

Nádorová duplicita v intramamární uzlině

Jana Mergancová^{1,8}, Jindřiška Mergancová¹, Ivana Hrnčířová Zimová², Mária Hácová^{3,6},
Iveta Kolářová^{4,5,6}, Irena Vyhnánková⁷

¹Chirurgická klinika, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

²EUC klinika, a. s., Pardubice

³Oddělení patologie, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

⁴Komplexní onkologické centrum Pardubického kraje, Multiscan, s. r. o., Pardubice

⁵Oddělení klinické a radiační onkologie, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

⁶Fakulta zdravotnických studií Pardubice, Univerzita Pardubice

⁷Oddělení nukleární medicíny, Chrudimská nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a. s.

⁸Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Nález pozitivní intramamární uzliny při karcinomu prsu není až tak výjimečný. Podněcuje diskuzi, zda je při negativní axilární sentinelové uzlině nutná exenterace axily či nikoli. U maligního melanomu je pozitivní intramamární uzlina vzácnější, zvláště není-li při předoperační lymfoscintigrafii označena jako sentinelová. Uvádíme kazuistiku ženy s duplicitou maligního melanomu v pravém podžebří a karcinomem v pravém prsu, která měla v intramamární uzlině současně metastázu obojího.

Klíčová slova: sentinelová uzlina, intramamární sentinelová uzlina, maligní melanom, karcinom prsu.

Tumor duplicity in an intramammary lymph node

A positive intramammary lymph node in a patient with breast cancer is not such an exceptional finding, but it does provoke discussion whether there is the real necessity of axilla exenteration in a negative axillary sentinel node. A positive intramammary node is rare in malignant melanoma, particularly if the node is not marked as a sentinel node in the preoperative lymphoscintigraphy. Here we present a case history of a woman with a synchronous carcinoma – malignant melanoma under her right ribs and also with carcinoma in her right breast. Simultaneously, metastases from both the melanoma and the carcinoma occur in her intramammary node.

Key words: sentinel lymph node, intramammary sentinel lymph node, malignant melanoma, breast cancer.

Úvod

Každým rokem se v České republice počet nově diagnostikovaných případů karcinomu prsu blíží k 8 tisícům. Za stejnou dobu zde v důsledku stejné diagnózy zemře přibližně 2 tisíce žen (1). Karcinom prsu zaujímá v ČR v žebříčku nejčastějších úmrtí první místo mezi ženami ve věku 20–54 let, což je v této věkové kategorii dvojnásobně více než úmrtí na další jednotlivé diagnózy (2). Maligní melanom (MM) diagnostikujeme méně často, ročně přibývá

necelých 3,5 tisíce nových případů a zemře na něj téměř 500 pacientů (1). Vyšetření sentinelové uzliny (SU) patří již řadu let ke standardům léčby u obou diagnóz.

Již na počátku 80. let Fisher ve své publikaci upozorňoval, že klinické vyšetření spádových uzlin není dostačující a nemůže přesně určit jejich metastatické postižení (3). Ani lymfangiografii nebo PET s intravenózně aplikovanou 18-fluoro-2-deoxyglukozou není možné použít jako spolehlivého ukazatele regionálních metastáz

(4). Kožní lymfoscintigrafii jako důležitý krok k přesnému určení lokality spádových lymfatických uzlin u MM popsali již v roce 1977 Robinson a Holmes (5, 6). Nejprve bylo toto vyšetření indikováno hlavně u MM trupu, kde je možnost lymfogenického šíření metastáz do více spádových oblastí. Jen při znalosti predilekčního místa metastáz lze indikovat provedení exenterace adekvátní lokality. Ve snaze snížit počet pooperačních komplikací po exenteracích, které se leckdy ukázaly jako zbytečné při nálezů negativních



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jana Mergancová, jana.mergancova@centrum.cz

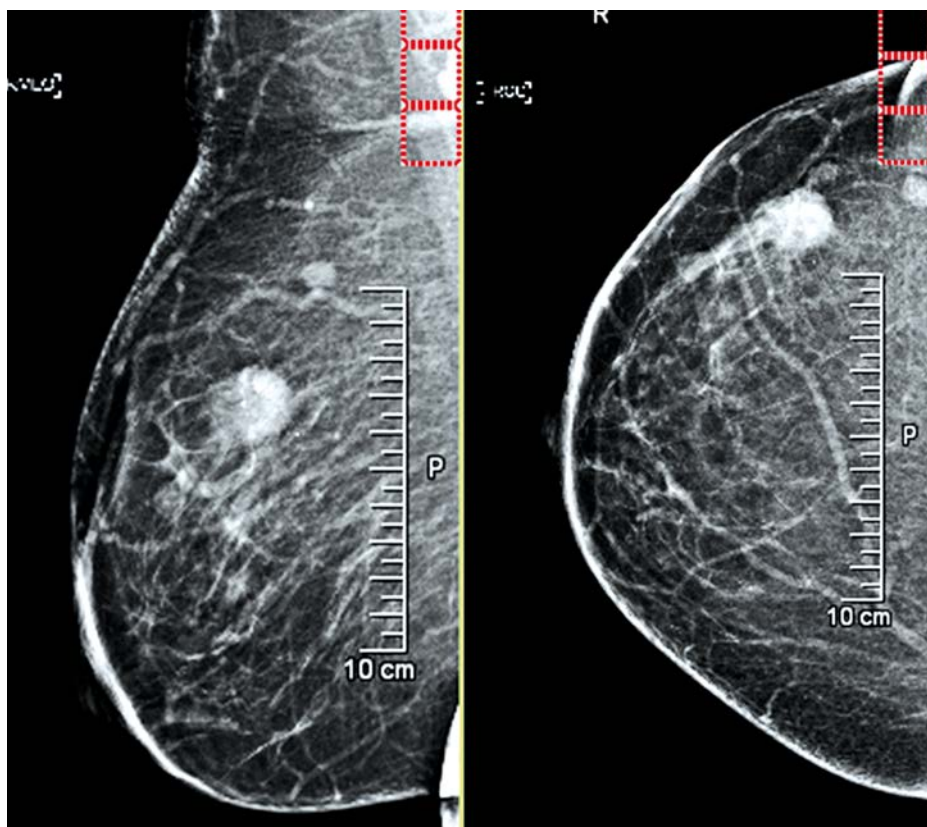
Chirurgická klinika, Nemocnice Pardubice, a. s., Kyjevská 44, 531 03 Pardubice

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(6): 293–296

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2019

Článek přijat k publikaci: 28. 10. 2019

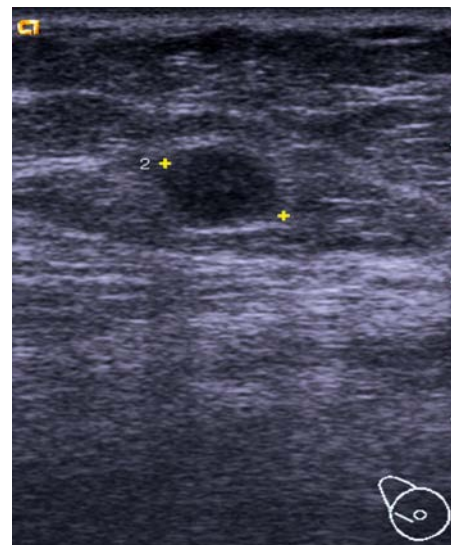
Obr. 1 a 2. Mamografické vyšetření prsu – maligní ložisko velikosti 23 mm v HZQ vpravo, v jeho blízkosti nápadná vs lymfatická uzlina velikosti 8 mm; obrázek 1 bočná projekce (vlevo); obrázek 2 kraniokaudální projekce (vpravo)



uzlin hlavně u časných stádiích onemocnění, bylo zvažováno, u kterých pacientů by mohla být exenterace vynechána. Sampling spádových uzlin může podle jednotlivých autorů minout metastázu v 15–42 % případů (7). Proto se začala hledat metoda k nalezení nejbližší uzliny k MM. Prvotní snahy byly zaznamenány Mortonem (8), a to za použití barviva k peroperační vizualizaci regionálních lymfatických uzlin. Barvivo se aplikovalo intradermálně k ložisku a podkožně se stopoval celý průběh zbarvené lymfatické cesty až do spádové oblasti. Jednalo se o techniku i časově velmi náročný postup. Na počátku bylo nejdůležitější vytipovat nejen správné barvivo, ale i jeho použité množství a způsob aplikace. Nalezení nejvhodnější techniky bylo před uvedením do praxe nejprve pilováno na zvířecích modelech, konkrétně na kočkách. Většina neprimárních laboratorních savců má lymfatickou drenáž zadních končetin vedenou do jedné velké tříselné uzliny, avšak kočky mají tříselné uzliny tři a každá má svojí odlišnou lymfatickou drenáž. Proto byly právě kočky vybrány jako vhodný laboratorní model k peroperační identifikaci lymfatických cest. První výsledky publikoval v roce 1992 Morton et al (8), který popsal na

237 případech u 223 pacientů (někteří měli více spádových lokalit) peroperační mapování lymfatických uzlin a selektivní lymfadenektomii u MM. Začal používat termín sentinelová uzlina, kterou definoval jako nejbližší uzlinu místu kožního MM. Uzlinu patolog následně vyšetřil v hematoxylin-eozinu (HE) i imunohistochemicky. Udávaná falešná negativita metody byla nižší než 1 %. Postup následoval Giuliano, který v roce 1994 publikoval 174 výkonů, kdy pomocí modrého barviva identifikoval a selektivně extirpoval první („sentinelovou“) uzlinu následovanou axilární exenterací u karcinomu prsu (7). V tomtéž roce zveřejnil Van der Veen et al publikaci s detekcí SU značeným albuminem Tc99m s použitím gamasondy během operačního výkonu u MM (9). Všechny tyto studie ukázaly, že časné metastázy MM se vždy nejdříve objeví v SU. Pokud je SU pečlivě a přesně vyšetřena a je negativní, ostatní, následné uzliny jsou také negativní. Skip metastázy byly popsány velmi raritně, u méně než 2 % případů (10). Stejný postup začal být brzy používán i pro karcinom prsu, kde je za průkopníka s největšími počty publikovaných souborů považovaný prof. Umberto Veronesi z milánského pracoviště.

Obr. 3. UZ pravého prsu – nález susp. intramamární uzliny velikosti 8 × 7 mm

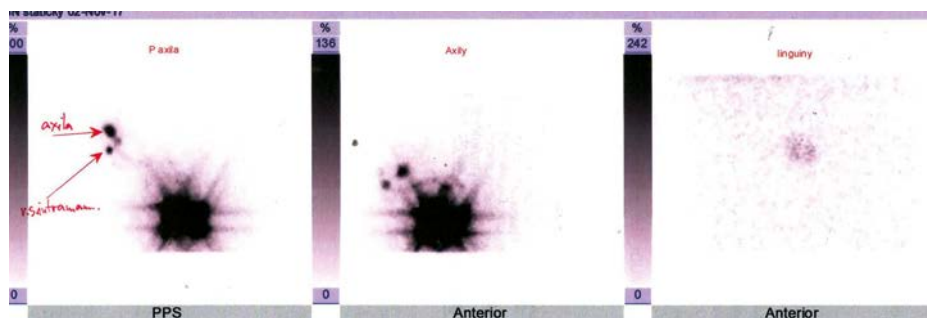


SU uložená mimo základní spádovou lymfatickou oblast je nazývána „průběžnou SU“ (in-transit sentinel node), a pokud je předoperačně zobrazena na nukleární medicíně, měla by být operatorem vyhledána, extirpována a patologem vyšetřena. Podle NCCN je u 5–40 % pacientů, kteří podstoupí vyšetření SU u MM, nutné přehodnotit staging klinického stadia I-II do patologického stadia III kvůli nálezům mikrometastáz v SU (11).

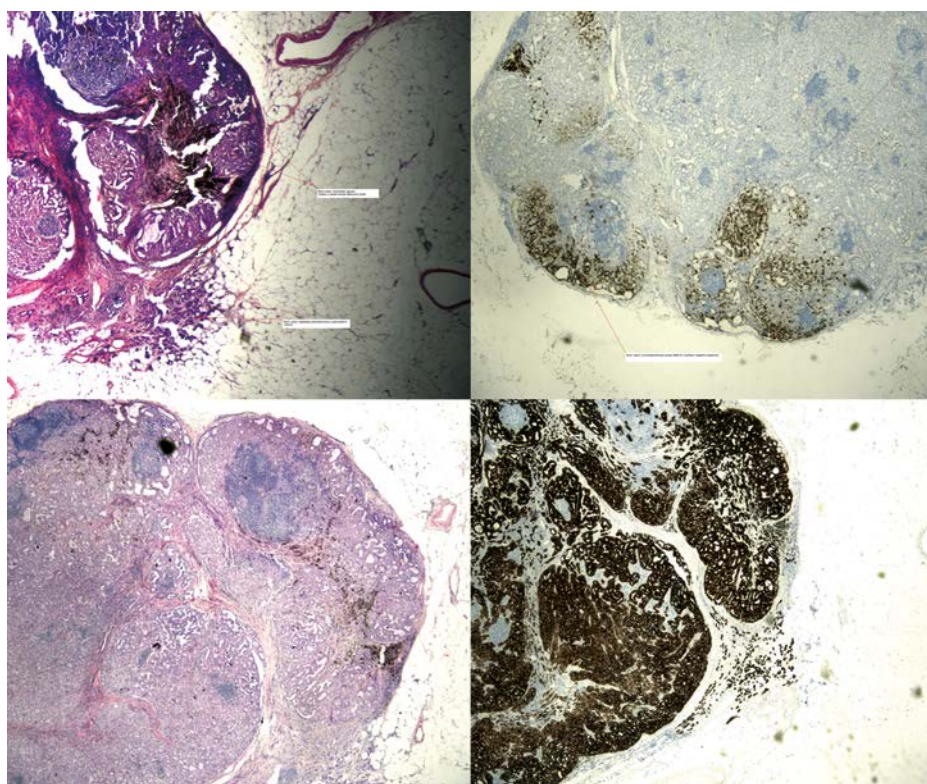
Popis případu

V říjnu 2017 byla kožním lékařem na chirurgickou ambulanci odeslána obézní (BMI 39) 69letá žena k provedení radikální excize MM velikosti 50 × 70 mm v pravém podžebří s vyšetřením SU. Při klinickém vyšetření pacientky byly nalezeny zvětšené suspektní axilární uzliny oboustranně, výraznější vlevo, proto bylo ještě před operací MM provedeno mamografické (obrázky 1 a 2) a ultrazvukové (UZ) vyšetření prsů a axily (obrázek 3). V HZQ pravého prsu byl popsán tumor velikosti 23 mm. Nápadné ložisko v jeho blízkosti o rozměrech 8 × 7 mm bylo označeno jako suspektní intramamární uzlina. Při UZ hodnocení axilárních uzlin byla nalezena pozitivní uzlina velikosti 16 mm v pravé axile a nesuspektní zvětšená uzlina v levé axile velikosti okolo 30 mm. Provedená core cut biopsie většího ložiska v pravém prsu potvrdila středně diferencovaný invazivní smíšený tubulární a duktální karcinom. Na komisi pro kožní nádory bylo společně s mamární komisí doporučeno operační řešení karcinomu prsu současně s radikální excizí MM v jedné době. Pro klinický i UZ nález

Obr. 4. Označení SU k MM na nukleární medicíně – ke kožnímu ložisku v pravém podžebří aplikováno radiofarmakum s Tc99m ze čtyř vpichů, označena SU nákresem na kůži pacientky v pravé axile, intramamární SU na kůži nezakreslena, pouze popsána v obrázku; vlevo záchyt radiofarmaka v pravé axile, uprostřed pohled na obě axily, vpravo na obě třísla



Obr. 5. Mikroskopický pohled na intramamární uzlinu s metastázou maligního melanomu i karcinomu prsu; obrázky vlevo barvené HE, vpravo imunohistochemicky



pozitivních uzlin v pravé axile byla indikována biopsie SU pro MM, která se podle předoperační lymfoscintigrafie zobrazila pouze v pravé axile, v levé axile ani v třísech SU zobrazena nebyla (obrázek 4). V listopadu 2017 byla provedena radikální excize MM s lemem 20 mm s exstirpací SU v pravé axile, parciální mastektomie vpravo včetně odstranění nápadnější intramamární uzliny a následně byla dokončena exenterace axily vpravo. Zároveň byla exstirpována i zvětšená nesuspektní uzlina z levé axily. Patolog nález v podžebří uzavřel jako nodulární MM, Clark III–IV, Breslow 3,5 mm, v HZQ pravého prsu jako ložisko 21 × 22 mm tvořené středně diferencovaným smíšeným tubulo-duktálním karcinomem

s přítomnou lymfangoinvazí a perineurálním šířením, ER i PR shodně pozitivní v 90 %, Ki67 12 %, p53 negativní. Druhé 6 mm ložisko nalezené v prsu odpovídalo intramamární mizní uzlině infiltrované metastázou karcinomu prsu i MM s perilymfatickým šířením (obrázek 5). SU k MM v pravé axile byla vyplněna metastázou karcinomu prsu, ne maligního melanomu, toto bylo následně ověřeno i imunohistochemicky. Ve zbylém axilárním tuku vpravo bylo nalezeno a vyšetřeno celkem 18 mizních uzlin, ve dvou zachycena metastáza karcinomu prsní žlázy bez perilymfatického šíření. Zvětšená uzlina z levé axily o velikosti 30 mm byla exstirpovaná diagnosticky, histologicky bez nádorové metastázy

s výraznou tukovou atrofií. Následovala onkologická léčba.

Po dvou letech od chirurgické léčby je pacientka bez známek lokální recidivy či generalizace onemocnění.

Diskuze

Na tomto místě bychom chtěli opět upozornit na nutnost komplexního vyšetření celého pacienta a onkologickou ostrážitost každého lékaře. Pacientka byla odeslána na chirurgickou ambulanci s doporučením k řešení MM v pravém podžebří. Až při klinickém zhodnocení spádových lymfatických uzlin byly nalezeny hmatné uzliny v axile oboustranně. Na základě tohoto nálezu byla ještě před chirurgickým zákrokem odeslána na mammografii a UZ prsů a axil, kde byl nalezen a popsán tumor pravého prsu, nápadná intramamární uzlina v pravém prsu a lymfadenopatie v pravé axile. Pokud bychom se zaměřili jen na léčbu MM, ke které byla pacientka původně odeslána, pak by byla popsána metastáza karcinomu prsu v SU v axile nemilým překvapením, které by následovalo další došetření a následná další operace prsu. Intramamární uzlina by při operaci samotného MM vzata nebyla, na předoperační lymfoscintigrafii jako SU popsána nebyla. Klinické vyšetření pacienta se zhodnocením primárního nádoru a spádových uzlin není vázáno na onkologickou odbornost, měl by ji provádět a adekvátně zhodnotit každý lékař.

Podle doporučení NCCN není nutné duální značení SU. Pokud je modrá barva použita (nejčastěji isosulfanová nebo metylénová modř) je aplikována intradermálně k místu primární léze či jizvě po předchozím diagnostickém odstranění MM s minimálním okrajem zdravé tkáně. U každé vyjmuté SU ex vivo měříme okamžitou hodnotu gama aktivity. Odstraněny by měly být všechny uzliny s aktivitou vyšší než 10 % maximální naměřené hodnoty stejně jako všechny modře zbarvené uzliny, pokud bylo barvivo použito (12).

Rozhodnutí o použití modrého barvení je na operujícím chirurgovi a jeho zkušenostech. Nespornou výhodou aplikace modří vidíme v případě, kdy je SU umístěna blízko primárního tumoru a dostane se do stínu místa aplikace Tc. Scintigrafie je v tomto případě velmi hrubá a nepřesná, ale modrá barva uzliny při šetrné aplikaci barviva vizualizuje. Užití modří je bezesporu důležité i v případě, kdy se SU použitím radiofarmaka

s Tc na nukleární medicíně nezobrazí. V takové situaci však musí být primární tumor umístěn v lokalitě s jednoznačnou spádovou lymfatickou drenáží. Pokud je MM umístěn např. na trupu, kde je možná lymfatická drenáž čtyřmi směry, do obou axil i obou třísel, samostatné užití modří zde ztrácí význam, protože nemůžeme naslepo operačně revidovat všechny čtyři oblasti.

Společně s druhostranným karcinomem prsu a lymfomem je MM nejčastějším solidním tumorem, který metastazuje do prsu. Metastáza MM v prsu mimo lymfatickou uzlinu svědčí pro hematogenní rozsev a je spojována se špatnou prognózou s mediánem přežití 10 měsíců (13).

Vášnivě debaty vzbuzuje i otázka dalšího postupu při pozitivním nálezu v intramamární SU, obzvláště pokud je axilární SU negativní. Někteří autoři (14, 15) považují za nadbytečné doplnění exenterace axily při negativním nálezu v axilární SU i při pozitivní průběžné SU. Axilární SU je podle nich brána jako strážce axily a její negativita znamená v naprosté většině případů

negativitu ostatních nesentinelových axilárních uzlin. Naproti tomu je diskutován názor opačný, opřený o anatomické uspořádání zapojených lymfatických uzlin. Uzlina průběžná (v tomto případě intramamární) může být v sériovém i paralelním vztahu k SU v základní lokalitě (zde v axilární oblasti). V sériovém zapojení je průběžná intramamární SU drénována do axilární SU. Pokud je v takovém případě axilární SU negativní, ostatní nesentinelové axilární uzliny jsou také negativní. Avšak při paralelním vztahu obou SU je intramamární SU drénována paralelní lymfatickou mimo axilární SU. V tomto případě může být pozitivní intramamární SU zdrojem metastázy v axilární uzlině i v případě, že je axilární SU negativní (16).

Průběžná (in-tranzitní) SU může být umístěna v kterékoli lokalitě, nejčastěji v prsu, kubitě či popliteální oblasti. Vzhledem k nevelkému počtu popsanych případů s pozitivní průběžnou SU a negativní SU v základní oblasti nejsou jednoznačná závazná doporučení, jak v daném případě postupovat. Vždy se rozhodujeme

přísně individuálně se znalostí výsledků všech klinických i zobrazovacích vyšetření v rámci multidisciplinární komise.

Závěr

Na naší kazuistice chceme poukázat na důležitost komplexního vyšetření pacienta a dobrou spolupráci komise pro kožní nádory a komise pro karcinom prsu k určení vhodné taktiky a strategie léčby. Pokud bychom pacientku operovali jen pro maligní melanom, zůstala by nám zřejmě intramamární uzlina s metastázou skryta a v sentinelové uzlině v axile bychom našli metastázu karcinomu prsu. Palpačně zvětšené axilární uzliny, a to více druhostranné, nás přiměly k provedení mammografického a UZ vyšetření prsů ještě před léčbou pro melanom.

Vše je, jak má být. Operační výkon obou nádorových onemocnění se skloubil i v duplicitně postižené intramamární uzlině.

Supported by student grant projekt IGA_2019_006 from Palacky University.

LITERATURA

1. SVOD Report. Diagnóza: C50, D05 – nádory prsu + Diagnóza: C43 – zhoubný melanom kůže. (cit. 29–8-2019). Dostupné z: <http://www.svod.cz/report>.
2. Rakovina prsu: Úvod (online). Mamo.cz/mamografický screening, 2018. (cit. 9–9-2019). Dostupné z: <http://www.mamo.cz>.
3. Fisher B, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet, 1981; 152: 765–772.
4. Nieweg O, et al. Positron emission with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. Cancer, 1993; 71: 3920–3925.
5. Robinson DS, et al. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal

- gold scanning. Surg Forum, 1977; 28: 147–148.
6. Holmes EC, et al. A rational approach to the surgical management of melanoma. Ann Surg, 1977; 186: 481–490.
7. Giuliano AE et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg, 1994; 220 (3): 391–401.
8. Morton DL, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg, 1992; 127: 392–399.
9. Van der Veen H, et al. Gamma-probe-guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. Br J Surg, 1994; 81(12): 1769–1770.
10. Veronesi U, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. Lancet, 1997; 349: 1864–1867.

11. NCCN Guidelines Version 2.2019 (online). Cutaneous melanoma. MS-11. Rates and predictors of sentinel lymph node positivity. (cit. 22–7-2019). Dostupné z: <https://www.nccn.org>.
12. NCCN Guidelines Version 2.2019 (online). Cutaneous melanoma. ME-F. Principles of sentinel lymph node biopsy. (cit. 22–7-2019). Dostupné z: <https://www.nccn.org>.
13. Loffeld A et al. Management of melanoma metastasis to the breast: case series and review of the literature. Br J Dermatol, 2005; 152: 1206–1210.
14. McMasters KM et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. Arch Surg, 2002; 137: 543–547.
15. Verwer N et al. Treatment and prognostic significance of positive interval sentinel nodes in patients with primary cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol, 2011.