

Karcinom prsu u muže – pozdní diseminace do skeletu

Jitka Abrahámová¹, Daniel Klika², Lucia Kaliská², Darja Šustrová³

¹Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha; KOC (NNB + VFN + TN)

²Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Praha

³Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Kazuistika popisuje případ pacienta s mužským karcinomem prsu diagnostikovaným ve 49 letech věku nemocného. Muž se podrobil chirurgické, chemické, radiační i hormonální léčbě v souladu s léčebnými standardy té doby (r. 1996). O 23 let později se u něho vyvinul patologický proces ve skeletu. Autoři popisují obtížnou cestu k diagnóze metastatického kostního procesu karcinomu prsu. Upozorňují na možnost velmi pozdní diseminace mužského karcinomu prsu i přes nepřítomnost jakýchkoliv rizikových faktorů.

Klíčová slova: mužský karcinom prsu, metastatická choroba, PET/CT.

Male breast cancer – late dissemination into the skeleton

The case report describes a case of a patient with male breast cancer diagnosed in the age of 49 years. The man underwent a surgery chemotherapy, radiotherapy and hormonal therapy, according to the treatment standard in that time (Y 1996). 23 years later he developed pathological process in his skeleton. Authors describe very difficult way to the diagnosis of the skeletal metastatic breast cancer. They emphasize the possibility of very late dissemination of male breast cancer even in the absence of any risk factors.

Key words: male breast cancer, metastatic disease, PET/CT.

Úvod

Karcinom prsu u mužů (male breast cancer – MBC) je poměrně vzácné onemocnění. Činí na světě méně než 1 % karcinomů a méně než 1 % všech karcinomů prsu (BC – breast carcinoma). Incidence činí 1,1–1,3 případu na 100 000 mužů a tato poněkud stoupá (1, 5). V České republice podle dat Národního onkologického registru činí incidence 1,18/100 000 a ročně je hlášeno v průměru 61 nových případů MBC (2, 3). Sami jsme publikovali stať, kde jsme veškeré znalosti o MBC zveřejnili a literární údaje jsme porovnali s vlastní sestavou u 24 mužů s MBC (2, 3). Článek je uveřejněn v tomto čísle časopisu Onkologie.

I přes některé práce shrnující data z velkých retrospektivních studií (4, 6, 7) je o dlouhodobém průběhu této choroby známo málo. U nemocných s MBC je na jedné straně mnoho po-

dobného s FBC (female breast cancer – karcinom prsu u žen), ale na straně druhé jsou zde i určité rozdílnosti (4, 6).

U FBC je známý fakt pozdních relapsů, pozdní metastazování i po době delší deseti i více let. Jak je to však u MBC?

Rizikové faktory jsou poněkud rozdílné u FBC a MBC (1, 3, 4), a konečně i vztah k morfologii či biomarkerům. Vzhledem k různým nezodpovězeným otázkám (7) považujeme za zajímavý přínos zveřejnění průběhu onemocnění jednoho z našich dlouhodobě sledovaných pacientů s MBC.

Vlastní případová studie

Pacient, ročník nar. 1947, pozoroval v období puberty intermitentní zduření v obou prsních žlázách. Vyšetřen tehdy pediatrem, nezjištěn žádný

nález. Od března 1996 (v té době 49letý) začal pozorovat vtahování levé bradavky. K lékaři šel v červenci 1996, zjištěny infiltráty v oblasti obou prsních žláz, vlevo, jak již výše uvedeno, vtahování bradavky. Provedena mamografie, která popsala oboustranně nález podezřelý z nádoru. V srpnu 1996 provedena exstirpace hmatných útvarů oboustranně. Vlevo histologicky prokázána 2 ložiska ductálního invazivního karcinomu velikosti 1 cm každé. Bližší charakteristika (hormonální receptory, proliferativní aktivita, stanovení HER2) nebyla tehdy dostupná. Vpravo zjištěna virilní mastopatie. Záhy na to provedena levostranná mastektomie s exenterací levé axily. Amputovaná mamma byla již bez dalších nádorových změn, 12 odebraných podpažních uzlin bylo rovněž bez nádoru.

Pacient netrpěl žádným dalším onemocněním, v rodinné anamnéze nebyly žádné nádoro-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc., jitka.abrahamova@email.cz

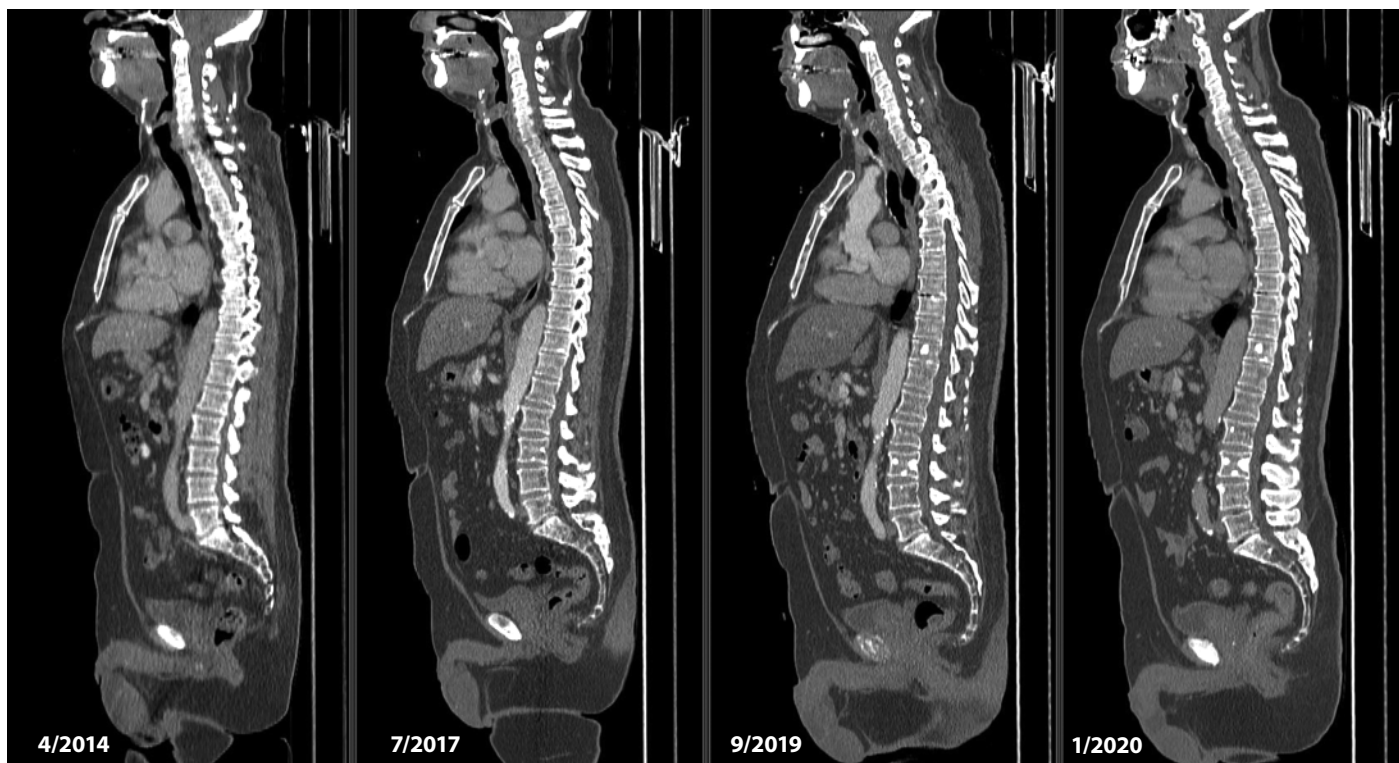
Proton Therapy Center Czech, s. r. o., Budínova 2 437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(4): 169–171

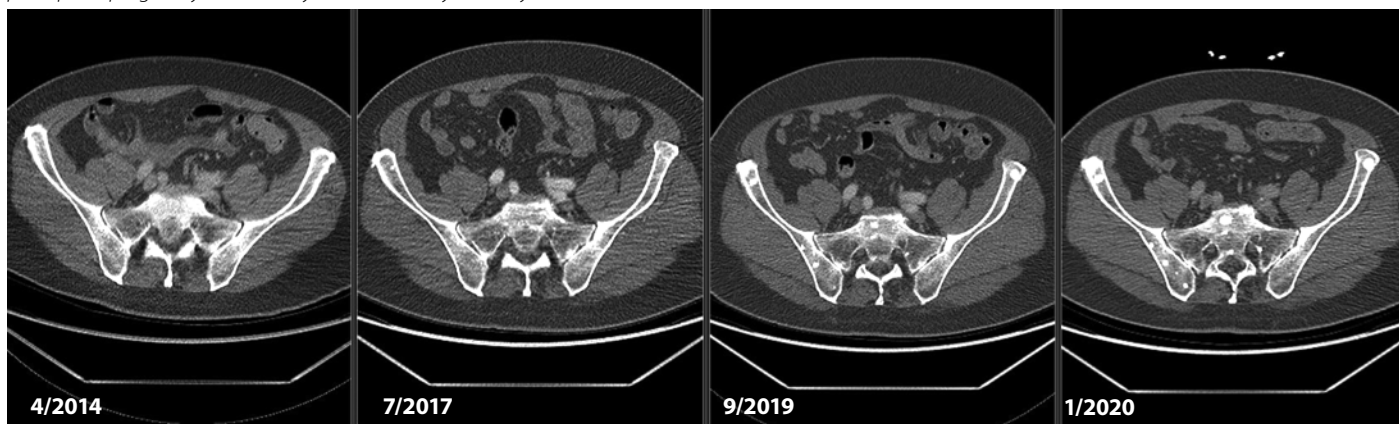
Článek přijat redakcí: 9. 6. 2020

Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2020

Obr. 1. Vývoj osteosklerotických metastatických ložisek páteře – sagitální MPR rekonstrukce celotělových CT skenů, provedených v rámci PET/CT, ukazující postupnou progresi sytě sklerotických nitrodřeňových ložisek páteře a sternu, na vyšetřeních z 4/2014, 7/2018, 9/2019 a 1/2020



Obr. 2. Vývoj osteosklerotických metastatických ložisek pánve a sakra – axiální MPR rekonstrukce celotělových CT skenů, provedených v rámci PET/CT, ukazující postupnou progresi sytě sklerotických nitrodřeňových, na vyšetřeních z 4/2014, 7/2018, 9/2019 a 1/2020



vé ani jiné závažné choroby v linii horizontální ani vertikální. Pacient žil v manželství a jeho povolání bylo uměleckého charakteru.

V dalším průběhu se nemocný podrobil léčbě obvyklé v té době. Vzhledem k relativně mladému věku i přes nepokročilost nálezů byl na tehdejší dobu léčen poměrně razantně chemoterapií (režim CMF – cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) a byl lokálně ozářen kobaltovou bombou dávkou 60Gy/lož. na oblast hrudní stěny a regii. Během ozáření začala být hmatná v levé axile tuhá, přisedlá rezistence. Pacientovi byla změněna chemoterapie na režim FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide), celkem aplikováno 6 sérií chemoterapie

(4x CMF, 2x FEC). Po dohojení časné postradiační reakce byla hmatná rezistence exstirpována, ale histologicky šlo o fibrózní tkáň, nádor popsán nebyl. Nemocný pak užíval Tamoxifen přesto, že stav hormonálních receptorů stanoven nebyl, v té době šlo o vyšetření prakticky nedostupné. Léčen byl podle doporučení té doby, CMF byla tehdy standardní adjuvantní léčba. Antracykliny se podávaly u rizikových případů.

Po skončení základní komplexní léčby byl nemocný pravidelně kontrolován a vyšetřován pomocí základních biochemických vyšetření, nádorových markerů, rtg plic, USG břicha, USG jizvy a druhého prsu a scintigrafie skeletu. Veškerá vyšetření byla po celou dobu sledová-

ní v mezích normy. Pacient však byl úzkostný, měl určité osobní a pracovní problémy a měl obavy z možného nového vzplanutí choroby. Docházel k psychiatrovi a intermitentně užíval antidepressiva. V r. 2014 měl obtíže zažívacího charakteru a bolesti v zádech. Vyšetření PET/CT, které bylo provedeno, nevykázalo žádné změny ve smyslu diseminace či recidivy či výskytu jiného primárního nádoru. V průběhu let bylo doplněno genetické vyšetření. U pacienta nebyla nalezena žádná významná varianta v kódující sekvenci BRCA1 nebo BRCA2 genu a dalších genů skupiny ONK01.

V r. 2018 si nemocný (v té době 71letý) stěžoval na snad častější noční močení. Žádné jiné

obtíže neudával, hodnoty nádorových markerů (CEA, CA 15–3, PSA) nebyly zvýšeny. Provedené PET/CT vykazovalo vícečetná sklerotická ložiska ve skeletu, která nebyla FDG-avidní (z rdg popisu: může se jednat o ostrůvky kompakty, kostní infarkty nebo nové pomalu rostoucí sklerotické metastázy, zvážit i možný karcinom prostaty). Zjištěna zvětšená prostata na 58 mm, homogenní, bez vyšší akumulace FDG. Pacient byl asymptomatický, přetrvávalo občas častější močení.

Scintigrafie skeletu nesvědčila pro metastázy, popsána ojedinělá sklerotická ložiska a četné hemangiomy. Doporučeno sledování nemocného. Onkolog bezvysledně navrhoval a prosazoval verifikaci některého z dostupných kostních ložisek. Na podzim r. 2019 se objevily hraniční hodnoty markerů CEA a PSA. V obraze PET/CT došlo k výrazné morfologické progresi nálezu ve skeletu nadále bez zvýšené akumulace FDG a k dalšímu zvětšení prostaty (62 mm). Vyjádřeno podezření na možné meta Ca prsu. Pacientovi se začal aplikovat antiresorpční lék denosumab (Xgeva) vzhledem k podezření na metastatický proces. Vzhledem k perzistujícím močovým problémům provedena MR pánve, kde jednoznačně popsán tumor prostaty s maligními uzlinami a mnohočetnými metastázami ve skeletu. Pacient podrobně urologicky vyšetřen, provedena punkční biopsie prostaty a maligní nádor byl vyloučen.

Pacient byl stále asymptomatický. Současné došlo ke zvýšení hodnot CEA a byla konečně domluvena kostní biopsie. Verifikován invazivní duktální karcinom prsu s nízkou proliferativní aktivitou, vysokými hormonálními receptory (ER 90 %, PR 90 %) a negativním HER2.

Pacientovi nasazena léčba inhibitory CDK4/6 v kombinaci s hormony a antiresorpčním lékem. Užívá ribociclib + letrozol + goserelin + denosu-

mab v obvyklých dávkách a intervalech. Léčbu zatím snáší dobře. Uvedená kombinace byla schválena zdravotní pojišťovnou a je v souladu s prací (8) uvedené na ESMO 2018.

Diskuze

U nemocného byla prokázána diseminace karcinomu prsu do skeletu po 23 letech od původní diagnózy MBC.

V době diagnózy bylo nemocnému 49 let. Průměrný věk v době diagnózy MBC je u nás nyní 68 let (2, 3).

I tehdy jsme nemocného považovali za relativně mladého a proto jsme léčbu vedli poměrně razantně (aplikace antracyklinu, ozáření jizvy i regii) přesto, že zde nebyly přítomny metastázy v uzlinách a primární nádor nepřesáhl 2 cm vcelku. Nebyly přítomny žádné tehdy i nyní známé rizikové faktory.

Po celou dobu sledování jsme neprokázali (kromě depresí, léčených psychiatrem) žádné další onemocnění, ani vzplanutí původní choroby.

Prvně byl prokázán nález ve skeletu v r. 2018. V té době bylo nemocnému 69 let, měl nevýrazné močové problémy a zvětšenou prostatu. Nález ve skeletu byl asymptomatický. Klinik po nadhození možnosti meta procesu kostního ze strany rdg diagnostika nasadil antiresorpční léčbu, která je doporučována běžně u skeletových metastáz solidních nádorů (Ca prsu, Ca prostaty, RCC, aj.). Rentgenolog byl zaveden tím, že nález ve skeletu nebyl FDG avidní, nicméně na metastázy pomyslel.

V dalším průběhu docházelo k pomalé progresi kostního nálezu bez odezvy v nádorových markerech, ale při zvětšující se prostatě. Na MR pánve byl jiným rentgenologem jednoznačně popsán maligní proces prostaty.

Z literatury je známá určitá asociace MBC a karcinomu prostaty a jejich vzájemná rizikovost. Proto bylo nutné domnělý karcinom prostaty verifikovat. Punkční biopsií byl karcinom prostaty však vyloučen.

Klinikům se zdařil usilovaný nátlak a byla provedena biopsie kostního ložiska, jejímž prostřednictvím byl zjištěn duktální invazivní karcinom prsu. Patolog popsal samozřejmě i další parametry. Vysoké hormonální receptory, velmi nízkou proliferativní aktivitu, grade 1, negativní HER2.

Nález na PET/CT s FDG dokumentuje, že ložiska mají nízkou metabolickou aktivitu, resp. nevykazují patologicky zvýšenou akumulaci FDG (ani v čase své největší velikosti při posledním FDG PET/CT vyšetření). Takový typ ložisek může korelovat s dobře diferencovanou metastázou, resp. tumorem s nízkým proliferativním indexem. U prezentovaného pacienta se může metabolická část vyšetření FDG – PET/CT považovat za falešně negativní (nádorová tkáň neakumuluje FDG – tumor „nesvití“), díky morfologické části vyšetření však byla ložiska hodnocena jako vysoko suspektní z maligní etiologie i přes jejich nízkou FDG-aviditu. K nízké FDG aviditě i nízké progresi přispělo nepochybně i časně nasazení antiresorpční léčby. Tato však byla indikovanou léčbou při naléhavém podezření na metastatický proces. Vývoj nálezu ve skeletu ukazují obrázky 1 a 2.

Závěr

Z uvedené případové studie vyplývá, že pozdní diseminace MBC (zde po 23 letech od diagnózy) existuje a je třeba na ní myslet i tam, kde jsou nejružnější maskující a koindukující faktory a i tam, kde nejsou přítomny žádné rizikové faktory tak, jako v našem případě.

LITERATURA

1. Abdelwahab Y. AJ. Male Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol* 2017; (44): 267–272. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002.
2. Abrahámová J, Malúšková D, Mužík J. Karcinom prsu u mužů (porovnání literárních údajů s vlastním materiálem a údaji NOR). *Breast Cancer News*, 2017; 7(1): 20–27.
3. Abrahámová J, Krejčí D, Mužík J. Karcinom prsu u mužů (aktualizace údajů). *Onkologie*, 2020.
4. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/

- NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 2018; 29: 405–417. doi: 10.1093/annonc/mdx651.
5. Giordano S. Breast Cancer in Men. *The New England Journal of Medicine* (review article) *N Engl J Med*, 2018; 378: 2311–2320. DOI: 10.1056/NEJMr1707939.
6. Gucalp A, Traina TA, Einster JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173: 37–48. doi: 10.1007/s10549-018-4921-9.
7. Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, et al. A contemporary review of male breast cancer: current evidence and un-

- answered questions. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37: 599–614. doi: 10.1007/s10555-018-9761-x.
8. Zamagni C, Campane M, Kudryavcev I, et al. Ribociclib/RIBO + letrozol (LET) in male patients (PTS) with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and no prior endocrine therapy (ET) for advanced breast cancer: Preliminary subgroup results from the phase 3B CompleEment. *ESMO Congress 2018 Poster Discussion session*, 21 Oct 2018.