

Een zwelling van de mamma; niet altijd wat het lijkt

A breast tumor; not always what it appears to be

W. Ramphal, MSc¹, drs. L.E.M.P. Elsten², dr. P.D. Gobardhan³, dr. C.P.H. Vreuls⁴, dr. A.J. ten Tije⁵

SAMENVATTING

Een maligne afwijking van de mamma wordt, vaak terecht, bestempeld als een primair mammacarcinoom. Een metastase of lokalisatie van een andere primaire tumor hoort echter altijd in de differentiaaldiagnose te staan. Bij 0,43% van de maligne afwijkingen van de mamma gaat het om een metastase van een extra mammaire tumor. In autopsieonderzoeken is dit zelfs tussen 0,5% en 6,6%. De therapie van een metastase of lokalisatie van een andere primaire tumor verschilt met die van het mammacarcinoom. Vroegtijdige bevestiging van de etiologie van de tumor is van essentieel belang om de correcte behandeling te starten. Hoewel het lichamenlijk onderzoek en radiologische diagnostiek zeer relevant zijn in het opsporen van afwijkingen in de borst, blijft pathologisch onderzoek onontbeerlijk. Aan de hand van drie casus illustreren we dat de histologische en immunohistochemische diagnostiek cruciaal zijn voor het stellen van de diagnose waarbij mag worden gesteld: 'tissue is the issue'.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2019;16:104-8)

SUMMARY

A malignant lesion of the breast is often thought to be primary breast cancer. However, metastatic disease or localization of another primary tumor are other possible diagnosis. Only 0.43% of breast malignancies occur as a result of metastatic lesions from extramammary tumors. In autopsy studies, the incidence of extramammary malignancies metastasizing to the breast was predicted to be between 0.5% and 6.6%. The therapy of metastases or another primary tumor in the breast is usually completely different from primary malignant lesions. Early confirmation of secondary involvement is crucial to perform appropriate treatment. Although physical examination and radiologic examination are important in the detection of breast lesions, pathological examination remains indispensable. With three different case presentations we would like to illustrate that histological and immunohistochemical features are crucial for definite diagnosis, all in the context of: 'tissue is the issue'.

INLEIDING

Het mammacarcinoom is in Nederland de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen. De kans op het krijgen van een mammacarcinoom gedurende het leven van een vrouw is 12-

13%.^{1,2} Meestal betreft het een primair adenocarcinoom van de mamma. Toch behoort een metastase of lokalisatie van een andere primaire tumor altijd in de differentiaaldiagnose te staan. We illustreren dit aan de hand van drie casus.

¹arts-assistent chirurgie, afdeling Heelkunde, Amphia Ziekenhuis, ²arts-assistent interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde en Oncologie, Amphia Ziekenhuis, ³gastro-intestinaal en oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, Amphia Ziekenhuis, ⁴klinisch patholoog, afdeling Interne Geneeskunde en Oncologie, Amphia Ziekenhuis en afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁵internist-oncoloog, afdeling Interne Geneeskunde en Oncologie, Amphia Ziekenhuis.

Correspondentie graag richten aan dhr. W. Ramphal, arts-assistent chirurgie, afdeling Chirurgie, Amphia Ziekenhuis, Postbus 90157, 4818 CK Breda, tel.: 076 595 50 00, e-mailadres: w.ramphal@gmail.com

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: diagnostiek, mammacarcinoom, pathologie, pseudomyxoma peritonei, therapie

Keywords: breast cancer, diagnostics, pathology, pseudomyxoma peritonei, therapy

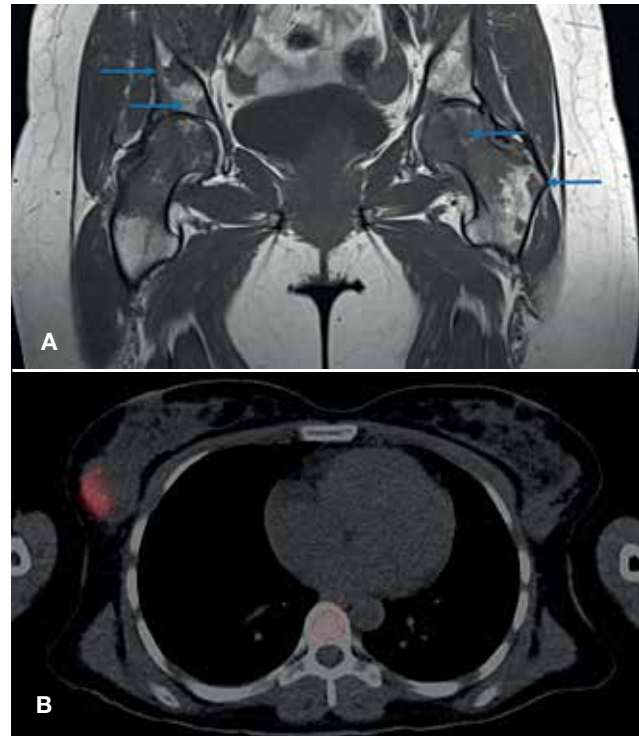
ONTVANGEN 20 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTEERD 10 DECEMBER 2018.

CASUS A

Patiënte A is een 27-jarige Syrische vluchteling met een blanco voorgeschiedenis. Zij werd geanalyseerd door de internist wegens botpijn en nachtzweeten, zonder koorts. Bij lichamelijk onderzoek werden geen bijzonderheden gevonden behoudens een hyperesthesie in dermatoom L1. In het laboratoriumonderzoek is sprake van een verhoogd CRP van 313 (ref. 0-8,2 mg/l) zonder andere afwijkingen. Patiënte werd opgenomen en aanvullende beeldvorming door middel van een MRI van het bekken liet multipiele botinfarcten en osteonecrosehaarden zien (zie *Figuur 1A*). De daaropvolgende skeletscintigrafie toonde verhoogde botactiviteit in de linkerheupkop en een grote laesie hoog pariëtaal rechts in de schedel, passend bij een doorgemaakt botinfarct. Een biopt van de afwijking in de schedel toonde geen aanwijzingen voor een maligniteit. Gedurende de opname werd voor het eerst het lichamelijk onderzoek van de mammae verricht en werd een vaste massa gepalpeerd in de rechtermamma. Een echografisch verkregen biopt toonde een beeld waarbij differentiaaldiagnostisch aan een lymforeticulaire maligniteit werd gedacht. Voor verder histologisch onderzoek werd een excisiebipt verricht, waarop de diagnose maligne B-cel-non-hodgkinlymfoom werd gesteld, volgens de WHO 2008 te classificeren als een B-lymfoblastair lyfoom (B-ALL). Een PET/CT-scan toonde lokalisaties in het schedeldak, in de heupen, de nieren en de rechtermamma (zie *Figuur 1B*). In het beenmerg en in de liquor werden morfologisch geen lokalisaties gevonden. Patiënte werd verwezen naar een gespecialiseerd hematologisch centrum voor behandeling volgens het HOVON 100-protocol, bestaande uit prednisolon, chemotherapie (clofarabine) en intrathecaal methotrexaat. Na het afronden van de behandeling werd een complete remissie bereikt.

CASUS B

Patiënte B is een 44-jarige vrouw die in aansluiting op haar zwangerschap op 27-jarige leeftijd een choroïdeamelanoom ontwikkelde van het rechteroog. Zij werd hiervoor behandeld met bestralingstherapie (ruthenium) en transpapillaire therapie. Zes jaar later werd een enucleatie van het rechteroog uitgevoerd vanwege glasvochtbloedingen en secundair glaucoom. Op 44-jarige leeftijd werd patiënte doorverwezen naar de chirurg vanwege een pijnlijke zwelling van ongeveer twee centimeter in de linkermamma. Axillair werden geen vergrote lymfeklieren gepalpeerd. Door middel van een echogeleid bipt werd histologie verkregen uit de laesie in de linkermamma (zie *Figuur 2A*). Histologisch onderzoek toonde een lokalisatie of metastase van een melanoom. Deze bevinding werd vergeleken met het eerdere choroïdeamelanoom waarbij morfologisch een vergelijkbaar



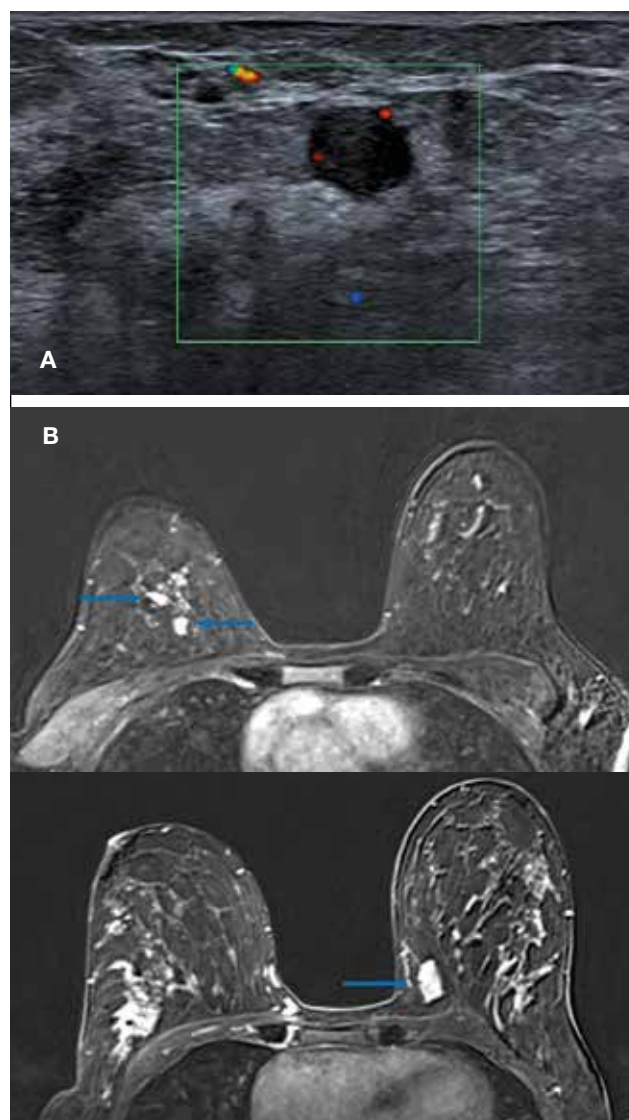
FIGUUR 1. Op de MRI-scan van het bekken (**A**) worden multipiele ossale osteonecrosehaarden gezien in de linkerfemurkop, de trochanter major, alsmede in het rechteracetabulumdak. Op de PET/CT-scan (**B**) wordt lateraal in de rechtermamma een weefselmassa met matig verhoogde FDG-stapeling gezien.

beeld werd gezien. De immunohistochemische kleuringen (S-100, HMB45, MiTF en Melan-A) bevestigden een melanocytaire laesie. Een PET-scan toonde geen aanwijzingen voor lokalisaties elders in het lichaam. Zowel de dermatoloog als de oogarts vonden geen aanwijzingen voor een nieuw primair melanoom cutaan of oculair. Aangezien een primair melanoom in de differentiaaldiagnose stond, werd een lumpectomie met schildwachtprocedure verricht. Histologisch onderzoek toonde een metastase van het bekende choroïdeamelanoom van 1,1 centimeter, waarbij de snijvlakken vrij zijn. Er werden geen mutaties in *BRAF*, *NRAS* en *KIT* gevonden, maar wel in het *GNA11*-gen, passend bij het choroïdeamelanoom. Zeven maanden na de lumpectomie werd door de oncoloog een zwelling gepalpeerd in de (contralaterale) rechtermamma. Gezien de voorgeschiedenis werd een cytologische punctie verricht, die wederom een metastase van het gekende melanoom toonde. Een PET/CT-scan en een MRI-scan van de mammae (zie *Figuur 2B*) toonden metastasen in beide mammae zonder aanwijzingen voor metastasen elders. In het multidisciplinair overleg, en na ruggespraak met een tweede melanoomcentrum, werd besloten tot een mamma-ablatie beiderzijds. Het pathologisch on-

derzoek toonde rechts een radicaal verwijderde metastase van 0,8 cm en links een krap radicaal geëxideerde intramammair gelegen lymfekliermetastase van 1,1 cm. Twee jaar na excisie is patiënte nog steeds ziektevrij.

CASUS C

Patiënte C, een 64-jarige vrouw met hypercholesterolemie in de voorgeschiedenis, werd verwezen naar de gynaecoloog wegens vaginale prolapsklachten en een opgezette buik. Een transvaginale echo toonde vrij vocht in de onderbuik. Aanvullend werd een CT-scan van het abdomen verricht, die een cysteus proces liet zien, mogelijk uitgaand van het rechterovarium of de appendix (zie *Figuur 3A*, pagina 107). De tumormarker Ca125 was normaal (Ca125 22,2; ref. <35 kIU/l) en het CEA was zeer gering verhoogd (CEA 11,1; ref. <5 µg/l). Zowel een ascitespunctie als een omentumbiopsie waren negatief voor een maligniteit. Het klinisch beeld was echter zeer suspect voor pseudomyxoma peritonei (PMP), omdat in het ascitesvocht slijmachtig materiaal met gedegeneerde cellen werd gevonden. In multidisciplinair overleg werd geadviseerd om patiënte te verwijzen naar een centrum voor hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC). Patiënte zag echter af van behandeling. Twee jaar later was sprake van ziekteprogressie. Bij lichamelijk onderzoek werd een cachectische patiënte gezien met een bolle buik en perifeer oedeem. De tumormarker CEA is gestegen naar 33 µg/l. Op de CT-scan werd, in vergelijking met voorgaand onderzoek, toename van het ascites gezien. Patiënte onderging alsnog cytoreductieve chirurgie in combinatie met een HIPEC-procedure in een tertiair centrum. Bij deze operatie werd een hemicolectomie rechts en een partiële resectie van het peritoneum verricht. Het pathologisch onderzoek van het peritoneum toonde uitgebreide mucineuze en myxoïde gebieden met diffuus verspreid meerdere calcificaties. Deze werden ook gevonden in het mesenterium van het mesocolon. In de appendix werden geen afwijkingen gezien. Histologisch onderzoek toonde tumorcellen die positief zijn in de aanvullende immunohistochemische cytokeratine (CK) 7 en CK 20, waarbij voorkeur is voor een primaire origine in het ovarium. Een jaar na behandeling bleek sprake van een recidief PMP. Biochemisch was sprake van een sterk oplopend CEA (370 µg/l). Besloten werd tot een afwachtend beleid vanwege het ontbreken van symptomen. Bijna vier jaar na de operatie meldde patiënte zich op de SEH in verband met lage rugpijn. De neuroloog vond bij het lichamelijk onderzoek behoudens een palpabele afwijking in de rechtermamma en een mogelijke massa in het abdomen, geen andere afwijkingen. Op een MRI van de lumbale wervelkolom werd een laesie in het corpus van L4 gezien. De orthopeed verrichtte een transpediculair botbiopsie op hoogte L4 die een metastase



FIGUUR 2. Op de echo (**A**) een echo-arme scherp afgrensbare laesie op 3 uur met een maximale diameter van 1,0 cm met enige vascularisatie aan de rand. Op de MRI (**B**) meerdere kleine nodulaire afwijkingen in het mediale bovenkwadrant van de rechtermamma. Op de MRI een aankleurende laesie mediaal en prepectoraal in de linkermamma.

toonde van een adenocarcinoom passend bij de bij patiënte bekende PMP. Bij verder aanvullend onderzoek werd op een mammografie een afwijking in zowel de linker- als de rechtermamma gezien (zie *Figuur 3B*, pagina 107). Histologisch onderzoek van de laesies in de mammae toonden grote slijmmeren met hertussen epitheliale cellen die in glandulaire structuren gerangschikt zijn. Aanvullend werden wederom enkele immunohistochemische kleuringen verricht, waarbij de cellen positief waren in de CK 7-, CK 20- en CDX 2-kleuringen. De oestrogeen- en progesteronkleuringen waren negatief. Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een metastase van het gekende PMP of een primair mamma-

carcinoom. Bij vergelijking van deze bipten met het materiaal van de eerdere tumor werd een vergelijkbaar histomorfologisch beeld en immunohistochemisch profiel van het eerdere gediagnosticeerde PMP gezien. Tevens bleek sprake van tumorlokalisatie in de rechteraxilla en in het corpus van L4. Vanwege de geleidelijke progressie van het PMP werd voorgesteld te starten met palliatieve chemotherapie in de vorm van capecitabine en oxaliplatine. De patiënte weigerde dit, waarna zij enkele maanden later in het hospice overleed wegens ziekteprogressie.

BESCHOUWING INCIDENTIE

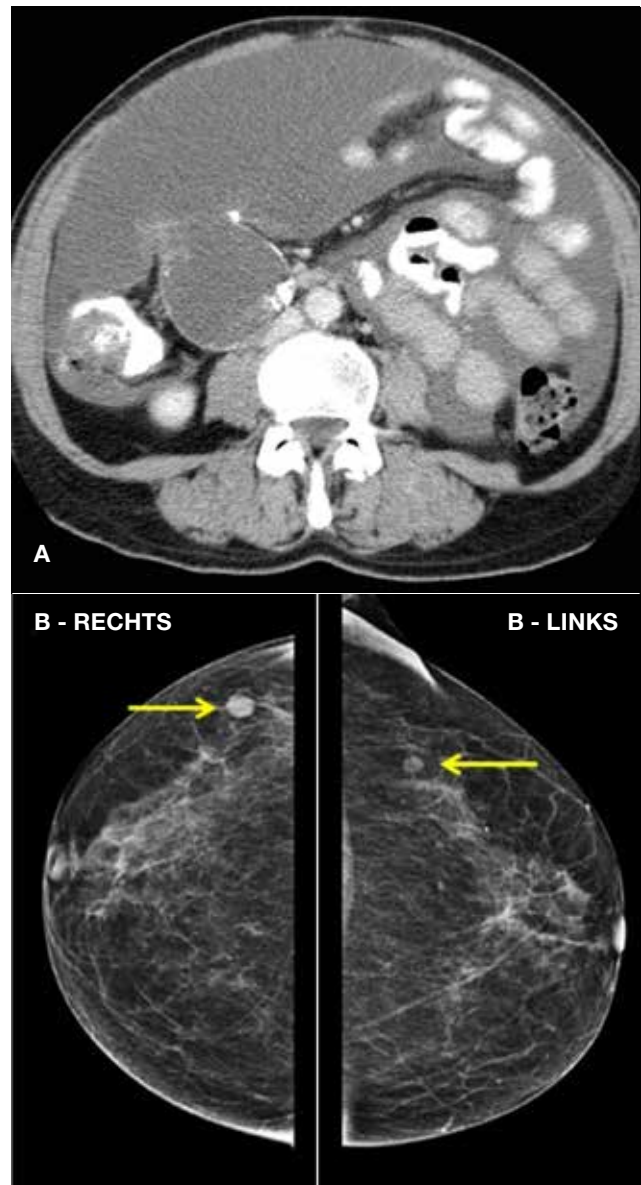
De mamma is een zeldzame locatie voor een metastase of lokalisatie van een andere primaire tumor. Wereldwijd is een aantal casus beschreven van extramammaire tumoren die naar de mamma metastaseren. In 1903 werd voor het eerst een dergelijke casus beschreven van een reticuluncelsarcoommetastase in de mamma.³ Uit autopsieonderzoeken blijkt dat de incidentie van metastasen in de mamma ongeveer 0,5%-6,6% is.^{4,5} De meest voorkomende tumoren die metastaseren naar de mamma zijn tumoren van de contralaterale mamma, melanomen, hematologische maligniteiten en maligniteiten van de long, maag, prostaat en ovarium.⁴⁻⁸ Waarschijnlijk is sprake van zowel lymfogene als hematogene metastasering.

DIAGNOSTIEK

Het differentiëren tussen een primaire tumor van de mamma of een metastase van elders is op klinische gronden lastig. De arts moet echter alert zijn op eventuele metastasevorming wanneer de patiënt belast is met een oncologische voorgeschiedenis. Een metastase in de mamma wordt meestal beschreven als een oppervlakkige bolronde laesie en is meestal gelokaliseerd in het bovenste laterale kwadrant, wat ook het geval was in casus C.⁹ Bij het primaire mammacarcinoom worden op een mammogram vaak microcalcificaties gezien, die meestal (maar niet altijd) ontbreken bij een metastase.¹⁰ Hoewel mammografie, echografie, CT-scans en MRI-scans niet volledig kunnen bijdragen aan het onderscheiden van een primair mammacarcinoom of een metastase, is histologisch en immunohistochemisch onderzoek essentieel om de definitieve diagnose te stellen.¹¹⁻¹³ Verdere beeldvorming is uiteraard van essentieel belang in het kader van disseminatieonderzoek.

PSEUDOMYXOMA PERITONEI IN DE MAMMA

PMP is een zeldzame mucineuze tumor die meestal uitgaat van de appendix of in sommige gevallen het ovarium. In geval van perforatie verspreidt de mucineuze substantie in de



FIGUUR 3. Op de CT-scan een cysteuze structuur met wandverkalking rechts paramediaan dat contact maakt met het ascites (A). Op de mammografie wordt zowel rechts als links een gladbegrensde verdichting gezien in het laterale bovenkwadrant (B).

buikholte, wat een mechanische obstructie kan veroorzaken door verdrukking van andere organen. Het PMP blijft meestal intra-abdominaal, waarbij metastasering zich zelden voordoet. Dit is de eerste casus in de literatuur beschreven, waarbij een PMP metastaseert naar de mamma.

THERAPIE

Bij metastasering naar de mamma is sprake van gemetastaseerde ziekte. Daarom zal eerder worden gekozen voor systemische behandeling en is de rol van chirurgie beperkt. Alleen wanneer sprake is van lokale ziekte met veel morbiditeit

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij een tumor in de mamma moet differentiaaldiagnostisch altijd een metastase worden overwogen, vooral bij patiënten met een oncologische voorgeschiedenis.
- 2** Histologisch en immunohistochemisch onderzoek zijn essentieel voor het stellen van de diagnose primaire tumor of metastase.
- 3** Bij het primair mammacarcinoom worden op een mammogram vaak microcalcificaties gezien, deze ontbreken meestal bij een metastase.
- 4** Op basis van lichamelijk onderzoek is het niet goed mogelijk om te differentiëren tussen een primair mammacarcinoom en een metastase van een andere primaire tumor.
- 5** PMP is een zeldzame maligniteit, waarbij een metastase naar de mamma in de literatuur nog niet eerder is beschreven.

(bijvoorbeeld pijn), zoals bij betrokkenheid van de huid, tepelhof of tepel, kan chirurgie geïndiceerd zijn voor lokale controle.⁹ In casus B is wel gekozen voor lokale behandeling van de metastasen vanwege het lange interval tussen behandeling van het primaire choroïdeameloïd en het optreden van metastasen. In de overige gevallen zal systemische therapie vereist zijn.^{6,14}

CONCLUSIE

Bij een nieuwe maligne zwelling in de mamma is niet altijd sprake van een primair mammacarcinoom. Differentiaaldiagnostisch moet worden gedacht aan een andere primaire maligniteit of een metastase van een andere maligniteit. Differentiatie tussen een primair mammacarcinoom en een metastase van een andere primaire tumor is niet mogelijk op basis van lichamelijk onderzoek alleen. Ook beeldvormend onderzoek levert slechts een kleine bijdrage voor de differentiatie tussen een primaire tumor of metastase, echter speelt beeldvorming nog steeds een grote rol in het disseminatieonderzoek en bij het toepassen van de juiste therapie, chirurgisch dan wel systemisch. Pathologisch onderzoek blijft de gouden standaard voor het stellen van de definitieve diagnose.

REFERENTIES

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Te raadplegen via www.cijfersoverkanker.nl, bekeken op 8 mei 2018.
2. Richtlijnen oncologische zorg. Te raadplegen via <http://oncoline.nl/mammacarcinoom>, bekeken op 8 mei 2018.
3. Ahmad A, et al. Primary sigmoid adenocarcinoma metastasis to the breast in a 28-year-old female: a case study and a review of literature. *Kor J Pathol* 2014;48:58-61.
4. Oksüzoglu B, et al. Metastasis to the breast from nonmammary solid neoplasms: a report of five cases. *Med Oncol* 2003;20:295-300.
5. Luedders DW, et al. Current diagnostic modalities and clinical pitfalls in malignant secondary breast tumours. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:687-94.
6. Selcukbiricik F, et al. A malignant mass in the breast is not always breast cancer. *Case Reports Oncol* 2011;4:521-5.
7. Kothadia JP, et al. Metastatic colonic adenocarcinoma in breast: report of two cases and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:458423.
8. Luo XY, et al. Metastases of transverse colon cancer to bilateral ovaries (Krukenberg tumor) and the left breast: a case report. *Oncol Letters* 2017;14:31-4.
9. Qureshi SS, et al. Breast metastases of gastric signet ring cell carcinoma: a differential diagnosis with primary breast signet ring cell carcinoma. *J Postgrad Med* 2005;51:125-7.
10. Bohman LG, et al. Breast metastases from extramammary malignancies. *Radiology* 1982;144:309-12.
11. Sneige N, et al. Fine-needle aspiration cytology of metastatic neoplasms in the breast. *Am J Clin Pathol* 1989;92:27-35.
12. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol* 2007;60:1333-41.
13. Vizcaino I, et al. Metastasis to the breast from extramammary malignancies: a report of four cases and a review of literature. *Eur Radiol* 2001;11:1659-65.
14. Ho YY, et al. Metastasis to the breast from an adenocarcinoma of the colon. *J Clin Ultrasound* 2009;37:239-41.