

Szisztémás sclerosis emlőtumorban szenvedő betegnél

Szabolcsi Orsolya, Nagy-Toldi Annamária, Zeher Margit, Végh Judit

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

A szisztémás sclerosis a kötőszövet generalizált megbetegedése, kötőszöveti proliferációval, fibrózissal jellemezhető. Nemzetközi tanulmányok eredményei szerint szisztémás sclerosisishoz gyakran társulnak daganatos betegségek, a két leggyakoribb a tüdő és az emlők neoplasztikus elváltozása. 40 éves nőbetegünk esetében a 2007 májusában a bal emlőben észlelt göb szövettani vizsgálata invazív carcinomát igazolt. Neoadjuváns kemoterápiás kezelést követően 2007. decemberben bal oldali mastectomia, posztoperatív irradiációs, majd hormon- és trastuzumab (Herceptin) kezelésben részesült, amit testszerte jelentkező ödéma, fibrózis miatt 2008. decemberben felfüggesztettek. 2009. májusban járt első alkalommal klinikánk immunológiai szakrendelésén, ahol kiterjedt cutan fibrózis tünetei miatt scleroderma irányú kivizsgálást kezdtünk, ami az elvégzett vizsgálatok (immunszerológia, testplethysmographia, szénmonoxid-diffúziós kapacitás teszt, kapillármikroszkópia, nyeletéses röntgenvizsgálat) és tünetei alapján igazolódott. Gondozásba vettük, konzervatív terápia (pentoxifillin, amlodipin, nitroglicerín) alkalmazása mellett folyamatos enyhe javulás észlelhető. Az emlő neoplasztikus folyamatát követően jelentkező scleroderma általában sokkal progresszívebb lefolyást mutat, mint a primeren kezdődő kórforma. Nemzetközi tanulmányok is szoros korrelációt találtak az emlőtumor és scleroderma kialakulása között, de ennek pontos mechanizmusa még nem tisztázott. Magyar Onkológia 56:50-54, 2012

Kulcsszavak: scleroderma, emlőtumor

Scleroderma is the general disease of the connective tissue, which can be characterized by the proliferation of the connective tissue and fibrosis. According to the results of international studies scleroderma is frequently accompanied by neoplastic diseases, among which the most often occurring is the neoplastic pathology of the breast and the lungs. In May 2007, in the case of our 40-year-old woman patient the histological examination of the tumor we noticed in the left breast verified invasive carcinoma. In December 2007, after neoadjuvant chemotherapy she had a left mastectomy and then she was given postoperative irradiation, hormone therapy and trastuzumab (Herceptin) treatment, which was suspended in December 2008 due to oedema and fibrosis all over the body. In May 2009 she first visited the immunology outpatient department of our clinic, where we started her examination because of our suspicion of scleroderma and her cutaneous fibrosis symptoms, which was established on the basis of the examinations (immunoserology, body plethysmography, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide, capillary microscopy, barium swallow) and her symptoms. She was given a conservative therapy (pentoxifylline, amlodipine, nitroglycerin). Scleroderma arising after the neoplastic process of the breast is usually much more progressive than the primary disease. International reports also show a close correlation between breast cancer and the development of scleroderma, but its exact mechanism is not yet clear.

Szabolcsi O, Nagy-Toldi A, Zeher M, Végh J. Systemic sclerosis in a patient suffering from breast cancer. Hungarian Oncology 56:50-54, 2012

Keywords: scleroderma, breast cancer

Levelezési cím: Dr. Szabolcsi Orsolya, Debreceni Egyetem OEC III. Belklinika, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.
Telefon/fax: (06-52) 255-218, E-mail: orsi0618@gmail.com

BEVEZETÉS

A szisztémás sclerosis (SSc, scleroderma) a kötőszövet generalizált megbetegedésével járó autoimmun betegség, mely obliteratív vasculopathiával és progresszív fibrózissal jellemezhető. A kórkép patogenezisét 3 fő tényező határozza meg: 1) az endothel károsodása, a microvasculatura, microcirculatio abnormalitásai, 2) az immunpatológiai elváltozások és 3) a kifejezett kollagén- és extracelluláris mátrix-akkumuláció a bőrben és a belső szervekben. A kórkép incidenciája, valamint prevalenciája alapján elmondható, hogy ritka kórformával állunk szemben. Általában a középkorúakat érinti, és más autoimmun betegségekhez hasonlóan ez is inkább a nők betegsége. A nő és férfi arány 3:1, de fiatalabb korban 7:1 arány, míg idősebb korban a 2:1 arány a jellemző (1, 2).

A szisztémás sclerosisnak 2 fő típusa van, a diffúz cutan (dcSSc) és a limitált cutan forma (lcSSc), melyek a klinikai tüneteket és a prognózist tekintve is alapvetően eltérnek egymástól (1). DcSSc-ben a végtagok és a törzs bőre is, míg az lcSSc forma esetén csak az arc bőre és a végtagok disztális részének bőre érintett. A dcSSc súlyos belső szervi elváltozásokkal járó, lényegesen rosszabb prognózisú forma, míg az lcSSc-s betegek kórjárólata kedvezőbb (1). A fiziológiás fibrózis lényege, hogy egy károsító hatásra (gyulladás, hypoxaemia, stb.) adott válaszreakcióként a szervezet javítómechanizmusai az eredeti szöveti struktúra helyére átmenetileg egy rostos, speciális funkciókat ellátó parenchymasejtek nélküli állományt építenek be. Később az újrarendeződés (remodelling) során a hegyszövet lazítása (kollagenáz, zselatináz, stb. enzimekkel), valamint a parenchymasejtek ismételt bevándorlása, illetve éretlen sejtekből történő differenciálódása után helyreáll az eredeti szöveti struktúra és funkció. A kóros fibrózis beindításához szükséges károsító hatás mértéke szervenként és egyénenként is igen eltérő, számos tényezőtől függ. Ezek közül a két legmeghatározóbb a környezeti károsító hatások és a genetikai tényezők összessége. A környezeti és a genetikai tényezők együttesen befolyásolják a válaszreakció mértékét (gyulladásos sejtek aktivációja, citokintermelés), a gyulladásos reakció jellegét (T helper 1-es vagy T helper 2-es válasz), a résztvevő sejtek típusát (a folyamatban résztvevő fibroblasztsejtek speciális alcsoportjának, az úgynevezett miofibroblasztsejtek nagyobb arányát és fokozott aktivitását) és a feed-back reguláció működését (a megváltozott apoptóziskészséget, a mátrix-metalloproteinázok aktivációjának és gátlásának megváltozott egyensúlyát). A fibrózis létrejöttében a fibroblasztsejtek klonális szelekciója is szerepet játszik. A fibroblasztaktivációban a vaszkularis lézió, a hypoxaemia valószínűleg döntő fontosságú (5). Jelentős szerepe van a kóros fibrózis kialakulásában a miofibroblaszt irányú differenciálódás (β -aktin-pozitívra vált fibroblasztulajdonságú sejtek) kialakulásának is. A folyamat során

1. táblázat. Szisztémás sclerosisban leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedések százalékos előfordulási aránya

Tumor típusa	Előfordulási arány (%)
Tüdő	22
Emlő	20
Cervix uteri	6
Máj	6
Lymphomák (főleg non-Hodgkin)	4
Leukaemiák	2

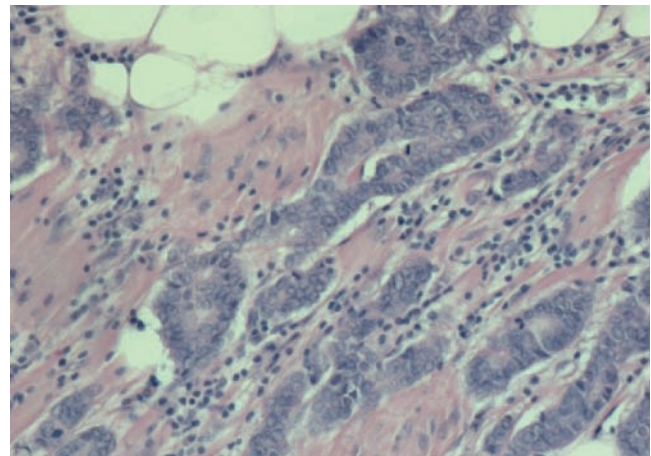
a fibroblasztok és a miofibroblasztok a citokinregulációs mechanizmusokra refrakterre válva tartósan a szükségesnél több kollagént és extracelluláris mátrixot termelnek, és idővel a kollagén-keresztbekötések száma növekszik, és a fibroblasztok által termelt kollagén „metabolizálhatatlanná” válik (11).

Több nemzetközi tanulmány is igazolta, hogy scleroderma gyakran társul daganatos megbetegedéssel (1. táblázat), ebből a két leggyakoribb a tüdő és az emlő neoplasztikus elváltozásai (6, 7, 9).

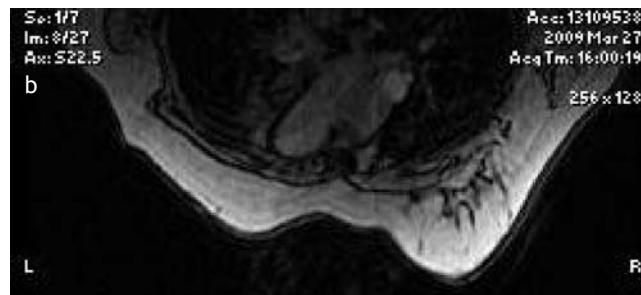
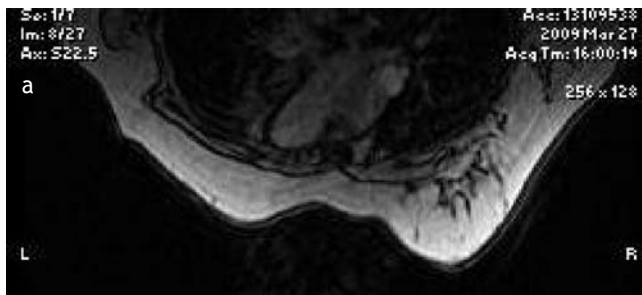
ESETBEMUTATÁS

40 éves nőbetegünk korábbi anamnézisében bal vállon lévő lipoma miatti opuson kívül egyéb nagyobb betegség nem szerepelt. 2007. júliusban önvizsgálat során bal emlőjében rezisztenciát észlelt, emiatt területi kórházban kivizsgálás indult. A bal axillában megnagyobbodott nyirokcsomók voltak, innen core-biopszia történt, a szövettani vizsgálat során invazív ductalis carcinoma igazolódott (1. ábra). Ekkor 6

1. ábra. Ductalis invazív carcinoma szövettani képe



2. ábra (a,b). 2009. márciusi mellkas-MR-vizsgálat, mely recidívát ugyan nem igazolt, de felvetette mediastinalis lymphadenomegalia lehetőségét.



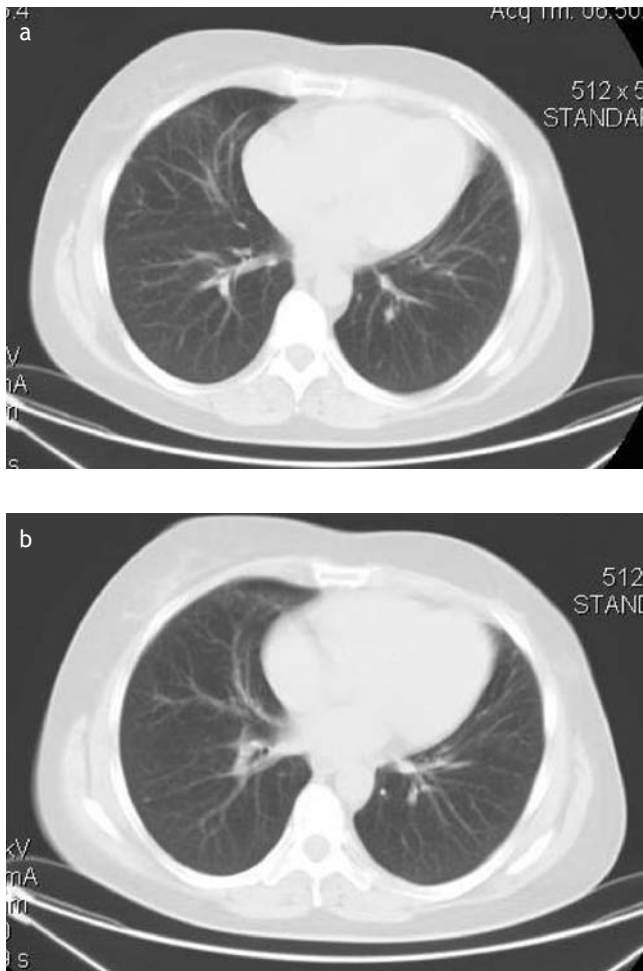
ciklus FEC (flourouracil, epirubicin, cytoxan) neoadjuváns kemoterápiás kezelésben részesült, majd 2007. decemberben bal oldali mastectomia történt, amit posztoperatív irradiációs kezelés, majd hormonkezelés követett. 2008. augusztusi kontrollja során észlelt axilláris lymphadenomegalia miatt PET/CT-vizsgálat történt, mely metastasiszt

nem igazolt. 2008. szeptembertől 3 hetente Herceptin-kezelésben részesült, melyet 2008. decemberben testszerte jelentkező ödéma, fibrózis miatt felfüggesztettek. A beteg onkológiai kontrollokon rendszeresen megjelent. 2009. márciusban mellkas-MR-vizsgálata (2. ábra) recidívát ugyan nem igazolt, de felvetette mediastinalis lymphadenomegalia

3. ábra. a) Scleroderma bőrtünete a beteg mellkasán; **b)** az ujjbegyeken csillaghegek észlelhetők; **c,d)** cutan fibrosis a lábszáron **(c)** és a karokon **(d)**



4. ábra (a,b). 2009. májusban készült mellkas-CT-vizsgálat pulmonális fibrosist igazolt



lehetőségét. Ekkor a továbbra is fennálló, sőt fokozódó tünetei (ödéma, fibrózis) miatt klinikánkra irányították.

2009. májusban járt első alkalommal autoimmun szakrendelésünkön, ekkor acralis és proximalis területeket egyaránt érintő scleroderma és ujjbegyein csillaghegek (3. ábra) voltak észlelhetőek. Immunszerológiai vizsgálatok során anti-Scl-70 pozitivitás igazolódott, az elvégzett vizsgálatok során belső szervi érintettséget is kimutattunk. Kapillármikroszkópia SSc-mintázatot, nyeléses röntgenvizsgálat oesophagus dysmotilitást, mellkasröntgen- és CT-vizsgálat (4. ábra) pulmonális fibrosist, a légzésfunkciós vizsgálat közepes fokú restriktív ventilációs zavart, a szénmonoxid-diffúziós kapacitás (DLCO) közepes fokú diffúziócsökkenést, az echocardiographiás vizsgálat pedig mérsékelten emelkedett jobb kamrai nyomást igazolt. Mindezek alapján scleroderma diffúz cutan formájának diagnózisa kimondható volt. Az első rögzített módosított Rodnan skin score ér-

téke 33 volt. Az ilyen tünetekkel rendelkező betegek esetén általában használatos immunszuppresszív kezelési forma a cyclophosphamid-kezelés, de esetünkben a neoplasztikus folyamatra való tekintettel ez nem jöhetett szóba. Konzervatív vasodilatator kezelés indult, a beteg pentoxifillin-, nitroglicerín-, amlodipin terápiában részesült, amit prosztaciklin adásával és az endotheldiszfunkció csökkentése érdekében statin-kezeléssel egészítettünk ki. A nitrátot és prosztaciklint perfúzorban kapta, a kifejezett acralis fibrózis miatt, elérhető perifériás véna hiányában jobb oldali vena femoralis kanülálása is szükségessé vált. A kifejezett hypotoniahajlam miatt az amlodipin adása is csak óvatos feltitrlással történt, illetve ACE-gátló adására nem volt lehetőség. E konzervatív terápia mellett panaszai valamelyest enyhültek ugyan, de számottevő javulást nem értünk el. Tekintve a betegség kifejezett progresszív jellegét (csupán 3 hónap alatt alakultak ki a jellegzetes súlyos sclerodermás tünetek, kiterjedt belszeri érintettséggel) érdemi javulás eléréséhez mindenképpen valamilyen bázisterápia beépítésére törekedtünk. Lehetőségeinket azonban a tumoros alapbetegség nagymértékben behatárolta. Végül a klinikánkon már elérhető, sclerodermában engedélyezett photopheresis kezelést terveztünk, de a beteg e kezelésbe nem egyezett bele, így a konzervatív terápiát folytattuk tovább, ami mellett a beteg tünetei fokozatos enyhe javulást mutatnak, módosított Rodnan skin score értéke 30, és sajnos csak kismértékű életminőség-javulás észlelhető.

MEGBESZÉLÉS

Összességében elmondhatjuk, hogy az emlő daganatos megbetegedését követően jelentkező scleroderma jelentősen gyorsabb, progresszívebb lefolyást mutat, mint a primeren kezdődő kórforma, esetünkben is csupán három hónap alatt alakultak ki a sclerodermára jellemző tünetek. Nemzetközi tanulmányok is szoros korrelációt találtak az emlőtumor és scleroderma kialakulása között, de ennek pontos mechanizmusa még nem tisztázott (4, 8).

A TGF- β (transzformáló növekedési faktor-béta) fokozott jelenlétét sikerült kimutatni azon sclerodermás betegekben, akiknél neoplasztikus folyamat alakult ki. A TGF- β -t a limfociták és makrofágok termelik. Úgy tűnik, hogy az úgynevezett „profibrotikus” fenotípus kialakulásában meghatározó a TGF- β tartósan megnövekedett termelődése és a TGF- β -receptor I fokozott megjelenése a fibroblasztokon. A TGF- β foszforilációk által egy sejtfel-színi receptorkomplexhez (TGF- β -receptor I és II) kötődik. Ezzel sejten belüli jelátviteli folyamat indul az úgynevezett Smad messenger/transzkripciók fehérjék foszforilációs folyamatain keresztül, amely a kollagén gén transzkripcióját eredményezi. A Smad jelátviteli molekulák egy csoportja a kollagén gének promoter régiójához kötődve fokozza azok

átíródását, míg egy másik csoportjuk a jelátviteli folyamat elején gátló hatást fejt ki. Ez utóbbi csoport egyik tagjának (Smad7) csökkent szintjét írták le szisztémás sclerosisban, ami elősegíti a fokozott kollagénképződést (4). Az utóbbi időben látóterbe került a caveolin-1 (Cav-1) membrán-protein, melyről több nemzetközi tanulmányban is igazolódott kulcsfontosságú szignalizációs szerepe a TGF- β termelődésének aktiválásában. A Cav-1 egy szabályozó fehérje, mely számos pro-proliferatív és proonkogén protein alapaktivitását gátolja. Tanulmányok bizonyították, hogy a caveolin-asszociált internalizáció fokozza a TGF- β -receptor degradációját, így a Cav-1 regulációs hatással bír a TGF- β /Smad szignalizációs rendszerben, mely rendszer fontos szerepet játszik mind az emlőcarcinoma (4), mind pedig a sclerodermára jellemző kötőszöveti fibrózis patogenezisében (8). A Cav-1 által regulált TGF- β /Smad szignalizációs útvonalban a Cav-1 kapcsolódó egysége (Cav-1 scaffolding domain, CSD) játszik központi szerepet a cutan szisztémás sclerosis és emlőcarcinoma kialakulása során azáltal, hogy szuppressziós hatást fejt ki a TGF- β -közvetített Smad-foszforilációra (4, 8). A TGF- β citokin mindezek mellett fokozza a kötőszöveti növekedési faktor (CTGF) produkcióját, valamint e faktorról az is bebizonyosodott, hogy tumorsejtek is termelhetik, mely fibrózishoz és végső soron sclerodermás tünetek kialakulásához vezethet.

Több tanulmány foglalkozott a neoplasztikus folyamatok miatt alkalmazott kezelések, így neoadjuváns kemoterápia és sugárterápia szerepével, mint oki tényezőkkel. Több kemoterápiás szerről is igazolódott, hogy scleroderma-szerű bőrelváltozásokat okozhatnak. Igazolódott például, hogy a cyclophosphamid és a chlorambucil a CD4+ és CD8+ T-sejtek arányának megváltoztatásával indíthatják be azt a kórfolyamatot, mely sclerodermához vezethet, és bizonyos kemoterapetikumokról (docetaxel, paclitaxel, bleomycin, carboplatin) is igazolódott, hogy scleroderma-szerű bőrelváltozásokat okozhatnak (3, 10). Trastuzumab (Herceptin) esetében előfordulhat scleroderma kialakulása a kezelés mellékhatásaként, de ennek igen ritka előfordulását mutatják az adatok, mindösszesen 0,09%-ban észlelték 6443 Herceptinnel kezelt emlőtumoros beteg esetében. A scleroderma tünetei jellemzően a kezelés első évében alakultak ki (12).

Esetünkben a SSc tüneteinek kialakulásában mind az alapbetegség (emlőcarcinoma), mind az emiatt alkalmazott kezelés (Herceptin) szerepe felvethető, de e tényezők külön-külön betöltött szerepe nem határozható meg. Egyértelműnek tűnik ez alapján, hogy bizonyos daganat- és kezelési típusok esetén fokozott figyelmet kell fordítanunk az esetleg megjelenő sclerodermás bőrtünetek vizsgálatára, és ugyanígy fontos a sclerodermás betegek követése, rendszeres ellenőrzése, tumor irányú kivizsgálása, hiszen a neoplasztikus folyamat megjelenése robbanásszerű progressziót válthat ki e betegek esetében. A mielőbbi gondozásba vétel, kezelés és szoros követés jelenti az egyetlen lehetőséget a tünetek megfékezésére.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Czirkák L, Szegedi Gy. Fibrosissal járó kórképek. Medicina Kiadó, Budapest 1990
2. Czirkák L, Kumánovics G, Varjú C. A szisztémás sclerosis klinikai jellemzői. Magyar Reumatol 46:135–433, 2005
3. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. Clin Rheumatol 26:1615–1619, 2007
4. Del Galdo F, Sotgia F, de Almeida C, et al. Decreased expression of caveolin-1 in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 58:2854–2865, 2008
5. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. Ann Intern Med 140:37–50, 2004
6. Launay D, Le Berre R, Hatron PY. Association between systemic sclerosis and breast cancer: eight new cases and review of the literature. Clin Rheumatol 23:516–522, 2004
7. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: a clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. Rheumatol Int 28:895–899, 2008
8. Qian N, Ueno T. Is dysfunction of caveolin-1 a link between systemic sclerosis and breast cancer, opening a window on both etiologies? Arch Medical Res 40:297–301, 2010
9. Varjú C, Kumánovics G, Czirkák L. A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői. LAM 17:19–25, 2007
10. Walsh N, Rheume D, Barnes P, et al. Postirradiation morphea: an underrecognized complication of treatment for breast cancer. Hum Pathol 39:1680–1688, 2008
11. Young-Min SA, Beeton C, Loughton R, et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. Ann Rheum Dis 60:846–851, 2001
12. <http://www.ehealthme.com/ds/herceptin/scleroderma>