

Skórne objawy raka piersi

Vincenzo De Giorgi*, Marta Grazzini*, Barbara Alfaioli*, Imma Savarese*,
Suzana Alexandra Corciova*, Giuseppe Guerriero†, Torello Lotti*

STRESZCZENIE

Objawy skórne występują w 23,9% przypadków raka piersi. Zmiany lokalizują się najczęściej na skórze klatki piersiowej, brzucha, ale mogą również pojawiać się na kończynach oraz w obrębie głowy i szyi. Ponieważ częstość występowania raka piersi jest duża, są to przerzuty najczęściej widywane przez dermatologów. W praktyce klinicznej przerzuty skórne charakteryzuje szeroki zakres objawów klinicznych. Najczęściej stwierdza się obecność guzków, ale możliwe są inne zmiany skórne, które opisano poniżej.

SŁOWA KLUCZOWE

pierś, rak, czerniak, guzkowy

Przerzuty do skóry w przebiegu nowotworów narządów wewnętrznych są względnie rzadkie – ich częstość waha się w granicach 0,7-10,4%.^{1,2} Ich obecność jest związana z rodzajem i występowaniem nowotworu pierwotnego oraz charakterystyką chorego. Częstość występowania objawów skórnych w przebiegu raka piersi (breast carcinoma cutaneous manifestation, BCCM) wynosi 23,9%.²

Zmiany skórne w przebiegu raka piersi najczęściej lokalizują się na skórze klatki piersiowej, brzucha, ale mogą również występować na kończynach oraz w obrębie głowy i szyi. Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania raka piersi, BCCM są przerzutami najczęściej spotykanymi przez dermatologów.

W praktyce klinicznej przerzuty skórne charakteryzuje szeroki zakres objawów klinicznych (tab. 1). Najczęściej stwierdza się obecność guzków, ale możliwe są inne zmiany skórne, które opisano w dalszej części artykułu.

Aspekty kliniczne

GUZKI

Najczęstszą postacią zmian skórnych w przebiegu raka piersi są guzki (ryc. 1).³ Ich średnica wynosi 1-3 cm, są twardej spistości, pojedyncze lub mnogie i zlokalizowane w skórze lub tkance podskórnej. Guzki są zwykle w kolorze skóry, mogą jednak przyjmować barwę od różowej do czerwono-brązowej.⁴ Guzki mogą wrzodzić i często ulegają zakażeniu. Zwykle nie towarzyszą im dolegliwości, ale niekiedy chorzy skarżą się na ból lub napięcie. W badaniu histopatologicznym stwierdza się obecność włóknienia wokół zgrupowanych komórek nowotworowych, które tworzą struktury przypominające gruczoły lub przyjmują układ liniowy między wiązkami kolagenu, dając charakterystyczny obraz porozrywanych włókien kolagenowych (tzw. Indian file pattern).²

RAK RÓZOPODOBNY

Rak różopodobny (carcinoma erysipelatoides), określany również mianem zapalnego raka przerzutowego, jest rzadką postacią skórnych przerzutów nowotworowych. Często występuje w przebiegu raka piersi, ale nierzadko jest spotykany również w przebiegu

*Oddział Dermatologii,
Uniwersytet we Florencji,
†Oddział Dermatologii,
Katolicki Uniwersytet
Świętego Serca, Rzym

Autor korespondujący,
do którego należy
kierować również
prośby o kopię artykułu:
Vincenzo De Giorgi,
MD, Department of
Dermatology, University of
Florence, Via della Pergola
60 – 50121 Firenze,
Włochy;
e-mail:
vincenzo.degiorgi@unifi.it;
vdegi@tin.it.

Dermatologic Therapy,
Vol. 23, 2010, 581-589

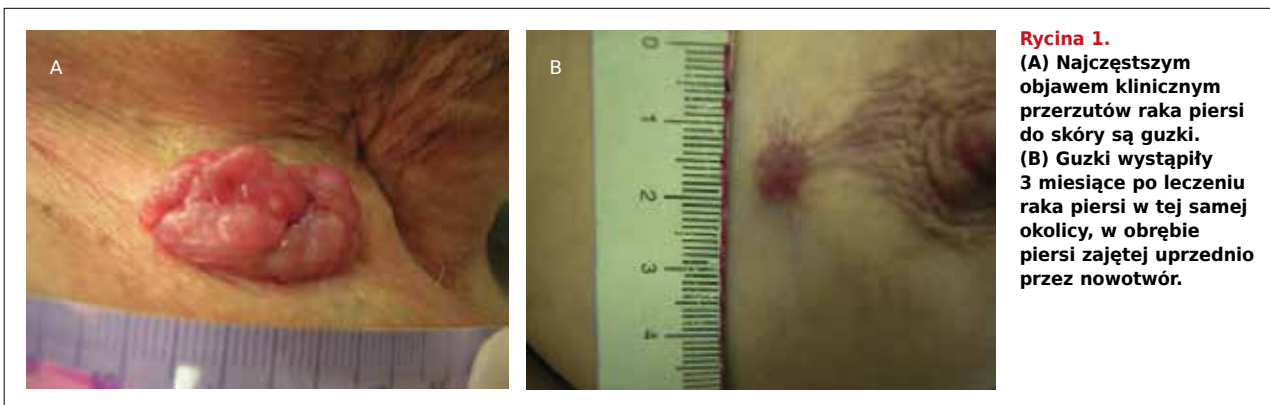
Dermatologia po
Dyplomie 2011;2(4):53-62

Tabela 1. Objawy kliniczne skórnych przerzutów raka piersi opisane w piśmiennictwie

Objaw kliniczny	Liczba przypadków	Odsetek wszystkich przypadków	Piśmiennictwo
Rak guzkowy	141	46,8	3,4,6,64-68
Łysienie nowotworowe	36	12	21-24,68-76
Rak naczyński	25	8	10-12,77-79
Przerzuty przypominające czerniaka złośliwego	19	6,3	16,28-34,80-85
Rak różopodobny	19	6,3	5-9,86-94
Przerzuty podpaźnokciwe	14	4,6	41,42
Carcinoma en curasse	13	4	14,15,95,96
Przerzuty przypominające półpasiec	11	3,6	17-20,97-101
Przerzuty zlokalizowane w obrębie powiek	7	2,3	36-39
Przerzuty przypominające chorobę Pageta	4	1,3	30,34,35
Zapalenie skórno-mięśniowe	3	0,9	50-54,102
Przerzuty przypominające piodermię zgorzelinową	2	0,6	43
Wielogniskowa retikulohistocytoza	1	0,3	44
Guzek siostry Mary Joseph	1	0,3	45
Przerzuty przypominające raka kolczystokomórkowego	1	0,3	46
Przerzuty do oka	1	0,3	47
Akralne przerzuty przypominające zakażenie	1	0,3	48
Nos klauna	1	0,3	36
Przerzuty przypominające tarczę	1	0,3	27
Guzek w obrębie znamienia śródskórnego	1	0,3	40
Zmiany przypominające rumień obrączkowy odśrodkowy	1	0,3	25,26
Przerzuty przypominające zapalenie skóry	1	0,3	49
Kalcyfikacja	1	0,3	55

innych nowotworów (trzustki, odbytnicy, płuc, jajnika oraz przytarczyc).⁵ Na skórze piersi, jak również skórze otaczającej stwierdza się ogniska rumieniowe lub nacieki o uniesionych, dobrze odgraniczonych brzegach, wzmożonym uciepleniu, tkliwych, przypominających różę (stąd określenie *erysipelatoides*).⁶ W badaniu histopatologicznym komórki przerzutu są ciasno stłoczone w obrębie rozszerzonych, powierzchownych i głębokich naczyń chłonnych, a wokół naczyń stwierdza się również niewielki naciek z limfocytów i komórek plazmatycznych.²

Naciek nowotworowy zatykający naczynia chłonne może przyczynić się do miejscowego obrzęku (ryc. 2) nadającego skórze wygląd skórki pomarańczowej (peau d'orange), co przypomina stan zapalny tkanki podskórnej.⁷ Obraz kliniczny zmienia się wolno, w ciągu wielu tygodni. Skóra może być koloru żółtego, a jej struktura staje się włóknista i może nakładać się na zmiany typu *cancer en cuirasse* (rak w pancerzu – twarde nacieki nowotworowe, szerzący się powierzchownie i zajmuje niemal całą klatkę piersiową – przyp. tłum.).⁸ Ta postać ostrego stanu za-



palnego może być trudna do różnicowania z zapaleniem sutka. W przypadku jakichkolwiek uporczywych i nieodpowiadających na leczenie zmian skórnych przypominających proces zapalny, należy brać pod uwagę zapalny raka przerzutowego. Brak gorączki oraz prawidłowa liczba białych krwinek są pomocne w rozpoznaniu procesu niezapalnego.⁹

RAK NACZYNIASTY (TELEANGIECTATIC CARCINOMA)

Postać raka naczyńniastego została opisana po raz pierwszy przez Parkesa Webera¹⁰ w 1933 roku u chorej z przerzutami raka piersi. W tym przypadku przerzuty są rumieniowymi guzkami i grudkami lub naciekami, zlokalizowanymi w obrębie skóry klatki piersiowej, stanowiącymi zwykle całość z blizną pooperacyjną.^{11,12} W badaniu histologicznym stwierdza się obecność skupisk atypowych komórek guza i erytrocytów, zlokalizowanych wzdłuż rozszerzonych naczyń krwionośnych w obrębie warstwy brodawkowej skóry właściwej.²

RAK W PANCERZU (CARCINOMA EN CUIRASSE)

Rak w pancerzu, określany również mianem raka włóknistego, jest postacią przerzutowego raka piersi, ale może być także objawem klinicznym nowotworu pierwotnego.¹³ Taylor i Meltzer jako pierwsi opisali 38 przypadków zapalnych przerzutów nowotworowych zlokalizowanych w obrębie skóry otaczającej pierś. Ta postać charakteryzuje się ogniskami rumieniowymi z naciekiem i stwardnieniem, zajmującymi klatkę piersiową (ryc. 3).¹⁴ W badaniu histopatologicznym stwierdza się włóknienie oraz pojedyncze komórki nowotworowe, a miejscami również obraz porożrzywanych włókien kolagenowych.²



PRZERZUTY PRZYPOMINAJĄCE PÓLPASIEC

Przerzuty w przebiegu raka piersi mogą lokalizować się również wzdłuż dermatomów, przybierając różnorodny wygląd – mogą to być guzki, zmiany grudkowo-pęcherzykowe lub pęcherzykowo-pęcherzowe (ryc. 4).¹⁵ Badanie histopatologiczne wycinka pobranego z przerzutów przypominających półpasiec ujawnia nasilony naciek naskórka przez komórki nowotworowe, układające się w gniazda lub linijnie, z obecnością ognisk pęcherzyków zlokalizowanych między warstwami naskórka lub pod naskórkiem, które są wynikiem zaburzeń spójności komórek nowotworowych oraz obrzęku skóry właściwej.¹⁶ Przedstawiono kilka teorii wyjaśniających mechanizmy patogenetyczne tych przerzutów, jednak żadna z nich nie



Rycina 3. Naciek i wciągnięcie sutka z obecnością rumienia w obrębie otoczki u mężczyzny chorego na raka piersi.



Rycina 4. Skórne przerzuty raka piersi mogą lokalizować się wzdłuż dermatomów, przyjmując różnorodny obraz morfologiczny: guzków, grudko-pęcherzyków lub pęcherzyko-pęcherzy.

została wystarczająco potwierdzona. Przerzuty przypominające półpasiec powstają w wyniku dyfuzji komórek nowotworowych z naczyń chłonnych wokół skórnych nerwów czuciowych do splotów korzeni tylnych.¹⁷⁻²⁰

ŁYSIENIE NOWOTWOROWE

Łysienie nowotworowe jest definiowane jako utrata włosów związana z obecnością nowotworu pierwotnego, dającego przerzuty do skóry owłosionej głowy, która jest częstą lokalizacją przerzutów.²¹ U 84% chorych z łysieniem nowotworowym stwierdza się raka piersi.²² Łysienie nowotworowe ma charakter pojedynczych lub mnogich ognisk łysienia bliznowaciejącego, które należy różnicować z łysieniem plackowatym.²³ Komórki nowotworowe mogą uszkadzać mieszki włosowe w wyniku fibroplazji zachodzącej przy udziale mediatorów stanu zapalnego przyciągających komórki zapalne lub zastępowanie populacji komórek prawidłowych. Charakter naciekowy tego rodzaju zmian może być niewidoczny lub widoczny tylko w minimalnym stopniu, co jest stanem określanym mianem łysienia skóry owłosionej głowy spowodowanego klinicznie niewidocznym lub widocznym w niewielkim stopniu nowotworem.²⁴

ZMIANY PRZYPOMINAJĄCE RUMIEŃ OBRĄCZKOWATY ODŚRODKOWY

Opisano jedynie dwa przypadki objawów skórnych w przebiegu raka piersi mających charakter wykwitów przypominających rumień obrączkowy odśrodkowy.^{25,26}

PRZERZUTY SKÓRNE PRZYPOMINAJĄCE TARCZĘ

W piśmiennictwie opisano przypadki przerzutów w przebiegu raka piersi, przybierających formę grudko-guzków oraz obrączkowatych tarczek zlokalizowanych w obrębie skóry, ale nie w obrębie struktur znajdujących się pod nią. Niektóre z wykwitów mają wgłębienie w części centralnej, z przebarwieniami, co przypomina wyglądem tarczę.²⁷

PRZERZUTY PRZYPOMINAJĄCE CZERNIAKA ZŁOŚLIWEGO

Rzadko występującą postacią epidermotropowych przerzutów w przebiegu raka piersi są zmiany barwnikowe,²⁸ również dane z piśmiennictwa nieczęsto wskazują na tę postać przerzutów. Z reguły lokalizują się jedynie w obrębie klatki piersiowej i brzucha, w pobliżu blizny pooperacyjnej.²⁹ Wszystkie wykwity mogą zarówno pod względem cech klinicznych, jak i histopatologicznych naśladować czerniaka. Biorąc pod uwagę cechy histopatologiczne, zajęcie przez komórki raka piersi złącza skórno-naskórkowego może być punktem wyjścia do rozwoju zmian barwnikowych.^{16,30,31} Niemal na pewno obecność barwnika wynika z uwalniania melaniny z uszkodzonego naskórka, co następuje po jego zajęciu i zniszczeniu przez komórki nowotworowe oraz z fagocytozy przez melanofagi.^{32,33} Inną możliwością jest fagocytoza lub przeniesienie melaniny z melanocytów do wewnątrzskórkowych komórek raka piersi.¹⁶ W piśmiennictwie opisano przypadki przerzutów raka piersi z obecnością barwnika, wykazujących proliferację dendrytycznych melanocy-

tów tworzących odrębne jednostki poza złączeniem skórnym i naskórkowym i wymieszanych z komórkami raka piersi w powierzchniowych warstwach skóry właściwej.²⁹ Zwykle do wykrycia tego rodzaju zmian w badaniu histopatologicznym konieczne są selektywne metody barwienia.

PRZERZUTY PRZYPOMINAJĄCE CHOROBY PAGETA

Choroba Pageta w obrębie brodawki sutkowej oraz jej otoczki, to skórny objaw pierwotnego raka piersi, opisywany u kobiet i mężczyzn. Takie zmiany wskazują na obecność nowotworu wewnątrz przewodów piersi, który szerzy się na brodawkę sutkową oraz otoczkę brodawki przez przewody mlekowe.³⁴ Zidentyfikowano barwnikową postać choroby Pageta. Epidermotropowe przerzuty raka piersi mogą przyjmować wygląd choroby Pageta, ale mogą również mieć charakter barwnikowy, naśladując czerniaka.³⁵

NOS KLAUNA

W ten sposób określono osobliwe zmiany w przebiegu przerzutów raka piersi, w postaci czerwonych guzków zlokalizowanych na czubku nosa. Soyer i wsp. w opisie przypadku stwierdzili, że przerzuty do skóry nowotworów narządów wewnętrznych często lokalizują się w obrębie akralnych obszarów skóry.³⁶

PRZERZUTY ZLOKALIZOWANE W OBRĘBIE POWIEK

Takie przerzuty są rzadkie – stanowią mniej niż 1% złośliwych zmian lokalizujących się w obrębie powiek.³⁷ Ponad 50% przerzutów do powiek jest powodowanych przez raka piersi. Zmiany skórne mają postać szerzących się obrzęków, guzków lub owrzodzeń. Początkowo guzki są często mylone ze zmianami występującymi w przebiegu procesu zapalnego, takimi jak jęczmień. Mogą mieć postać fioletowych, nacieczonych ognisk zlokalizowanych na poziomie obu oczu³⁸ lub postępującego bezobjawowego obrzęku dotyczącego wszystkich czterech powiek z nieznaczną wysypką rumieniową na skórze otaczającej (wynikającej z nacieku mięśnia okrężnego)³⁹ lub bezobjawowego nacieku guzkowego dotyczącego bocznej lub przyśrodkowej powierzchni powiek, co przypomina zmiany o typie kępek żółtych lub torbieli. W badaniu histopatologicznym stwierdza się komórki nowotworowe oraz porożrywane włókna kolagenowe.

GUZKI W OBRĘBIE ZNAMIENTA ŚRÓDSKÓRNEGO

Opisano jeden przypadek przerzutów gruczolakoraka piersi przebiegających jako guzki wyrastające z łagodnego znamienia śródskórnego.⁴⁰

PRZERZUTY PODPAZNOKCIOWE

W płytce paznokciowej mogą występować zmiany nowotworowe, które są przerzutami będącymi wyrazem zaangażowania skóry w chorobę układu krwiotwórczego lub chorobę limfoproliferacyjną, jak również mogą to być zmiany w przebiegu nowotworu pierwotnie zlokalizowanego pod płytką paznokciową. Zwykle przerzuty o takiej lokalizacji są bolesne i często błędnie rozpoznawane jako zakażenie.⁴¹ Opisano jeden przypadek raka piersi z przerzutami do palucha kończyny dolnej, które naśladowały ostrą zanokcicę.⁴²

ZMIANY PRZYPOMINAJĄCE PIODERMIE ZGORZELINOWĄ

W piśmiennictwie dostępne są opisy dwóch chorych na raka piersi, u których przerzuty naśladowały zmiany o typie piodermii zgorzelinowej.⁴³

WIELOOGNISKOWA RETIKULOHISTIOCYTOZA

Wielooogniskowa retikulohistiocytoza (multicentric reticulohistiocytosis, MRH) jest rzadką chorobą układową, charakteryzującą się obecnością rozsianych guzków skórnych oraz destrukcyjnego zapalenia stawów, występującą głównie u kobiet w średnim wieku.¹ W jednej trzeciej przypadków u podstaw choroby leży proces nowotworowy, co sprawia, że MRH może być traktowana jako zespół paraneoplastyczny. Potwierdzeniem rozpoznania jest obecność histiocytów oraz wielojądrowych komórek olbrzymich zawierających zbyt duże ilości kwasochłonnej cytoplazmy zlokalizowanych na szklonym tle. Valencia i wsp. opisali przypadek MRH związanej z nawrotowym przerzutowym rakiem piersi.⁴⁴

GUZEK SIOSTRY MARY JOSEPH

Guzek siostry Mary Joseph zlokalizowany w pępku często jest objawem klinicznym nowotworu przerzutowego, ale rzadko wywodzącego się z piersi. Brunelli i wsp. opisali rzadki przypadek przerzutów raka piersi do pępka, dokonali również przeglądu istotnego piśmiennictwa.⁴⁵

PRZERZUTY PRZYPOMINAJĄCE RAKA KOLCZYSTOKOMÓRKOWEGO

Opisano jeden przypadek 71-letniej chorej z rakiem piersi, u której przerzuty przypominały raka kolczystokomórkowego.⁴⁶

PRZERZUTY NIEME KLINICZNE

Bardzo rzadko spotyka się również przerzuty do skóry, które nie mają żadnych charakterystycznych cech klinicznych, a rozpoznanie stawiane jest wyłącznie na podstawie wyniku badania histopatologicznego potwierdzającego nowotworowy charakter zmian.⁴⁷

AKRALNE PRZERZUTY DO SKÓRY PRZYPOMINAJĄCE ZAKAŻENIE

W piśmiennictwie opisano również przypadki akralnych przerzutów do skóry przypominających zakażenie, a będących w rzeczywistości objawem niemego raka piersi.⁴⁸

PRZERZUTY PRZYPOMINAJĄCE ZAPALENIE SKÓRY

Ai Ping i wsp. opisali mężczyznę, u którego w obrębie kończyny dolnej lewej występowały obrzęk i rumień utrzymujące się ponad rok. Zmiany zostały błędnie rozpoznane jako zapalenie skóry/zapalenie naczyń, dopiero wynik badania histopatologicznego umożliwił stwierdzenie przerzutów pochodzących z niemego raka piersi.⁴⁹

PRZERZUTY PRZYPOMINAJĄCE ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE I AMIOPATYCZNE ZAPALENIE SKÓRNO-MIĘŚNIOWE

Zwyczajowo zapalenie skórno-mięśniowe (dermatomyositis) jest uważane za zespół paraneoplastyczny, a w przypadku raka piersi przebiega z obecnością guza pierwotnego i ustępuje po jego usunięciu.^{50,51} Osaki i wsp. opisali występowanie zmian o typie zapalenia skórno-mięśniowego, ze zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej (CPK) oraz z obecnością świeżych przerzutów pochodzących z usuniętego już raka piersi.⁵² Z nowotworem może być również związana postać amiopatyczna zapalenia skórno-mięśniowego (amyopatic dermatomyositis, demartomyositis sine myositis) W piśmiennictwie przedstawiono dwa przypadki tej postaci zapalenia skórno-mięśniowego, będącego wynikiem przerzutów raka piersi.^{53,54}

KALCYFILAKSJA

Kalcyfilaksja to dość rzadki stan występujący u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek z wtórną nadczynnością przytarczyc, jak również u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc lub ze złośliwą hiperkalcemią. Charakteryzuje się mikrozwapnieniami małych i średnich naczyń krwionośnych, prowadzącymi do postępującej martwicy niedokrwiennej skóry i rozwoju owrzodzeń.¹ W piśmiennictwie dostępny jest opis

współwystępowania kalcyfilaksji z dającym przerzuty rakiem piersi, bez jednoczesnej choroby nerek lub przytarczyc. W tym przypadku zmiany przebiegały pod postacią bolesnych owrzodzeń kończyn dolnych i były objawem klinicznym kalcyfilaksji związanej z przerzutami osteolitycznego raka piersi.⁵⁵

Leczenie

W większości przypadków przerzuty wskazują na zaawansowaną postać raka piersi, który może być już nieuleczalny. Konieczne jest wówczas postępowanie paliatywne, w tym utrzymywanie zmian skórnych w czystości i unikanie moczenia ich. Standardem postępowania terapeutycznego pozostaje chirurgiczne usunięcie skórnych przerzutów raka piersi. Jeśli zmiany są ograniczone jedynie do skóry piersi, rozwiązaniem jest całkowita mastektomia.⁵⁶

RADIOTERAPIA

Do kontroli miejscowych przerzutów skórnych można stosować teleradioterapię, czyli napromienianie wiązką zewnętrzną (external beam radiotherapy, EBRT), jednak nie jest to zalecane w przypadku obszarów uprzednio napromienianych. Rak zapalny oraz rak w pancerzu są odporne na leczenie miejscowe, w takich przypadkach radioterapia nie jest postępowaniem alternatywnym.⁵⁶

Terapia hormonalna: skórne przerzuty raka z obecnością receptorów hormonalnych mogą być leczone terapią hormonalną (inhibitory aromatazy). Badania immunohistochemiczne pozwalają na ustalenie rozpoznania i podjęcie decyzji o rodzaju terapii.

Chemioterapię można włączyć w przypadku rozległych przerzutów do skóry lub zmian szybko postępujących, przy braku odpowiedzi na terapię hormonalną lub kiedy wystąpią szybko postępujące zmiany w płucach lub wątrobie.⁵⁷ Nieswoiste leczenie układowe jest zalecane w przypadku przerzutów raka piersi do skóry. Na chemioterapię składają się leczenie zawierające antracyklinę, metotreksat/5-fluorouracyl, metotreksat/5-fluorouracyl/cyklofosfamid, taksany i gemcytabinę. Wykazano również skuteczność kapecytabiny, będącej doustną postacią 5-fluorouracylu.⁵⁷ W przypadku przerzutowego raka piersi u 15-28% chorych uzyskuje się odpowiedź, a całkowite ustąpienie zmian stwierdza się u 1-4% chorych.⁵⁸

W listopadzie 2006 r. amerykańska Food and Drug Administration (FDA) zaaprobowwała przeciwciało monoklonalne trastuzumab do terapii raka piersi, w któ-

rym stwierdzono ekspresję białka Her2/neu.⁵⁹ Lek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, takimi jak paklitaksel, docetaksel lub winorelbina.⁶⁰

Elektrochemioterapia łączy elektroporację (zjawisko fizyczne wykorzystujące intensywne i krótkie pulsy elektryczne do zwiększenia przepuszczalności błon komórkowych) z dawką chemioterapii (najbardziej odpowiednio są bleomycyna i cisplatyna).⁶¹ Elektroporacja zwiększa przepuszczalność skóry, pozwalając tym samym na penetrację leku do cytoplazmy komórek i zwiększając jego wewnętrzną toksyczność. Ten rodzaj terapii jest stosowany w nowotworach nieodpowiadających na standardowe leczenie. Może być również skuteczną terapią paliatywną w przypadku zmian bolesnych, owrzodzeń oraz krwawienia, pomagając w ten sposób ochronić zdrowe tkanki i czynność narządów.

Terapia fotodynamiczna jest względnie nową metodą stosowaną przez dermatologów do leczenia nieczerniakowych raków skóry, w tym terapii paliatywnej skórnych przerzutów raka piersi.⁶²

W badaniach skuteczności chemioterapii doogniskowej uzyskano słabe do niewielkich rezultaty. Inną metodą w leczeniu BCCM jest miltefozyna, miejscowy lek cytostatyczny.⁶³

©2010 Wiley Periodicals, Inc. This translation of the article Cutaneous manifestations of breast carcinoma by Vincenzo De Giorgi, Marta Grazzini, Barbara Alfaioli, Imma Savarese, Suzana Alexandra Corciova, Giuseppe Guerriero & Torello Lotti from *Dermatologic Therapy*, Vol. 23, 2010, 581-589 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

- Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:161-182.
- Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:228-236.
- Benmously R, Souissi A, Badri T, et al. Cutaneous metastasis of internal cancer. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2008;17(4):167-170.
- Pipkin CA, Lio PA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: an Overview. *Dermatol Clin* 2008;26:1-15.
- Yu KJ, Lee HE, Ho HC, et al. Carcinoma erysipelatoides from squamous cell carcinoma of unknown origin. *Int J Clin Pract* 2005;59(9):1104-1106.
- Prabhu S, Pai SB, Handattu S, Kudur MH, Vasanth V. Cutaneous metastases from carcinoma breast: the common and the rare. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(5):499-502.
- Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review: disease that masquerade as infection cellulitis. *Ann Intern Med* 2005;142(1):47-55.
- Carlesimo M, Rossi A, De Marco G, et al. Carcinoma en cuirasse of the breast. *Eur J Dermatol* 2009;19(3):289-290.
- Hazelrigg DE, Rudolph AH. Inflammatory metastatic carcinoma. Carcinoma erysipelatoides. *Ach Dermatol* 1977;113(1):69-70.
- Parkes Weber F. Bilateral thoracic zosteroid spreading marginate telangiectasia-probably a variety of "carcinoma erysipelatoides" associated with unilateral mammary carcinoma and better termed "carcinoma telangiectaticum." *Br J Dermatol Syph* 1933;45:418-423.
- Lin JH, Lee JY, Chao SC, Tsao CJ. Telangiectatic metastatic breast carcinoma preceded by en cuirasse metastatic breast carcinoma. *Br J Dermatol* 2004;151(2):523-524.
- Pakula AS, Robinson JK. Recognizing malignant skin changes following breast cancer. *Am Fam Physician* 1992;45(3):1287-1292.
- Mullinax K, Cohen JB. Carcinoma en cuirasse presenting as keloids of the chest. *Dermatol Surg* 2004;30(2 Pt 1):226-228.
- Arapovi SJ, Simi L. Cutaneous metastases - carcinoma en cuirasse. *Acta Dermatovenereol Croat* 2002;10(3):167-170.
- Savoia P, Fava P, Deboli T, Quaglino P, Bernengo MG. Zosteriform cutaneous metastases: a literature metaanalysis and a clinical report of three melanoma cases. *Dermatol Surg* 2009;35(9):1355-1363. Epub 2009 Jun 5.
- Shamai-Lubovitz O, Rothen A, Ben-David E, Sandbank M, Hauben D. Cutaneous metastatic carcinoma of the breast mimicking malignant melanoma, clinically and histologically. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(6):1058-1060.
- Hodge SJ, Mackel S, Owen LG. Zosteriform inflammatory metastatic carcinoma. *Int J Dermatol* 1979;18(2):142-145.
- Matarasso SL, Rosen T. Zosteriform metastasis: case presentation and review of the literature. *J Dermatol Surg Oncol* 1988;14(7):774-778.
- Williams LR, Levine LJ, Kauh YC. Cutaneous malignancies mimicking herpes zoster. *Int J Dermatol* 1991;30(6):432-434.
- Bassioukas K, Nakuci M, Dimou S, Kanellopoulou M, Alexis I. Zosteriform cutaneous metastases from breast adenocarcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:593-596.
- Mallon E, Dawber RP. Alopecia neoplastica without alopecia: a unique presentation of breast carcinoma scalp metastasis. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(2 Pt 2):319-321.
- Conner KB, Cohen PR. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. *SouthMed J* 2009;102(4):385-389.
- Lin WL, Lin WC, Jung SM, Yang CH, Hong HS. Breast cancer metastasized to the scalp mimicking alopecia areata: alopecia neoplastica. *Breast J* 2007;13(1):94-95.
- Scheinfeld N. Review of scalp alopecia due to a clinically unapparent or minimally apparent neoplasm (SACUMAN). *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):387-389.
- Stahl D, Veien NK. Cutaneous metastases simulating other dermatoses. *Cutis* 1980;26(3):282-284.
- Panasiti V, Devirgillius V, Curzio M, et al. Erythema annulare centrifugum as the presenting sign of breast carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(3):318-320.
- Singh G, Mohan M, Srinivas C, Valentine P. Targetoid cutaneous metastasis from breast carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68:51-52.
- Requena L, Sánchez Yus E, Núñez C, White CR Jr, Sangueza OP. Epidermotropically metastatic breast carcinomas. Rare histopathologic variants mimicking melanoma and Paget's disease. *Am J Dermatopathol* 1996;18(4):385-395.
- Marti N, Marti N, Molina I, et al. Cutaneous metastasis of breast carcinoma mimicking malignant melanoma in scalp. *Dermatol Online J* 2008;14(11):12.
- Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP, Kutzner H. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2002;24(3):189-198.
- Wyatt AJ, Agero AL, Delgado R, Busam KJ, Marghoob AA. Cutaneous metastatic breast carcinoma with melanocyte colonization: a clinical and dermoscopic mimic of malignant melanoma. *Dermatol Surg* 2006;32(7):949-954.
- Micallef RA, Boffa MJ, DeGaetano J, Muscat V. Melanomalike pigmented cutaneous metastases from breast carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(2):144-146.

33. Bahat G, Colak Y, Saka B, Karan MA, Buyukbabani N. Melanoma metastasis to the breast: a diagnostic pitfall. *Cancer Detect Prev* 2009;32(5-6):458-461.
34. Mitchell S, Lachica R, Randall MB, Beech DJ. Paget's disease of the breast areola mimicking cutaneous melanoma. *Breast J* 2006;12(3):233-236.
35. Bourlond A. Pigmented epidermotropic metastasis of a breast carcinoma. *Dermatology* 1994;189(Suppl 2):46-49.
36. Soyer HP, Cerroni L, Smolle J, Kerl H. "Klown Nase". Hautmetastase eines Mammakarzinoms. *Z Hautkr* 1990;65:929-931.
37. da Fonseca NL Jr, Lucci LM, Cha SB, Rossetti C, Rehder JR. Metastatic eyelid disease associated with primary breast carcinoma: case report. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(3):390-393.
38. Dabski K, Milgrom H, Stoll HL Jr. Breast carcinoma metastatic to eyelids: case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1985;29(4):233-236.
39. Douglas RS, Goldstein SM, Einhorn E, Ibarra MS, Gausas RE. Metastatic breast cancer to 4 eyelids: a clinicopathologic report. *Cutis* 2002;70(5):291-293.
40. Hayes AG, Chesney TM. Metastatic adenocarcinoma of the breast located within a benign intradermal nevus. *Am J Dermatopathol* 1993;15(3):280-282.
41. Cohen P. Metastatic tumors to the nail unit: subungual metastases. *Dermatol Surg* 2001;27:280-293.
42. Cohen PR, Buzdar AU. Metastatic breast carcinoma mimicking an acute paronychia of the great toe: case report and review of subungual metastases. *Am J Clin Oncol* 1993;16(1):86-91.
43. Hager CM, Cohen PR. Cutaneous lesions of metastatic visceral malignancy mimicking pyogenic granuloma. *Cancer Invest* 1999;17(6):385-390.
44. Valencia IC, Colsky A, Berman B. Multicentric reticulohistiocytosis associated with recurrent breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39(5 Pt 2):864-866.
45. Brunelli M, Manfrin E, Miller K, et al. Her-2/neu evaluation in Sister Mary Joseph's nodule from breast carcinoma: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2009;36(6):702-705.
46. De Rienzo DP, Barr RJ. Metaplastic breast carcinoma histologically mimicking cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005;27(3):250-254.
47. Resnik KS, Di Leonardo M, Gibbons G. Clinically occult cutaneous cutaneous metastases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(6):1044-1047.
48. Wu CY, Gao HW, Huang WH, Chao CM. Infection-like acral cutaneous metastasis as the presenting sign of an occult breast cancer. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(7):e409-e410.
49. Ai-Ping F, Yue Q, Yan W. A case report of remote cutaneous metastasis from male breast carcinoma. *Int J Dermatol* 2007;46(7):738-739.
50. Barnes BE, Mawr B. Dermatomyositis and malignancy: a review of the literature. *Ann Intern Med* 1976;84:68-76.
51. Kleyn CE, Lai-Cheong JE, Bell HK. Cutaneous manifestations of internal malignancy: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2006;7(2):71-84.
52. Osako T, Ito Y, Morimatsu A, et al. Flare-up of dermatomyositis along with recurrence of breast cancer. *Breast J* 2007;13(2):200-202.
53. Blanes M, Bañuls J, Yuste A, et al. [Amyopathic dermatomyositis associated with a recurrence of breast cancer.]. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(5):299-302.
54. Nishigori K, Yamamoto T, Yokozeki H. Vesiculo-bullous dermatomyositis: report of three cases. *Dermatol Online J* 2009;15(4):6.
55. Bosler DS, Amin MB, Gulli F, Malhotra RK. Unusual case of calciphylaxis associated with metastatic breast carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2007;29(4):400-403.
56. Moore S. Cutaneous metastatic breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2002;6(5):255-260.
57. Smorenburg CH, Bontenbual M, Verweij J. Capecitabine in breast cancer: current status. *Clin Breast Cancer* 2001;1(4):288-293.
58. Pierga JY, Fumoleau P, Brewer Y, et al. Efficacy and safety of single agent capecitabine in pretreated metastatic breast cancer patients from the French compassionate use program. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(2):117-129.
59. Munshi A, Singh P, Jalali R. Trastuzumab: is the new evidence revolutionary? *J Cancer Res Ther* 2006;2(3):144-146.
60. Tkaczuk KH. Review of the contemporary cytotoxic and biologic combinations available for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Ther* 2009;31(P2):2273-2289.
61. Sersa G, Miklavcic DJ. Electrochemotherapy of tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(2):232-240.
62. Taube AF. Photodynamic therapy: other uses. *Dermatol Clin* 2007;25(1):101-109.
63. Clive S, Gardiner J, Leonard RC. Miltefosine as topical treatment for cutaneous metastase in breast carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(5 Pt2):805-807.
64. Thiers H, Moulin G, Perrot H. Cephalic cutaneous metastasis 20 years after a cancer of the breast. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1967;74(5):639-634.
65. French FP, Murray PM, Perdakis G. Extensive cutaneous metastatic breast carcinoma of the hand and upper extremity: a case report. *J Hand Surg [Am]* 2007;32(2):252-255.
66. Vano-Galvan S, Moreno-Martin P, Salguero I, Jaen P. Cutaneous metastases of breast carcinoma: a case report. *Cases J* 2009;2(1):71.
67. Vano-Galvan S, Moreno-Martin P, Salguero I, Jaen P. Cutaneous metastases of breast carcinoma: a case report. *Cases J* 2009;2(1):71.
68. Carson HJ, Pelletiere EV, Lack E. Alopecia neoplastica simulating alopecia areata and antedating the detection of primary breast carcinoma. *J Cutan Pathol* 1994;21(1):67-70.
69. Schorr WF, Swanson PM, Gomez F, Reyes CN. Alopecia neoplastica. Hair loss resembling alopecia areata caused by metastatic breast cancer. *JAMA* 1970;213(8):1335-1337.
70. Camps Freneda A, Boleda M, Cerdán M, Méndez R, Debray N. Metastatic alopecia. *Actas Dermosifiliogr* 1979;70(3-4):313-317.
71. Schultz-Ehrenburg U, Thies W. Alopecia sclerotrophicans carcinomatosa in metastasizing carcinoma of the breast. *Z Hautkr* 1975;50(4):141-146.
72. Cañas R, Vidarte, Navarrete. Sclerotherphic alopecias by breast carcinoma metastasis. *Actas Dermosifiliogr* 1979;70(3-4):243-248.
73. Hernanz JM, Vives P, Garcia Almagro D, Jaqueti G. Neoplastic alopecia. *Actas Dermosifiliogr* 1979;70(7-8):507-514.
74. Shamsadin S, Esfandiarpour I, Zeinali H, Kalantari B, Ebrahimi H. Multifocal scalp hair loss. *Dermatol Online J* 2006;12(4):24. 1 caso.
75. Haas N, Hauptmann S. Alopecia neoplastica due to metastatic breast carcinoma vs. extramammary Paget's disease: mimicry in epidermotropic carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(6):708-710.
76. Archer CB, Smith NP. Alopecia neoplastica responsive to tamoxifen. *J R Soc Med* 1990;83:647-648.
77. Innocenzi D, Bianchi L, Barduagni O, Carlesimo OA. Telangiectatic carcinoma of the Parkes-Weber type. Clinical, histologic and immunohistochemical study of a case. *G Ital Dermatol Venereol* 1988;123(1-2):19-24.
78. Innocenzi D, Todisco F, Carlesimo OA. Parkes-Weber telangiectatic carcinoma. *Ann Dermatol Venereol* 1988;115(11):1190-1191.
79. Dobson CM, Tagor V, Myint AS, Memon A. Telangiectatic metastatic breast carcinoma in face and scalp mimicking cutaneous angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(4):635-636.
80. Klingen TA, Klaasen H, Aas H, Chen Y, Akslen LA. Secondary breast cancer: a 5-year population-based study with review of the literature. *APMIS* 2009;117(10):762-767.
81. Poiars-Baptista A, De Vasconcelos AA. Cutaneous pigmented metastasis from breast carcinoma simulating malignant melanoma. *Int J Dermatol* 1988;27(2):124-125.
82. Konomi K, Imayama S, Nagae S, Terasaka R, Chijiwa K, Yashima Y. Melanocyte chemotactic factor produced by skin metastases of a breast carcinoma. *J Surg Oncol* 1992;50(1):62-66.

83. Kutzner H, Hügel H, Embacher G. Pigmented Paget's disease and pigmented breast cancer metastasis. Clinical and histologic simulation of malignant melanoma of the breast. *Hautarzt* 1992;43(1):28-31.
84. Gadkari R, Pangarkar MA, Lele VR, Bobhate SK, Kher AV. Florid melanocytic colonization in a metastasis of breast carcinoma. A case report. *Acta Cytol* 1997;41(4 Suppl):1353-1355.
85. Hamada M, Toyoshima S, Duan H, Furue M. Pigmented cutaneous metastasis of mucinous carcinoma of the breast to the scalp mimicking malignant melanoma. *Eur J Dermatol* 2006;16(5):592-593.
86. Bassioulas K, Stergiopoulou CH, Ioakim E, Klouvas G, Tsekeris P, Hatzis J. Erysipeloid metastatic breast carcinoma: three cases. *Forum Clin Oncol* 2002;1:76-79.
87. Vega Gutiérrez J, Rodríguez MA. Carcinoma erysipeloides associated with breast carcinoma. *Int J Dermatol* 2007;46(6):613-614.
88. Jaqueti G, Rodríguez P, Perez M. Erysipeloid cancer. Cutaneous metastasis from a breast carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 1962;53:211-217.
89. Tschen EH, Apisarnthanarax P. Inflammatory metastatic carcinoma of the breast. *ArchDermatol* 1981;117(2):120-121.
90. Krumbholz A, Heinemann C, Elsner P, Ziemer M. [Erythematous swelling of the left arm in a 70-year old woman. Erysipelas carcinomatosum in breast carcinoma]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(1):69-71.
91. Cox SE, Cruz PD Jr. A spectrum of inflammatory metastasis to skin via lymphatics: three cases of carcinoma erysipeloides. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(2 Pt 2):304-307.
92. Wagner MS, Jensen J, Reyes CV. Metastatic inflammatory breast carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1999;21(1):72-73.
93. Ruiz de Erenchun F, VázquezDoval J, Valérdiz S, SernaMJ, Quintanilla E. Inflammatory metastatic carcinoma. A clinical and histopathologic study of three cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17(10):784-787.
94. Tianco EA, Medina-Lavadia AT, Atienza NL, Gutierrez GT, Villalon AH. Multiple cutaneous metastases from breast carcinoma. *Cutis* 1990;45(3):171-175.
95. Yamamoto T, Yokoyama A. Eosinophil infiltration in the sclerodermoid cutaneous metastasis of a breast cancer. *J Dermatol* 2000;27:552-553.
96. Kumar PP, Good RR, Jones EO, Edney JJ, Johansson SL. Breast carcinoma en cuirasse: pathophysiology and rotational subtotal skin electron beam therapy, a new technique. *Radiat Med* 1989;7(2):95-104.
97. Heckmann M, Volkenandt M, Lengyel ER, Schirren CG, Gizycki-Nienhaus BV. Cytological diagnosis of zosteriform skin metastases in undiagnosed breast carcinoma. *Br J Dermatol* 1996;135(3):502-503.
98. Cecchi R, Brunetti L, Bartoli L, Pavesi M, Giomi A. Zosteriform skin metastases from breast carcinoma in association with herpes zoster. *Int J Dermatol* 1998;37(6):476-477.
99. Brasanac D, Boricic I, Todorovic V. Epidermotropic metastases from breast carcinoma showing different clinical and histopathological features on the trunk and on the scalp in a single patient. *J Cutan Pathol* 2003;30(10):641-646.
100. Manteaux A, Cohen PR, Rapini RP. Zosteriform and epidermotropic metastasis. Report of two cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:97-100.
101. Torchia D, Palleschi GM, Terranova M, et al. Ulcerative carcinoma of the breast with zosteriform skin metastases. *Breast J* 2006;12(4):385.
102. Seishima M, Shimizu H, Oyama Z. Skin metastasis of breast cancer clinically undistinguished from amyopathic dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2001;11(2):131-133.

KOMENTARZ

**Dr hab. n. med.****Mariola Pawlaczyk**Kierownik Zakładu Profilaktyki
Chorób Skóry Katedry Biologii
i Ochrony Środowiska Uniwersytetu
Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

Skórne przerzuty nowotworowe świadczą o wcześniejszym występowaniu ogniska pierwotnego w innych narządach. Mogą rozwijać się przez ciągłość – naciekając skórę z ogniska pierwotnego, w wyniku przenoszenia komórek nowotworowych przez układ krwionośny bądź limfatyczny oraz na drodze jatrogennej – przez przypadkowe wszczepienie w czasie wykonywania zabiegów medycznych. Częstość występowania przerzutów do skóry jest trudna do oszacowania, podobnie jak ocena, które z raków są ich najczęstszą przyczyną, a dostępne piśmiennictwo jest stosunkowo nieliczne. Na podstawie przeprowadzonych metaanaliz wykazano, że obok czerniaka, najczęstszą przyczyną zmian skórnych u kobiet jest rak piersi, co można wytłumaczyć tym, iż pierś jest w istocie zmodyfikowanym przydatkiem skóry, zaś melanocyty zasiedlają skórę. Przerzuty skórne występują najczęściej wśród chorych w wieku 50-70 lat – tylko wyjątkowo spotyka się je u dzieci. Powstawanie ognisk przerzutowych wiąże się z kompleksowym i złożonym procesem, zachodzącym wówczas, gdy komórki rakowe nabiorą właściwości umożliwiających przeżycie w środowisku gospodarza oraz utratą mechanizmów regulacyjnych, co umożliwia ich rozsiew. We wczesnym okresie powstawania przerzutu komórki rakowe funkcjonują autonomicznie i niektóre z nich są zdolne do produkcji autokrynnych czynników ruchowych, umożliwiających im własny ruch tkankowy. Inwazyjność komórek nowotworowych zwiększa się w przypadku utraty ich wzajemnego, prawidłowego przylegania międzykomórkowego, za które odpowiadają głównie kadheryny. W badaniach doświadczalnych wykazano, że zwiększenie produkcji E-kadheryny w hodowli

komórek rakowych skutkuje powstaniem komórek o mniej inwazyjnym fenotypie, co pozwala przypuszczać, iż E-kadheryna jest substancją hamującą procesy przerzutowe. W procesie powstawania przerzutów zakłóceniu ulegają także zdolności przylegania komórek do podłoża oraz zdolność przemieszczania się komórek pośredniczona przez integryny. Zwiększenie ekspresji niektórych integryn, a obniżenie innych, przyczynia się do wzrostu inwazyjności nowotworów. W przypadku raka piersi u kobiet utrata ekspresji $\alpha 1\beta 1$ integryny koreluje z utratą zdolności do różnicowania i promuje rozwój nowotworu, podczas gdy powrót ekspresji tych integryn przywraca zdolność do różnicowania i znosi fenotyp nowotworowy. Uwalnianie proteaz, na przykład osoczowego aktywatora urokinazy, katepsyn i metaloproteaz, prowadzi do degradacji i przebudowy macierzy zewnątrzkomórkowej, niezbędnej do inwazji komórek nowotworowych. Wykazano, że duże stężenie osoczowego aktywatora urokinazy jest prognostycznie złym wykładnikiem w różnych rakach, a szczególnie w raku piersi. Po uzyskaniu przez komórki nowotworowe autonomii ich dalszą drogą do przerzutów jest rozwój mikrokrażenia. Angiogeneza, polegająca na wytwarzaniu i wybieraniu nowych naczyń włosowatych, jest niezbędna zarówno do wzrostu guzów, jak i powstawania przerzutów nowotworowych. Angiostatyny i endostatyny hamują receptory ludzkiego czynnika wzrostu naskórka (HER2), a sam HER2 może pobudzać ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF). Na skutek hamowania ekspresji HER2 pośrednio wpływa na proces angiogenezy przez osłabienie zdolności proliferacyjnych komórek śródbłonka naczyń, co wykorzystuje się w immunoterapii raka piersi trastuzumabem – przeciwciałami przeciw HER2.

Skomplikowane mechanizmy patogenetyczne prowadzące do powstawania przerzutów nie tylko w skórze, ale i w innych narządach nie są w pełni wyjaśnione. Dość dobrze natomiast opisane są objawy kliniczne przerzutów raka piersi do skóry, które wyczerpująco i przystępnie analizuje zamieszczony artykuł.