

Cutaneous manifestations of breast cancer

Zmiany skórne w raku piersi

Agnieszka B. Owczarczyk-Saczonek¹, Dawid Sigorski², Paweł Różanowski², Agnieszka Markiewicz¹, Waldemar J. Placek¹

¹Department of Dermatology, Sexually Transmitted Diseases and Clinical Immunology, University of Warmia and Mazury, Olsztyn, Poland

²Clinical Department of Oncology and Immunooncology, MSWiA Independent Public Healthcare Centre with Warmińsko-Mazurskie Oncology Centre, Olsztyn, Poland

¹Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie, Polska

²Oddział Kliniczny Onkologii i Immunoonkologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2017, 104, 561–569

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71221>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
lek. Agnieszka Markiewicz
Klinika Dermatologii,
Chorób Przenoszonych
Drogą Płciową
i Immunologii Klinicznej
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
ul. Wojska Polskiego 30
10-229 Olsztyn
tel.: +48 602 658 879
e-mail: agaen@wp.pl

Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women in Poland and in the European Union. According to most recent data of the Polish National Cancer Registry, in 2014 breast cancer was diagnosed in over 17,000 women. Based on the National Health Fund records, it is estimated that there are about 55,000–60,000 women in Poland who have a history of breast cancer diagnosis and are potentially at a risk of relapse. The most common sign of breast cancer is the presence of a nodule, however women also seek medical attention because of skin lesions. The aim of the study is to present diverse clinical manifestations of direct infiltrates and/or skin metastases of breast cancer. Attention is drawn to the importance of including breast cancer in the differential diagnosis of skin lesions.

STRESZCZENIE

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u kobiet w Polsce i Unii Europejskiej. Według najnowszych danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2014 r. nowotwór ten rozpoznano u ponad 17 000 Polek. Na podstawie rejestrów Narodowego Funduszu Zdrowia szacuje się, że w Polsce żyje ok. 55 000–60 000 kobiet, u których kiedykolwiek zdiagnozowano raka piersi. Każda z nich potencjalnie jest zagrożona nawrotem choroby. Najczęstszym objawem raka piersi jest obecność guzka, ale to zmiany skórne mogą być przyczyną zgłoszenia się pacjentki do lekarza. Celem pracy jest przedstawienie przypadków pokazujących, jak różnorodny charakter i obraz kliniczny mogą przyjmować zmiany będące bezpośrednimi naciekami i/lub przerzutami raka piersi w skórze i jak ważne jest uwzględnianie tej jednostki chorobowej w diagnostyce różnicowej chorób skóry.

Key words: breast cancer, skin lesions, metastases to skin.

Słowa kluczowe: rak piersi, zmiany skórne, przerzuty do skóry.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common malignant neoplasm among women in Poland and in the European Union. Based on the most recent data of the Polish National Cancer Registry, breast cancer was diagnosed in over 17,000 women in Poland in 2014. Even though a free nation-wide screening mammography programme was launched in Poland in 2007, with women aged between 50 and 69 years entitled to a mammographic examination every 2 years, nearly 6,000 women died in the same year [1]. According to the National Health Fund records, it is estimated that there are between 55,000 and 60,000 women with a history of breast cancer living in Poland. Each of them is at a potential risk of disease relapse [2]. It is important to note that breast cancer also affects men, however the incidence in the male population is 100–150 times lower than in women [1].

The stage of the disease in the TNM (tumour-nodes-metastasis) classification system is the most important prognostic indicator in breast cancer and together with tumour biology it represents one of crucial factors determining the type of treatment. Regardless of whether regional lymph node metastases are found, neoplastic infiltration of the skin manifesting as ulceration, satellite nodules, skin oedema, or the so-called inflammatory cancer are indicators of stage IIIB cancer, which corresponds to the diagnosis of locally advanced breast cancer. At this stage of the disease, patients usually require preoperative systemic treatment (chemotherapy or hormone therapy) and, after surgery, adjuvant radiotherapy [3].

The most common sign of breast cancer is the presence of a nodule in the breast, however patients may also seek medical attention because of skin lesions. The most frequent cutaneous manifestations include inverted nipple, skin infiltrate, ulceration, satellite nodules or eczema-like changes on the skin. Macroscopically, the skin of the breast may have an orange peel appearance (*peau d'orange*) due to the presence of cancer cells blocking the lymphatic vessels in the skin.

A specific form of breast cancer is the so-called inflammatory cancer which is a separate clinico-pathological entity characterized by a very rapid development (the period from the onset of symptoms until diagnosis must be shorter than 6 months). Inflammatory cancer accounts for just about 1% of all malignant breast cancer cases and presents as diffuse erythema and oedema involving at least one-third of the breast skin surface.

Skin involvement may be a consequence of infiltration by a tumour located anatomically close to the skin or a haematogenous and/or lymphog-

WPROWADZENIE

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u kobiet w Polsce i Unii Europejskiej. Według najnowszych danych Krajowego Rejestru Nowotworów z 2014 r. nowotwór ten rozpoznano u ponad 17 000 Polek. Mimo wprowadzenia w 2007 r. programu powszechnego, bezpłatnego dostępu do mammografii skriningowej w Polsce (badanie co 2 lata u kobiet między 50. a 69. rokiem życia) w tym samym roku zmarło blisko 6000 kobiet [1]. Na podstawie rejestrów Narodowego Funduszu Zdrowia szacuje się, że w Polsce żyje ok. 55 000–60 000 kobiet, u których kiedykolwiek rozpoznano raka piersi. Każda z nich potencjalnie zagrożona jest nawrotem choroby [2]. Warto pamiętać, że rak piersi występuje także u mężczyzn, jednak 100–150 razy rzadziej [1].

Stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji TNM (*tumor-nodes-metastasis*) jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym w raku piersi i obok biologii nowotworu jednym z podstawowych czynników determinujących rodzaj leczenia. Naciek nowotworowy skóry w postaci owrzodzenia, guzków satelitarnych, obrzęku skóry lub obecność tzw. raka zapalnego klasyfikuje pacjentkę, niezależnie od obecności przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, do stopnia zaawansowania IIIB, co odpowiada rozpoznaniu miejscowo zaawansowanego raka piersi. Pacjentki w tym stopniu zaawansowania wymagają z reguły zastosowania przedoperacyjnego leczenia ogólnego (chemioterapii lub hormonoterapii), a po operacji uzupełniającej radioterapii [3].

Najczęstszym objawem raka piersi jest obecność guzka, ale to zmiany skórne mogą być przyczyną zgłoszenia się pacjentki do lekarza. Do najczęstszych objawów należą: wciągnięcie brodawki, nacieczenie skóry, obecność owrzodzenia, guzków satelitarnych lub zmian wypryskopodobnych. Makroskopowo skóra gruczołu piersiowego może przypominać skórę pomarańczy (*peau d'orange*), co wynika z obecności zatorów z komórek nowotworowych w naczyniach limfatycznych skóry.

Szczególną postacią raka gruczołu piersiowego jest tzw. rak zapalny, który jest odrębną jednostką kliniczno-patologiczną i cechuje się ogromną dynamiką rozwoju (okres od pierwszych objawów do diagnozy musi być krótszy niż 6 miesięcy). Rak zapalny stanowi jedynie ok. 1% nowotworów złośliwych piersi i definiowany jest jako obecność rozlanego rumienia i obrzęku obejmującego co najmniej 1/3 powierzchni skóry piersi.

Zajęcie skóry może być wynikiem jej nacieku przez nowotwór zlokalizowany w anatomicznie bliskim sąsiedztwie skóry lub przerzutem drogą hematogenną i/lub limfogenną [4–6]. Złożone mechanizmy molekularne odpowiedzialne za przerzuty nowotworu

Table 1. Skin cancer classification**Tabela 1.** Raki skóry – podział

squamous cell carcinoma/rak kolczystokomórkowy
basal cell carcinoma/rak podstawnokomórkowy
Merkel-cell carcinoma/rak z komórek Merkla
carcinoma metastaticum/raki przerzutowe

enous metastasis [4–6]. Complex molecular mechanisms responsible for cancer metastases to the skin have not been entirely clarified. The process is probably a result of an interaction between the receptors in the skin and cancer cells, which promotes their homing [6]. Breast cancer cells show predilection for pilosebaceous units, causing their complete destruction and the development of cicatricial alopecia [7].

Skin metastases occur in 0.7–10.4% of patients with cancer diagnosis, even though they account for only 2% of all skin cancers [8, 9] (Table 1). The most common cancer types metastasizing to the skin include breast, ovarian, colorectal and lung cancer in women, and lung, colon and oral cancer in men [5]. Breast cancer metastases account for approximately 70% of all metastatic skin cancers in women. The period between the diagnosis and the development of metastases varies, though cancers usually metastasize within 3 years of diagnosis and surgical treatment. However, it needs to be noted that breast cancer, particularly of the hormone-sensitive type, is characterized by a long-term tendency to relapse (2–5% risk of relapse even 20 years after surgery). Usually when skin metastases are found, imaging studies provide evidence for the involvement of other distant organs, which is an indicator of poor prognosis [8], though there are also breast cancer variants which, despite the presence of infiltration and/or skin metastases, do not metastasize to other organs for a long time. Most metastatic skin lesions are located on the chest, and the least common locations include the urogenital area and the face. The site of metastasis may be indicative of tumour origin: metastases developing on the skin of the chest, scalp and eyelids may suggest that the primary site of cancer is the breast [4, 8, 10, 11]. Clinically, lesions are either uni- or multifocal, and present as hard pink-coloured nodules with possible ulceration [4, 7, 10].

OBJECTIVE

The aim of the study was to present diverse clinical manifestations of lesions constituting direct infiltrates and/or skin metastases of breast cancer, and to highlight the importance of considering this nosological entity in differential diagnostics.

do skóry nie są w pełni zrozumiałe. Prawdopodobnie jest to wynik interakcji pomiędzy receptorami w skórze a komórkami nowotworowymi ułatwiającej ich zasiedlanie (*homing*) [6]. Obserwowana jest predylekcja komórek raka piersi do jednostki łojowo-włosowej, co powoduje jej całkowitą destrukcję i rozwój łysienia bliznowaciejącego [7].

Przerzuty do skóry występują u 0,7–10,4% pacjentów, u których zdiagnozowano raka, chociaż stanowią one tylko 2% wszystkich nowotworów skóry [8, 9] (tab. 1). Najczęstszymi nowotworami dającymi przerzuty do skóry u kobiet są rak piersi, jajnika, jelita grubego i płuc, a u mężczyzn rak płuc, okrężnicy i jamy ustnej [5]. U kobiet przerzuty raka piersi stanowią ok. 70% nowotworów przerzutowych skóry. Okres pomiędzy rozpoznaniem nowotworu i pojawieniem się przerzutów jest zmienny, najczęściej występują one w ciągu pierwszych 3 lat od rozpoznania i operacji. Należy jednak zaznaczyć, że rak piersi, zwłaszcza o typie „hormonowrażliwym”, charakteryzuje się długim okresem zdolności do nawracania (2–5-procentowe ryzyko nawrotu nawet 20 lat po operacji). Zazwyczaj, gdy w skórze obecne są przerzuty, w badaniach obrazowych stwierdza się zajęcie także innych narządów odległych i jest to oznaką złego rokowania [8]. Warto jednak pamiętać, że istnieją takie postacie raka piersi, które mimo obecności nacieku i/lub przerzutów w skórze długo nie dają przerzutów do innych narządów. Najczęstszą lokalizacją skórnych zmian przerzutowych jest klatka piersiowa, a najrzadszą okolica urogenitalna oraz twarz. Umieszczenie przerzutu może sugerować punkt wyjścia nowotworu: przerzuty do skóry klatki piersiowej, owłosionej skóry głowy oraz powieki mogą wskazywać na ognisko pierwotne zlokalizowane właśnie w gruczole piersiowym [4, 8, 10, 11]. Klinicznie zmiany są jedno- lub wieloogniskowe i mają postać twardego, różowego guzka z możliwą obecnością owrzodzenia [4, 7, 10].

CEL PRACY

Przedstawienie przypadków pokazujących, jaki różnorodny charakter i obraz kliniczny mogą przyjmować zmiany będące bezpośrednimi naciekami i/lub przerzutami raka piersi w skórze i jak ważne jest uwzględnianie tej jednostki chorobowej w diagnostyce różnicowej.

CASE REPORTS

Case 1: Skin lesions resembling herpes zoster on the right breast

A 43-year-old patient diagnosed with inflammatory cancer of the right breast (clinical stage cT4dN1M0) was considered eligible for neoadjuvant chemotherapy. The treatment was interrupted because of lower respiratory tract infection. Mastectomy and right axillary lymphadenectomy were performed, followed by adjuvant radiotherapy. Poorly differentiated ductal breast cancer was diagnosed. Unfortunately the patient decided to stop radiotherapy. The decision was due to the fact that she developed atrial fibrillation during the initial radiotherapy procedures. Despite being informed that there was no connection between the disorder and radiotherapy, the patient refused to continue the treatment. The patient had regular check-ups at the outpatient clinic. A year and a half after therapy, physical examination revealed skin redness in the scar region. Follow-up ultrasound examination of the breast showed stromal oedema and skin thickening to 5 mm. On account of weeping vesicles and nodules present in the scar area the patient was diagnosed with herpes zoster and treated by the general practitioner with acyclovir for 2 months. Repeated ultrasound examination of the breast revealed liquid accumulation to 2 mm in the scar area and skin thickening to 7 mm. Skin lesion biopsy confirmed breast cancer recurrence. Computed tomography imaging showed generalized cancer, and the patient was referred for palliative therapy (Fig. 1).

Case 2: Skin lesion resembling erysipelas

A 65-year-old woman with a history of hypothyroidism reported to a physician with oedema of the left breast. Ultrasound examination of the breast



Figure 1. Skin lesions secondary to breast cancer misdiagnosed as herpes zoster on the right breast

Rycina 1. Zmiany skórne w przebiegu raka piersi błędnie rozpoznane jako półpasiec piersi prawej

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1 – zmiany skórne przypominające półpasiec prawej piersi

Kobieta 43-letnia z rozpoznaniem zapalnego raka piersi prawej, klinicznie w stopniu zaawansowania cT4dN1M0, została zakwalifikowana do chemioterapii neoadiuwantowej. Ze względu na infekcję dolnych dróg oddechowych leczenie przerwano. Wykonano mastektomię i limfadenektomię pachową prawostronną oraz przeprowadzono radioterapię uzupełniającą. Rozpoznano nisko zróżnicowanego raka przewodowego piersi. Niestety chora samodzielnie przerwała radioterapię. Wynikało to z faktu, że podczas pierwszych zabiegów wystąpiło migotanie przedsionków. Mimo że kobieta została poinformowana o braku związku z radioterapią, nie zdecydowała się na kontynuację leczenia. Pacjentka regularnie kontrolowała się w poradni. Półtora roku po terapii stwierdzono w badaniu fizykalnym zaczerwienienie okolicy blizny. W kontrolnym badaniu ultrasonograficznym piersi stwierdzono obrzęk podścieliska oraz pogrubienie skóry do 5 mm. Przez 2 miesiące pacjentka była leczona przez lekarza rodzinnego acyklowirem z powodu półpaśca rozpoznanego na podstawie sączących się pęcherzyków i guzków okolicy blizny. W ponownym badaniu ultrasonograficznym piersi stwierdzono zmiany płynowe do 2 mm w okolicy blizny oraz pogrubienie skóry do 7 mm. Biopsja zmiany wykazała wznówę raka piersi. W tomografii komputerowej stwierdzono uogólnienie choroby nowotworowej i pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej (ryc. 1).

Przypadek 2 – zmiana przypominająca różę

Kobieta 65-letnia obciążona niedoczynnością tarczycy zgłosiła się do lekarza z powodu obrzęku piersi lewej. Wykonała badanie ultrasonograficzne piersi,



Figure 2. Skin lesions secondary to breast cancer misdiagnosed as left breast myxoedema

Rycina 2. Zmiany skórne w przebiegu raka piersi błędnie rozpoznane jako obrzęk śluzakowaty piersi lewej

showed marked oedema of the skin, subcutaneous and glandular tissues. Half a year earlier, the patient underwent mammography, which did not reveal any pathological lesions. A suspicion of erysipelas was raised. Repeated ultrasound examination of the breast showed progression of lesions. The patient was referred to the Oncology Outpatient Clinic. Computed tomography imaging revealed areas of thickening in the retroareolar region, causing nipple inversion and breast skin thickening to 11 mm. Based on histopathological examination of material obtained by mammotome biopsy, ductal breast cancer was diagnosed. The patient was referred for preoperative chemotherapy (Fig. 2).

Case 3: Nodular skin lesions as a manifestation of cancer dissemination

A 40-year-old woman was diagnosed with bilateral lobular breast cancer, primarily in the generalized stage with bone, bone marrow and stomach involvement. The patient was treated with palliative chemotherapy, with partial response. Follow-up examination revealed a 0.5 cm nodule on the skin of the chest, an enlarged axillary lymph node and ovarian abnormalities. Ovariectomy was performed, confirming the metastatic nature of the lesions. The clinical manifestations indicated breast cancer metastases to the skin. A skin lesion biopsy was not performed, as it would not have any bearing on further therapeutic management (Fig. 3).

Case 4: Focal lesion resembling granuloma annulare on the skin of the back

A 51-year-old woman diagnosed with ductal cancer of the right breast underwent breast-sparing surgery with axillary lymphadenectomy on the side of the tumour. The patient additionally received ad-

w którym stwierdzono znaczny obrzęk skóry, tkanki podskórnej oraz gruczołowej. Pół roku wcześniej pacjentka miała wykonaną mammografię, w której nie stwierdzono zmian patologicznych. Wysunięto podejrzenie obrzęku śluzakowatego. Ponowne badanie ultrasonograficzne piersi wykazało progresję zmian. Pacjentkę skierowano do poradni onkologicznej. W tomografii komputerowej w okolicy zabrodawkowej stwierdzono obszary zagęszczeń wciągających brodawkę sutkową oraz pogrubienie skóry piersi do 11 mm. W badaniu histopatologicznym materiału z biopsji mammotomicznej rozpoznano raka przewodowego piersi. Pacjentkę zakwalifikowano do chemioterapii przedoperacyjnej (ryc. 2).

Przypadek 3 – zmiany guzkowe jako objaw rozsiewu procesu nowotworowego

Kobieta 40-letnia z rozpoznaniem obustronnego zrazikowego raka piersi, pierwotnie w stadium uogólnienia do kości, szpiku kostnego i żołądka. Pacjentka była leczona chemioterapią paliatywną z uzyskaniem częściowej odpowiedzi. Podczas badania kontrolnego stwierdzono obecność 0,5-centymetrowego guzka w obrębie skóry klatki piersiowej, powiększony pachowy węzeł chłonny oraz zmiany w obrębie jajników. Wykonano owariectomię i potwierdzono przerzutowy charakter zmian. Obraz kliniczny wskazuje na przerzuty raka piersi do skóry. Nie wykonywano biopsji zmian skórnych ze względu na brak jej wpływu na dalsze postępowanie terapeutyczne (ryc. 3).

Przypadek 4 – ognisko przypominające ziarniniaka obrączkowatego skóry pleców

Kobieta 51-letnia z rozpoznaniem przewodowego raka piersi prawej po operacji oszczędzającej gruczoł piersiowy z limfadenektomią pachową po stronie guza. Dodatkowo chora otrzymała uzupełniającą



Figure 3. Nodular lesions in the right breast and on the skin of the chest as manifestations of cancer dissemination

Rycina 3. Zmiany guzkowe prawej piersi i skóry klatki piersiowej jako objaw rozsiewu procesu nowotworowego



Figure 4. Focal lesion resembling granuloma annulare on the skin of the back

Rycina 4. Zmiana na skórze pleców przypominająca ziarniniaka obrączkowego



Figure 5. Papular scaly lesions resembling inflammatory dermatoses

Rycina 5. Zmiany grudkowo-złuszczające przypominające dermatozy zapalne

juvant chemo- and radiotherapy. On account of the receptor status of the tumour, the woman was also treated with adjuvant hormone therapy for 5 years. Eight years after the completion of cancer treatment a lesion appeared on the skin of the patient's back. Since metastasis was suspected, the lesion was examined histopathologically. It was shown to be a dispersed cancer infiltrate with a phenotype corresponding to ductal breast cancer. Imaging studies demonstrated disease dissemination to the lymph nodes, thyroid, ovaries and gallbladder. The patient received systemic therapy (Fig. 4).

Case 5: Papular scaly lesions resembling inflammatory dermatoses (eczema-like, psoriasis-like)

A 53-year-old woman diagnosed with right breast cancer underwent right-side mastectomy with axillary lymphadenectomy on the side of the tumour, followed by adjuvant chemotherapy in the AC regimen (doxorubicin and cyclophosphamide). Computed tomography imaging showed bone and lung metastases. The patient was treated with 3 lines of palliative chemotherapy. During chemotherapy, disease progression was observed, with histopathological evidence of skin involvement within the chest wall (Fig. 5).

DISCUSSION

Similarly to other tumour types, breast cancer involves the skin either via continuous spread or through metastases [5]. Skin metastases secondary to breast cancer can be classified into several clinicopathological variants: metastatic carcinoma *en cuirasse*, inflammatory breast cancer, teleangiectatic metastatic breast carcinoma, nodular breast cancer,

chemioterapię i radioterapię, a ze względu na status receptorowy guza także hormonoterapię uzupełniającą przez 5 lat. Osiem lat po zakończeniu leczenia onkologicznego na plecach pojawiła się zmiana skórna. Z uwagi na podejrzenie przerzutu zmianę pobrano do badania histopatologicznego. Stwierdzono dyspersyjny naciek nowotworu o fenotypie odpowiadającym rakowi przewodowemu piersi. W badaniach obrazowych wykazano uogólnienie choroby do węzłów chłonnych, tarczycy, jajników oraz pęcherzyka żółciowego. Zastosowano leczenie ogólne (ryc. 4).

Przypadek 5 – zmiany grudkowo-złuszczające przypominające dermatozy zapalne (wypryskopodobne, łuszczycopodobne)

Kobieta 53-letnia z rozpoznaniem raka piersi prawej, po mastektomii prawostronnej z limfadenektomią pachową po stronie guza i uzupełniającej chemioterapii wg schematu AC (doksorubicyna, cyklofosfamid). W tomografii komputerowej stwierdzono przerzuty do płuc i kości. Pacjentka była leczona 3 liniami chemioterapii paliatywnej. W trakcie chemioterapii obserwowano progresję choroby z potwierdzonym histopatologicznie zajęciem skóry w obrębie ściany klatki piersiowej (ryc. 5).

OMÓWIENIE

Rak piersi, podobnie jak każdy nowotwór, może zajmować skórę przez ciągłość lub w postaci przerzutów [5]. Wyróżnia się kilka kliniczno-patologicznych form przerzutów do skóry występujących w przebiegu raka piersi: rak w pancerzu (*en cuirasse metastatic carcinoma*), zapalny rak piersi, rak naczyński (*telangiectatic metastatic breast carcinoma*), guzkowy rak piersi, łysienie nowotworowe, przerzuty do skóry powiek,

alopecia neoplastica, metastases to eyelid skin, Paget's disease and zosteriform metastases. The most common types include nodular cancer, alopecia neoplastica and teleangiectatic carcinoma [4, 7, 9, 11, 12]. Skin metastases of breast cancer can cause pruritus, pain, stinging sensation and a marked decrease in the quality of life potentially leading to the development of depression [13]. The median survival in patients with metastatic breast cancer is approximately 24 months [13, 14].

The basic diagnostic method involves the collection of a tissue specimen for further histopathological staining and immunohistochemical tests which make it possible to establish the correct diagnosis. Breast cancer metastatic cells express cytokeratins 7 and 19. Furthermore, they may stain for the presence of oestrogen and progesterone receptors, mammaglobins, GCDFP-15 and E-cadherins [8, 15]. There is a link between the presence of steroid (oestrogen and progesterone) receptors and the onset of metastasis formation. Breast cancers without steroid receptor expression, particularly types which also do not express the HER2 receptor, i.e. so-called triple-negative breast cancers, are characterized by the shortest (under 3 years) median time from surgery to the development of distant metastases. In contrast, hormone-dependent cancers (with high steroid receptor expression) may relapse/metastasize even 15–20 years after the surgical procedure.

The literature contains a number of case studies in which disseminated skin lesions were the first sign of breast cancer [12, 16, 17]. In ambiguous cases, a dermatologist should always perform a skin biopsy in order to determine the exact nature of skin lesion.

The treatment of breast cancer metastases, including those located in the skin, should take into account the expression of the hormone receptor (HR) and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [11]. Cases with HER2 overexpression are treated with monoclonal antibodies including trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 (trastuzumab emtansine) in monotherapy or in combination with chemotherapy, which is associated with a 20% decrease in mortality and prolongs 5-year survival even in non-operative cases [13]. However, there are reports of breast cancer progression in the skin during trastuzumab and pertuzumab treatment, despite good systemic response, manifested as skin reddening and oedema. Cancer cells in the skin probably use mechanisms of immune tolerance, which makes it difficult for trastuzumab to exert its activity via antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) [18].

The differential diagnostics of skin lesions suggestive of breast cancer does not seem difficult. However, as shown by the cases discussed above, it is not

choroba Pageta, przerzuty przypominające półpasiec. Do najczęstszych należą: rak guzkowy, łysienie nowotworowe, rak naczyński [4, 7, 9, 11, 12]. Przerzuty raka piersi do skóry mogą być przyczyną świądu, bólesności, uczucia kłucia i znacznego obniżenia jakości życia, co prowadzi nawet do depresji [13]. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem piersi wynosi ok. 24 miesięcy [13, 14].

Podstawową metodą diagnostyki jest pobranie wycinka do dalszych barwień histopatologicznych oraz badań immunohistochemicznych, które umożliwiają ustalenie właściwego rozpoznania. Komórki przerzutowe raka piersi wykazują ekspresję cytokeratyn 7 i 19. Ponadto mogą barwić się w razie obecności receptorów estrogenowych i progesteronowych, mammaglobin, GCDFP-15 i E-cadheryn [8, 15]. Znany jest związek między obecnością receptorów steroidowych (estrogenowych i progesteronowych) i czasem tworzenia się przerzutów. Raki piersi bez ekspresji receptorów steroidowych, zwłaszcza te, które dodatkowo nie wykazują ekspresji receptora HER2, czyli tzw. raki potrójnie negatywne, charakteryzują się najkrótszą (poniżej 3 lat) medianą czasu od operacji do wystąpienia przerzutów odległych. Natomiast nawroty lub przerzuty w rakach „hormonozależnych” (cechujących się wysoką ekspresją receptorów steroidowych) obserwuje się nawet po 15–20 latach od operacji.

W piśmiennictwie dostępnych jest wiele opisów przypadków pacjentów, u których rozlane zmiany skórne były pierwszym objawem raka piersi [12, 16, 17]. Zawsze w przypadkach wątpliwych dla dermatologa należy wykonać biopsję, która rozstrzygnie charakter zmiany.

W leczeniu przerzutów raka sutka, w tym do skóry, trzeba uwzględnić obecność ekspresji receptora hormonalnego (*hormone receptor* – HR) oraz receptora typu 2 dla naskórkowego czynnika wzrostu (*human epidermal growth factor receptor 2* – HER2) [11]. W przypadku nadekspresji HER2 stosuje się przeciwciała monoklonalne – trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 (trastuzumab emtansynę) w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią, co wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności o 20%, a wydłuża 5-letnią przeżywalność nawet w przypadkach nieoperacyjnych [13]. Opisa- no jednak przypadki progresji raka piersi do skóry w trakcie terapii trastuzumabem i pertuzumabem, mimo dobrej odpowiedzi ogólnoustrojowej. Objawia się to zaczerwienieniem i obrzękiem skóry. Prawdopodobnie komórki raka znajdujące się w skórze wykorzystują mechanizmy tolerancji odpornościowej, utrudniając działanie trastuzumabu za pomocą zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórkowej (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC) [18].

Diagnostyka różnicowa zmian skórnych przypominających raka piersi wydaje się łatwa. Przedstawione

an easy task. Crucial importance is attached to thorough patient examination including a complete skin assessment. Lesions appearing within the breast may appear harmless to patients, however a dermatologist can be the first person to raise a suspicion of breast cancer or its recurrence.

przypadki dowodzą jednak, że nie jest tak w rzeczywistości. Wyjątkowo ważne jest dokładne badanie pacjentów z oceną całej skóry. Zmiany zlokalizowane w obrębie piersi wydają się pacjentkom niekiedy niegroźne, ale dermatolog może być pierwszą osobą, która wysunie podejrzenie raka piersi lub jego nawrotu.

CONCLUSIONS

Skin metastases can be the first clinical manifestation of breast cancer or a symptom of progression during and after treatment. The development of such lesions often means generalized cancer, which is associated with poor prognosis. Consequently, clinical assessment of the skin during dermatological examination is extremely important, since immediate detection of skin lesions may lead to faster initiation of appropriate treatment and thus extend the overall survival and reduce the mortality rate.

WNIOSKI

Przerzuty do skóry mogą być pierwszym objawem klinicznym raka piersi lub objawem progresji w trakcie leczenia i po leczeniu. Pojawienie się tych zmian często oznacza uogólnioną chorobę nowotworową, co wiąże się ze złym rokowaniem. W związku z tym ocena kliniczna skóry w trakcie badania dermatologicznego jest niezmiernie ważna, ponieważ natychmiastowe wykrycie tych zmian może się przyczynić do szybszego wdrożenia odpowiedniego leczenia i tym samym wydłużenia przeżycia całkowitego i zmniejszenia śmiertelności.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. **Wojciechowska U., Olasek P., Czauderna K., Didkowska J.:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warsaw 2016.
2. **Kozierekiewicz A., Śliwczyński A., Pakulski M., Jassem J.:** Wydatki na leczenie raka piersi w Polsce. *Nowotwory J Oncol* 2013, 63, 217-226.
3. **Jassem J.:** Rak piersi. [In:] *Onkologia kliniczna*. M. Krzakowski, P. Potemski, K. Warzocha, P. Wysocki (eds.), VM Media Sp. z o.o. VM Group sp. k. (Grupa Via Medica), Gdańsk 2015, 643-673.
4. **Rolz-Cruz G., Kim CC.:** Tumor invasion of the skin. *Dermatol Clin* 2008, 26, 89-102.
5. **Handa U., Kundu R., Dimri K.:** Cutaneous metastasis: a study of 138 cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 2017, 61, 47-54.
6. **Wollina U., Graefe T., Konrad H., Schönlebe J., Koch A., Hansel G., et al.:** Cutaneous metastases of internal cancer. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2004, 13, 79-84.
7. **Paolino G., Panetta C., Didona D., Donati M., Donati P.:** Folliculotropic cutaneous metastases and lymphangitis carcinomatosa: when cutaneous metastases of breast carcinoma are mistaken for cutaneous infections. *Acta Dermatovenerol Croat* 2016, 24, 154-157.
8. **Bittencourt Mde J., Carvalho A.H., Nascimento B.A., Freitas L.K., Parijós A.M.:** Cutaneous metastasis of a breast cancer diagnosed 13 years before. *An Bras Dermatol* 2015, 90 (3 Suppl. 1), 134-137.
9. **De Giorgi V., Grazzini M., Alfaioli B., Savarese I., Corciova S.A., Guerriero G., et al.:** Cutaneous manifestations of breast carcinoma. *Dermatol Ther* 2010, 23, 581-589.
10. **Lookingbill D.P., Spangler N., Helm K.F.:** Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993, 29, 228-236.
11. **Tan A.R.:** Cutaneous manifestations of breast cancer. *Semin Oncol* 2016, 43, 331-334.
12. **Damaskos C., Dimitroulis D., Pergialiotis V., Doula C., Koulermos G., Antoniou E.A., et al.:** An unexpected metastasis of breast cancer mimicking wheal rash. *G Chir* 2016, 37, 136-138.
13. **Lu Y.F., Lin Y.C., Chen K.H., Shueng P.W., Yeh H.P., Hsieh C.H.:** Image-guided intensity-modulated radiotherapy for refractory bilateral breast cancer in a patient with extensive cutaneous metastasis in the chest and abdominal walls. *Oncotargets Ther* 2016, 9, 3025-3030.
14. **Gennari A., Conte P., Rosso R., Orlandini C., Bruzzi P.:** Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 2005, 104, 1742-1750.
15. **Alcaraz I., Cerroni L., Rütten A., Kutzner H., Requena L.:** Cutaneous metastases from internal malignancies: a clinicopathologic and immunohistochemical review. *Am J Dermatopathol* 2012, 34, 347-393.
16. **Chisti M.A., Alfadley A.A., Banka N., Ezzat A.:** Cutaneous metastasis from breast carcinoma: a brief report of a rare variant and proposed morphological classification. *Gulf J Oncol* 2013, 1, 90-94.

17. Weimann E.T., Botero E.B., Mendes C., Santos M.A., Stelini R.F., Zelenika C.R.: Cutaneous metastasis as the first manifestation of occult malignant breast neoplasia. *An Bras Dermatol* 2016, 91 (Suppl 1), 105-107.
18. Graziano V., Scognamiglio M.T., Zilli M., Giampietro J., Vici P., Natoli C., et al.: Is the skin a sanctuary for breast cancer cells during treatment with anti-HER2 antibodies? *Cancer Biol Ther* 2015, 16, 1704-1709.

Received: 8.08.2017

Accepted: 21.09.2017

Otrzymano: 8.08.2017 r.

Zaakceptowano: 21.09.2017 r.

How to cite this article

Owczarczyk-Saczonek A.B., Sigorski D., Różanowski P., Markiewicz A., Placek W.J.: Cutaneous manifestations of breast cancer. *Dermatol Rev/Przeł Dermatol* 2017, 104, 561-569. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.71221>.