

Zespół Stewarta-Trevesa – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Stewart-Treves syndrome – case report and review of the literature

Marta Koper, Agnieszka B. Serwin, Bożena Zdrodowska-Stefanow, Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przeegl Dermatol 2014, 101, 304–308
DOI 10.5114/dr.2014.45125

SŁOWA KLUCZOWE:

zespół Stewarta-Trevesa, naczyńniakomięsak, obrzęk limfatyczny, rak piersi.

KEY WORDS:

Stewart-Treves syndrome, angiosarcoma, lymphedema, breast cancer.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Mianem zespołu Stewarta-Trevesa (ang. *Stewart-Treves syndrome* – STS) określa się rzadkiego i agresywnego naczyńniakomięsaka powstałego na tle przewlekłego obrzęku limfatycznego, rozwijającego się najczęściej po całkowitej mastektomii z limfadenektomią z powodu raka piersi. W piśmiennictwie opisano dotychczas około 400 przypadków STS. Rokowanie jest niekorzystne, a odsetek 5-letnich przeżyć nie przekracza 10%. Zalecaną metodą leczenia jest całkowita amputacja kończyny.

Cel pracy. Przedstawienie przypadku STS o niekorzystnym przebiegu, który pojawił się w obrębie lewej kończyny górnej 12 lat po mastektomii.

Opis przypadku. Pacjentka 65-letnia została przyjęta do Kliniki z powodu zmian skórnych o charakterze zlewnych krwotocznych plam i pęcherzy oraz sinofioletowych guzków zlokalizowanych w obrębie lewej kończyny górnej, od 6 miesięcy stopniowo powiększających się, z towarzyszącym nasilonym obrzękiem limfatycznym. Pacjentka przed 12 laty przeżyła lewostronną mastektomię z usunięciem węzłów chłonnych pachowych z powodu raka piersi. Od tego czasu stale utrzymywał się zastój limfy w obrębie przedramienia i ramienia lewego. Na podstawie obrazu klinicznego oraz badania histopatologicznego rozpoznano STS. Ze względu na późne stadium nowotworu pacjentka została wykluczona z leczenia operacyjnego i zmarła miesiąc po postawieniu diagnozy.

Wnioski. Z powodu agresywnego przebiegu STS oraz jak dotąd niesatysfakcjonujących metod leczenia nieodzowna jest profilaktyka obrzęku chłonnego w celu poprawienia rokowania u pacjentek z rakiem piersi.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Marta Koper
Klinika Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
tel.: +48 857 409 572
e-mail: marta.koper@g.pl

ABSTRACT

Introduction. Chronic lymphedema, mainly due to total mastectomy with axillary lymph nodes dissection for breast cancer, can induce development of rare and highly malignant cutaneous angiosarcoma. This condition is called Stewart-Treves syndrome (STS). There are only about 400 cases of STS reported in the literature. The long-term prognosis is poor; 5-year survival is up to 10%. Limb amputation appears to be the treatment of choice.

Objective. To present a case of Stewart-Treves syndrome with a fatal outcome, which developed 12 years after mastectomy with lymphadenectomy.

Case report. A 65-year-old woman was admitted to our department for confluent purpuric macules, hemorrhagic blisters, and violaceous-black nodules, involving the whole left arm and forearm, with chronic severe lymphedema of the extremity. She had a history of left-sided breast cancer 12 years previously, treated with mastectomy with excision of axillary lymph nodes; subsequently, the failure of lymph drainage and lymph stasis developed. Histopathological examination of the tumor was consistent with angiosarcoma. The patient was disqualified from a surgical procedure due to the late stage of malignancy and died approximately a month later.

Conclusions. Given unsatisfactory treatment options, the prevention of long-lasting lymphedema is crucial to improve prognosis of patients with breast cancer.

WPROWADZENIE

Zespół Stewarta-Trevesa (ang. *Stewart-Treves syndrome* - STS) jest wyjątkowo złośliwym naczyniakomięśakiem, indukowanym przewlekłym obrzękiem limfatycznym, klasycznie powiązany z mastektomią, znacznie pogarszającym rokowania pacjentek z rakiem piersi. Po raz pierwszy został opisany w 1948 roku przez Freda W. Stewarta i Normana Trevesa, którzy stwierdzili powiązanie obu nowotworów [1]. Zespół Stewarta-Trevesa jest bardzo rzadki, częstość występowania wynosi 0,45% i 0,03% u pacjentek z 5-letnim i 10-letnim przeżyciem po mastektomii [2, 3]. W piśmiennictwie światowym opisano do tej pory około 400 przypadków tego zespołu, natomiast w piśmiennictwie polskim mniej niż 10 [4, 5].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadku pacjentki z STS, który wystąpił 12 lat po mastektomii z usunięciem węzłów chłonnych pachowych na tle przewlekłego obrzęku chłonnego.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 65-letnia została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii w Białymstoku w grudniu 2013 roku z powodu pojawienia się zlewnych krwotocznych plam, pęcherzy wypełnionych treścią krwistą oraz siniofioletowych guzków zlokalizowanych w obrębie lewej kończyny górnej, z towarzyszącym nasilonym obrzękiem limfatycznym kończyny i sączeniem treści surowiczo-krwistej (ryc. 1., 2.).



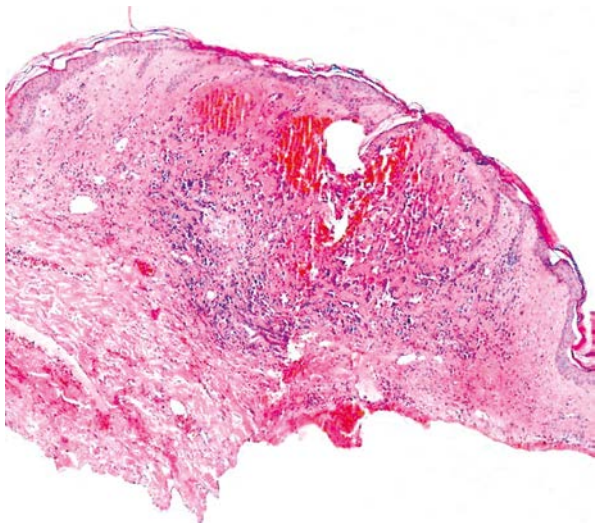
Rycina 1. Zlewnie krwotoczne plamy, pęcherze oraz guzki w obrębie obrzękniętej lewej kończyny górnej

Figure 1. Confluent purpuric macules, hemorrhagic blisters and nodules, involving the skin of the edematous left upper extremity



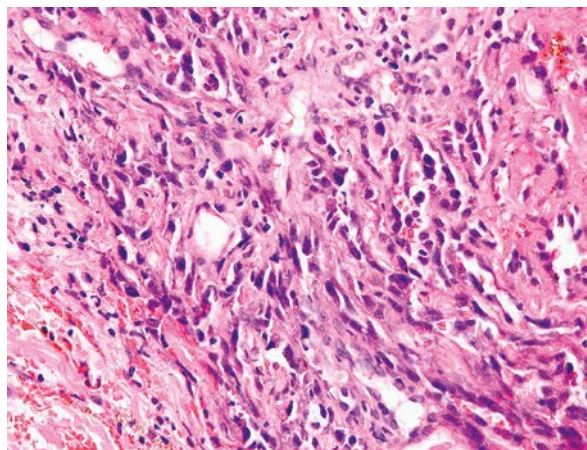
Rycina 2. Siniofioletowe guzki

Figure 2. Violaceous-black nodules



Rycina 3. Ognisko mięsaka naczyniowego (*angiosarcoma*) w skórze właściwej. H + E, powiększenie 40× (dzięki uprzejmości prof. dr hab. Anny Andrzejewskiej, Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku)

Figure 3. Infiltration of dermis by vascular neoplasm. Hematoxylin-eosin staining, original magnification 40× (used with courtesy of Prof. Anna Andrzejewska, MD, Department of Pathomorphology, Medical University of Białystok, Poland)



Rycina 4. Nieregularne kanały naczyniowe wyłane atypowymi komórkami śródbłonka. Widoczne formowanie tworów brodawkowatych wpuklających się do światła naczyń oraz rozdzielanie włókien kolagenowych przez patologiczne naczynia krwionośne. H + E, powiększenie 400× (dzięki uprzejmości prof. dr hab. Anny Andrzejewskiej, Zakład Patomorfologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku)

Figure 4. Irregular vascular channels lined by endothelial cells forming micropapillary structures protruding into vascular spaces. Dissection of dermal collagen by pathological vessels. Hematoxylin-eosin staining, original magnification 400× (used with courtesy of Prof. Anna Andrzejewska, MD, Department of Pathomorphology, Medical University of Białystok, Poland)

W wywiadzie stwierdzono dwukrotne, w 1984 roku oraz w 1993 roku, leczenie operacyjne gruczolaka przysadki mózgowej (*adenoma chromophobium*). Przed 12 laty pacjentka przebyła lewostronną mastektomię z limfadenektomią z powodu raka piersi (*carcinoma mammae ductale, G3, necroticans*) z przerzutami do węzłów chłonnych. W leczeniu uzupełniającym stosowano: chemioterapię w schemacie CMF (cyklofosamid, metotreksat, fluorouracyl), radioterapię w dawce kumulacyjnej 50 Gy oraz tamoksyfen. Od czasu operacji utrzymywał się przewlekły obrzęk limfatyczny lewej kończyny górnej. Pierwsze zmiany skórne w postaci „krwotocznej smugi” w obrębie lewego przedramienia pojawiły się 6 miesięcy przed hospitalizacją. Mimo leczenia heparyną drobnocząsteczkową, lekami moczopędnymi oraz antybiotykiem o szerokim zakresie stwierdzano stałe pogorszenie się stanu ogólnego pacjentki, pojawianie się kolejnych wykwitów plamistych, następnie pęcherzy i licznych zlewających się guzków, nasilenie się obrzęku oraz obecność surowiczokrwistego przesięku. Przy przyjęciu do Kliniki pacjentka była w stanie ogólnym średnio ciężkim. W badaniach dodatkowych, z odchylen od normy, stwierdzono zwiększone parametry stanu zapalnego (CRP – 14,8 mg/l, D-dimery – 6,22 mg/dl), hipoproteinemię ze znaczną hypoalbuminemią (stężenie białka całkowitego – 3,6 g/dl, stężenie albumin – 2,4 g/dl). W badaniu ultrasonograficznym z funkcją Doppler wykluczo-

no zakrzepicę żylną kończyny, natomiast w badaniu ultrasonograficznym tkanek miękkich wykryto masywny obrzęk tkanki podskórnej. Włączono leczenie objawowe: antybiotykoterapię, uzupełnianie elektrolitów i albumin, leki moczopędne oraz enoksyparynę. W trakcie hospitalizacji obserwowano szerzenie się zmian na ścianę klatki piersiowej. Pobrano wycinek ze zmiany guzkowej do badania histopatologicznego – obraz odpowiadał mięsakowi naczyniowemu (*angiosarcoma*) (ryc. 3., 4.). Pacjentkę niezwłocznie skierowano na Oddział Onkologii, gdzie wykluczono leczenie operacyjne ze względu na zaawansowanie nowotworu oraz zły stan ogólny. Miesiąc po postawieniu diagnozy chora zmarła.

OMÓWIENIE

Zespól Stewarta-Trevesa jest niezwykle rzadko spotykany w praktyce lekarskiej, a dotychczas wszystkie przypadki w Polskiej Bibliografii Lekarskiej zostały opisane przez onkologów.

Najczęstszą znaną przyczyną STS jest przewlekły obrzęk limfatyczny. Choroba występuje głównie u pacjentek po mastektomii z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych. Może być również skutkiem wrodzonego lub nabytego zastoj chłonki po napromieniowaniu, urazie, zabiegach chirurgicznych, w przebiegu filariozy, otyłości i niewydolności żylniej [6]. Według analizy przeprowadzonej przez

Woodwarda i wsp. wiek pacjentek z STS mieści się w przedziale 44–84 lat (średnia 68,8 roku) [3]. Jest to także średnia wieku zapadalności na raka piersi wraz z okresem potrzebnym do rozwinięcia się naczyniakomięśaka. Przedstawiona pacjentka przeszła lewostronną mastektomię z limfadenektomią w wieku 53 lat, a naczyniakomięśak pojawił się w 65. roku życia, po 12 latach utrzymywania się zastoju chłonki.

Chociaż pierwsze opisy STS pojawiły się przed ponad 70 laty, to patofizjologia powstawania naczyniakomięśaka na tle obrzęku limfatycznego nadal nie jest do końca poznana. Stewart i Treves spekulowali o istnieniu nieznanego czynnika onkogenego, powodującego rozwój wtórnego nowotworu, co miało potwierdzać jego występowanie u kobiet już chorujących na raka piersi [1]. W 1960 roku stwierdzono, że przeszczep skóry dłużej utrzymuje się na kończynie z obrzękiem limfatycznym niż na zdrowej [7]. Potwierdza to hipotezę wysuniętą przez Ruocco i wsp., że długotrwały zastój limfy prowadzi do miejscowej immunosupresji, co może sprzyjać indukowaniu nowotworzenia naczyń i procesowi onkogenezy [8]. Przedmiotem dyskusji jest w dalszym ciągu klasyfikacja nowotworu jako pochodzącego z naczyń krwionośnych (*hemangiosarcoma*) lub z naczyń limfatycznych (*lymphangiosarcoma*). Prawidłowe naczynia limfatyczne wykazują ekspresję receptora LYVE-1 (ang. *lymphatic vessels endothelium*), natomiast dla śródbłonna naczyń krwionośnych charakterystyczne są CD31 i czynnik VII [9]. Wykrycie odpowiednich markerów umożliwi zróżnicowanie pochodzenia mięśaka. Stwierdzono, że w STS obecne są proteiny typowe dla obu śródbłonnów [9], co w przyszłości może pozwolić na celowane leczenie lekami hamującymi angiogenezę.

W 90% naczyniakomięśak zlokalizowany jest w obrębie jednej z kończyn górnych [3], co koreluje z zaburzeniem funkcji naczyń chłonnych po resekcji węzłów chłonnych pachowych. Zespół Stewarta-Trevesa występuje od 5 do 15 lat po mastektomii (średnio 11 lat) [10]. U pacjentek z STS początkowo stwierdza się atrofię skóry, mogą być widoczne teleangiektazje i hiperkeratoza, w dalszym przebiegu choroby pojawiają się mnogie czerwono-fioletowe plamy i guzki, zlewające się w późniejszym okresie. Powstają również pęcherze i dołącza się komponent martwiczy, co jest zgodne z objawami obserwowanymi u przedstawionej pacjentki. Leczeniem z wyboru jest amputacja kończyny lub szerokie wycięcie zmiany. Chemioterapia i radioterapia stosowane są jedynie jako leczenie wspomagające lub paliatywne, nie mają jednak wpływu na długoletnie przeżycie [6, 11]. Potwierdzono korzystny wpływ immunoterapii przy nieoperacyjnym naczyniakomięśaku [12]. Mimo wdrożenia wczesnego leczenia chirurgicznego bardzo często obserwuje się wznowę lub prze-

rzuty, szczególnie do płuc i ściany klatki piersiowej, co jest najczęstszą przyczyną zgonu chorych z STS. Rokowanie jest niekorzystne, a 5-letnie przeżycie wynosi 8,5–13,6% [3, 13], zgon następuje średnio 2,5 roku po ustaleniu rozpoznania [6], a u pacjentów nieleczonych po 6–8 miesiącach [14]. Przebieg choroby u przedstawionej pacjentki jest dowodem niezwykłej agresywności naczyniakomięśaka, gdyż już podczas dwutygodniowej hospitalizacji obserwowano pojawianie się przerzutów w obrębie klatki piersiowej, a zgon nastąpił miesiąc po rozpoznaniu.

WNIOSKI

Najważniejszą metodą zapobiegania rozwojowi STS jest niedopuszczenie do powstawania obrzęku limfatycznego za pomocą ćwiczeń fizjoterapeutycznych, a przede wszystkim edukacja pacjentów, co znacząco poprawia rokowanie w raku piersi. Ze względu na czynniki ryzyka i obecnie niesatysfakcjonujące metody terapeutyczne konieczne są badania dotyczące nowych metod leczniczych oraz dalsze udoskonalanie chirurgicznego leczenia raka piersi.

Piśmiennictwo

1. Stewart F.W., Treves N.: Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948, 1, 64-81.
2. Schirger A.: Postoperative lymphedema: etiologic and diagnostic factors. *Med Clin North Am* 1962, 46, 1045-1050.
3. Woodward A.H., Ivins J.C., Soule E.H.: Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer* 1972, 30, 562-572.
4. Teresiak M., Kycler W., Wojnerowicz C., Teresiak E., Karpisiewicz M.: Naczyniakomięśak limfatyczny (limfangiosarcoma) kończyny górnej powstały na podłożu przewlekłego obrzęku chłonnego po leczeniu raka piersi. Opis pięciu przypadków. *Postep Derm Alergol* 2002, 19, 248-251.
5. Bilski A., Piekarski J., Jeziorski A.: Zespół Stewarta-Trevesa – rzadkie powikłanie obrzęku limfatycznego. *Pol Prz Chir* 2007, 79, 1192-1197.
6. Sharma A., Schwartz R.A.: Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 1342-1348.
7. Stark R.B., Dwyer E.M., De Forest M.: Effect of surgical ablation of regional lymph nodes on survival of homografts. *Ann NY Acad Sci* 1960, 87, 140-148.
8. Ruocco V., Schwartz R.A., Ruocco E.: Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47, 124-127.
9. Stanczyk M., Gewartowska M., Swierkowski M., Grala B., Maruszynski M.: Stewart-Treves syndrome angiosarcoma expresses phenotypes of both blood and lymphatic capillaries. *Chin Med J (Engl)* 2013, 126, 231-237.
10. Yap B.S., Yap H.Y., McBride C.M., Bodey G.P.: Chemotherapy for postmastectomy lymphangiosarcoma. *Cancer* 1981, 47, 853-856.
11. Grobmyer S.R., Daly J.M., Glotzbach R.E., Grobmyer A.J. 3rd: Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J Surg Oncol* 2000, 73, 182-188.

12. **Furue M., Yamada N., Takahashi T., Kikuchi K., Tsuchida T., Ishibashi Y. i inni:** Immunotherapy for Stewart-Treves syndrome. Usefulness of intrapleural administration of tumor-infiltrating lymphocytes against massive pleural effusion caused by metastatic angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1994, 30, 899-903.
13. **Sordillo P., Chapman R., Hajdu S., Magill G.B., Golbey R.B.:** Lymphangiosarcoma. *Cancer* 2006, 48, 1674-1679.
14. **Nascimento A., Raut C., Fletcher C.:** Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. *Am J Surg Pathol* 2008, 32, 1896-1904.

Otrzymano: 20 VI 2014 r.

Zaakceptowano: 7 VII 2014 r.