

Pierwotne chłoniaki piersi są rzadką jednostką chorobową. Stanowią one ok. 0,05 do 0,5 proc. wszystkich guzów złośliwych piersi. Spośród chłoniaków o lokalizacji pozawęzłowej izolowane pierwotne chłoniaki piersi stanowią ok. 2 proc. wszystkich przypadków. Większość pierwotnych chłoniaków piersi to zmiany o pośrednim lub wysokim stopniu złośliwości. Najczęściej spotykane są zmiany typu large B-cell lymphoma lub typu Burkitta. Wyniki podstawowych badań obrazowych, takich jak mammografia czy ultrasonografia piersi, nie wnoszą wiele danych dla rozpoznania charakteru procesu. Nie obserwuje się typowych dla raka mikrozwapnień w obrębie guza. Rezonans magnetyczny pozwala uzyskać więcej informacji, szczególnie na temat lokalizacji guza i jego stosunku do otaczających struktur. Jednak badaniem podstawowym do postawienia diagnozy jest ocena histopatologiczna materiału pobranego drogą biopsji gruboigłowej lub chirurgicznej. Niezbędne jest również wykonanie badań immunohistochemicznych dla precyzyjnego określenia podtypu chłoniaka.

Podobnie jak w przypadku chłoniaków o innych lokalizacjach, po ustaleniu rozpoznania niezbędne jest przeprowadzenie badań dla oceny stopnia zaawansowania choroby – tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy, badania szpiku kostnego (biopsji aspiracyjnej oraz trepanobiopsji). W szczególnych przypadkach konieczna jest też ocena płynu mózgowo-rdzeniowego oraz tomografia komputerowa ośrodkowego układu nerwowego.

Wybór strategii leczenia zależy od stopnia zaawansowania choroby. W przypadku izolowanych zmian w piersiach leczenie rozpoczyna się od chemioterapii – najczęściej z użyciem schematu CHOP. Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji stosuje się napromienianie całej piersi, czasami uzupełnio-

# Pierwotne i wtórne chłoniaki piersi – analiza problemu na podstawie opisu dwóch przypadków

*Primary and secondary lymphomas of the breast: – analysis of the problem on the basis of two cases*

Maria Litwiniuk, Krzysztof Rożnowski, Piotr Tomczak

Klinika Onkologii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Pierwotne chłoniaki piersi występują bardzo rzadko. Stanowią one od 0,05 do 0,5 proc. wszystkich złośliwych guzów piersi i tylko ok. 2 proc. pozawęzłowych postaci tej choroby [1, 2].

Pierwszym objawem jest niebolesne, najczęściej miękkie zgrubienie w piersi, wykazujące tendencję do szybkiego wzrostu. Na ogół zmiana ta nie jest związana ze ścianą klatki piersiowej i rzadko dochodzi do naciekania skóry. Zaczernienie lub owrzodzenie skóry pojawia się najczęściej w przypadku chłoniaków wywodzących się z komórek T. Większość pacjentek zgłasza się z podejrzeniem raka piersi, prawidłowe rozpoznanie można ustalić po wykonaniu biopsji [3–5]. W odróżnieniu od raka piersi niezbędne jest wykonanie biopsji gruboigłowej lub chirurgicznej.

Badania radiologiczne nie ułatwiają rozpoznania, gdyż dla chłoniaków nie ustalono żadnych specyficznych cech. W mammografii zazwyczaj widoczna jest zwłókniała masa o nieostrych granicach, bez charakterystycznych dla raka

mikrozwapnień. Badanie rezonansem magnetycznym pozwala na dokładne określenie rozległości procesu. Jednak, podobnie jak badanie mammograficzne i ultrasonograficzne, nie pozwala na odróżnienie chłoniaka od raka inwazyjnego [6–8].

Histologicznie, wg klasyfikacji *Working Formulation*, stwierdza się prawie wyłącznie chłoniaki o wysokim i pośrednim stopniu złośliwości. Około 80 proc. stanowią chłoniaki z limfocytów B [9, 10]. W literaturze zajmującej się tą problematyką opisano również bardzo rzadki przypadek obustronnego chłoniaka piersi typu MALT [11].

W celu ustalenia zaawansowania choroby konieczne jest wykonanie typowych badań – badania tomograficznego klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, oceny szpiku kostnego – zarówno aspiratu, jak i trepanobiopsji. Inne proponowane badania, to tomografia komputerowa głowy, badanie rezonansem magnetycznym, limfografia i scyntygrafia galem. Ze względu na relatywnie częste nawroty chłoniaków piersi w centralnym

ne o napromienianie regionalnych węzłów chłonnych. Wznowy obserwowane są stosunkowo często i stanowią znaczący problem terapeutyczny, szczególnie jeżeli dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego.

W pracy opisano 2 przypadki – pierwotnego chłoniaka piersi i wtórnego zajęcia piersi w przebiegu ziarnicy złośliwej.

Słowa kluczowe: chłoniaki piersi, diagnostyka, leczenie.

układzie nerwowym, proponuje się – oprócz tomografii komputerowej głowy – wykonanie punkcji lędźwiowej i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Międzynarodowy indeks prognostyczny, stosowany niezależnie od klasyfikacji Ann Arbor, nie znajduje zastosowania w przypadku chłoniaków piersi.

## OPIS PRZYPADKÓW

### Przypadek 1.

Chora, lat 52, została przyjęta do Kliniki Onkologii w październiku 2001 r. z podejrzeniem raka lewej piersi. Szybko powiększający się guz w piersi zauważyła latem 2001 r. Zgłosiła się do Ośrodka Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, gdzie wykonano mammografię oraz badanie ultrasonograficzne piersi. Wykazały one zmianę guzowatą o średnicy 35 mm i nieostrych granicach, sugerującą proces rozrostowy. Nie stwierdzono mikrozwapnień. Wykonano biopsję cienkoigłową, uzyskując wynik cytologiczny *cellulae atypicae*. Pacjentka była operowana na Oddziale Chirurgii Kliniki Onkologii, gdzie usunięto guz z marginesem zdrowych tkanek. W trakcie zabiegu oceniono, że zmiana nie ma typowego dla raka piersi charakteru makroskopowego. Była wyraźnie odgraniczona od otoczenia, a jej spistość była znacznie mniejsza niż otaczającej prawidłowej tkanki gruczołu piersiowego.

Materiał operacyjny poddano badaniu histopatologicznemu. Po postawieniu wstępnego rozpoznania chłoniaka złośliwego przeprowadzono szczegółowe oznaczenia immunohistochemicznie – stwierdzono obecność następujących antygenów: CD3, bcl-2, CD45, CD20. Ostateczne rozpoznanie histopatologiczne – chłoniak złośliwy z dużych limfocytów B (*diffuse large B cell lymphoma*) wg klasyfikacji REAL/WHO. Po ustaleniu rozpoznania chora została przekazana na Oddział Chemioterapii, celem ustalenia stopnia zaawansowania,

a następnie wdrożenia stosownego leczenia.

W badaniu przedmiotowym w obu dołach pachowych stwierdzono drobne, miękkie, ruchome węzły chłonne o średnicy do 5 mm – nie potwierdzono ich zajęcia przez proces nowotworowy. W pozostałych okolicach nie stwierdzono powiększonych węzłów chłonnych. W prawej piersi, w kwadracie górnym zewnętrznym, pod świeżą blizną pooperacyjną badano wałowaty opór o wymiarach 40x20 mm. Poza tym w badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyień od normy. Wykonano badania tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Badania te nie wykazały zmian patologicznych w zakresie węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych. W badaniu immunocytochemicznym krwi obwodowej nie stwierdzono zmian jakościowych i ilościowych w subpopulacjach krwinek białych.

Przeprowadzono badanie szpiku kostnego. W rozmazie szpik kostny bogatokomórkowy, układ biało- i czerwonekrwinkowy bez zmian jakościowych, z obecnością płytkotwórczych megakriocytów. W trepanobiopsji szpik bogatokomórkowy bez cech nacieczenia i włóknienia.

Wobec braku objawów ogólnych choroby oraz na podstawie wyników przeprowadzonych badań ustalono stopień zaawansowania choroby na IEA.

Następnie wdrożono standardowe leczenie cytostatykami wg schematu CHOP. Podczas leczenia nie wystąpiły istotne klinicznie objawy niepożądane. Stwierdzono jedynie alopecję II stopnia oraz leukopenię i neutropenię I stopnia wg klasyfikacji WHO.

Po podaniu 6 kursów chemioterapii stwierdzono całkowitą resorpcję badanego oporu w prawej piersi. Nie zaobserwowano nowych zmian zarówno narządowych, jak i węzłowych.

Po chemioterapii przeprowadzonej zgodnie z planem pacjentka

*Primary lymphoma of the breast is a rare disease representing about 0.05-0.5% of breast tumours and 2% of extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Most primary breast lymphomas are high-grade or intermediate malignant neoplasms, mainly large B-cell and Burkitt type. Basic imaging tests like mammography or ultrasonography of the breast do not give specific findings: pathological mass without microcalcifications typical for breast cancer. Magnetic resonance scans give more information, especially about localisation and correlation of tumour to other breast's structures. But for establishing a precise diagnosis it is necessary to perform a histopathological examination of specimens taken during core or excision biopsy, completed by immunohistochemistry staining. After establishing the diagnosis, as in other cases of lymphomas, a typical staging process must be done, including imaging tests of the chest, abdomen and pelvis, examination of bone marrow (both aspiration of bone marrow and trepanobiopsy) and sometimes computed tomography of the central nervous system with the examination of the cerebrospinal fluid. The treatment depends on the stage of the disease. In the case of isolated breast lymphomas the treatment consists of chemotherapy (usually started with CHOP schedule), followed by radical radiotherapy of the breast with or without irradiation of regional lymph nodes. Recurrences which are observed quite frequently create a great treatment problem especially when the central nervous system is involved.*

*In this report we describe two cases of lymphomas of the breast: primary lymphoma of the breast and secondary involvement by Hodgkin's disease.*

*Key words: breast lymphoma, diagnosis, treatment.*

była poddana radioterapii. Zastosowano napromienianie całej piersi i regionalnych węzłów chłonnych do dawki 40 Gy/T. Od czerwca 2002 r. do lipca 2004 r. chora pozostawała pod opieką ambulatoryjną. W tym czasie nie stwierdzono cech aktywnej choroby.

W lipcu 2004 r. stwierdzono ponowne pojawienie się guza w piersi, w lokalizacji jak na początku choroby. Wznowę potwierdzono badaniami histopatologicznymi i immunohistochemicznymi. Ponowne badania, oceniające zasięg nawrotu choroby, nie wykazały poza piersią innych ognisk chłoniaka. W sierpniu 2004 r. chora rozpoczęła leczenie cytostatykami II rzutu wg schematu DHAP.

## Przypadek 2.

W 1992 r. skierowano do kliniki 26-letnią pacjentkę z rozpoznaniem ziarnicy złośliwej w stopniu zaawansowania klinicznego IVB. Chora leczona była wg schematu MOPP i ABV. Uzyskano częściową remisję. Po 3 mies. nastąpiła progresja choroby. Oprócz nawrotu zmian w śródpiersiu i obwodowych węzłach chłonnych stwierdzono guzki w piersiach. Pojawiły się również rozlane cienie okrągłe w prawym płucu i pojedyncza zmiana hipoechogenna w wątrobie. Niepomyślny przebieg ziarnicy, zmiany w piersiach i cienie okrągłe w płucach nasunęły podejrzenie możliwości współistnienia dwóch schorzeń: ziarnicy i raka piersi. Wykonano badanie mammograficzne i ultrasonograficzne piersi. Radiolog rozpoznał obustronne torbiele piersi. Wykonano punkcję cienkoigłową i stwierdzono nacieki ziarnicze w piersiach. Pacjentka zmarła po 5 mies.

## OMÓWIENIE

Pierwszy przypadek charakteryzuje się cechami typowymi dla

pierwotnego chłoniaka piersi. Pierwszym objawem choroby był miękki guz o nieostrych granicach. W badaniu mammograficznym nie stwierdzono typowych dla raka mikrozwapnień. Ostateczne rozpoznanie ustalono – jak to się często zdarza – po leczeniu operacyjnym. W badaniu histologicznym stwierdzono chłoniaka złośliwego z dużych limfocytów B (*diffuse large B cell lymphoma*) wg klasyfikacji REA/WHO, a więc postać chłoniaka najczęściej występującą w piersiach.

W drugim przypadku niepomyślny przebieg leczenia ziarnicy złośliwej i pojawienie się zmian w piersiach nasunęło podejrzenie o współistnienie dwóch schorzeń: raka piersi i ziarnicy. Wiadomo, że leczenie ziarnicy zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi [12]. Badanie cytologiczne rozwiało te wątpliwości.

Chłoniaki piersi leczy się tak, jak inne chłoniaki o lokalizacji węzłowej i pozawęzłowej. W leczeniu chłoniaków o niskim stopniu złośliwości stosuje się radioterapię. W przypadku chłoniaków o pośredniej i wysokiej złośliwości konieczne jest łączenie miejscowej radioterapii z wielolekową chemioterapią. Najczęściej zalecane jest stosowanie klasycznego schematu CHOP.

Jedynym wskazaniem do interwencji chirurgicznej jest pobranie materiału do badania histopatologicznego. Poza tą sytuacją w przypadku chłoniaków piersi leczenie chirurgiczne nie ma zastosowania [13].

Nawroty choroby często występują w centralnym układzie nerwowym (CUN). Nie ma jednak jednoznacznych danych na temat profilaktycznego napromieniania CUN. Pierwotne chłoniaki piersi występują rzadko i nie można przeprowadzić randomizowanych badań, które by rozstrzygnęły istniejące wątpliwości [5, 4].

Specjalne postępowanie jest konieczne w przypadkach szczegól-

nych postaci chłoniaków piersi, np. w obustronnym chłoniaku występującym w okresie ciąży lub laktacji, którego komórki wykazują obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych. Histologicznie odpowiada on chłoniakowi typu Burkitta. Cechuje się bardzo złośliwym przebiegiem klinicznym. Konieczne jest zastosowanie agresywnych schematów chemioterapii. W tej grupie pacjentek należy rozważyć leczenie dużymi dawkami leków z przeszczepem szpiku lub komórek macierzystych [10].

Osobny problem stanowią pacjentki z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). U pacjentek tych niezwykle rzadko występują pierwotne chłoniaki piersi. Jednak w przebiegu chłoniaków AIDS-zależnych stosunkowo często dochodzi do współistniejącego zajęcia piersi. Chłoniaki niezłośliwe spotykane u chorych na AIDS cechuje agresywny przebieg kliniczny. Są to chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości, powstające z limfocytów B. Leczenie komplikuje zły stan ogólny pacjentek, towarzyszące infekcje i częste zajęcia szpiku kostnego. Pacjentki leczone są wg schematów przewidzianych dla terapii chłoniaków AIDS-zależnych. Ze względu na współwystępującą u tych chorych immunosupresję stosuje się schematy o mniejszej intensywności dawki, takie jak niskodawkowy m-BACOD i EPOCH. Wyniki leczenia są gorsze niż u chorych bez zakażenia HIV [4, 15, 16].

Mimo że chłoniaki piersi są rzadką jednostką chorobową, należy zawsze brać pod uwagę możliwość występowania tej patologii u pacjentek z guzami piersi, szczególnie gdy obraz kliniczny nie jest typowy dla raka. Pozwala to uniknąć okaleczającego leczenia chirurgicznego, które w tych przypadkach nie jest wskazane.

Zastosowanie skojarzonego radykalnego leczenia cytostatykami i napromienianiem pozwala na

uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego i przede wszystkim długotrwałego okresu wolnego od choroby.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Shapiro CM, Mansur D. *Bilateral primary breast lymphoma*. Am J Clin Oncol 2001; 24 (1): 85-6.
2. Domchek SM, Hecht JL, Fleming MD, Pinkus GS, Canellos GP. *Lymphomas of the breast. Primary and secondary involvement*. Cancer 2002; 94: 6-13.
3. Mambo NC, Burke JS, Butler JJ. *Primary malignant lymphomas of the breast*. Cancer 1977; 39: 2033-40.
4. Freter C. *Other cancers of the breast*. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000; 683-9.
5. Lyons JA, Myles J, Pohlman B, Macklis RM, Crowe J, Crownover RL. *Treatment of prognosis of primary breast lymphoma: a review of 13 cases*. Am J Clin Oncol 2000; 23 (4): 334-6.
6. Feder JM, de Paredes ES, Hogge JP, Wilken JJ. *Unusual breast lesions: radiological-pathologic correlation*. Radiographics 1999; 19: S11-26.
7. Mussurakis S, Carleton PJ, Turnbull LW. *MR imaging of primary non-Hodgkin's breast lymphoma. A case report*. Acta Radiol 1997; 38 (1): 104-7.
8. Hussain R, Christie DR, Gebiski V, Barton MB, Gruenewald SM. *The role of the gallium scan in primary extranodal lymphoma*. J Nucl Med 1998; 39: 95-9.
9. Topolovski M, Crisan D, Mattson JC. *Lymphoma of the breast. A clinicopathologic study of primary and secondary cases*. Arch Pathol Lab Med 1999; 123 (12): 1208-18.
10. Hugh JC, Jackson FI, Hanson J, Popema S. *Primary breast lymphoma: an immunohistologic study of 20 new cases*. Cancer 1990; 66: 2602-8.
11. Gopal S, Awasthi S, Elgetany MT. *Bilateral breast MALT lymphoma: a case report and review of literature*. Ann-Hematol 2000; 79 (2): 86-9.
12. Hancock S, Tucker M, Hoppe R. *Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease*. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 25-31.
13. Babovic N, Jelic S, Jovanovic V. *Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast. Is it possible to avoid mastecto-*

*my?* J Exp Clin Cancer Res 2000; 19 (2): 149-54.

14. Ribrag V, Bibeau F, El Weshi A, Frayfer J, Fadel C, Cebotaru C, Laribi K, Fenaux P. *Primary breast lymphoma: a report of 20 cases*. Br J Hematol 2001; 115: 253-256.
15. Pawlicki M, Rolski J. *Nowotwory złośliwe u chorych na AIDS*. W: *Onkologia kliniczna*. Krzakowski M (red.) Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; tom 2: 754-68.
16. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA, et al. *Low dose compared with standard dose m-Bacod chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infections*. N Engl J Med 1997; 336: 1641.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **María Litwiniuk**  
 Oddział Chemioterapii  
 Klinika Onkologii  
 Akademia Medyczna  
 im. Karola Marcinkowskiego  
 ul. Łąkowa 1/2  
 61-878 Poznań  
 tel. +48 61 854 90 19  
 faks +48 61 854 90 72  
 e-mail: litwiniuk@skrzyinka.pl