KRŪTIES KARCINOMOS METASTAZĖ ŠVIESIALĄSTELINĖJE INKSTO LĄSTELIŲ KARCINOMOJE: KLINIKINIS ATVEJIS

Ilja Rudoj

Klaipėdos universitetinė ligoninė

Raktažodžiai: krūties karcinoma, inksto karcinoma, metastazė „navikas į naviką“.

Santrauka

Navikų metastazavimas į kitus navikus (*tumor-to-tumor metastasis /TTM*) – labai retas fenomenas. Šiame straipsnyje pristatomas krūties karcinomos metastazavimo į šviesialąstelinę inksto ląstelių karcinomą atvejis. 69 metų pacientei, daugiau nei 10 metų sergančiai krūties karcinoma, įtartas ligos progresavimas į inkstus. Ligos židiniui pašalinti atlikta nefrektomija. Atliekant patologijos tyrimą, inkste nustatyta 4 cm skersmens šviesialąstelinė inksto ląstelių karcinoma, kurioje buvo aptikta 2,9 mm krūties karcinomos metastazė. Krūties karcinoma labai retai metastazuoja į inkstus, literatūroje aprašyta tik 15 tokių atvejų. Krūties karcinomos metastazės į inkstų ląstelių karcinomą yra labiausiai paplitęs naviko metastazių į kitus navikus variantas. Literatūroje aprašyti 9 panašūs atvejai.

Straipsnio tikslas – pristatyti retą pataloginės diagnostikos atvejį, parodžiusį, jog esant dauginiams navikų židiniams, būtina atlikti jų histologinį ištyrimą. Sinchroninių ir metachroninių navikų ir metastazių atpažinimas daro įtaką pacientų gydymui ir prognozei. Naviko metastazavimo į kitą naviką fenomeno mokslinis tyrimas gali suteikti naujos informacijos apie navikų biologiją, padėti kurti naujus diagnostikos, gydymo ir prevencijos metodus.

Išvadas

Sinchroniniai navikai vienam pacientui pasireiškia apie 8 proc. atvejų, tačiau naviko metastazavimas į kitą naviką pasitaiko žymiai rečiau. Literatūroje aprašyta apie 50 panašaus pobūdžio atvejų. Šis straipsnis apie krūties karcinomos metastazavimą į šviesialąstelinę inksto ląstelių karcinomą. Kiek žinoma, literatūroje aprašyti 9 panašūs atvejai (2 lentelė). Krūties karcinoma yra labiausiai paplitęs moterų piktybinis navikas. Šviesialąstelinė inksto ląstelių karcinoma

yra labiausiai paplitęs sinchroninis ir metachroninis navikas dauginių navikų atvejais ir dažniausias kitų navikų metastazių recipientas.

Darbo tikslas – pristatyti retą naviko metastazavimo į kitą naviką (*tumor-to-tumor metastasis /TTM*) diagnostinį atvejį ir pateikti susijusios literatūros apžvalgą, parodant, jog atsiradus naujų naviko židinių, būtina jų histologinė diferencinė diagnostika, nes metastazių atpažinimas turi įtakos pacientų gydymui ir prognozei.

Klinikinis atvejis

69 metų moteriai, sirgusiai krūties karcinoma, buvo įtartas ligos progresavimas. Anamnezėje pacientei prieš 10 metų (2011.07.21) kairėje krūtyje diagnozuotas 2,5 cm darinys (biopsijoje – krūties duktalinė karcinoma); 2012.01.30 atlikta radikali mastektomija (patologijos diagnozė – infiltracinė duktalinė kairės krūties karcinoma, pT2, N3b, Mx, G3, R0). Praėjus 10 metų po pirminės diagnozės nustatymo ir pirminio naviko pašalinimo, pastebėtas ligos progresavimas – karcinomos metastazės pleuroje ir tarpuplautyje. Pirminio naviko ir metastazių estrogenų, progesterono receptorių, Ki67 proliferacinio aktyvumo ir HER2 receptorių imunohistocheminio tyrimo duomenys pateikti (1 lentelėje). Profilaktinio tyrimo metu įtarus krūties karcinomos metastazę kairiajame inkste, pacientei buvo atlikta nefrektomija (2021.04.09).

Patologinio tyrimo metu inksto apatiniame poliuje aptiktas ~4 cm skersmens gelsvai rudas, mazguotas navikas su kraujo išsiliejimais. Tai įprastas makroskopinis vaizdas, būdingas šviesialąstelinei inksto ląstelių karcinomai.

Mikroskopinio tyrimo metu tarp šviesialąstelinės inksto ląstelių karcinomos struktūrų (lizdai ir acininės struktūros, formuojamos iš atipinių ląstelių gausia, šviesia citoplazma ir nežymiai polimorfiškais, ovaliais branduoliais) buvo aptiktas ribotas 2,9 mm židiny, bendrame fone išsiskiriantis kitokia struktūra. Židinių formavo lizdai ir trabekulės atipinių ląstelių su eozinofiline citoplazma ir ovaliais, nežymiai polimorfiškais branduoliais. Imunohistocheminis tyrimas, naudojant imunožymenis RCC, CA-IX, PAX-8, CK7, GATA-3, ER

ir PR antikūnus (1 pav.), įrodė, kad anomalinis židiny yra krūties karcinomos metastazė, visiškai apsupta inksto ląstelių karcinomos. Metastazės estrogenų, progesterono receptorių, Ki67 proliferacinio aktyvumo ir HER2 receptorių imunohistocheminio tyrimo duomenys pateikti (1 lentelėje). Patologinio tyrimo išvada – šviesialąstelinė inksto ląstelių karcinoma (Furhman I), pT3a, N0, M0, G1, su intravaskuliniu plitimu inksto vartų venoje. Krūties duktalinės karcinomos metastazė šviesialąstelinėje inksto ląstelių karcinomoje. Inksto karcinoma ir metastazė pašalintos radikaliai.

Diskusija

Nors per inkstus prateka apie 20 proc. kraujo minutinio tūrio, metastazės inkstuose labai retas reiškinys. Kalbant apie įvairių navikų metastazavimo į inkstus dažnį, plaučių

navikai yra pirmoje vietoje, o krūties – antroje [2]. Krūties karcinomos metastazavimo į inkstus dažnis išskirtinai mažas. Literatūroje minima tik 15 nepriklausomų atvejų [4]. Pacientui, sergančiam krūties karcinoma, yra maždaug 2–3 proc. tikimybė susirgti kitu sinchroniniu ar metachroniniu naviku [3]. Ir būtent inksto ląstelių karcinoma aprašoma, kaip dažniausias sinchroninis arba metachroninis navikas, kuris išsivysto sergant krūties karcinoma. Apie 16–27 proc. pacientų, sergančių inksto karcinoma, gali turėti ir kitų navikų.

Navikų metastazavimas į kitus navikus (angl. tumor-to-tumor metastasis /TTM) yra dar retesnis fenomenas. Iki šiol aprašyta tik apie 50 tokių atvejų. Patys dažniausi metastazių recipientai yra inksto ląstelių karcinomos. Jos apima apie 65 proc. aprašytų atvejų [1]. Po jų – sarkomos, meningiomos, skydliaukės ir hipofizės navikai. Dažniausi metastazių dono-

1 pav. Krūties duktalinės karcinomos metastazių šviesialąstelinėje inksto ląstelių karcinomoje histologiniai vaizdai:

- a) krūties duktalinės karcinomos metastazė (viršuje) inksto šviesialąstelinėje karcinomoje (apačioje). HE;
- b) teigiama PAX8 imunohistocheminė reakcija inksto šviesialąstelinėje karcinomoje;
- c) teigiama RCC imunohistocheminė reakcija inksto šviesialąstelinėje karcinomoje;
- d) teigiama CK7 imunohistocheminė reakcija krūties karcinomoje;
- e) teigiama GATA3 imunohistocheminė reakcija krūties karcinomos metastazėje;
- f) teigiama ER imunohistocheminė reakcija krūties karcinomos metastazėje.

rai – plaučių, krūties, prostatos ir skydliaukės karcinomos.

Pirmą TTM atvejį aprašė W. Berent 1902 metais [6,17].

TTM diagnozei būtinų kriterijų atitikimą aprašė L.V. Campbell 1968 metais [7]. Pirmą, pacientui turi būti du ar

daugiau skirtingų navikų, o navikas recipientas turi būti tikroji gerybinė arba piktybinė neoplazija. Antra, metastazinis navikas turi būti tikroji metastazė, o ne įaugimas (angl. collision tumor).

1 lentelė. Estrogenų, progesterono receptorių, Ki67 proliferacinio aktyvumo ir HER2 receptorių imunohistocheminio tyrimo duomenys.

ER estrogenų receptoriai; PR progesterono receptoriai; HER2 žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriai 2; Ki67 proliferacinis žymuo; N/A nėra informacijos

Medžiaga	ER (pagal Allred schemą)	PR (pagal Allred schemą)	Ki67	HER2 IHC	HER2 FISH
Pirminė biopsija	8/8	1/8	N/A	+1	-
Mastektomija	6/8	N/A	10%	+1	-
Metastazė pleuroje	8/8	N/A	N/A	N/A	-
Metastazė tarpuplaučiuje	7/8	0/8	7%	+1	-
Metastazė inksto karcinomoje	8/8	0/8	2-3%	+2	neigiamas

2 lentelė. Krūties karcinomos metastazavimo į šviesialąstelinę inksto ląstelių karcinomą atvejų apžvalga.

*C-M intervalas – intervalas tarp krūties karcinomos diagnozės ir metastazės į RCC; * diagnozė nustatyta po autopsijos; ** su neuroendokrine diferenciacija; G diferenciacijos laipsnis; ER estrogenų receptoriai; PR progesterono receptoriai; HER2 žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriai 2; Ki67 proliferacinis žymuo; RCC šviesialąstelinė inksto ląstelių karcinoma (angl. renal cell carcinoma); + teigiamas; - neigiamas; No be papildomos informacijos.*

Autorius	C-M intervalas (metai)	Amžius (metai)	Krūties karcinoma							Metastazių vieta
			tipas	TNM	G	ER	PR	HER2	Ki67	
Sella A*[1]	1	62	Duktalinė	T2N2M0	No	No	No	No	No	RCC kepenys blužnis plaučiai kaulai
Val-Bernal* [11]	30	75	Duktalinė	T2N0M0	No	-	-	+	No	RCC pleura perikardas pilvaplėvė plaučiai kaulai
Begara Morillas et al. [12]	4	50	No	No	No	No	No	No	No	RCC kaulai
Van Wynsberge et al. [13]	6	64	Duktalinė	T3N1M0	2	-	-	No	No	RCC plaučiai kepenys kaulai
Möller et al. [14]	2	62	Duktalinė	T4N3M0	3	+	+	-	No	RCC pleura viršugalvis
Huo et al. [6]	4	43	Duktalinė	T2N0M1	No	+	+	-	20%	RCC kepenys tarpuplautis
Ulamiec et al. [15]	0	60	Duktalinė **	T4N2M1	3	+	+	-	22%	RCC
Perrin et al. [16]	0	49	Duktalinė	T4N1M1	3	-	-	-	No	RCC plaučiai kaulai
Lakovschek et al. [3]	0	79	Duktalinė bilaterali	Dešinė: T2N3M1	3	+	+	+	80%	RCC kaulai
				Kairė: T2N0M1	2	+	+	+	70%	
Dabartinis atvejis	10	69	Duktalinė	T2N3bM0	3	+	-	-	10%	RCC pleura tarpuplautis

Papildomas kriterijus: metastazė turi būti suderinama su pirminiu naviku morfologiškai ir imunohistochemiškai.

Mūsų atvejis visiškai atitinka visus kriterijus.

Istoriškai dvi hipotezės bando paaiškinti TTM mechanizmą [6]. „Sėklos ir dirvos“ (angl. seed and soil) teorija numato tinkamos mikroaplinkos (dirvos) buvimą sėkmingai metastazės (sėklos) implantacijai ir vystymuisi. „Mechaninė“ teorija paaiškina filtracijos procesą aukštos kraujotakos sąlygomis. Daroma prielaida, jog navikai recipientai yra imlūs metastazėms dėl jų intensyvios kraujotakos, gausios vaskuliarizacijos ir anatomicinės lokalizacijos. Naviko donorų ląstelės su kraujo srove teka pro naviką recipientą, filtruojamos įstringa ir lieka jame.

Gera inksto ląstelių karcinomų vaskuliarizacija, aukštas glikogeno ir lipidų kiekis visiškai suderinami su abiem teorijomis. Dabartiniai tyrimai rodo, kad metastazavimas gali būti aktyvus procesas, kurio metu pirminis navikas pasirengia metastazavimo nišai [9]. Galima įtarti, kad yra ypatingieji faktoriai ir mechanizmai, sukeliantys santykinai dažną krūties karcinomos metastazavimą į inksto ląstelių karcinomą.

Analizuotoje literatūroje paminėti 9 tokių metastazių atvejai (2 lentelė). Dabartinis atvejis yra 1 iš 7 su metachroniniu metastazavimu. Tai atvejis su ilgiausiu intervalu tarp pirminio naviko ir metastazės diagnozavimo, nustatytas pacientei dar esant gyvai. Visais pristatomais atvejais metastazavo krūties duktalinė karcinoma. Estrogenų, progesterono ir HER2 receptorių buklė yra labai įvairi, linkusi į ER + / HER2 - fenotipą. Visais atvejais krūties karcinoma mastektomijos metu turėjo vietinių ir (arba) tolimesnių metastazių.

Išvados

1. Navikų metastazavimo į kitus navikus tikimybė didėja kartu su ligos stadija. Pažengusiame piktybinio proceso etape esant dauginių naviko židinių, būtina atlikti jų biopsiją arba eksciziją ir histologinę diferencinę diagnostiką. Sinchroninių ir metachroninių navikų ir metastazių atpažinimas turi įtakos pacientų gydymui ir prognozei.

2. Šio fenomeno mokslinis tyrimas gali suteikti naujos informacijos apie navikų biologiją, padėti kurti naujus diagnostikos, gydymo ir prevencijos metodus.

Literatūra

- Sella A, Ro JY. Renal cell cancer: Best recipient of tumor-totum metastasis. *Urology* 1987;30(1):35-8.
[https://doi.org/10.1016/0090-4295\(87\)90568-1](https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90568-1)
- Angela J Wu et al. Metastases to the kidney: a clinicopathological study of 43 cases with an emphasis on deceptive features. *Histopathology* 2015;66:587-597.
<https://doi.org/10.1111/his.12524>
- Lakovscek IC, Petru E, Pollheimer MJ, Ratschek M, Augustin H, Bjelic-Radicic V. A rare case of cancer-to-cancer metastasis: breast cancer to renal cell cancer. *Wien Med Wochenschr* 2019;169:350-353.
<https://doi.org/10.1007/s10354-019-0694-y>
- Gilbert B. et al. Metastatic breast cancer masquerading as a renal malignancy: A literature review and case report. *Urology Case Reports* 24(2019)100859.
<https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.100859>
- Zhou C. et al. Metastases to the Kidney: A Comprehensive Analysis of 151 Patients from a Tertiary Referral Center. *BJU Int* 2016May;117(5):775-782.
<https://doi.org/10.1111/bju.13194>
- Huo Z. et al. Metastasis of breast cancer to renal cancer: report of a rare case. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):15417-15421.
www.ijcep.com/ISSN:1936-2625/IJCEP0016092
- Campbell LV, Gilbert E. Metastases of cancer to cancer. *Cancer* 1968;22:635-643.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196809\)22:3<635::AID-CNCR2820220320>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196809)22:3<635::AID-CNCR2820220320>3.0.CO;2-O)
- Rabbani F, Reuter VE, Katz J, Russo P. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma: Influence of histologic type. *Urology* 2000;56(3):399-403.
[https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(00\)00682-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(00)00682-8)
- Thomas R. Cox et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase. *Nature* 2015;522:106-110.
<https://doi.org/10.1038/nature14492>
- Petraki C et al. Tumor to tumor metastasis: Report of two cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2003;11:127-135.
<https://doi.org/10.1177/106689690301100214>
- Val-Bernal JF, Villoria F, Pérez-Expósito MA. Concurrent angiomyolipomas and renal cell carcinoma harboring metastatic foci of mammary carcinoma in the same kidney: an incidental autopsy finding in a patient with a follow-up of thirty years. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:293-9.
<https://doi.org/10.1053/adpa.2001.27920>
- Begara Morillas F, Silmi Moyano A, Rapariz González M, Esteban Fuertes M, Blanco González J, Chicharro Molero J, et al. Renal metastasis from breast carcinoma: A new case and review of the literature. *Arch Esp Urol* 1995;48(2):199-203.
- Van Wynsberge LK, Vierling P, Lampel A. Breast cancer metastatic to a renal cell carcinoma. *Aktuelle Urol* 2004;35(6):505-7.
<https://doi.org/10.1055/s-2004-818528>
- Möller MG, Gribbin T, Ebrom S, Padula G, Fitzgerald TL. Breast cancer metastatic to renal cell carcinoma. *Surgery* 2006;139(4):577-9.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.10.016>
- Ulapec M, Tomas D, Perić-Balja M, Spajić B, Hes O, Krušlin B. Neuroendocrine breast carcinoma metastatic to renal cell carcinoma and ipsilateral adrenal gland. *Pathol Res Pract* 2008;204(11):851-5.

<https://doi.org/10.1016/j.prp.2008.04.006>

16. Perrin C, Talarmin M, Fontaine A, Kerbrat P, Audrain O, Rioux-Leclercq N, et al. Breast carcinoma metastasis into a renal cell carcinoma. *Ann Pathol* 2011;31(5):399-401.

<https://doi.org/10.1016/j.annpat.2011.06.007>

17. Berent W. Seltene metastasenbildung. *Zentralbl Allg Pathol* 1902;13:406-410.

METASTASIS OF BREAST CARCINOMA IN CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT

I. Rudoj

Keywords: Breast carcinoma; Renal cell carcinoma; Tumor-to-Tumor metastasis.

Summary

Tumor to tumor metastasis (TTM) is very rare. This article presents a case of metastasis of breast carcinoma to clear cell renal cell carcinoma of the kidney. A 69-year-old patient with a 10-year history of breast cancer was suspected of this cancer progression to the kidney. A nephrectomy was performed to remove the lesion. Pathological investigation of the kidney revealed a clear cell re-

nal cell carcinoma with a diameter of 4 cm, in which metastasis of breast carcinoma 2.9 mm was found. Breast cancer very rarely metastasizes to the kidneys. Only 15 cases are described in the literature. However, metastasis of breast carcinoma to renal cell carcinoma is the most common variant of tumor metastasis to other tumors, with 9 descriptions in the literature.

The purpose of this article is to present a rare pathological diagnostic case and indicate that in the case of multiple tumor foci, their biopsy and histological diagnosis are necessary.

Recognition of synchronous and metachronous tumors and metastases influences the treatment and prognosis of patients.

The study of the phenomenon of tumor metastasis to another tumor can provide new information about the biology of tumors, help in the development of new methods of diagnosis, treatment and prevention.

Correspondence to: iljarudy@gmail.com

Gauta 2021-09-29