

Synchroniczne występowanie czterech nowotworów u 55-letniej chorej z rakiem szyjki macicy. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Synchronous occurrence of four malignancies in a 55-year-old woman with uterine cervical cancer. Case report and review of literature

Łukasz Kuncman¹, Justyna Danielska¹, Wojciech Kuncman², Leszek Gottwald¹,
Małgorzata Moszyńska-Zielińska¹, Jacek Fijuth¹

¹ Zakład Radioterapii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

² Zakład Patologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

Streszczenie

Mnogie nowotwory pierwotne przestają być rzadkością w codziennej praktyce klinicznej. Nowoczesne metody leczenia i diagnostyki chorób nowotworowych oraz ogólne wydłużenie średniej długości życia pacjentów spowodowały zwiększoną częstość występowania mnogich nowotworów pierwotnych.

Celem pracy jest prezentacja przypadku 55-letniej chorej z rakiem szyjki macicy, rakiem piersi, chłoniakiem/białaczką B-komórkową(CLL/SLL)(Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma) i oponiakiem występującymi synchronicznie.

Opisany przypadek udowadnia, że rozpoznanie raka szyjki macicy nie wyklucza współistnienia innych nowotworów złośliwych. Podkreśla również, że każdy przypadek raka szyjki macicy, o nietypowym obrazie klinicznym powinien być wnikliwie analizowany celem uniknięcia pomyłek diagnostycznych skutkujących pogorszeniem rokowania.

Słowa kluczowe: **rak szyjki macicy / rak piersi / przewlekła białaczka limfatyczna (CLL) / oponiak / mnogie pierwotne nowotwory / chemioradioterapia /**

Abstract

Multiple primary malignancies are no longer rare in clinical practice. The incidence of multiple primary malignant neoplasms is the consequence of progress in oncological treatment and diagnostic methods, as well as the higher overall survival rate and life expectancy rate.

We present a case of a patient who synchronously developed four malignancies: cervical cancer, breast cancer, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma(CLL/SLL) and an olfactory groove meningioma.

Corresponding author:

Łukasz Kuncman

Zakład Radioterapii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

Polska, 93-509 Łódź, ul. Paderewskiego 4

telefon: 42 689 55 51

e-mail: lukaszuncman@gmail.com

Otrzymano: 15.04.2015

Zaakceptowano do druku: 05.02.2016

Lukasz Kuncman et al. *Synchroniczne występowanie czterech nowotworów u 55-letniej chorej z rakiem szyjki macicy. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa.*

This case proves that the diagnosis of the cervical cancer does not exclude the occurrence of other malignancies. It also emphasizes the fact that every case of uterine cervical cancer with atypical clinical presentation should be thoroughly analyzed to avoid diagnostic mistakes, which in turn may worsen the prognosis.

Key words: uterine cervical cancer / breast cancer / B-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) / meningioma / multiple primary neoplasms / chemoradiotherapy /

Wstęp

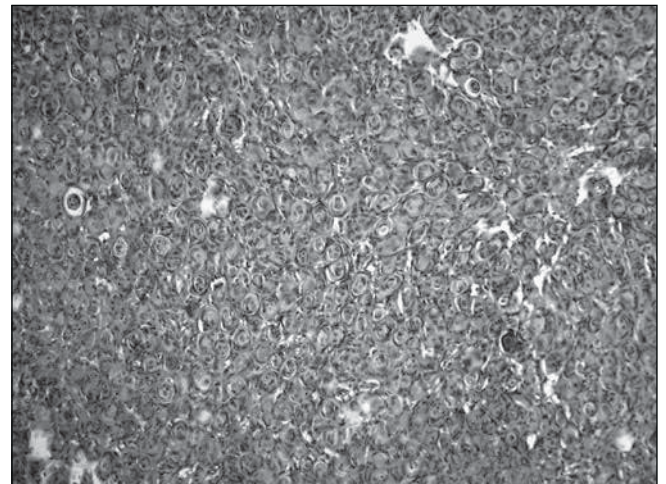
Od pierwszego opisu występowania w organizmie człowieka więcej niż jednego nowotworu pierwotnego przez Theodora Billrotha upłynęło już 125 lat, jednakże występowanie mnogich pierwotnych nowotworów złośliwych wciąż jest przedmiotem zainteresowania licznych badaczy [1]. Kryteria konieczne do rozpoznania mnogich pierwotnych nowotworów złośliwych (MPN – *multiple primary neoplasms*) zostały ustalone przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC – *International Agency of Research on Cancer*). Definiuje ona MPN jako nowotwór, który rozwija się w swoim umiejscowieniu, nie stanowi części już istniejącego procesu nowotworowego, nie jest jego rozszerzeniem, przerzutem ani wznową. Tylko jeden nowotwór o danym typie histologicznym może być rozpoznany w jednym narządzie lub narządach parzystych. Występowanie mnogich nowotworów można podzielić na synchroniczne, kiedy drugi pierwotny nowotwór rozwija się w czasie 6 miesięcy od wystąpienia pierwszego, lub metachroniczne kiedy warunek ten nie jest spełniony.

Celem pracy jest prezentacja przypadku 55-letniej chorej z rakiem szyjki macicy, rakiem piersi, chłoniakiem/białaczką B-komórkową (CLL/SLL) i oponiakiem występującymi synchronicznie.

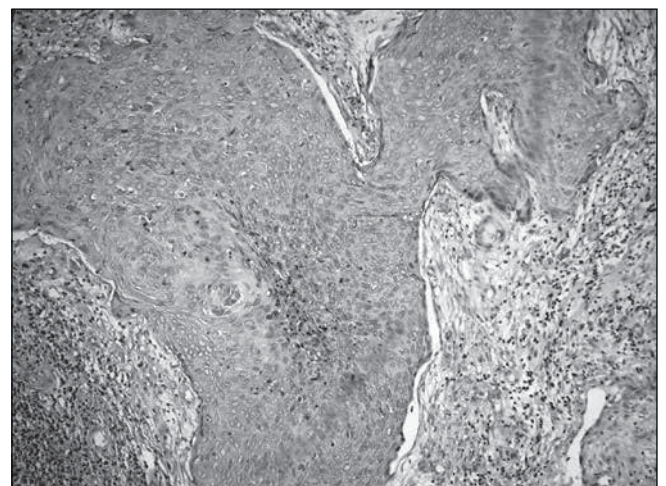
Opis przypadku

Chora lat 55 była operowana z powodu oponiaka rynienki węchowej we wrześniu 2012 roku. Z materiału pooperacyjnego uzyskano wynik: *meningioma meningiothelale* (PR-, Ki-67<1%, p53-) (Rycina 1).

Chora z rozpoznaniem nieoperacyjnego raka szyjki macicy (*carcinoma planoepitheliale* G2, CK AE1/AE3+, p53+); (Rycina 2), została skierowana do Regionalnego Ośrodka Onkologicznego w Łodzi w grudniu 2012 roku. W badaniu ginekologicznym przez pochwę i przez odbytnicę stwierdzono guz szyjki macicy o średnicy 5cm, przechodzący na przednią ścianę pochwy z obecnością nacieku w obrębie przymacicz dochodzącego do kości miednicy. Na podstawie obrazu klinicznego i badań obrazowych, w tym badania ultrasonograficznego jamy brzusznej i miednicy, tomografii komputerowej miednicy i zdjęcia Rtg klatki piersiowej, określono zaawansowanie raka szyjki macicy jako stopień IIIB w klasyfikacji FIGO. W badaniu klinicznym dodatkowo stwierdzono guz w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi lewej, o wymiarach 2,5 x 2,5 x 2 cm, o nieostrych obrysach w badaniu ultrasonograficznym oraz wyczuwalne węzły chłonne pachowe. Skierowano chorą na biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BACC) zmiany, w wyniku której rozpoznano pierwotnego raka piersi. Chorą zakwalifikowano do radiochemioterapii. Zastosowano teleradioterapię do dawki 44 Gy w 22 frakcjach po 2 Gy na obszar narządu rodowego i regionalnych węzłów chłonnych



Rycina 1.



Rycina 2.

z podwyższeniem dawki na obszar guza do 64 Gy w połączeniu z cotygodniowymi iniekcjami cisplatyny w dawce 40mg/m² z leczeniem wspomagającym. Nie obserwowano istotnych powikłań w przebiegu zastosowanego leczenia. W badaniach laboratoryjnych na początku leczenia obecna była leukocytoza-13,03x10³, limfocytoza-4,55x10³ i trombocytoza-431x10³/ul. Po leczeniu zaobserwowano leukopenię-3,68x10³, limfopenię-0,86x10³/ul, płytki krwi -154x10³.

Łukasz Kuncman et al. Synchroniczne występowanie czterech nowotworów u 55-letniej chorej z rakiem szyjki macicy. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa.

Chora zakończyła radiochemioterapię w marcu 2013 r. Została następnie skierowana do Oddziału Chirurgii Onkologicznej, gdzie wykonano amputację piersi lewej sposobem Maddena z limfadenektomią pachową. W preparacie pooperacyjnym z usuniętej piersi histopatologicznie rozpoznano *carcinoma lobulare* (ER 80%, PR 80%, HER-2 – 1-negatywny, p53-) (Rycina 3). W badaniu histopatologicznym stwierdzono we wszystkich 13 węzłach chłonnych pachy lewej nacieki chłoniaka/białaczki przewlekłej linii B komórkowej – SLL/CLL, którego immunofenotyp określono jako CKAE1/AE3-, Ki67 10-15%, CD23+, CD20+, CD5+, CD3-, CD43+, cyklina D1- (Rycina 4). Ustalono stadium zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji TNM jako T2N0M0 i ze względu na profil immunohistochemiczny raka piersi wdrożono leczenie tamoxifenem.

W kwietniu 2013 r. chora była konsultowana w poradni hematologicznej. Odroczono wdrożenie leczenia hematologicznego i zastosowano aktywną obserwację. Do lutego 2014 roku chora pozostawała bez cech wznowy żadnego z nowotworów. Podczas kontroli onkologicznej w dniu 06.02.2014 wykryto ruchomy węzeł chłonny pachowy prawy wielkości 2 cm o obrazie mikroskopowym odpowiadającym chłoniakowi SLL/CLL. Do kwietnia 2014 r. nie stwierdzono wznowy innych rozpoznanych uprzednio u chorej nowotworów.

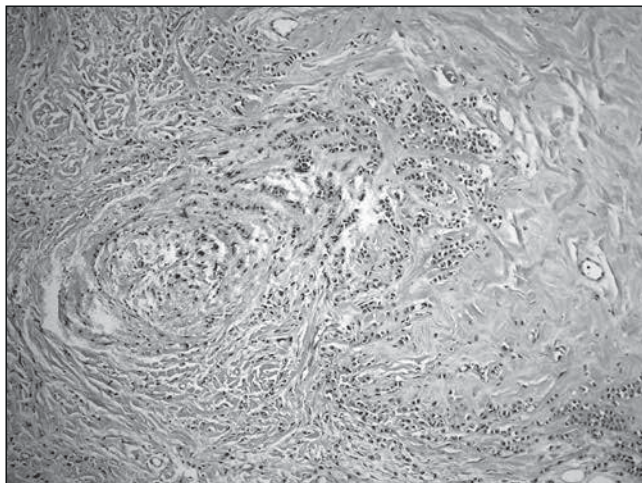
Podczas analizy zebranego materiału klinicznego i histopatologicznego przeprowadzono powtórny weryfikację mikroskopową preparatów histopatologicznych. Stwierdzono z wysokim prawdopodobieństwem, że nowotwory są różnego pochodzenia i nie ma między nimi bezpośredniego związku.

Dyskusja

Nowoczesne metody leczenia i diagnostyki chorób nowotworowych oraz ogólne wydłużenie średniej długości życia pacjentów spowodowały zwiększoną częstość występowania metachronicznych nowotworów pierwotnych. Opisany powyżej przypadek jest istotny z kilku powodów, przede wszystkim jednak udowadnia, że rozpoznanie raka szyjki macicy nie wyklucza współistnienia innych nowotworów złośliwych. Stwierdzenie u tych chorych innych zmian ogniskowych powinno być więc zweryfikowane.

Dotychczas wykazano, że pacjenci z rozpoznąną chorobą nowotworową mają o 14% zwiększone ryzyko wystąpienia nowego nowotworu złośliwego w porównaniu ze standardową populacją [2]. Za najczęstsze lokalizacje występowania MPN uznaje się gruczoł piersiowy, jelito grube, pęcherz moczowy, gruczoł krokowy i nerki [3]. Opisano także występowanie MPN u 5.4% chorych z nowotworami dróg rodnych [3]. Rozpoznając MPN należy brać pod uwagę nietypową biologię nowotworów. Opisano mnogie przerzuty raka szyjki macicy do skóry krocza [4]. Istnieją również doniesienia poświęcone nowotworom ginekologicznym, o nietypowym obrazie histopatologicznym [5]. Ich rozsiew może być błędnie rozpoznany jako kolejny nowotwór. Synchroniczne występowanie raka piersi i raka szyjki macicy było przedmiotem badań wielu autorów [6].

W opisywanym przez nas przypadku rozpoznanie raka piersi było poprzedzone rozpoznaniem oponiaka. Współwystępowanie tych nowotworów jest przedmiotem kontrowersji. Chociaż większość prac wskazuje na związek tych nowotworów, to istnieją badania przeczące tej korelacji [7,8]. Sugeruje się, że przyczyną ko-incyduencji raka piersi oraz oponiaków może być występowanie



Rycina 3.



Rycina 4.

receptorów hormonalnych na komórkach tych nowotworów [7]. Podejrzewając przerzuty raka piersi do OUN trzeba więc zawsze wykluczyć łagodne nowotwory mózgu.

Synchroniczne występowanie aż czterech nowotworów, co miało miejsce w opisanym powyżej przypadku, jest zjawiskiem wyjątkowo rzadkim. Interesujące w tym kontekście są obserwacje dotyczące białaczki/chłoniaka CLL/SLL w przebiegu MPN. Uważa się, że CLL wiąże się z zaburzeniami humoralnej oraz komórkowej odpowiedzi immunologicznej, co może tworzyć podłoże immunologiczne dla rozwoju nowotworów litych [9,10]. Wykazano zwiększoną częstość występowania nowotworów skóry, płuca, piersi, jelita grubego, skóry i nowotworów regionu głowy i szyi, nerki oraz czerniaka u chorych z rozpoznaniem CLL [10, 11]. Sugeruje się, że mechanizmy immunologiczne towarzyszące CLL mogą mieć wpływ na bardziej agresywny przebieg nowotworów [10]. Wykazano pogorszenie przeżycia specyficznego dla raka (CSS) u chorych, u których wcześniej zdiagnozowano CLL [10].

Aktualnie leczenie skojarzone jest standardem w przypadku zaawansowanego raka szyjki macicy. Dołączanie cisplatyny do radioterapii spowodowało wzrost 5-letniego całkowitego prze-

Łukasz Kuncman et al. *Synchroniczne występowanie czterech nowotworów u 55-letniej chorej z rakiem szyjki macicy. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa.*

życia, poprawa miejscowej wyleczalności i przeżyć wolnych od choroby, co zostało wykazane w licznych badaniach prospektywnych i potwierdzone w metaanalizach [12]. Skuteczne leczenie związane jest ze wzrostem częstości ostrych powikłań hematologicznych, szczególnie stopnia 3/4, z których 92% dotyczy liczby leukocytów [12]. W tej sytuacji bardzo istotne są możliwe problemy diagnostyczne związane z rozpoznawaniem nowotworów synchronicznych przebiegającymi z zaburzeniami obrazu krwi obwodowej. Powiększone klinicznie regionalne węzły chłonne u chorej z nowotworem litym budzą zawsze podejrzenie ich zajęcia przez właśnie ten, a nie inny nowotwór. Dodatkowo, zaawansowany rak szyjki macicy często współistnieje ze stanem zapalnym i związaną z nim leukocytozą, a nowoczesne leczenie onkologiczne może dodatkowo powodować zatarcie obrazu CLL. W opisywanym przypadku, początkowa leukocytoza pod wpływem radiochemioterapii uległa obniżeniu do wartości prawidłowych. Wobec prawidłowego obrazu morfologicznego krwi i braku objawów klinicznych, odnalezienie ogniska CLL/SLL w węzłach chłonnych pachy było dużym zaskoczeniem.

Wnioski

Każdy przypadek raka szyjki macicy o nietypowym obrazie klinicznym powinien być wnikliwie analizowany celem uniknięcia pomyłek diagnostycznych mogących mieć decydujące znaczenie dla rokowania chorej. Prawidłowa ocena stopnia zaawansowania i rozróżnienie poszczególnych nowotworów jest decydująca dla wyboru pomiędzy leczeniem radykalnym, a paliatywnym. Powtórne leczenie operacyjne, napromienianie i leczenie systemowe obarczone są licznymi ograniczeniami, dlatego kwalifikacja do danego leczenia w zespołach MPN powinna zawsze uwzględniać dalszy plan leczenia.

Obraz kliniczny SLL/CLL w przebiegu leczenia onkologicznego zaawansowanego raka szyjki macicy może być nietypowy, co jest szczególnie istotne w kontekście możliwego wpływu na przebieg innych nowotworów w MPN.

Oświadczenie autorów:

1. Łukasz Kuncman – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, współautor tekstu pracy – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Justyna Danielska – zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, współautor tekstu pracy.
3. Wojciech Kuncman – weryfikacja preparatów histopatologicznych, przygotowanie rycin.
4. Leszek Gottwald – autor założeń pracy, korekta tekstu i aktualizacja literatury.
5. Małgorzata Moszyńska-Zielińska – autor założeń pracy, akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.
6. Jacek – Fijuth – autor założeń pracy, ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Billroth T, Hackley CE. General Surgical Pathology and Therapeutics: In Fifty Lectures. A Text-book for Students and Physicians. D. Appleton; 1871.
2. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, [et al.]. New malignancies among cancer survivors. *SEER Cancer Regist.* 1973, 2000.
3. Chirila DN, Turdeanu NA, Constantea NA, [et al.]. Multiple malignant tumors. *Chir Buchar Rom.* 2013, 108, 498–502.
4. Grabiec M, Walentowicz M, Marszałek A. Multiple skin metastases to vulva from carcinoma of the cervical stump. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 140–143.
5. Chmaj-Wierzchowska K, Wierzchowski M, Szymanowski K, et al. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the uterine corpus—a case report. *Ginekol Pol.* 2010, 81, 541–543.
6. Agrawal R. Synchronous dual malignancy: successfully treated cases. *J Cancer Res Ther.* 2007, 3, 153–156.
7. Rao G, Giordano SH, Liu J, McCutcheon IE. The association of breast cancer and meningioma in men and women. *Neurosurgery.* 2009, 65, 483–489; discussion 489.
8. Criscitiello C, Disalvatore D, Santangelo M, [et al.]. No link between breast cancer and meningioma: results from a large monoinstitutional retrospective analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2014, 23, :215–217.
9. Morrison VA. Management of Infectious Complications in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *ASH Educ Program Book.* 2007, 2007, 332–338.
10. Solomon BM, Rabe KG, Slager SL, [et al.]. Overall and cancer-specific survival of patients with breast, colon, kidney, and lung cancers with and without chronic lymphocytic leukemia: a SEER population-based study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013, 31, 930–937.
11. Tsimberidou A-M, Wen S, McLaughlin P, [et al.]. Other Malignancies in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 904–910.
12. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008285.