą rozsianego procesu nowotworowego zdecydowano o wyszczepieniu układu ECMO. Pacjent zmarł. W badaniu sekcyjnym stwierdzono raka krzywizny mniejszej żołądka, z mnogimi przerzutami do węzłów chłonnych krezki, naciekiem nowotworu na trzustkę i wrota wątroby, licznymi przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia tylnego, płuc, zrakowaceniem lewej opłucnej.

Dyskusja

Choroby śródmiąższowe płuc stanowią grupę ponad 150 jednostek chorobowych o różnicowanej etiologii. Występujące w obrazie radiologicznym tych chorób zmiany rozsiane odpowiadają na poziomie komórkowym nasilonemu w różnym stopniu procesowi zapalnemu i włóknieniu tkanki śródmiąższowej płuc. Podobny obraz może być pochodną masywnych, prosowatych przerzutów nowotworowych do płuc. Były one opisywane w przebiegu różnych typów histologicznych nowotworów, począwszy od raka kosmówki, przez złośliwe nowotwory układu oddechowego, pokarmowego, jak również jako manifestacja wznowy raka tarczycy. Nie jest do końca rozstrzygnięte, jakie właściwości pierwotnego guza, jak również miejscowe uwarunkowania w obrębie sieci naczyń sprawiają, że komórki osiadają w określonej jej części, dając początek zmianie przerzutowej o konkretnej morfologii, powodując lub nie zapalenie naczyń. W raku gruczolowym żołądka jedną z predysponujących cech wydaje się obecność



Figure 3. Liczne, regularnie dystrybuowane obszary typu „mlecznej szyby”, pogrubienie przegród międzyzrazikowych, odcinkowe pogrubienie ścian oskrzeli oraz zgrubienie opłucnej. Wolny płyn w obu jamach opłucnowych

defektów w proteinach odpowiedzialnych za adhezję międzykomórkową, charakterystycznych dla rozlanego podtypu tego nowotworu. Obraz mikroskopowy prosowatych przerzutów gruczolakoraka żołądka charakteryzuje się obecnością w świetle naczyń krwionośnych i limfatycznych płuc pojedynczych komórek nowotworowych lub też ich skupisk, którym czasami towarzyszą zakrzepy składające się z trombiny i płytek krwi. Zmiany te zwiężając lub też zamykając światło naczyń, zarówno bezpośrednio, jak i poprzez ucisk z zewnątrz, powodują zaburzenia perfuzji dużych obszarów płuc [5–10].

Wspomniane zaburzenia stosunku perfuzji do wentylacji, stają się powodem manifestacji klinicznej przerzutów, takiej jak duszność, kaszel oraz ból w klatce piersiowej. Rozsiane zmiany powodujące okluzyje naczyń prowadzą również do wzrastania oporu łożyska płucnego i, w konsekwencji, do rozwoju nadciśnienia płucnego. Opisywane są również przypadki ostrego serca płucnego powstałego w następstwie prosowatych przerzutów do płuc. Pierwotne ognisko raka żołądka często pozostaje nieme klinicznie, chociaż w przypadku wznowy objawy płucne mogą się dołączać do powoli narastających objawów z przewodu pokarmowego. Opisano przypadek pacjenta, u którego trzy lata po operacyjnym usunięciu raka żołądka doszło do nawrotu dolegliwości w zakresie nadbrzusza. Początkowo brak było zmian w badaniu radiologicznym klatki piersiowej, ale w badaniu kontrolnym po terapii cyklofosfamidem w obrazie rentgenowskim ujawniły się zmiany o rozsianym charakterze, które różnicowano z gruźlicą, sarkoidozą, pylicą oraz niewydolnością krążenia. Przypadek ten różni się od przedstawionych przez nas wywiadem raka żołądka, który od samego początku wskazywał na możliwość rozsiewu procesu nowotworowego jako główną przyczynę zgłaszanych przez pacjenta dolegliwości, zwłaszcza że objawy z układu oddechowego dołączyły się do wyprzedzających je objawów z zakresu przewodu pokarmowego [11].

Z powodu niecharakterystycznego obrazu klinicznego i radiologicznego prosowatych przerzutów do płuc postawienie prawidłowej diagnozy jest opóźnione w czasie. Niecharakterystyczny obraz zdjęć RTG skłania klinicystów do terapii jednostek chorobowych, pod maską których przebiega ten rodzaj nowotworu. Wśród znalezionych w dostępnej literaturze przypadków w diagnostyce różnicowej powtarzają się, podobnie jak u obu opisanych przez nas pacjentów, gruźlica płuc i próba terapii przeciwprątkowej. Opisano ponadto trzytygodniową terapię pacjentki

z domniemanym zapaleniem oskrzeli, następnie leczonej prednizonem z powodu podejrzenia na podstawie badań radiologicznych manifestacji płucnej układowej choroby tkanki łącznej. Znaleźć można również opis pacjenta z zdiagnozowanym zapaleniem płuc, który został skierowany do szpitala w celu dokładnej diagnostyki dopiero w momencie wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej w przebiegu rozsiewu nowotworu do płuc. Szybkie wystąpienie niewydolności oddechowej sprawia, że postawienie prawidłowego rozpoznania staje się możliwe dopiero na stole sekcyjnym. Prezentowany w niniejszej pracy drugi przypadek jest opisem pacjenta, u którego rozpoznanie zespołu Barda ustalono przyżyciowo [12, 13].

Obraz radiologiczny u obu opisywanych tu pacjentów nie wskazywał jednoznacznie na zajęcie naczyń krwionośnych i chłonnych płuc, chociaż badanie wycinka płuca u pierwszego pacjenta i badanie sekcyjne drugiego wykazały tego typu zmiany. Obecność zatorów płucnych przerzutującymi komórkami nowotworowymi w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej jest częstym znaleziskiem, zwłaszcza w badaniu autopsyjnym. Zmiany tego typu rzadko są diagnozowane przyżyciowo, z uwagi na towarzyszącą im szybko postępującą niewydolność krążenia. Obraz histologiczny tych zmian można podzielić na dwa typy: zatorowość płucną, której w badaniu angio-TK odpowiada typowy obraz radiologiczny, oraz mikroangiopatię zatorową. Mikroangiopatia w obrazie TK dawać może niespecyficzny obraz. Opisywane są również wtedy manifestacje w postaci obrazu pączkującego drzewa, który jest kojarzony z chorobami małych dróg oddechowych, takich jak infekcyjne zapalenie oskrzelików. Nowotworowe zapalenie naczyń chłonnych jest manifestacją przerzutów wynikającą z zajęcia naczyń chłonnych, które w jednym na cztery przypadki nie daje zmian w obrazie RTG klatki piersiowej. Obraz TK tego sposobu szerzenia się nowotworu określany jest z angielskiego jako *dot in a box* [10, 14–17].

Obraz radiologiczny klatki piersiowej u pacjentów z rozsianymi przerzutami nowotworu żołądka do płuc jest różnorodny, często sugerujący choroby śródmiąższu płucnego. Opiswane zmiany w RTG mogą mieć postać różnej średnicy zacienień o charakterze guzkowym, drobnoplamiстым, lub charakter siateczki czy smug. Zmiany te mogą wykazywać predylekcje do niektórych płatów płucnych. W dostępnej literaturze wyrażone były silniej w płatach środkowych i dolnych. U przedstawianych w niniejszej pracy pacjentów,

dystrybucja była równomierna i symetryczna. Dodatkowo mogą się dołączać cechy obecności płynu w jamie opłucnej. Prosołaty charakter zacięnień w miąższu płucnym może sugerować proces swoisty. W obrazie tomograficznym zespół Barda może się ujawniać poprzez pogrubienie przegród międzyzrakowych jak również tkanki otaczającej pęczki oskrzelowo-naczyniowe, zacięnienia linijne, pasmowate, zacięnienia o charakterze tak zwanej mlecznej szyby, które odpowiadają dezorganizacji prawidłowej architektury płuc. Mimo obfitości obrazów żaden z nich nie jest patognomiczny dla chorób nowotworowych. O ile można się doszukać w literaturze opisów obrazów RTG w przypadku rozsianych przerzutów raka żołądka do płuc, to analogiczne opisy tomogramów są rzadkie oraz dotyczą innych typów histologicznych nowotworów [13, 18].

Zespół Barda jest ważną jednostką chorobową, która powinna być włączona do rozważania różnicowego w przypadku rozsianych zmian płucnych zdiagnozowanych w RTG lub TK klatki piersiowej. Zawsze w postępowaniu diagnostycznym zmierzającym w kierunku rozpoznania chorób śródmiąższowych płuc należy starać się wykluczyć tło nowotworowe. W przypadkach wątpliwych uzupełnienie diagnostyki o biopsję odwodowej części tkanki płucnej lub badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego może przyspieszyć ustalenie prawidłowego rozpoznania i wdrożenie leczenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo:

- Alwan A (ed.). Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organisation, Geneva 2011; 9–31.
- Kong JH, Lee J, Yi CA i wsp.. Lung metastases in metastatic gastric cancer: pattern of lung metastases and clinical outcome. *Gastric Cancer* 2012; 15: 292–298. doi: 10.1007/s10120-011-0104-7.
- Kemp CD, Kitano M, Kerkar S i wsp.. Pulmonary Resection for Metastatic Gastric Cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 1796–1805. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ed3514.
- Hartgrink HH, Jansen EPM, van Grieken NCT, van de Velde CJH Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477–490. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6.
- Scott J, Kuhn P, Anderson AR. Unifying metastasis — integrating intravasation, circulation and end-organ colonization. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 445–446.
- Chai L, Ong KC, Ng SB. A case of pulmonary tumour embolism mimicking miliary tuberculosis. *Respirology* 2000; 5: 297–299.
- Gkoutouvas A, Chatjimarkou F, Thomas D, Kaldrimidis P. Miliary lung metastasis due to papillary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep* 2009; 2009: bcr06.2008.0322.
- Musk AW, Dewar J, Shilkin KB, Whitaker D. Miliary spread of malignant pleural mesothelioma without a clinically identifiable pleural tumour. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 460–462.
- Livasy CA, Tishko DJ, Maygarden SJ. Miliary pulmonary metastases from a clinically occult pleural mesothelioma. *Ann Diagn Pathol* 2003; 7: 249–253.
- Moubax K, Wuyts W, Vandecaveye V, Prenen H. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis as a primary manifestation of gastric carcinoma in a young adult: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2012; 5: 638.
- Gorzowski T, Lukaszek S, Ciechowicz S. Rozsiew limfatyczny raka w płucach. *Przegl Lek* 1970; 26: 398.
- Pakulski C, Pankowski J, Swiniarski A, Król-Pakulska E. Zespół Pincoffs-Bard'a u 5-letniej dziewczynki. *Pneumonol Alergol Pol* 1996; 64: 809–881.
- Machalski M, Foremny Z, Strzelczyk S, Stypowa I. Dwa przypadki zespołu Barda (prosołatych przerzutów raka żołądka do płuc). *Pol Tyg Lek* 1967; 22: 1219–1220.
- Franquet T, Giménez A, Prats R, Rodríguez-Arias JM, Rodríguez C. Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 897–899.
- Schriner RW, Ryu JH, Edwards WD. Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: a difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66: 143–148.
- Kazerooni EA, Gross BH. *Cardiopulmonary imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004; 357–400.
- Wan-Hsiu L, Sheng-Hsiang L, Tsu-Tuan W. High-resolution computed tomography illustrating pulmonary lymphangitic carcinomatosis in a patient with advanced pancreatic cancer: a case report. *Cases J* 2009; 2: 7428.
- Chai L, Ong KC, Ng SB. A case of pulmonary tumour embolism mimicking miliary tuberculosis. *Respirology* 2000; 5: 297–299.
- Qun Luo, Qian Han, Xiaobo Chen i wsp.. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2013; 5: 283–288. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.12.
- Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN i wsp.. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1140–1144.
- Sonobe M1, Handa T, Tanizawa K i wsp.. Videothoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 62: 376–382. doi: 10.1007/s11748-014-0383-0.