

## Przerzuty do mózdzku u pacjenta z rakiem migdałka z kontrolą loko-regionalną

Anna Brzozowska<sup>1</sup> (ABDEF), Bożena Jarosz<sup>2</sup> (D), Urszula Radwańska<sup>3</sup> (D),  
Andrzej Mazurkiewicz<sup>4</sup> (F), Maria Mazurkiewicz<sup>1</sup> (A), Ludmiła Grzybowska-Szatkowska<sup>1</sup> (A)

<sup>1</sup> Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Pracownia Neuropatologiczna Kliniki Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej,  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego  
w Lublinie

<sup>4</sup> Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

**WKŁAD AUTORÓW:** (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

**Wstęp.** Rak migdałka bardzo rzadko tworzy przerzuty do mózgu i tylko w 0,4% przypadków występują one w ośrodkowym układzie nerwowym.

**Metody i wyniki.** Przedstawiamy przypadek 69-letniego pacjenta z pierwotnym rakiem migdałka, u którego w wyniku leczenia chirurgicznego i radioterapii pooperacyjnej uzyskano kontrolę loko-regionalną. Dwa lata po zakończeniu leczenia wykryto dwie zmiany o charakterze przerzutowym w półkulach mózdzku. Po ich chirurgicznym usunięciu wdrożono radioterapię. Napromieniano cały mózg do dawki całkowitej 20 Gy w 5 frakcjach. 12 miesięcy po zakończeniu leczenia nie stwierdzono progresji choroby ani dalszych przerzutów zarówno w pierwotnej lokalizacji guza, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym.

**Wnioski.** Nowotwory migdałka tworzące przerzuty do mózdzku występują niezwykle rzadko. Napromienianie całego mózgu po radykalnej resekcji tych zmian może być korzystne dla chorych bez obecności innych przerzutów czy wznowy miejscowej.

**Słowa kluczowe:** rak migdałków, przerzuty do mózdzku

**Adres do korespondencji:**  
annabrzo@poczta.onet.pl

**Liczba słów:** 1267 **Tabele:** 0 **Ryciny:** 3 **Piśmiennictwo:** 15

**Received:** 02.09.2016

**Accepted:** 30.12.2016

**Published:** 30.06.2017

## WSTĘP

Rak migdałków podniebiennych stanowi zaledwie ok. 10% wszystkich nowotworów okolicy głowy i szyi [1]. Charakteryzują się one wzrostem loko-regionalnym i szerzą się głównie do układu limfatycznego szyi. Przerzuty odległe występują rzadko, głównie w płucach, kościach i wątrobie [2], a jedynie w około 0,4% przypadków w ośrodkowym układzie nerwowym [2]. Praca przedstawia pacjenta z rakiem migdałka podniebiennego, u którego wystąpiły objawowe przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego 1,5 roku po zakończeniu leczenia.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjent 69-letni był leczony chirurgicznie dnia 8.10.2012 roku z powodu raka migdałka podniebiennego po stronie lewej w stadium zaawansowania pT3pN2bM0. Badanie histopatologiczne materiału pooperacyjnego potwierdziło rozpoznanie raka płaskonabłonkowego lewego migdałka podniebiennego z przerzutami do węzłów chłonnych. Po zabiegu przeprowadzono radykalną radioterapię techniką IMRT do dawki całkowitej 60 Gy podanej na obszar regionalnych węzłów chłonnych i 66 Gy podanej na łożę po usuniętym guzie w 33 frakcjach. Po zakończeniu leczenia w lutym 2013 roku pacjent zgłaszał się na regularne wizyty kontrolne. W lipcu 2014 roku, po wystąpieniu objawów postępującego wycieńczenia oraz zawrotów i nocnych bóli głowy, wykonano badanie MR głowy. Wykazano obecność dwóch zmian przerzutowych: pierwsza, umiejscowiona w lewej półkuli mózdzku, o nieregularnych konturach i wymiarach 35x33x30 mm, otoczona była strefą umiarkowanego palcowatego obrzęku uciskającego rdzeń przedłużony, a druga zlokalizowana była u podstawy lewej półkuli mózdzku. W dodatkowych badaniach

obrazowych nie stwierdzono wznowy w łoży po usuniętym guzie migdałka podniebiennego ani przerzutów odległych w narządach mięszo- wych i regionalnych węzłach chłonnych. W lip- cu 2014 roku wykonano lewostronną kran- niectomię podpotyliczną w celu usunięcia zmian przerzutowych. W badaniu histopatologicznym potwierdzono charakter meta obu zmian. Następnie napromieniano cały mózg (wholebrainradiation therapy, WBRT) do daw- ki całkowitej 20 Gy w 5 frakcjach. W lipcu 2015 roku w badaniu kontrolnym nie stwier- dzono progresji choroby zarówno w lokaliza- cji guza pierwotnego, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie wykryto innych zmian przerzutowych.

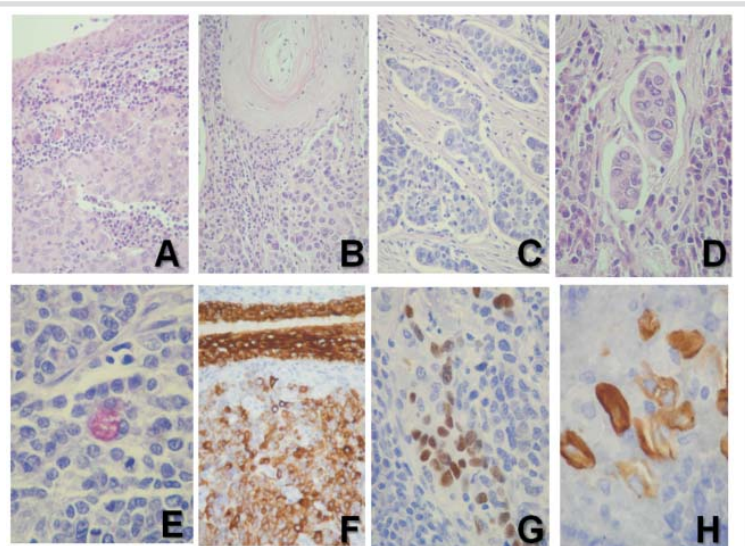
## BADANIE HISTOPATOLOGICZNE

Tkanek nowotworową uzyskaną w czasie zabie- gu utrwalono w 10% roztworze buforowanej formaliny (pH 7,4), a następnie w sposób ru- tynowy przygotowano bloczki parafinowe. Wycinki o grubości czterech mikronów barwio- no H&E oraz mucykarminem. Materiał do badania immunohistochemicznego umieszczano na silanizowanych szkiełkach (Dako Silanized slides, Code No S3003) w celu zapobiegnięcia pływaniu preparatu w czasie badania. Wycinki barwiono z zastosowaniem systemu EnV- ision™ Detection System (Dako Real™ EnV- ision™ Detection System, Peroxidase/DAB+, Rabbit/Mouse, Cat. No K5007) z użyciem

następujących przeciwciał: AE1/AE3 (DAKO; Cat. No M3515; w rozcieńczeniu 1:50), p63 (DAKO; Cat. No M7317; w rozcieńczeniu 1:50) oraz CK7 (DAKO; Cat. No M7018; w rozcieńczeniu 1:100). Obrazy mikroskopo- we wykazały cechy produkcji śluzu. Rozpozna- nie: „słabo zróżnicowany rak płaskonabłonko- wy”.

W badaniu mikroskopowym ogniska pier- wotnego w migdałku (Ryc. 1) ujawniono płaci- ki, beleczki i sznury komórek nowotworo- wych z ogniskami rogowacenia, dużymi obsza- rami martwiczymi, nietypowymi figurami po- działu komórkowego oraz limfocytarno-pla- zmocytarnymi naciekami zapalnymi. Stwierdzo- no obecność pozostałości prawidłowego na- błonka wielowarstwowego płaskiego oraz tkanki limfatycznej migdałka. Niektóre komórki wykazywały cechy produkcji śluzu. Rozpozna- nie: „słabo zróżnicowany rak płaskonabłonko- wy.” W ogniskach przerzutowych do węzłów chłonnych (Ryc. 2) stwierdzono polimorfizm jądro- wy komórek nowotworowych, cechy dys- keratozy i bardziej nasiloną produkcję śluzu bez naciekania torebki węzłowej. Reaktywność z przeciwciałami AE1/AE3 była znacznie silniej- sza niż w ognisku pierwotnym. Rozpoznanie: „słabo zróżnicowany rak płaskonabłonkowy”. Komórki nowotworowe w mózdzku (Ryc. 3) nie wykazywały cech rogowacenia, a produkcja śluzu była bardziej nasiloną. Rozpoznanie: “sła- bo zróżnicowany rak płaskonabłonkowy z pro- dukcją śluzu”.

**Ryc. 1.** Ognisko pierwotne w migdałku: A (H+E, 200x) – Płat komórek nowotworowych (w środku i na dole ryciny) oraz pozostałości wielowarstwowego nabłonka płaskiego pod tkanką limfatyczną migdałka (na górze ryciny); B (H+E, 200x) – Ognisko rogowacenia (na górze); C (H+E, 400x) – Sznury komórek nowotworowych w tkance włóknistej; D (H+E, 400x) – Komórki nowotworowe w świetle naczynia limfatycznego; E (Mucykarmin, 600x) – Ognisko produkcji śluzu; F (AE1/AE3, 200x) – Rozlana dodatnia reaktywność cytoplazmatyczna z AE1/AE3 w komórkach nowotworowych (na dole) oraz silna reakcja w prawidłowym nabłonku płaskim (na górze); G (p63, 400x) – ogniskowo dodatnia reaktywność jądro- wa z p63; H (CK7, 600x) – ogniskowo dodatnia reaktywność cytoplazmatyczna z CK7

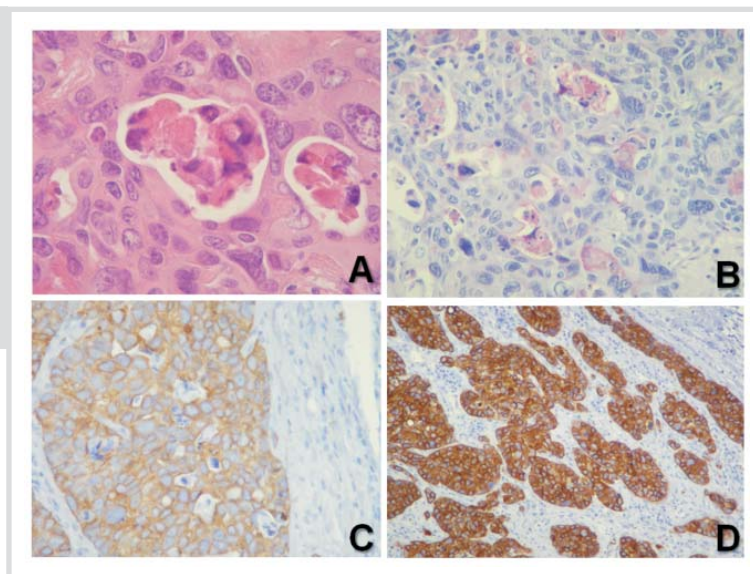


## DYSKUSJA

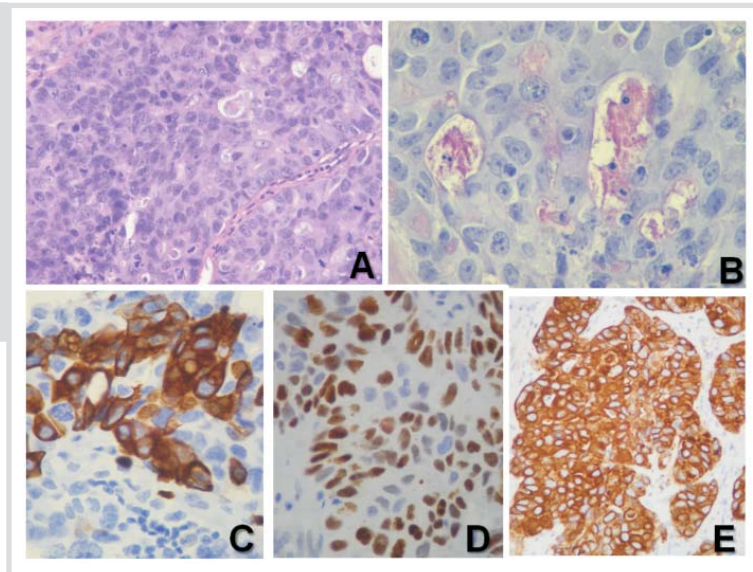
Praca przedstawia rzadki przypadek raka migdałka w stopniu zaawansowania pT3pN2bM0 dającego izolowane przerzuty do mózdzku. Nowotwory migdałka bardzo rzadko tworzą przerzuty odległe. Szacuje się, że spośród wszystkich rodzajów raków płaskonabłonkowych okolicy głowy i szyi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) przerzuty odległe w różnych lokalizacjach występują w 3–40% przypadków [3,4]. Po osiągnięciu kontroli miejscowej choroby, tak jak u opisanego pacjenta, częstość występowania wszystkich przerzutów odległych spada do około 5% [5]. Najczęstsze ich lokalizacje to płuca (80%), śródpiersiowe węzły chłonne (34%), wątroba (31%)

i kości (31%) [3]. Występują one głównie u chorych z wysokim stopniem progresji choroby, a do czynników ryzyka należą: lokalizacja pierwotna, status węzłów chłonnych (N), wielkość guza (T), wiek, rasa i zróżnicowanie histologiczne. Kuperman i wsp. [4] ocenili 73 247 chorych z HNSCC i oszacowali ryzyko wystąpienia przerzutów odległych raka wargi i głośni odpowiednio na 0,33% i 0,66%, raka jamy ustnej, raka części ustnej gardła oraz raka nagłośni odpowiednio na 1,95%, 4,10% i 3,33%, a raka części kraniowej gardła na 6,17%. W zależności od pierwotnej wielkości guza odnotowano następujące wartości ryzyka: 1,00%, 2,26% i 5,04% odpowiednio dla guzów <2 cm, 2–4 cm i >4 cm. Z kolei w zależności od statusu węzłów chłonnych ryzyko oszacowano

**Ryc. 2.** Przerzuty do węzłów chłonnych A (H+E, 400x) – Płat komórek nowotworowych z cechami dyskeratozy; B (Mucykarmin, 200x) – Ogniska produkcji śluzu; C (CK7, 200x) – Słabo dodatnia rozlana reaktywność cytoplazmatyczna z CK7; D (AE1/AE3, 100x) – Rozlana silnie dodatnia reaktywność cytoplazmatyczna z AE1/AE3 w komórkach nowotworowych



**Ryc. 3.** Przerzuty w mózdzku: A (H+E, 400x) – Płat słabo zróżnicowanych komórek nowotworowych; B (Mucykarmin, 200x) – Ogniska produkcji śluzu; C (CK7, 200x) – Ogniskowo silna reaktywność cytoplazmatyczna z CK7; D (p63, 100x) – Ogniskowo dodatnia reaktywność jądrowa z p63; E (AE1/AE3, 100x) – Rozlana silnie dodatnia reaktywność cytoplazmatyczna z AE1/AE3 w komórkach nowotworowych



następująco: 0,78%, 3,14%, 4,78% i 9,13% odpowiednio dla N0, N1, N2 i N3. Izolowane przerzuty do mózgu u pacjentów z HNSCC zdarzają się bardzo rzadko – jedynie w 0,4% przypadków [2]. Częstość ta wzrasta do 2–8%, jeśli występują już inne zmiany przerzutowe [6]. W opisanym powyżej przypadku zmiany umiejscowione były w mózdzku, co ogólnie stanowi 10–15% lokalizacji przerzutów HNSCC do mózgu, z czego większość wykrywa się w półkulach mózgu (80%) [7].

Ocena komórek ogniska przerzutowego w mózgu opisanego chorego wykazała zmiany pewnych cech histopatologicznych w porównaniu z guzem pierwotnym w migdałku. Zarówno raka migdałka, jak i zmiany w mózdzku sklasyfikowano jako „słabo zróżnicowanego raka płaskonabłonkowego”. Większość komórek przerzutowych wykazywała produkcję śluzu, podczas gdy był on obecny jedynie w pojedynczych komórkach guza pierwotnego. Jednak ilość komórek zawierających śluz była już większa w porównaniu z ogniskiem pierwotnym w zmianach w węzłach chłonnych. Ponadto zmiany w mózdzku nie wykazywały cech rogowacenia. Stwierdzono je wyłącznie w zmianie pierwotnej. Może to oznaczać, że komórki zawierające śluz cechują się większą tendencją do tworzenia przerzutów do mózdzku lub że tracą one zdolność do produkcji keratyny.

Przerzuty HNSCC do mózgu mogą mieć postać bezpośredniej inwazji bądź też szerzyć się drogą rozsiewu okołonerwowego lub krwiopochodnego. Główną drogą szerzenia się nowotworu jest droga okołonerwowa, opisywana zarówno w przypadku HNSCC, jak i innych nowotworów, np. raka płuc, trzustki czy przełyku [8]. Najczęściej dochodzi do naciekania gałęzi nerwu trójdzielnego, a rzadziej do inwazji dochodzi wzdłuż innych nerwów czaszkowych w przestrzeniach pod pęczkami nerwów [9, 10]. Pandolfo i wsp. [11] opisali naciekanie nerwu kanału skrzydłowego otworu poszarpanego oraz dołu skrzydłowo-podniebiennego, a także szerzenie się wzdłuż ipsilateralnego nerwu szczękowego z powiększeniem i erozją otworu okrągłego, co uwidoczniło w badaniu tomograficznym. Rozsiew krwiopochodny obserwuje się znacznie rzadziej, szczególnie u chorych z kontrolą loco-regionalną choroby. Niemniej jednak często nie da się jednoznacznie potwierdzić drogi szerzenia się nowotworu, co podkreślają Djalilian i wsp. [12], którzy ocenili 5 przypadków HNSCC z przerzutami do obszaru mózgu.

Podobnie w opisanym powyżej przypadku trudno jest jednoznacznie określić, jaką drogą szerzył się nowotwór. W naszej opinii rozsiew krwiopochodny, choć występujący rzadko, szczególnie przy braku innych zmian przerzutowych, jest najbardziej prawdopodobny. Potwierdza to fakt, że zarówno w badaniu TK, jak i MR nie stwierdzono zmian inwazyjnych w rejonie otworów w podstawie czaszki i nerwów czaszkowych. Ponadto w leczeniu opisanego pacjenta wykorzystano radioterapię pooperacyjną, co zmniejsza możliwość rozwoju miejscowego choroby i jej szerzenia się wzdłuż nerwów [13]. Dodatkowo guz pierwotny obejmował gardło środkowe, a zmiana na migdałku nie naciekała przestrzeni okołogardłowej.

W opisanym przypadku nie stwierdzono objawów progresji choroby 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, zarówno w obszarze ogniska pierwotnego, jak i przerzutowego. Nie stwierdzono także obecności innych przerzutów odległych. Podobny przypadek raka migdałka dającego przerzuty do mózgu, gdzie zastosowano leczenie chirurgiczne ogniska przerzutowego w mózdzku oraz napromieniano obszar całego mózgu, opisali Dobelbower i wsp. [14]. Pacjent przeżył jedynie 10 miesięcy. Ponadto w niedawno przeprowadzonej metaanalizie opublikowanej w 2014 roku przez Soona i wsp. [15], obejmującej w sumie 663 chorych z obecnością 1 do 4 zmian przerzutowych w mózgu, potwierdzono niską jakość dowodów na skuteczność pooperacyjnej WBRT w obniżaniu ryzyka progresji wewnątrzczaszkowej po 1 roku obserwacji oraz na wydłużenie przeżycia całkowitego i wolnego od objawów choroby.

Tak długie przeżycie wolne od objawów choroby w przypadku naszego pacjenta, które uzyskano dzięki wdrożonemu leczeniu, uzasadnia zastosowanie pooperacyjnej WBRT u chorych z pierwotnym rakiem migdałka.

1. Fletcher OH. Textbook of radiotherapy. Philadelphia: Leaand Febiger; 1980.
2. Takes RP1, Rinaldo A, Silver CE, Haigentz M Jr, Woolgar JA, Triantafyllou A, Mondin V, Paccagnella D, de Bree R, Shaha AR, Hartl DM, Ferlito A. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects. *Oral Oncol* 2012;48(9):775-9.
3. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987;154:439-42.
4. Kuperman DI, Auethavekiat V, Adkins DR, et al. Squamous cell cancer of the head and neck with distant metastasis at presentation. *Head Neck* 2011;33:714-8.
5. León X1, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000; 22(7):680-6.

6. de Bree R, Mehta DM, Snow GB, Quak JJ. Intracranial metastases in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:217–21.
  7. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: eEpidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75:5–14.
  8. Del Regato JA, Spjut HJ. Ackerman and del Regato's *Cancer Diagnosis, Treatment, and Prognosis*, 5. Mosby, 1977:55.
  9. Dodd GD, Dolan PA, Ballantyne AJ, Ibanez ML, Chau P. The dissemination of tumors of the head and neck via the cranial nerves. *Radiol Clin North Am* 1970;8:445–61.
  10. Sunderland S. *Nerves and Nerve Injuries*. London: E & S Livingstone, Ltd, 1968:55.
  11. Pandolfo I, Gaeta M, Blandino A, Longo M, Faranda C. Perineural spread of nasopharyngeal carcinoma. Radiologic and CT demonstration. *Eur J Radiol* 1988; 8(4):231–5.
  12. Hamid R, Djalilian M, Muhammet Tekin Walter A, Hall G, George L, Adams L. Metastatic head and neck squamous cell carcinoma to the brain. *Auris Nasus Larynx* 29 (2002) 47–54.
  13. Ampil FL, Hardin JC, Peskind SP, Stucker FJ. Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53:34–8.
  14. Dobelbower MC, Nabell L, Markert J, Carroll W, Said-Al-Naief N, Meredith R. Cancer of the tonsil presenting as central nervous system metastasis: A case report. *Head Neck.* 2009 Jan;31(1):127–30. doi: 10.1002/hed.20834.
  15. Soon YY, Tham IW, Lim KH, Koh WY, Lu JJ. Surgery or radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus surgery or radiosurgery alone for brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 1;3:CD009454.
-