

Neobvyklý histopatologický nálezn v axilární uzlině pacientky s invazivním karcinomem NST: kazuistické sdělení a přehled literatury

Dominika Fritzová, Dominik Hraboš, Martina Navrátilová, Daniela Skanderová, Daniela Kurfürstová

Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Fakultní nemocnice Olomouc

SOUHRN

Lymfatické uzliny jsou standardně vyšetřovaným orgánem při stagingu maligních nádorů, především malignit epiteliálního původu. Posouzení metastatického postižení zejména sentinelových či regionálních lymfatických uzlin je naprosto stěžejní pro adekvátní klinický management pacientů. Uzliny jsou však také místem výskytu dalších, diferenciatně diagnosticky významných lézí, nejen charakteru reaktivní lymfadenopatie, ale i méně obvyklých nálezů, např. epiteliálních inkluzí či heterotopického výskytu některých tkání. V této práci demonstrujeme význam těchto nálezů na dvou případech z našeho pracoviště s krátkým přehledem publikované literatury se zaměřením na diferenciatní diagnostiku lézí axilárních lymfatických uzlin. Kazuisticky prezentujeme nálezn v axilárních lymfatických uzlinách dvou pacientek s invazivním karcinomem mléčné žlázy NST.

Klíčová slova: lymfatické uzliny – axilární uzliny – epiteliální inkluze

Unusual histopathologic finding in axillary lymph node in patient with invasive breast carcinoma NST: Case report and literature review

SUMMARY

Lymph nodes are routinely examined during the staging of malignant tumors, particularly those of epithelial origin. The assessment of metastatic involvement, especially of sentinel or regional lymph nodes, is absolutely crucial for the appropriate clinical management of patients. However, lymph nodes can also harbor other lesions that must be taken into consideration during differential diagnosis—not only reactive lymphadenopathy, but also less common findings, such as epithelial inclusions or heterotopic occurrence of certain tissues. In this paper we demonstrate the importance of such findings in two cases from our institution, accompanied by a brief review of the published literature focusing on the differential diagnosis of axillary lymph node lesions. We present case reports of findings in the axillary lymph nodes of two female patients with invasive breast carcinoma of NST type.

Keywords: Lymph nodes – axillary nodes – epithelial inclusions

Cesk Patol 2025; 61(4): 200–204

Rutinní součástí stagingu maligních tumorů, zejména karcinomů různých tělesných lokalit je hodnocení metastatického postižení lymfatických uzlin. Histopatologické vyšetření materiálu získaného regionální lymfadenektomií může kromě nálezů charakteru reaktivní lymfadenopatie či metastatického postižení odhalit i méně obvyklé, avšak diferenciatně diagnosticky významné léze. Lymfatické uzliny mohou být místem heterotopického výskytu některých tkání, z nichž mohou dále vznikat nádorové struktury, které při bioptickém vyšetření mohou vést k diagnostickým rozpakům či chybám (1-3,5-9,11-13). Relativně častějším místem výskytu tkáňových inkluzí jsou axilární, krční a pánevní lymfatické uzliny. V oblasti axily se lze, vzhledem k embryonálnímu průběhu mléčné lišty, poměrně často setkat s nálezem ektopické tkáně mléčné žlázy. Výskyt ektopické tkáně mléčné žlázy v axile je popisován také v axilárních lymfatických uzlinách, tuto skutečnost demonstrujeme na dvou recentních případech z našeho pracoviště.

PŘÍPAD 1

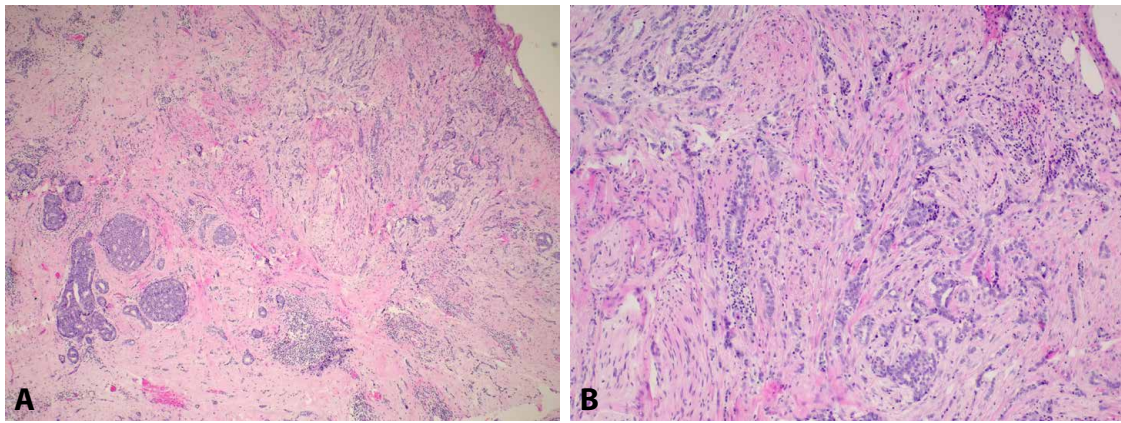
V prvním případě jde o 63letou ženu, přijatou v 6/2023 ke kvadrantektomii a biopsii sentinelové uzliny vlevo pro invazivní karcinom NST G2, typu luminal A, který byl pacientce diagnostikován v květnu téhož roku z punkční biopsie. V osobní anamnéze má pacientka arteriální hypertenzi, lehké perzistující asthma bronchiale, hypotyreózu, GERD, revmatoidní artritidu a hepatopatii. V letech 2015–2016 pacientka podstoupila opakované bioptické odběry z oblasti levého prsu, ve všech vzorcích byl prokázán intraduktální papilom. V pozdějších odběrech byla navíc ve stromatu žlázy zachycena lipogranulomatózní zánětlivá reakce.

Bioptický nálezn

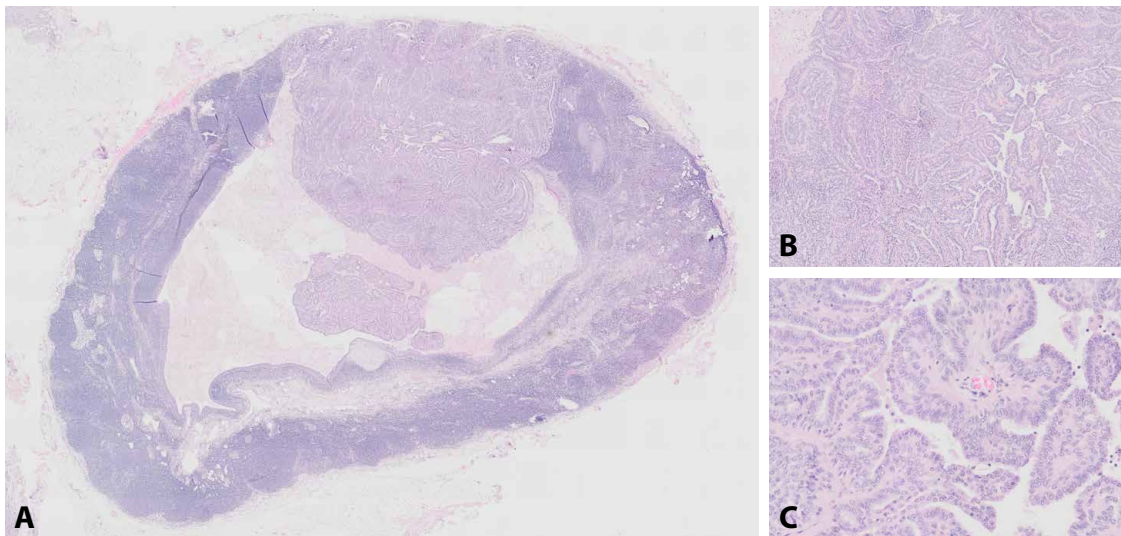
K bioptickému vyšetření v červnu 2023 byl na naše pracoviště dodán parciální resekat mléčné žlázy vlevo velikosti 45x40x15 mm. Na řezu bylo nalezeno tužší bělavé ložisko se spikulárními okraji a drobnou cystou s gelatinózním obsahem, velikosti 8x7x6 mm. Ložisko bylo makroskopicky vzdáleno nejméně 4 mm od resekcího okraje materiálu. Mikroskopicky byl v resekatu popsán invazivní karcinom NST, G2 (obr. 1) bez angioinvasze, bez struktur DCIS, dostatečně vzdálený od resekcího okraje materiálu. V blízkosti ložiska byl patrný punkční kanál po předchozí biopsii. Molekulárně tumor spadl do kategorie luminal A.

✉ Adresa pro korespondenci:

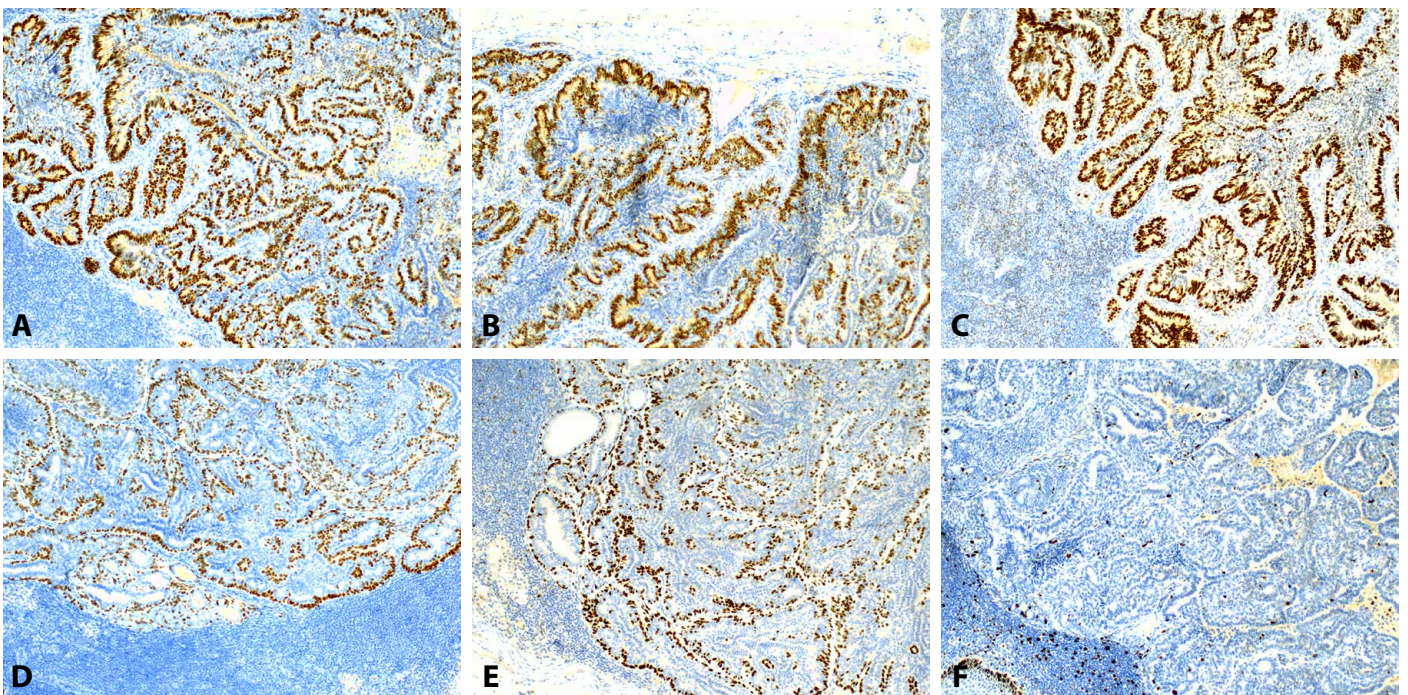
doc. MUDr. Daniela Kurfürstová, Ph.D.
Ústav klinické a molekulární patologie LF UP a FNOL
Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc
tel.: 585632460
e-mail: daniela.kurfurstova@fnol.cz



Obr. 1. Případ 1 – nález v prsu, invazivní karcinom NST G2. (A hematoxylin a eozin, zvětšeno 40x, B hematoxylin a eozin, zvětšeno 100x).



Obr. 2. Nález v lymfatické uzlině u pacientky z případu 1 – léze morfolicky připomínající intraduktální papilom. (A hematoxylin a eozin, přehledné zvětšení, B hematoxylin a eozin, 100x, C hematoxylin a eozin, 200x).



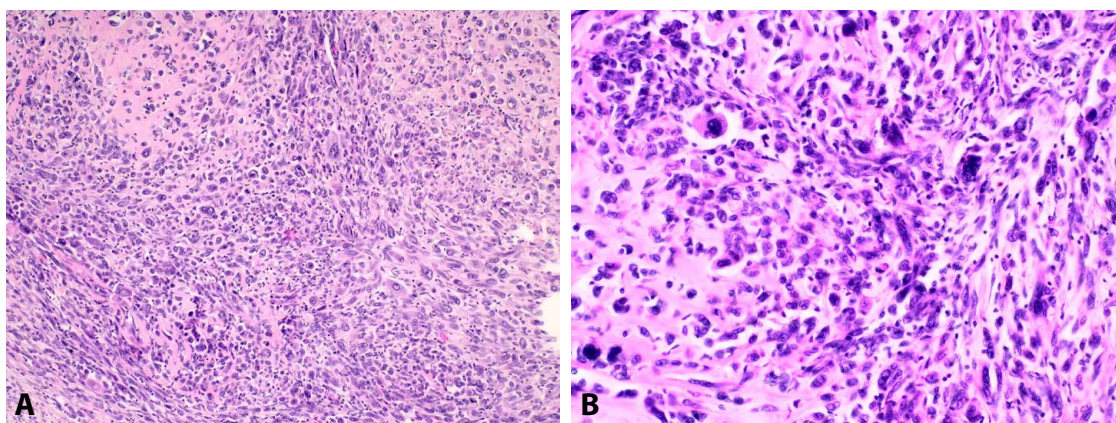
Obr. 3. Souhrn imunohistochemického vyšetření léze v lymfatické uzlině prvního případu: estrogenový receptor (ER), pozitivní (A, zvětšeno 100x), progesteronový receptor (PR), pozitivní (B, zvětšeno 100x), GATA3, pozitivní (C, zvětšeno 100x), p40 a p63 jako průkaz zachovalé vrstvy myoepitelií (D, resp. E, zvětšeno 100x), proliferační aktivita/exprese Ki67 dosahovala v tomto případě 1-2 % (F, zvětšeno 100x).

Dále byla k vyšetření sentinelové uzliny dodána část tukového tělesa axily celkové velikosti 15x10x5 mm s 1 lymfatickou uzlinou. Mikroskopicky byla lymfatická uzlina bez metastázy karcinomu. V uzlině byla zastižena částečně cystická, částečně papilárně utvářená epitelová struktura, krytá pravidelnými epitelii bez výraznějších cytologických atypií (obr. 2), která v imunohistochemickém vyšetření exprimovala ER, PR a GATA3, přítomná byla také vrstva myoepitelií exprimujících p63, p40 a CD10. Fokálně byl v epitelu pozitivní také průkaz S-100 proteinu (obr. 3). Markery TTF1 a SOX10 byly negativní. Proliferační aktivita měřená indexem Ki67 dosahovala v lézi přibližně 1-2 %. Nález v lymfatické uzlině jsme zařadili mezi tzv. intranodální papilární inkluze, v tomto případě měla inkluze morfologický charakter intraduktálního papilomu mléčné žlázy.

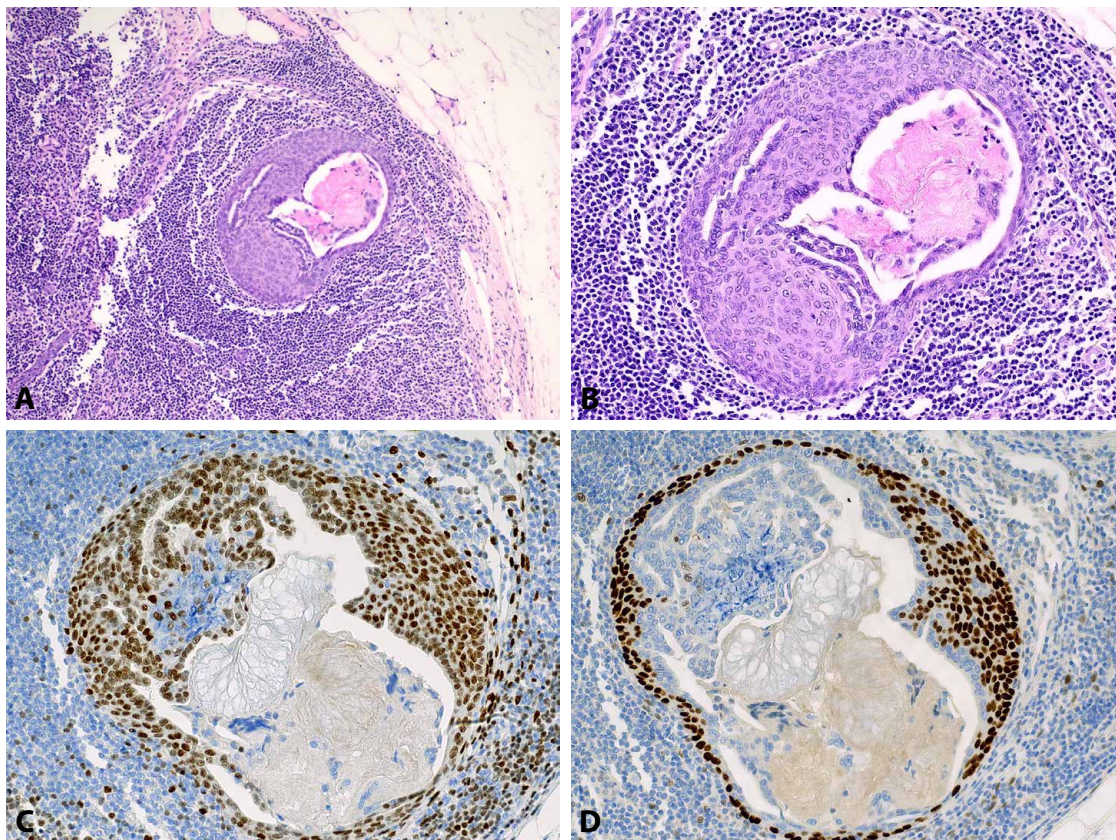
PŘÍPAD 2

Dalším případem, který jsme zaznamenali, je nález u 72leté pacientky s letitou anamnézou onemocnění mléčné žlázy, mimoto má pacientka v anamnéze polyvalentní lékovou alergii a její onkologická léčba byla opakovaně komplikovaná infekcemi.

Pacientka iniciálně podstoupila biopsii pravého prsu na našem pracovišti již v roce 2003 s nálezem intraduktálního papilomu, dále core-cut biopsii pravého prsu v roce 2017 s nálezem invazivního lobulárního karcinomu, následně byla v témže roce pacientce provedena pravostranná mastektomie s detekcí a exstirpací sentinelové lymfatické uzliny a axilárních lymfatických uzlin. Při tomto vyšetření byl zjištěn multicentrický invazivní lobulární karcinom s metastázou v axilární lymfatické uzlině, bez



Obr. 4. Nález v prsu, případ 2 – invazivní karcinom NST přecházející v metaplastický karcinom. (A hematoxylin eozin, zvětšeno 100x, B jaderný detail, hematoxylin eozin, zvětšeno 200x).



Obr. 5. Konkomitantní nález v lymfatické uzlině pacientky z případu 2 – cysticky utvářená léze s patrnou zachovalou vrstvou myoepitelií. (A přehledný snímek, hematoxylin eozin, zvětšeno 100x, B detail léze, hematoxylin eozin, zvětšeno 200x, C imunohistochemické barvení GATA3, zvětšeno 200x, D imunohistochemické barvení p63, zvětšeno 200x).

postižení sentinelové uzliny. Následně pacientka podstoupila adjuvantní hormonální terapii a radioterapii.

Při kontrole v roce 2022 byla nově zjištěna suspektní rezistence v levém prsu, tato byla diagnostikována core-cut biopsií jako intraduktální papilom. Následující rok byla pacientka došetřována pro PET-pozitivní expanzi v hrudní stěně vpravo s šířením do mediastina a dutiny břišní, tento nález byl uzavřen jako těžké chronické poradiační změny, histologicky bez průkazu nádoru v této oblasti.

Rok poté bylo pacientce na kontrolní mammografii zjištěno nově vzniklé ložisko v levém prsu, core-cut biopsií určeno jako invazivní karcinom NST G3 s DCIS G2. Pacientka byla následně referovaná ke genetickému vyšetření, toto prokázalo mutaci BRCA2. Pacientka podstoupila neoadjuvantní chemoterapii s parciální odpovědí, za 7 měsíců byla provedena levostranná mastektomie s biopsií sentinelové lymfatické uzliny, která je předmětem tohoto sdělení.

Bioptický náález

K vyšetření v říjnu 2024 byl na naše pracoviště dodán ablát mléčné žlázy vlevo velikosti 345x228x42-56 mm s kožním krytem v rozsahu 238x175 mm a makroskopicky intaktní bradavkou. Na řezu bylo zjištěno jedno neostře ohraničené, tuhé, bílé, fokálně nekrotické ložisko vel. 22x18x16 mm, dostatečně vzdálené od resekčních okrajů materiálu. Při histologickém vyšetření byl v ablatu popsán invazivní karcinom NST přecházející v metaplastický karcinom s okolním DCIS G3, bez dosahu do resekčních okrajů materiálu (obr. 4).

K vyšetření sentinelové uzliny byla dodána část tukové tkáně axily o velikosti 35x29x15 mm s jednou lymfatickou uzlinou. V této uzlině nebyla prokázána přítomnost metastázy karcinomu prsu, ale ostře ohraničená léze tvořená blandními buňkami bez patrných cytologických atypií, které byly v imunohistochemickém vyšetření GATA3 pozitivní. Dobře zachovalá byla vrstva myoepiteliálních buněk (tyto jsou imunohistochemicky p63 a p40 pozitivní). Léze byla převážně cysticky konfigurovaná, s eozinofilním materiálem v lumen cysty (obr. 5). Náález byl zařazen mezi intranodální mamární epiteliální inkluze.

DISKUZE

V lymfatických uzlinách, zejména v oblasti axily, pánve či krku, se mohou vyskytovat inkluze ektopické tkáně orgánů, jež jsou těmito uzlinami drénovány. Intranodální epiteliální inkluze či proliferace představují potenciálně zavádějící bioptický náález vzhledem k širokému spektru možných morfologických obrazů, které zahrnuje léze od benigních (např. intraduktální papilom mléčné žlázy) (1,2,4,5), přes léze prekancerózní povahy (např. duktální karcinom in situ – DCIS) (1,2,4,5), až po maligní nádorové struktury (karcinomy mléčné žlázy) (2,13). Větší inkluze v uzlinách mohou sonograficky věrně napodobovat metastatické postižení, zejména při známém onemocnění v příslušné lokalitě. (1,2,5,7,9,11,13)

Relativně častěji jsou popsány intranodální inkluze tvořené ektopickou tkání mléčné žlázy v lymfatických uzlinách axily. Původ těchto inkluzí je však ne zcela jasný – názory na původ inkluzí mléčné žlázy v lymfatických uzlinách se různí, nejčastěji zmiňovanou teorií o jejich vzniku je *entrapment* buněk mléčné žlázy během embryonálního vývoje (1,2,6,7,9,11,13). Dalším pravděpodobným mechanismem vzniku je zanesení žlázových buněk mízou při instrumentaci v oblasti prsu a jejich uchycení ve spádové uzlině (1,2,4,7,9). Pro tento mechanismus svědčí i námi popsané případy – obě pacientky v minulosti podstoupily opakované bioptické odběry a chirurgické resekce, a to jak z oblasti stejnostranného, tak kontralaterálního prsu v případě druhého referovaného případu.

Ektopická tkáň má stejné biologické chování jako eutopická mléčná žláza, proto se při vyšetření lymfatických uzlin s těmito inkluzemi lze setkat se spektrem nádorových lézí (intraduktální papilom, atypická hyperplázie, UDH, DCIS) (1,-3,5,7,9,13). Naprosto zásadní je však odlišit benigní intranodální inkluze od metastatického postižení uzliny invazivním nádorem. Při rutinním vyšetření, kdy máme k dispozici jak vzorek nádoru eutopické žlázy, tak vzorek lymfatické uzliny, je vyloučení metastatického postižení usnadněno možností porovnání obou lézí mezi sebou (morfologicky i imunohistochemicky) (10,13). Benigní mamární intranodální inkluze si zachovávají vrstvu myoepiteliálních buněk (imunohistochemicky SMA+, calponin+, p63+). Typická lokalizace těchto inkluzí bývá v pouzdru uzliny či subkapsulárně, méně často inkluze nacházíme v tukové tkáni perinodálně, neměly by však být lokalizované intravaskulárně (9). Diagnosticky nápomocná může být také tvorba desmoplastického stromatu metastatického postižení uzliny, v případě benigní inkluze by tato reakce neměla být přítomna (12).

Dále je při posuzování inkluzí s výhodou znát předchorobí pacientky stran možných předchozích invazivních zákroků ve vyšetřované oblasti. Diagnostické úskalí představuje kryostatové vyšetření uzliny (11), kdy zpracování mohou znesnadnit hodnocení cytologických detailů, nebývá k dispozici histologický vzorek z eutopické žlázy k porovnání ani nemáme možnost peroperačně provést imunohistochemické vyšetření. Navíc se můžeme setkat s odběrem axilární lymfatické uzliny i z jiné indikace, než je staging karcinomu prsu. (1,2,7) Je proto vhodné na možnost výskytu ektopické tkáně v této lokalizaci pomýšlet a zachycené léze pečlivě vyšetřit.

Benigní epiteliální inkluze v axilárních lymfatických uzlinách jsou poměrně dobře literárně zdokumentované. Boulos et al. ve své práci popsali celkem 6 případů intranodálních epiteliálních proliferací v axilárních lymfatických uzlinách u pacientů ve věkovém rozpětí 52-81 let (1). Šlo o 1 muže a 5 žen s různými lézemi (intraduktální papilomy, DCIS, invazivní karcinom NST) ve stejnostranném prsu. Léze zastížené v lymfatických uzlinách měly různé morfologické obrazy, nejčastěji připomínaly struktury intraduktálního papilomu, v jednom případě měla léze charakter low-grade DCIS (1).

Tab.1. Přehled náálezů v prsu a lymfatických uzlinách, převzato a upraveno dle Boulos, et al. (1) a Fellegara et al. (12).

Nález v prsu	Typ inkluze v lymfatické uzlině		
	glandulární	dlaždicobuněčná	smíšená
Invazivní karcinom	7 případů	0	3 případy
DCIS	1 případ	0	1 případ
Intraduktální papilom	3 případy	0	1 případ
Intraduktální papilom s DCIS	3 případy	0	0
Bez patologie	1 případ	2 případy	2 případy

Další soubor intranodálních epiteliálních proliferací přinesla i práce Fellegary, Carcangiu a Rosaie, kteří popsali celkem 18 případů benigních inkluzí v axilárních lymfatických uzlinách (12). U části jejich pacientů byla lymfadenektomie provedena pro primární lymfadenopatii, bez známé konkomitantní léze v oblasti mléčné žlázy. Práce zahrnovala pacientky ženského pohlaví ve věku 32-79 let. Léze v lymfatických uzlinách byly morfologicky velmi pestré – část inkluzí vykazovala glandulární morfologii a imunohistochemickou příslušnost ke tkáni mléčné žlázy (5 pacientek), část lézí glandulární úpravy byla Mülleriánského původu (4 pacientky) a část lézí byla dlaždicobuněčného typu (2 pacientky). U větší části pacientek byla morfologie léze smíšená – glandulární a skvamózní (7 pacientek). Inkluze glandulární a smíšené morfologie byly pozorovány zejména u pacientek s invazivními i neinvazivními karcinomy mléčné žlázy (9, resp. 3 případy), čistě skvamózní inkluze byly popsány u pacientek bez známého postižení prsu. Nálezy z obou uvedených prací přehledně shrnuje Tab. 1.

ZÁVĚR

V tomto sdělení demonstrováme diferenciálně diagnostický význam přítomnosti epiteliálních inkluzí v axilárních lymfatických uzlinách, zejména v případech stagingové lymfadenektomie při postižení mléčné žlázy maligním nádorem. S intranodálními inkluzemi se lze setkat i ve zcela rutinní patologické praxi, což dokládají jak uvedené případy z našeho pracoviště, tak i odborná literatura. Inkluze mohou nabývat různorodé morfologie, je proto nutné na tuto možnost při vyšetření pomýšlet, v případě pochybností se zaměřit na cytomorfologii buněk léze a rozšířit imunohistochemické vyšetření.

PROHLÁŠENÍ

Autor práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Toto prohlášení se týká i všech spoluautorů.

LITERATURA

1. **Boulos FI, Granja NM, Simpson JF, et al.** Intranodal Papillary Epithelial Proliferations: A Local Process With a Spectrum of Morphologies and Frequent Association With Papillomas in the Breast. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(3): 383-388.
2. **Dzodic R, Stanojevic B, Saenko V, et al.** Intraductal papilloma of ectopic breast tissue in axillary lymph node of a patient with a previous intraductal papilloma of ipsilateral breast: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2010; 5: 17.
3. **Liu M.** Benign epithelial proliferations in axillary lymph nodes with ipsilateral breast in situ ductal carcinoma and intraductal papilloma of the breast. *Histopathology* 2008; 52: 771-773.
4. **Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S.** Axillary Sentinel Lymph Nodes Can Be Falsely Positive Due to Iatrogenic Displacement and Transport of Benign Epithelial Cells in Patients With Breast Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2013-2018.
5. **Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, et al.** Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(2): 259-265.
6. **Seifert F, Rudelius M, Ring J, Gutermuth J, Andres C.** Bilateral axillary ectopic breast tissue. *Lancet* 2012; 380: 9844, 835.
7. **Cimino-Mathews A.** Axillary Lymph Node Inclusions. *Surg Pathol Clin* 2018; 11(1): 43-59.
8. **Resetkova E, Hoda SA, Clarke JL, Rosen PP.** Benign Heterotopic Epithelial Inclusions in Axillary Lymph Nodes: Histological and Immunohistochemical Patterns. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(1): e25-e27.
9. **Medeiros LJ, Miranda RN.** Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Extranodal Lymphomas (3rd Edition). Elsevier: Philadelphia, PA; 2022: 987-994.
10. **Moreno G, Jorns JM.** Endosalpingiosis and other benign epithelial inclusions in breast sentinel lymph nodes. *Breast J* 2020; 26: 274-275.
11. **Sigei AC, Bartow BB, Wheeler Y.** Sentinel Lymph Node Involvement by Epithelial Inclusions Mimicking Metastatic Carcinoma: A Diagnostic Pitfall. *Am J Case Rep* 2020; 27: 21: e926094.
12. **Fellegara G, Carcangiu ML, Rosai J.** Benign Epithelial Inclusions in Axillary Lymph Nodes: Report of 18 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(8): 1123-1133.
13. **Maiorano E, Mazzarol GM, Pruneri GM, et al.** Ectopic Breast Tissue as a Possible Cause of False-Positive Axillary Sentinel Lymph Node Biopsies. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(4): 513-518.