

# Postiradiacijska morfea – redek pozni zaplet obsevanja po ohranitveni operaciji raka dojk

Radiation-induced morphea – a rare late effect of adjuvant radiation therapy following breast conserving surgery

Ratoša Ivica<sup>1</sup>, Blatnik Olga<sup>1</sup>, Koren Kranjc Metka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Korespondenca: dr. Ivica Ratoša, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije

E-mail: iratos@onko-i.si

Poslano / Received: 11.11.2019

Sprejeto / Accepted: 12.11.2019

doi:10.25670/oi2019-018on

## IZVLEČEK

V prispevku opisujemo primer bolnice z lokalizirano morfeo ali sklerodermo (angl. post-irradiation morphea, PIM), ki je redek in slabo prepoznan pozni zaplet obsevanja. Najpogosteje se pojavi po obsevanju dojke. PIM se pojavi po obdobju brez težav, ki lahko traja od nekaj mesecev do več let. Etiopatogeneza ni pojasnjena. Diagnozo lahko postavimo šele, ko smo izključili druge bolezni, ki jo lahko posnemajo. Diferencialno diagnostično v poštev prihaja vnetni rak dojk, okužbe (predvsem v zgodnji fazi PIM), limfedem, druge dermatološke ali avtoimune bolezni ter postiradiacijska fibroza. Za izključitev preostalih bolezni so potrebni: natančna anamneza, ustrezne slikovne in laboratorijske preiskave ter biopsija prizadetega mesta, s katero lahko ob ustreznih kliničnih sliki diagnozo morfee tudi potrdimo. Zdravljenje PIM je najuspešnejše, če bolezen pravočasno prepoznamo še v akutni fazi, ko lahko upočasnimo ali ustavimo prehod v fibrozo in tako preprečimo slab kozmetični rezultat lokalnega zdravljenja dojke.

**Ključne besede:** rak dojk, z obsevanjem povzročena morfea, obsevanje

## ABSTRACT

*We present a case report of radiation-induced morphea (PIM) or circumscribed localized scleroderma that most often occurs following radiation therapy of the breast. PIM is a rare and underrecognized local side-effect of radiation therapy. Typically, the symptoms of PIM manifest following a variable period of asymptomatic latency, lasting from a few months to a few years. The etiopathogenesis is unclear. PIM is a clinical diagnosis of exclusion. Differential diagnoses include inflammatory breast cancer, cellulitis or mastitis, breast lymphedema, other dermatological or autoimmune disorders and post-irradiation fibrosis. Careful patient assessment with a thorough examination of their medical history, a physical examination, laboratory tests and a surgical biopsy of the affected area is needed to confirm PIM. Early detection of the acute inflammatory phase is crucial to subsequent disease management in order to prevent late irreversible fibrosis and a poor cosmetic outcome of the treated breast.*

**Key words:** breast cancer, radiation-induced morphea, radiotherapy

## UVOD

Zgodnji kožni sopojavi pooperativnega obsevanja raka dojk so sorazmerno pogosti, saj se pojavijo pri več kot 75 % bolnicah (1, 2). Najpogostejši so neželeni učinki stopnje 1 ali 2 po točkovni lestvici CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), kot so: blago pordela koža, suho luščenje kože, epilacija in/ali zmanjšano potenje. Zmeren edem kože in močnejše pordela koža s področnim vlažnim luščenjem povrhnjice sta redkejša in se z uporabo modernih tehnik obsevanja izrazita le pri okoli 20 % obsevanih bolnic (3). Teleangiektazije, fibroza tkiva in maščobna

nekroza so ireverzibilni neželeni učinki obsevanja in so sorazmerno redki. Navadno velja, da hujša kot je zgodnja reakcija na koži, večja je verjetnost, da se bodo razvili tudi pozni neželeni učinki. Pojav vlažnega luščenja kože je povezan z večjo verjetnostjo poznejšega razvoja teleangiektazij in fibroze tkiva (4). Pojavnost običajnih neželenih učinkov obsevanja variira v odvisnosti od individualnih dejavnikov bolnice, sistemskega zdravljenja, operacije in dejavnikov, povezanih z obsevalnim načrtom (5, 6).

Postiradiacijska morfea (PIM) ali skleroderma je zelo redka in manj prepoznana z obsevanjem povzročena avtoimunska reakcija.

Incidenca morfee katere koli etiologije med bolniki, ki niso bili zdravljeni z obsevanjem, je 2,7 na 100.000 prebivalcev, ocenjena incidenca PIM pa znaša 0,3–2 na 1.000 obsevanih bolnic z rakom dojke (7, 8). Posamezne primere PIM opisujejo tudi po obsevanju zaradi raka glave in vratu, raka endometrija, vulve, možganskih tumorjev ali limfomov (7). PIM je večinoma omejena na obsevano področje in se lahko pojavi po latentnem obdobju brez težav, ki traja od nekaj mesecev do več let. Tipični simptomi PIM so: omejeno vnetje, edem, bolečina in skleroza kože. Jasna povezava s celokupno predpisano dozo in dnevnim odmerkom obsevalnega zdravljenja, neoadjuvantnim ali s sočasnim sistemskim zdravljenjem, starostjo bolnika ter s pridruženimi avtoimunimi boleznimi s pojavom PIM ni dokazana (7, 9).

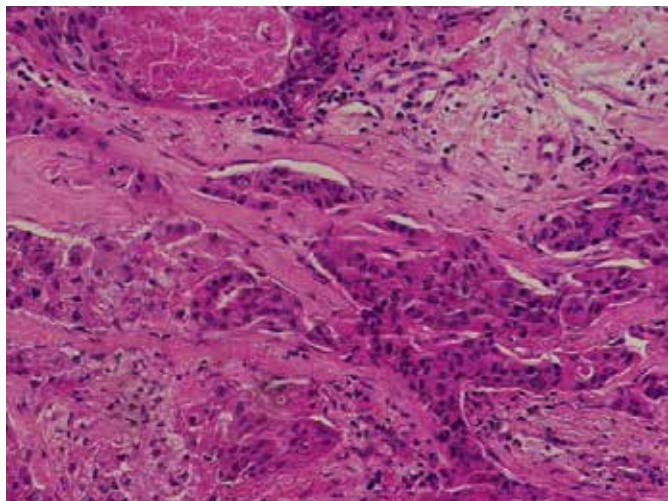
### PRIKAZ PRIMERA

Pri 52-letni bolnici je bil aprila 2016 odkrit rak leve dojke. V osebni anamnezi je navajala večletno sladkorno bolezen, zdravljeno s peroralnimi antidiabetiki (metformin), povišan krvni tlak in možganski infarkt, ki ga je doživela v starosti 40 let. Leta 2015 je prenehala kaditi; pred tem je kadila 30 let do 20 cigaret dnevno. Navajala je tudi alergijo na nesteroidne analgetike.

Maja 2016 je bila narejena ohranitvena operacija z biopsijo varovalnih bezgavk. Ob histološkem pregledu je bil ugotovljen slabo diferenciran invazivni duktalni karcinom velikosti 11 mm, brez perinevralne ali limfovaskularne invazije (slika 1).

Estrogenski in progesteronski receptorji so bili negativni; gen, ki kodira humani epidermalni receptor 2 za rastni faktor (HER 2), je bil pomnožen. Vse tri odstranjene varovalne bezgavke so bile negativne (0/3). Po sklepu multidisciplinarnega konzilija je bila bolnica dopolnilno zdravljena s štirimi krogi kemoterapije po shemi epirubicin in ciklofosamid ter trastuzumabom v trajanju enega leta ter z dopolnilnim obsevanjem v oktobru 2016. Obsevana je bila s tridimenzionalno konformno tehniko, s skupno dozo obsevanja na levo dojko 16 x 2,67 grayev (Gy) ter dodatno 10 Gy na ležišče tumorja z elektronskim obsevalnim snopom (4 x 2,5 Gy). Slika 2 prikazuje izhodiščno stanje leve dojke pred obsevanjem. Obsevanje je zaključila z ocenjeno stopnjo 1 akutne kožne reakcije (angl. radiodermatitis) po lestvici CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, v5.0).

Slika 1: Primarni tumor tvorijo celice z izrazitim jedrnim pleomorfizmom, zmerno obilno citoplazmo in s povišano mitotsko aktivnostjo, ki tvorijo infiltrativno rastoče, žlezam podobne strukture. V zgornjem kotu levo je fokus nekroze (hematoksilin in eozin, 20-krat)



Slika 2: Izhodiščno stanje leve dojke pred začetkom dopolnilnega obsevanja (september 2016)



Približno tri mesece po končanem obsevanju so se v področju obsevane dojke pojavile rdečina in hiperpigmentacija kože ter hujša bolečina. Zaradi vztrajanja težav in z namenom izključitve ponovitve bolezni je devet mesecev po koncu obsevanja opravila ultrazvočni pregled leve dojke. Pri pregledu opisujejo sonografsko pregledno in maščobno performirano dojko, brez znakov za ponovitev bolezni. Zaradi suma na bakterijsko vnetje je prejela amoksicilin z zaviralcem laktamaz beta, in ker se stanje ni izboljšalo, čez dva tedna še azitromicin.

Deset mesecev po koncu obsevanja je prišla ponovno na pregled v radioterapevtsko ambulanto. Ugotavljali smo izrazito asimetrijo dojke. V področju leve dojke smo opažali hiperpigmentacijo, edem kože in podkožja ter aktivno omejeno vnetje (slika 3). Ponovno smo preverili dokumentacijo njenega zdravljenja z obsevanjem in obsevalni načrt, vendar posebnosti nismo našli.

Slika 3: Lokalna reakcija v področju leve dojke z robnim vnetjem, s hiperpigmentacijo kože in z izrazito oteklino podkožja deset mesecev po zaključenem dopolnilnem obsevanju (avgust 2017)



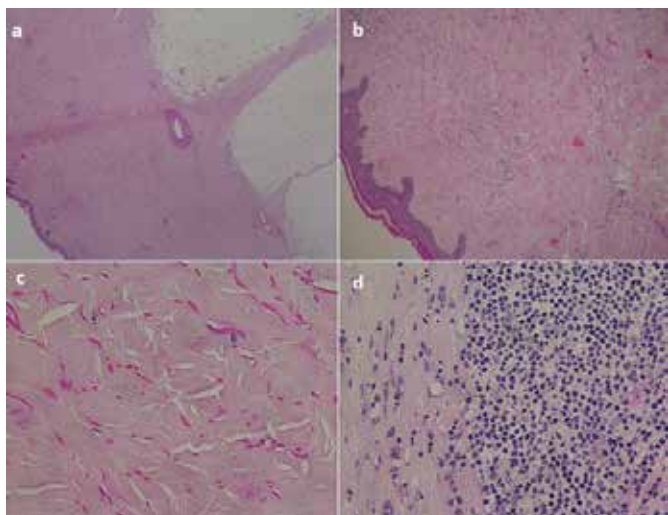
Po dveh tednih neuspešnega lokalnega zdravljenja s kortikosteroidnimi mazili smo se odločili za sistemsko zdravljenje. Ob prvotnem odmerku deksametazona 4 mg/12 ur je bolnica navajala takojšnje izboljšanje z manj bolečinami v dojki in manj rdečine kože. Odmerek je bil po dveh tednih znižan na 4 mg/24 ur, nato pa je novembra 2017 dvomesečno zdravljenje prekinila. Ponovni poskus zdravljenja z deksametazonom je sledil med januarjem 2018 in marcem 2018 ter bil ponovno prekinjen zaradi povišanja krvnega tlaka, iztirjene sladkorne bolezni in nespečnosti. Slika 4 prikazuje lokalno stanje po zaključeni sistemski terapiji s kortikosteroidi.

Slika 4: Delno izboljšanje omejenega vnetja leve dojke po sistemski terapiji s kortikosteroidi (april 2018)



Zaradi kliničnega suma na PIM je bila januarja 2018 narejena kirurška biopsija kože. Histološko je bil pod epidermisom primernege videza viden zadebeljen dermis z izravnano mejo med dermisom in subkutisom, širokimi kolagenskimi vlakni, ki so iz dermisa segala v subkutis, in z žariščnim limfoplazmatičnim vnetnim infiltratom (Slika 5). Malignnih celic v preparatu ni bilo najti.

Slika 5: a – Zadebeljen dermis z izravnano mejo med dermisom in subkutisom ter močno razredčenimi kožnimi adneksi; snop kolagenskih vlaken sega globoko v podkožje (hematoksilin in eozin, 2-krat); b – Epidermis je primernege videza; c – V dermisu so zadebeljena, blede eozinofilna kolagenska vlakna (hematoksilin in eozin, b – 10-krat, c – 40-krat); d – V globokem dermisu je fokus vnetnega infiltrata, ki ga tvorijo pretežno drobni limfociti in plazmatke (hematoksilin in eozin, 40-krat).



Maja 2018 je opravila pregled pri revmatologu; uvedena je bila terapija z metotreksatom. Rdečina in edem kože sta se postopoma zmanjšala. Bolnica je bila brez bolečin v levi dojki. Navajala je dobro splošno počutje in izboljšano kakovost življenja. S končnim kozmetičnim rezultatom lokalnega zdravljenja leve dojke je deloma zadovoljna (slika 6).

Slika 6: Nadaljnje izboljšanje stanja leve dojke po 15-mesečni terapiji z metotreksatom (julij 2019)



## DISKUSIJA

Postiradiacijska morfea, oblika lokalizirane skleroderme, je redek zaplet zdravljenja z obsevanjem, najpogosteje raka dojke. Etiopatogeneza ni pojasnjena. V literaturi najpogosteje domnevajo, da obsevanje pri dovezetnih posameznikih povzroči nastanek neoantigenov (10) in vnetno reakcijo, zaradi katere se poruši ravnovesje med nastajanjem nekaterih citokinov (11), predvsem interleukinov 4 in 5 (IL-4, IL-5). Procesu privedeta do indukcije transformirajočega rastnega faktorja  $\beta$  (angl. transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), ki ga izločajo tudi aktivirane T-celice pomagalk (12) in ki spodbudi transformacijo fibroblastov in njihovih prekursorjev v miofibroblaste. Miofibroblasti so ključni za celjenje ran in nastajanje brazgotin (11). Tako TGF- $\beta$  stimulira sintezo kolagena in drugih komponent ekstracelularnega matriksa ter sodeluje pri nastanku skleroze.

Mogoče je tudi, da obsevanje poveča tveganje za predstavitev lastnih antigenov imunskemu sistemu (13) in tako kot »second hit« pri genetsko predisponiranih bolnikih pripelje do okvare endotela, kar povzroči regulacijo navzgor celičnih adhezijskih molekul in kemokinov, to pa privabi mononuklearne vnetnice, predvsem celice pomagalk. Te izločajo različne citokine, ki sprožijo vnetno dogajanje ter pozneje rekrutirajo fibroblaste in miofibroblaste, kar končno privede do skleroze [13].

## DIAGNOZA

Histološka slika PIM je odvisna od stadija bolezni (12), ki se običajno začne z vnetno fazo in prek vmesne, inflamatorne in sklerozirajoče napreduje v sklerozirajočo fazo. Vnetni infiltrat je povrhnji in globok, perivaskularen in intersticijski. Več kot 90 % vnetnic je limfocitov T, ki so po večini CD4-pozitivne T-celice pomagalk (12). V infiltratu so lahko še limfociti B in poliklonske plazmatke. Inflamatorna faza klinično navadno sovпада z rdečino, bolečino in z edemom, kar lahko povzroči klinični vtis, da gre za vnetje. V sklerozirajoči fazi prevladujejo zadebeljena kolagenska vlakna, predvsem v retikularnem dermisu, ki lahko segajo v podkožje v obliki zadebeljenih

vezivnih septumov. Adneksalne strukture delujejo atrofično in razredčeno zaradi pomnoženega kolagena (10). Tudi v sklerozirajoči fazi lahko najdemo fokuse kronične vnetne infiltracije. Napredovala bolezen se kaže z induracijo in vijoličnim razbarvanjem kože, ki dajeta včasih vtis »pomarančne kože«. Prizadeto je po navadi le obsevano področje, včasih pa tudi neobsevani ali oddaljeni predeli (12). Opisani so tudi posamezni primeri generalizirane prizadetosti po obsevanju (14, 15).

## PREPOZNAVA

Diagnozo PIM lahko postavimo, šele ko smo izključili nekatere najpogostejše procese, ki jo lahko posnemajo (16). Najpomembnejše je izključiti možnost ponovitve raka (npr. vnetnega raka dojke). Diferencialno diagnostično prihajajo v poštev še okužbe (predvsem v zgodnji fazi), limfedem, druge dermatološke ali avtoimune bolezni in postiradiacijska fibroza (kronični radiacijski radiodermatitis). Za izključitev preostalih bolezni so potrebni natančna anamneza, ustrezne slikovne in laboratorijske preiskave in biopsija prizadetega mesta, s katero lahko ob ustrezni klinični sliki diagnozo morfee tudi potrdimo.

## ZDRAVLJENJE

Zdravljenje PIM je najuspešnejše, če bolezen pravočasno prepoznamo že v akutni fazi, ko lahko upočasnimo ali ustavimo prehod v fibrozo in dosežemo zadovoljiv kozmetični rezultat. Priporočajo se steroidi v različnih oblikah (topični, intralezijski, sistemski) in druga zdravila, kot so npr.: vitamin E, kolhicin, D-penicilamin, imunosupresivi, citotoksični agensi in lokalna fotokemoterapija (PUVA) (16). V posameznih hujših primerih je bila za lajšanje bolečine potrebna celo mastektomija (12). Glede na objavljeno literaturo je priporočeno sprva lokalno zdravljenje, ki pa pri naši bolnici ni bilo uspešno. V takem primeru svetujejo sistemsko terapijo z glukokortikoidi in metotreksatom. Opisujejo, da je zdravljenje z metotreksatom učinkovito kar pri 80–94 % bolnikov (17). Po dveh letih je svetovana ukinitiv in pozneje redno spremljanje ter po potrebi ponovna uvedba terapije, saj se bolezen ponovi kar v 28–44 % (17).

## ZAKLJUČKI

Prepoznavna PIM predstavlja izziv in zahteva multidisciplinaren pristop. Hitra prepoznavna in ustrezno zdravljenje v akutni fazi lahko preprečita prehod v kronično fibrozo in atrofijo obsevanega področja, kar vodi v slabši kozmetični izgled zdravljenega dojke in slabšo kakovost življenja bolnice.

## LITERATURA

1. Freedman GM, Li T, Nicolaou N, Chen Y, Ma CC-M, Anderson PR. Breast Intensity-Modulated Radiation Therapy Reduces Time Spent With Acute Dermatitis for Women of All Breast Sizes During Radiation. *Int J Radiat Oncol* 2009; 74: 689–94.
2. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, Speleers B, Sadeghi S, Berwouts D, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: a randomized trial comparing prone and supine positions. *Radiother Oncol* 2013; 108: 203–8.
3. Borm KJ, Loos M, Oechsner M, Mayinger MC, Paepke D, Kiechle MB, et al. Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer – the impact of dose distribution and patient related factors. *Radiat Oncol* 2018; 13: 218.
4. Pignol JP, Truong P, Rakovitch E, Sattler MG, Whelan TJ, Olivetto IA. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2016; 121: 414–9.
5. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, Vidali C, Rovea P, Meacci F, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2016; 24: 52–62.
6. Wazer E, Arthur DW. Breast Cancer. Cosmetic Outcomes and Sequelae. In: Halperin C, Edward, Wazer E, David, Perez A, Carlos BWL (editors) *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*, 6th ed., Philadelphia: Wolters Kluwer; 2013. p. 1126–38.
7. Partl R, Regitnig P, Tauber G, Pötscher M, Bjelic - Radisic V, Kapp KS. Radiation-induced morphea – a rare but severe late effect of adjuvant breast irradiation: Case report and review of the literature. *Strahlenther Onkol* 2018; 194: 1060–5.
8. Friedman O, Barnea Y, Hafner A. Underdiagnosed and disfiguring – Radiation-induced morphea following breast cancer treatment. *Breast* 2018; 39: 97–100.
9. Spalek M, Jonska - Gmyrek J, Galecki J. Radiation-induced morphea – a literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 197–202.
10. Gonzalez - Ericsson PI, Estrada MV, Al Rohil R, Sanders ME. Post-irradiation morphoea of the breast: a case report and review of the literature. *Histopathology* 2018; 72(2): 342–350.
11. Herrmann T, Günther C, Csere P. Localized morphea – a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 603–7.
12. Walsh N, Rheume D, Barnes P, Tremaine R, Reardon M. Postirradiation morphea: an underrecognized complication of treatment for breast cancer. *Hum Pathol* 2008; 39: 1680–8.
13. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clinics in Dermatol* 2013; 31: 432–7.
14. Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. A case of radiation-induced generalized morphea with prominent mucin deposition and tenderness. *Am J Case Rep* 2015; 16: 279–82.
15. Balegar S, Mishra DK, Chatterjee S, Kumari S, Tiwary AK. Generalized morphea following radiotherapy for an intracranial tumor. *Indian J Dermatol* 2016; 61(5): 581.
16. Dyer BA, Hodges MC, Mayadev JS. Radiation-induced morphea: an underrecognized complication of breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 2016; 16(4): e141–3.
17. Martens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and eosinophilic fasciitis: Un update. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 491–512.