

Метастаз рака почки в левой молочной железе: описание клинического наблюдения

Е.В. Чернова¹, В.А. Хайленко^{1, 2}, Л.Г. Жукова², А.Г. Абдуллаев², Д.В. Комов²,
Л.Н. Любченко², А.В. Хайленко^{1, 2}, Н.Е. Кудашкин^{2, 3}, Д.А. Буров²

¹Кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Екатерина Валерьевна Чернова bristols@list.ru

Основным методом лечения локальных стадий рака почки является хирургический. Вопрос о проведении адъювантного лечения после радикальных операций остается нерешенным. Пациенты с солитарными отдаленными метастазами могут стать кандидатами для хирургического лечения. Хирургическое удаление изолированных солитарных метастазов позволяет достигнуть 35–60 % 5-летней общей выживаемости. Больная, наблюдавшаяся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с метастазом рака почки в поджелудочной железе, а затем в молочной железе и мягких тканях правого плеча, является крайне редким клиническим случаем, представленным в данной статье.

Ключевые слова: рак почки, метастаз в молочной железе, нефрэктомия

Для цитирования: Чернова Е.В., Хайленко В.А., Жукова Л.Г. и др. Метастаз рака почки в левой молочной железе: описание клинического наблюдения. Онкоурология 2018;14(3):128–32.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-128-132

Metastasis of renal cancer to breast: description of clinical case

E.V. Chernova¹, V.A. Khaylenko^{1, 2}, L.G. Zhukova², A.G. Abdullaev², D.V. Komov²,
L.N. Lyubchenko², A.V. Khaylenko^{1, 2}, N.E. Kudashkin^{2, 3}, D.A. Burov²

¹Department of Oncology the Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Department of Oncology and Radiation Therapy the Faculty of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The main method of treatment of local stages of clear cell renal cancer is surgical. The question of conducting adjuvant irradiation and chemotherapy after radical operations is open. Patients with solitary distant metastases and a favorable prognosis may become candidates for surgical treatment. Surgical removal of isolated solitary metastases allows to achieve 35–60 % of 5-year overall survival. The patient, observed in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology with metastasis of renal cancer in the pancreas, and then in the breast is an extremely rare clinical case presented in this article.

Key words: renal cancer, metastasis in breast, nephrectomy

For citation: Chernova E.V., Khaylenko V.A., Zhukova L.G. et al. Metastasis of renal cancer to breast: description of clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):128–32.

Введение

Рак почки составляет 3 % всех злокачественных опухолей у взрослых. В структуре онкологической заболеваемости населения России рак почки составляет

4,6 % среди мужчин и 3,2 % среди женщин. В 2015 г. было зарегистрировано 12518 новых случаев рака почки среди мужского населения и 10328 – среди женского [1]. Почечно-клеточный рак характеризуется

весьма вариабельным клиническим течением, что обусловлено генетической гетерогенностью и морфологическим разнообразием данной группы опухолей. Светлоклеточный рак почки (СРП) выявляется наиболее часто (около 80 % случаев). Основным методом лечения локальных стадий СРП является хирургический. Вопрос о значении и варианте адьювантной лекарственной терапии после хирургического лечения до сих пор остается открытым. Результаты подавляющего большинства проведенных исследований по изучению эффективности различных антиангиогенных препаратов в адьювантном режиме не показали увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных вне зависимости от стадии заболевания [2].

Несмотря на благоприятное течение при ранних стадиях, в 30 % случаев возникают отдаленные метастазы, причем сроки их развития могут сильно варьировать. Наиболее частыми локализациями отдаленных метастазов являются легкие (76 %), лимфатические узлы (64 %), кости (43 %), печень (41 %), ипсилатеральный и контралатеральный надпочечник (19,0 и 11,5 %), контралатеральная почка (25 %), головной мозг (11,2 %) [3]. К редким (<2 %) локализациям метастазирования СРП можно отнести молочную железу [4], щитовидную железу [5], поджелудочную железу [6], мягкие ткани (0,4 %) [7] и мышцы (2,3 %) [8].

Солитарные метастазы, или метастатическое поражение только одного органа, имеют место в 8–11 % наблюдений. При наличии солитарных метастазов СРП у больных с относительно благоприятным прогнозом возможно их удаление. Удаление изолированных солитарных метастазов позволяет достигнуть 35–60 % 5-летней общей выживаемости [9].

Редкий случай развития метастазов СРП вначале в поджелудочной (через 15 лет после проведения нефрэктомии), а через 8 мес и в молочной железе был зарегистрирован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Метастазы рака почки в поджелудочную железу встречаются в 1,3–1,9 % случаев [10] (в литературе имеется упоминание о 293 наблюдениях), однако молочная железа является крайне редкой локализацией. По данным литературы, в мире зарегистрировано всего 26 подобных случаев: в 11 – рак почки диагностирован одновременно с метастатическим поражением молочной железы, в 15 (в 2 было билатеральное поражение) – метастазы были выявлены спустя достаточно длительное время после выполнения нефрэктомии [4]. В связи с этим представленное клиническое наблюдение, зарегистрированное в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, имеет практический интерес.

Клиническое наблюдение

У больной Б., 69 лет, без отягощенного семейного анамнеза, перенесшей 27.01.2000 нефрэктомию справа по поводу рака правой почки стадии T1N0M0, в ноябре

2015 г. была выявлена опухоль головки поджелудочной железы. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости обнаружены 2 узловых образования в головке поджелудочной железы.

Была выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция, холецистэктомия (05.02.2016). Результат гистологического исследования: узлы (макроскопически выявлены 2 образования) в ткани поджелудочной железы по строению более всего соответствуют метастазу СРП. В ткани поджелудочной железы имеются мелкие фокусы некроза, кровоизлияния. Область большого дуоденального сосочка обычного строения. Стенка желчного пузыря с картиной хронического воспаления. В большом сальнике элементов опухоли нет. В краях резекции (стенка желудка, стенка тощей кишки, стенка общего желчного протока, поджелудочная железа) элементов опухолевого роста не обнаружено. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При контрольном обследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в сентябре 2016 г. у больной была выявлена опухоль в левой молочной железе. Данные осмотра: молочные железы развиты правильно, симметричные. Соски и ареолы не изменены. Выделений из сосков нет. В правой молочной железе узловые образования не определяются. В левой молочной железе в верхневнутреннем квадранте пальпируется узловое образование размером около 1,5 см в диаметре, плотное, с четким ровным контуром, малоподвижное, безболезненное. Регионарные лимфатические узлы в аксиллярных, надключичных и подключичных областях с обеих сторон не увеличены, мягко-эластической консистенции. На коже живота визуализируется послеоперационный рубец без признаков опухолевой инфильтрации, воспаления.

Результаты маммографии и ультразвукового исследования молочных желез (06.10.2016): левая молочная железа деформирована в верхневнутреннем квадранте. В нем определяется узловое образование с ровным, четким контуром, однородной структуры, размером 1,6 × 1,1 см – метастаз. В ткани правой молочной железы без узловых образований. Заключение: BIRADS VI левой молочной железы.

Метастатический характер изменений в левой молочной железе был подтвержден по данным гистологического исследования биоптата опухоли. Заключение гистологического исследования: метастаз СРП.

С учетом отсутствия других проявлений рака почки была выполнена секторальная резекция левой молочной железы (07.10.2016). Заключение гистологического исследования: узел размером 1,5 × 1,0 × 1,0 см в подкожно-жировой клетчатке имеет строение метастаза СРП. Край резекции без опухолевого роста.

В целях определения соматических мутаций в экзонах 18, 19, 20 и 21 гена EGFR проведено молекулярно-

генетическое исследование (25.10.2016) с использованием набора Cobas EGFR Mutation Test Roche (регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12715). Применяли метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (Cobas z 480 Analyzer Roche). При исследовании ДНК, выделенной из опухолевых клеток, полученных из срезов парафиновых блоков с помощью набора Cobas DNA Sample Preparation Kit под контролем патоморфолога, соматических мутаций в гене EGFR не обнаружено.

В целях определения статуса PD-L1 выполнено иммуногистохимическое исследование срезов парафинового блока под контролем патоморфолога с использованием моноклонального антитела Anti-PD-L1 antibody (28-8) (ab 205921) на иммунопейнере Ventana BenchMark GX. Выявлено отсутствие экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках. Заключение: PD-L1-отрицательный статус опухоли.

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования S-TRAC (адьювантное применение сунитиниба против плацебо у больных раком почки высокого риска прогрессирования после радикального хирургического вмешательства), продемонстрировавшие достоверное увеличение безрецидивной выживаемости у больных раком почки, получавших в течение года сунитиниб в дозе 50 мг в сутки в режиме: 4 нед терапии — 2 нед перерыв. Медиана безрецидивной выживаемости в группе терапии сунитинибом составила 6,8 года против 5,6 года в группе плацебо (отношение рисков 0,76; 95 % доверительный интервал 0,59–0,98; $p = 0,03$) [11]. Однако назначение данного препарата в группе больных, которым выполнено удаление атипичных метастазов, является предметом изучения. На основании вышеизложенных результатов исследования и с учетом данных морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследований больной планировалось назначение адьювантной терапии сунитинибом, однако прием препарата так и не был начат.

В мае 2017 г. у больной отмечено появление узлового образования в мягких тканях нижней трети правого плеча, при пальпации — малоподвижное, плотноэластической консистенции; кожа над ним не изменена. Было выполнено иссечение опухоли правого плеча (16.06.2017). Результат гистологического исследования: в подкожной клетчатке метастаз СРП G2.

Обсуждение

При метастатическом раке почки 5-летняя общая выживаемость не превышает 5 %. Метастатический почечно-клеточный рак рассматривается как заболевание, резистентное к лучевой, химио- и гормонотерапии и, соответственно, имеющее неблагоприятный прогноз. Спектр показаний к выполнению хирургических вмешательств (сначала паллиативной нефрэктомии, а позднее метастазэктомии) по поводу

диссеминированного почечно-клеточного рака существенно расширился с появлением эффективной лекарственной терапии (цитокины, антиангиогенные препараты, онкоиммунная терапия). В ряде ранних исследований был продемонстрирован статистически значимый положительный эффект от удаления первичной опухоли в сочетании с иммунотерапией. Увеличение продолжительности жизни после паллиативных нефрэктомий объясняется улучшением общего соматического состояния после удаления очага интоксикации, исключения первичной опухоли как фактора, вызывающего системную иммуносупрессию и патологический ангиогенез [12, 13].

Говоря о течении метастатической болезни при раке почки, нельзя не упомянуть о случаях спонтанной регрессии и стабилизации. Спонтанная регрессия отмечается у 0,4–0,8 % больных раком почки, стабилизация — у 20–30 %. Начиная с 2005 г. при использовании тирозинкиназных ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, тивозованиб, кабозантиниб), моноклонального антитела к VEGF (бевацизумаб), ингибиторов m-TOR (эверолимус, темсиролимус), а в последнее время антител анти-PD удалось значимо увеличить выживаемость больных диссеминированным раком почки. Так, при использовании различных антиангиогенных препаратов медиана времени до прогрессирования составляет около 10 мес, а медиана общей выживаемости при последовательном применении всех имеющихся лекарственных препаратов в настоящее время приблизилась к 3 годам [14].

Анализ литературы свидетельствует о том, что такие редкие локализации метастазов, как щитовидная, поджелудочная, молочная железа и мягкие ткани, диагностируются, как правило, спустя длительное время (до 19 лет) после нефрэктомии. В то же время, по данным G. Falco и соавт., из 25 приведенных случаев выявления метастаза рака почки в молочную железу у 11 больных метастатическое поражение было выявлено одновременно с первичной опухолью почки [4]. Метастатическое поражение поджелудочной железы на момент установления первичного диагноза рака почки встречается в 15–27 % случаев от общего числа наблюдений подобной локализации метастазов [15]. Как правило, такие локализации — единственное проявление метастатической болезни, поэтому основным методом лечения этой группы больных является хирургический. В то же время 5-летняя выживаемость пациентов после радикального удаления этих «редких» метастазов не превышает 60 %. В связи с этим, на наш взгляд, применение лекарственной терапии у подобной популяции больных после «радикальной» метастазэктомии может быть оправданным.

Гипотетически в данном клиническом наблюдении могло быть рекомендовано использование сунитиниба после резекции молочной железы. Ретроспективно мы предполагаем, что такая тактика возможно бы отсрочила появление мягкотканного метастаза. Кроме того, на основании изучения выраженности лекарственного патоморфоза в иссеченном в последующем мягкотканном метастазе, возможно, мы могли бы получить информацию о чувствительности опухоли к антиангиогенной терапии.

Принимая во внимание редкость развития метастазов рака почки в поджелудочной, щитовидной,

молочной железе и мягких тканях, на наш взгляд, данной категории больных, перенесших резекцию почки или нефрэктомии, может быть рекомендована тщательная предоперационная диагностика и гистологическая верификация новообразований, что позволяет более точно планировать объем операции.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является редким и в очередной раз подчеркивает разнообразное течение СРП, которое требует индивидуального подхода в выборе варианта лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Dimitriadis J., Bamias A. Adjuvant therapy in renal-cell carcinoma: Is it prime time yet? *Translat Cancer Res* 2017;6(2):360–2.
3. Wahner-Roedler D.L., Sebo T.J. Renal cell carcinoma: diagnosis based on metastatic manifestations. *Mayo Clin Proc* 1997;72(10):935–41. PMID: 9379697.
4. Falco G., Buggi F., Sanna P.A. et al. Breast metastases from a Renal Cell Carcinoma. A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2014;5(4):193–5. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.01.019. PMID: 24632302.
5. Sindoni A., Rizzo M., Tuccari G. et al. Thyroid metastases from renal cell carcinoma: review of the literature. *Scientific World Journal* 2010;10:590–602. DOI: 10.1100/tsw.2010.55. PMID: 20364245.
6. Cheng S.K., Chuah K.L. Metastatic renal cell carcinoma to the pancreas: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(6):598–602. DOI: 10.5858/arpa.2015-0135-RS. PMID: 27232353.
7. Tatoglu M.T., Ozülker T., Degirmenci H., Sayilgan A.T. Subcutaneous fatty tissue metastasis from renal cell carcinoma detected with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging. *Indian J Nucl Med* 2011;26(1):27–30. DOI: 10.4103/0972-3919.84608. PMID: 21969776.
8. Surov A., Hainz M., Holzhausen H.J. et al. Skeletal muscle metastases: primary tumours, prevalence, and radiological features. *Eur Radiol* 2010;20(3):649–58. DOI: 10.1007/s00330-009-1577-1. PMID: 19707767.
9. Rasco D.W., Assikis V., Marshall F. Integrating metastasectomy in the management of advanced urological malignancies – where are we in 2005? *J Urol* 2006;176(5):1921–6. DOI: 10.1016/j.juro.2006.07.003. PMID: 17070212.
10. Sperti C., Moletta L., Patanè G. Metastatic tumors to the pancreas: the role of surgery. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6(10):381–92. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i10.381. PMID: 25320654.
11. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246–54. DOI: 10.1056/NEJMoa1611406. PMID: 27718781.
12. Матвеев В.Б., Рошин Д.А., Петерс М.В. Лечение больных генерализованным раком почки. Доклад: Паллиативные нефрэктомии при генерализованном раке почки. Вестник Московского онкологического общества 2010;(3):19. [Matveev V.B., Roshchin D.A., Peters M.V. Treatment of patients with generalized kidney cancer. Report: Palliative nephrectomy with generalized kidney cancer. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of the Moscow Cancer Society* 2010;(3):19. (In Russ.)].
13. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Калпинский А.С. Лечение больных генерализованным раком почки. Доклад: Таргетная терапия в лечении больных метастатическим раком почки. Вестник Московского онкологического общества 2010;(3):17. [Aleksseev B.Ya., Rusakov I.G., Kalpinskiy A.S. Treatment of patients with generalized kidney cancer. Report: Targeted therapy in the treatment of patients with metastatic kidney cancer. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva = Bulletin of the Moscow Cancer Society* 2010;(3):17. (In Russ.)].
14. Mazza C., Escudier B., Albiges L. Nivolumab in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(3):171–81. DOI: 10.1177/1758834016679942. PMID: 28344662.
15. Hirota T., Tomida T., Iwasa M. et al. Solitary pancreatic metastasis occurring eight years after nephrectomy for renal cell carcinoma. A case report and surgical review. *Int J Pancreatol* 1996;19(2):145–53. DOI: 10.1007/BF02805229. PMID: 8723558.

Вклад авторов

Е.В. Чернова: написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;

В.А. Хайленко: техническое редактирование рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Л.Г. Жукова: техническое редактирование рукописи, анализ полученных данных;

А.Г. Абдуллаев, Д.В. Комов, Л.Н. Любченко, А.В. Хайленко, Н.Е. Кудашкин, Д.А. Буров: помощь при проведении исследования, научная консультация, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Chernova: article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

V.A. Khaylenko: technical editing in the process of article writing, reviewing of publications of the article's theme;

L.G. Zhukova: technical editing in the process of article writing, analysis of the obtained data;
A.G. Abdullaev, D.V. Komov, L.N. Lyubchenko, A.V. Khaylenko, N.E. Kudashkin, D.A. Burov: research assistance, scientific advice, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е. В. Чернова/E.V. Chernova: <http://orcid.org/0000-0002-1613-608X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 04.10.2017. **Принята к публикации:** 19.03.2018.

Article received: 04.10.2017. **Accepted for publication:** 19.03.2018.