

KAZUISTIKA LYMFOMU PRSU

CASE – LYMPHOMA OF BREAST

kazuistika

Eva Němcová¹
 Andrea Janíková²
 Jiřina Little¹
 Eva Jandáková³
 Hana Čučková⁴
 Karel Dvořák¹

¹Radiologická klinika FN,
 Brno-Bohunice

²Interní hematologická
 a onkologická klinika FN,
 Brno-Bohunice

³Ústav patologie, Brno

⁴Lékařská fakulta, Masarykova
 Univerzita, Brno

Přijato: 9. 9. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Eva Němcová
 Radiologická klinika LF MU a FN
 Jihlavská 20, 602 00 Brno
 e-mail: eva.nemcova@fnbrno.cz

Publikace vznikla v rámci projek-
 tu MUNI/A/1001/2013 Grantové
 agentury MU.

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Němcová E, Janíková A, Little J, Jandáková E, Čučková H, Dvořák K. Kazuistika lymfomu prsu

Incidence primárního lymfomu mléčné žlázy představuje méně než 0,5 % z celkového počtu maligních onemocnění prsu. Tím patří do skupiny vzácně se vyskytujících malignit, jejichž četnost je menší než 5 %, z celkového počtu zhoubných nádorů. Vyskytuje se ve formě primárního onemocnění nebo v rámci systémového onemocnění. Klinicky se postižení prsu primárním lymfomem manifestuje jako hmatná bulka. Mamografický, ultrazvukový i obraz na magnetické rezonanci není zcela specifický, většinou se lymfom projevuje jako ohraničená, hypervaskularizovaná expanze s tendencí k rychlému růstu. Přestože je výskyt lymfomu vzácný, je potřeba na tuto klinickou jednotku myslet. Včasná diagnóza a následně zahájená léčba, která se zásadně liší od terapie karcinomu prsu, velmi často vede k remisi onemocnění.

Klíčová slova: expanze prsu, non-Hodgkinův lymfom, lymfom prsu.

SUMMARY

Němcová E, Janíková A, Little J, Jandáková E, Čučková H, Dvořák K. Case – lymphoma of breast

Incidence of primary lymphoma of the breast is less than 0.5% of all malignant breast lesions. Therefore it belongs in the group of rare malignant diseases, frequency of less than 5% of all malignant tumors. Lymphoma could be found as primary extranodal lymphoma or secondary to systemic involvement. The first clinical sign is usually a palpable mass or nodule. Its appearance on mammography, sonography and also magnetic resonance is nonspecific, usually a well circumscribed, hypervascularised lesion with fast growth tendency. Although breast lymphoma is rare it has to be considered in differential diagnosis. Early diagnosis and treatment, which is radically different to treatment of breast carcinoma, very often leads to remission.

Key words: breast lesion, breast lymphoma, non-Hodgkin lymphoma.

ÚVOD

V České republice probíhá od roku 2002 mamografický screeningový program zaměřený na včasnou diagnostiku nádoru prsu u žen ve věku nad 45 let. Dle statistických údajů pro rok 2011 onemocnělo v České republice nádorem prsu celkem 6620 žen, což představuje 124 nádorů na 100 000 žen. Morfologicky existuje celá řada typů zhoubných onemocnění prsu, jako nejčastější histologický typ je uváděn duktální karcinom,

který se vyskytl v 73 % případů nádorů prsu, na druhém místě byl lobulární karcinom s četností 14,2 %, ostatní typy nádorů prsu jsou méně časté (12,8 %). Statistika v tomto případě hovoří pouze o karcinomech a na to, že v prsu se mohou vyskytnout i jiné typy nádorů, se často zapomíná. Na tuto skutečnost je třeba pomyslet zejména u netypických nálezů v zobrazovacích metodách (1, 2).

Nádory mléčné žlázy lymfoproliferativního původu jsou vzácné. Jedná se o non-Hodgkinovy lymfomy (NHL), Hodgkinovy lymfomy, leukemie vycházející z hematopoetické tkáně a plazmocytomy (3). Pokud hovoříme o lymfomech, existují dvě formy postižení prsu, a to primární nebo sekundární v rámci již diseminovaného onemocnění (3). Lymfom považujeme za primární, pokud se nevyskytuje nikde jinde v těle, kromě lymfatické tkáně a spádových lymfatických uzlin prsu (3).

Primární NHL prsu představuje méně než 0,5 % všech malignit prsu a 1,7–2,2 % všech primárně mimouzlinových lymfomů (3, 6). Jeho původ je v lymfatické tkáni nacházející se v okolí mlékovodů a lalůček nebo může vycházet z intramamárních lymfatických uzlin (5). Téměř všechny primární NHL prsu jsou B-buněčné typy, T-buněčný lymfom prsu je extrémně vzácný (3). Primární lymfom prsu (PBL) zahrnuje řadu odlišných klinicko-patologických jednotek. Nejčastějším primárním lymfomem prsu je difúzní velkobuněčný B-lymfom, který tvoří celkem 70 % případů PBL. Druhou nejčastější jednotkou jsou indolentní NHL, které se vyskytují typicky u starších žen a tvoří asi 25 % PBL. S četností menší než 5 % PBL se vyskytuje Burkittův a myc-pozitivní difúzní velkobuněčný B-lymfom (myc-DLBCL), které se typicky objevují v průběhu těhotenství a laktace, nález bývá obvykle oboustranný. Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) je T-lymfom, který bývá spojován s prsními implantáty a chronickým seromem, jeho prognóza je dobrá, tvoří méně než 5 % PBL (11).

Klinicky se PBL nejčastěji projeví jako hmatná bulka, která se obvykle rychle zvětšuje a v době diagnózy může obsahovat dokonce i nekrózy (3). Solitární ložisko se vyskytuje v 70 % případů, vícečetná ložiska u 9 % pacientů, v 9 % je klinický nález podobný inflamatornímu karcinomu, v ostatních případech se jedná o zcela asymptomatické onemocnění, kdy je ložisko objeveno náhodně při preventivním mamografickém vyšetření (3). Nejčastější lokalizací je zevní horní kvadrant, častěji se vyskytuje vpravo (5).

Buňky lymfomu mají tendenci k infiltraci ductů a lalůček, prorůstají do lumen mlékovodů a terminálních vývodů uvnitř lalůček, přičemž narušují normální epiteliální strukturu (3). Diagnózu lze potvrdit či vyvrátit pouze pečlivým histologickým vyšetřením, nejlépe na pracovišti se zkušeností v diagnostice lymfomů.

V léčbě se uplatňují shodné obecné principy léčby lymfomů. U lokalizovaných indolentních lymfomů se principiálně uplatňuje cílená radioterapie, u pokročilých forem pak systémová léčba stejná jako u nodálních lymfomů. V případě spojení lymfomu s prsními implantáty, je na místě jejich extrakce. U Burkittova lymfomu a DLBCL je indikována bez ohledu na rozsah systémová léčba dle protokolů těchto onemocnění. U DLBCL navíc se doporučuje radioterapie postiženého prsu. Prognóza PBL závisí na diagnostickém podtypu a zejména zda se jedná o lézi primární nebo sekundární, obecně je méně příznivá pro PBL, který je projevem diseminované nemoci a lepší pro primární lymfomy (3). Relaps bývá častý v kontralaterálním prsu.

Hodgkinův lymfom postihuje prsa méně často než NHL. Postižení prsu Hodgkinovou nemocí je obvykle součástí systémového onemocnění a představuje přímé rozšíření patologického procesu z postižených lymfatických uzlin do intramamárních a axilárních uzlin. Mamografický a sonografický nález se neliší od NHL (3).

OBRAZ LYMFOMU V ZOBRAZOVACÍCH METODÁCH

Mamografický nález

Mamografický obraz je stejně jako u karcinomu mléčné žlázy nespecifický. Většinou se jedná o ohraničené nebo částečně ohraničené ložisko. Typická je pro lymfomy absence desmoplastické reakce, proto netvoří na okrajích spikulace. Ložisko může být kulaté, oválné, laločnaté (3, 7) nebo nepravidelného tvaru (8). Na pohled může působit větší, je to způsobeno benigním lymfatickým infiltrátem v okolí a edémem na periférii (3). Méně častý je výskyt mnohočetných lézí. Dalším charakteristickým nálezem u lymfomů prsu je, že neobsahují mikrokalcifikace (3, 5, 7). Ve spojitosti s lymfatickou obstrukcí a zánětlivým edémem můžeme na mamografickém snímku pozorovat nárůst denzity a tloušťky kůže (lymfedém). Okolo 12 % pacientů má popisovanou axilární lymfadenopatii ve spojitosti s ostatními mamografickými nálezy (3).

Ultrazvukový nález

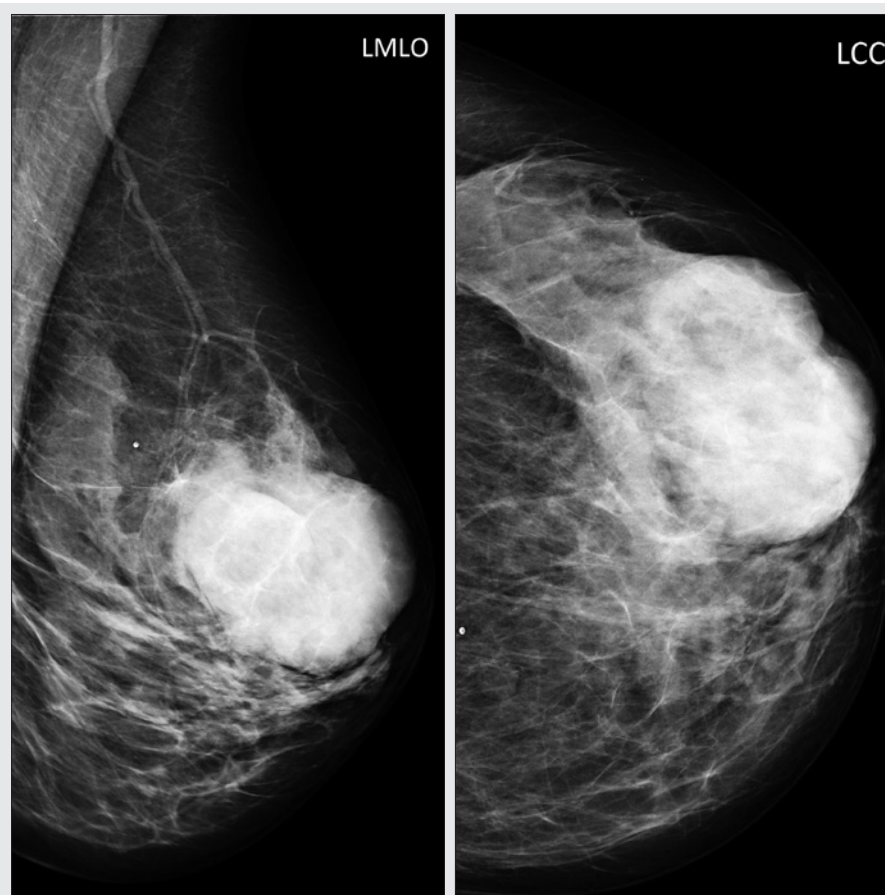
Primární lymfom se může projevit jako abnormálně zvětšená intramamární nebo axilární lymfatická uzlina nebo jako ložisková expanze prsu. Vzhled lymfatických uzlin bývá často zkreslen, takže nelze rozlišit, zda se jedná o lymfatickou uzlinu, či nikoliv (3).

Lymfatické uzliny bývají ohraničené (3, 8), oválného nebo kruhovitěho tvaru nebo s mírně laločnatými okraji (7) a jsou obklopené tenkým hyperechogenním pouzdrem (3). Velikostní progresi uzliny se zvětšuje špatně ohraničené echogenní „haló“ (důsledek zánětlivého edému nebo lymfedému). Laločnatý tvar je podmíněn lymfatickými folikuly, které mají tendenci se tvořit na periférii léze (3).

Ložiska jsou obvykle hypoechogenní (3, 7, 8) a homogenní ve své vnitřní struktuře (3, 7), někdy působí až anechogenním dojmem, a připomínají tak v ultrazvukovém obraze cysty (3, 5, 8). Oblasti intratumorální cystické nekrózy v případě objemného ložiska mohou dále přispět ke vzhledu pseudocysty. Lymfomy, které nemají rozsáhlou centrální likvefakci, jsou obvykle hypervaskularizované. V tomto případě je užitečné dopplerovské vyšetření, které rozliší téměř anechogenní vaskularizovanou lymfatickou tkáň od anechogenní a avaskulární cysty. Lymfomy bývají palpačně měkké a jejich nadměrné stlačení během hodnocení v dopplerovském módu může zavřít tok do těchto ložisek, proto i zde je kladen důraz na lehkou kompresi v průběhu vyšetření (3).

Nález na magnetické rezonanci

Na magnetické rezonanci se ložisko lymfomu prsu projeví v T2-váženém obraze jako hyperintenzní léze (7), v T1-váženém obraze je jeho signál izointenzní (5, 7) nebo hypointenzní (5) ve srovnání s okolní prsní tkání. Po intravenózním podání kontrastní látky pozorujeme u většiny lézí jejich nehomogenní sytění (7, 8).



▲ Obr. 1A

▲ Obr. 1B

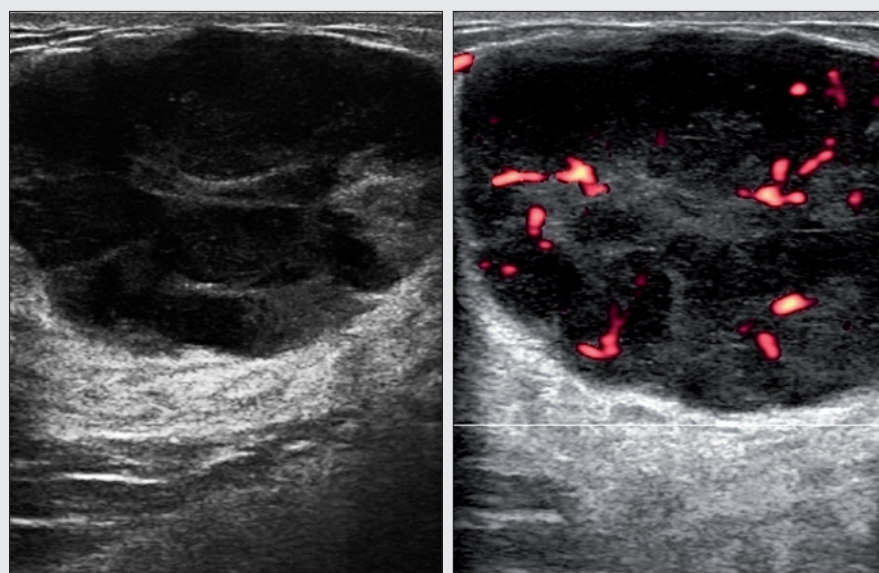
Obr. 1. MG vyšetření levého prsu, MLO a CC projekce – objemná expanze v levém prsu centrálně propagující se směrem do zevního horního kvadrantu, ložisko laločnatého tvaru, homogenní struktury, při okraji s lemem projasnění – „haló“, velikost ložiska v maximálním rozměru 7 cm

Fig. 1. Mammography, LMLO and LCC view – a large homogenous mass in left breast, located centrally and towards upper outer quadrant, with lobular contour and thin radiolucent rim – „halo“

KAZUISTIKA

Pacientka, 75 let, s negativní onkologickou anamnézou přichází v lednu 2013 pro hmatnou rezistenci v levém prsu. Posledním vyšetřením provedeným na našem pracovišti byla screeningová mamografie – a to před 4 měsíci. Na tomto kontrolním mamografickém snímku jsme popisovali nově vzniklou ohraničenou opacitu v centrální oblasti levého prsu velikosti 11 mm. Provedené doplňující ultrazvukové vyšetření nález potvrdilo, korelátům v dané lokalitě bylo oválné hladce ohraničené hypoechogenní ložisko shodné velikosti. Nález jsme vyhodnotili jako pravděpodobně benigní BI-RADS 3 a v diferenciální diagnostice jsme pomýšleli v první řadě na fibroadenom. Vzhledem k tomu, že se jednalo o nový nález, doporučili jsme pacientce kontrolní ultrazvukové vyšetření za půl roku. Nyní byla provedena oboustranná diagnostická mamografie, která potvrdila objemnou expanzi v levém prsu. Toto ložisko vycházelo z centrální části a svým rozměrem přesahovalo do oblasti zevního horního kvadrantu, v nejdelším rozměru dosahovalo až velikosti 7 cm. Ložisko bylo na mamografu dobře ohraničené, laločnatého tvaru, při okraji s patrným jemným lemem projasnění „haló“, homogenní vnitřní struktury (obr. 1). V ultrazvukovém obraze se jednalo také o dobře ohraničené, laločnaté ložisko, které bylo vůči okolí hypoechogenní s jemnými hyperechogenními vnitřními pruhy a bohatě prokrvené v dopplerovském záznamu, pro ilustraci doplňujeme i nález z tohoto vyšetření (obr. 2). Mimo nálezu expanze v levém prsu jsme v ultrazvukovém

obraze dále detekovali i četné patologicky změněné axilární lymfatické uzliny, které nebyly na mamografickém vyšetření zachyceny. Tyto uzliny byly hypoechogenní, oválného ale i kulovitěho tvaru, s absencí centrálního limpomatózně dystrofického echokomplexu, patologicky vaskularizované, velikost měřených uzlin byla do 5 cm. Tento nález jsme již hodnotili jako maligní BI-RADS 5. V diagnostickém algoritmu následovala ultrazvukem navigovaná core-cut biopsie, z odebraných vzorků tkáně patolog diagnostikoval difúzní velkobuněčný B-lymfom s rysy Burkittova lymfomu. Histopatologický nález po barvení hematoxilinem a eosinem (HE) je na obrázku 3. Pacientce byla provedena potřebná laboratorní vyšetření včetně vyšetření kostní dřeně a ze zobrazovacích metod byla doplněna stagingová vyšetření zahrnující CT krku, hrudníku a břicha a celotělové PET CT. Vyšetřeními se prokázalo pouze postižení v oblasti prsu a axilárních suba supraklavikulárních lymfatických uzlin (obr. 4), v jiných lokalitách nebyly známky onemocnění přítomny. Tento nález byl hodnocen jako primární lokálně pokročilý lymfom prsu, klinické stadium IIE. Pacientka byla od února 2013 léčena šesti cykly imunochemoterapie (RCHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). V rámci profylaxe postižení centrálního nervového systému byly na závěr léčby pacientce podány další dva cykly chemoterapií. Restagingová mamografie a ultrasonografie po skončené terapii zaznamenala velikostní regresi ložiska prsu o 60 % a úplnou regresi popisované lymfadenopatie. Léčebná odpověď dosáhla kvality parciální remise. Obrazová dokumentace z kontrolního



▲ Obr. 2A

▲ Obr. 2B

Obr. 2. UZ obraz ložiska v levém prsu. A – hladce ohraničené laločnaté hypoechogenní ložisko homogenní echostruktury s dorzálním akustickým zesílením; B – vaskularizované v power doppler módu
Fig. 2. Sonographic appearance of the lesion from pict. A – sharply defined, homogeneous hypoechoic and lobulated mass; B – power Doppler shows vascularisation

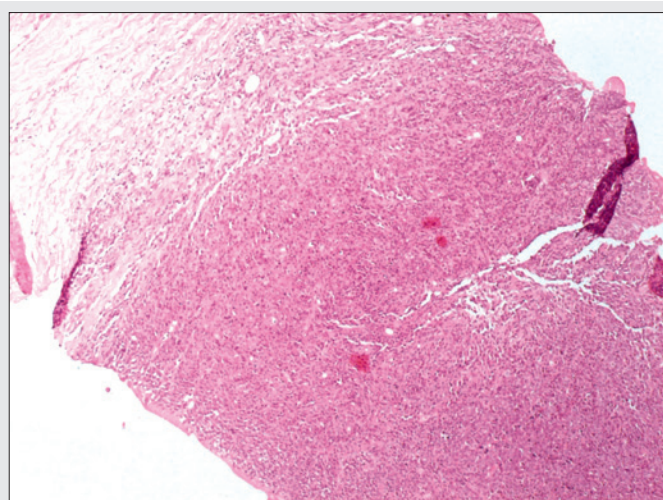
vyšetření je na obrázcích 5 a 6. Pacientka je nyní po skončené terapii dále sledována v lymfomové ambulanci ve FN Brno, klinicky a na základě restagingových vyšetření (CT hrudníku, mamografie, PET/CT) je nyní 18 měsíců v celkové remisi onemocnění.

DISKUSE

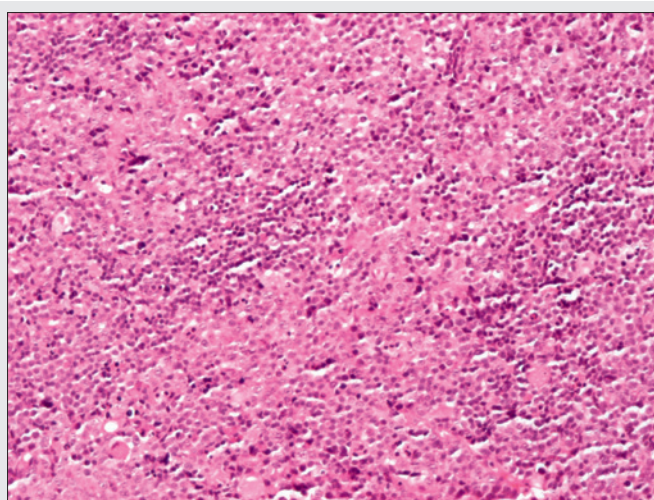
Nález lymfomu v prsu není při rutinním screeningovém vyšetření častý, a proto se na něj v diferenciální diagnostice ložiskových lézí příliš nemyslí.

Dle statistických údajů získaných z registru Kooperativní lymfomové skupiny České republiky (KLS, databáze pacientů

s lymfomem vedená od roku 1995) bylo k červenci 2014 celkem registrováno přibližně 11 000 pacientů s nově diagnostikovaným non-Hodgkinovým lymfomem, přičemž 4500 nemocných mělo záznam o vyšetření prsu při této diagnóze (11). Z počtu 4500 pacientů mělo 89 (1,98 %) potvrzené postižení prsu lymfomem a 40 (0,89 %) z nich bylo hodnoceno jako klinické stadium I nebo II (tedy primární lymfom prsu s diseminací do nejbližšího okolí). Data z českého registru odpovídají údajům ze zahraničních zdrojů, kde frekvence literárně uváděných primárních nádorů prsu je rovněž kolem 0,5 % ze všech NHL (3, 6). Dle dat z databáze KLS je nejčastějším histologickým typem primárních lymfomů prsu difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL), vyskytl se ve 25 případech, jedná se o stejný histologický typ, který jsme uvedli i v naší



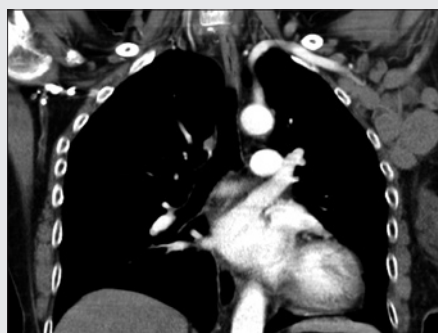
▲ Obr. 3A



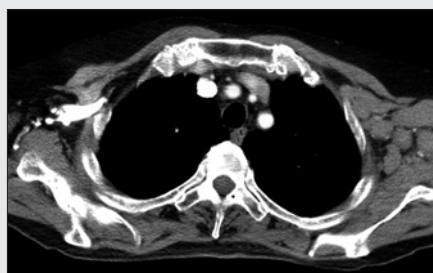
▲ Obr. 3B

Obr. 3. Difuzní velkobuněčný B-lymfom s rysy Burkittova lymfomu, barvení HE. A – zvětšeno 4×; B – zvětšeno 10×, hypercelulární infiltrace z buněk střední velikosti lymfoidního typu

Fig. 3. Diffuse large B cell lymphoma with features of Burkitt's lymphoma, HE stain. A – enlarged 4×; B – enlarged 10×, hypercellular infiltration of medium size lymphoid cell



▲ Obr. 4A



▲ Obr. 4B



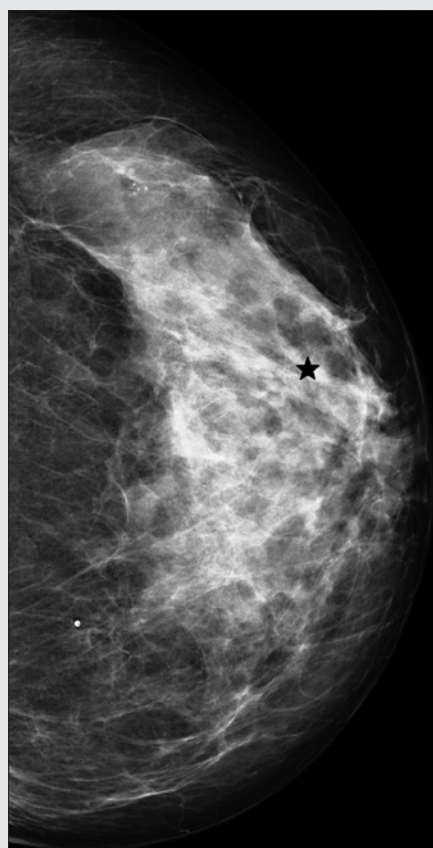
▲ Obr. 4C

Obr. 4. **MDCT hrudníku, postkontrastní vyšetření.** A – koronární rovina; B – axiální rovina, patologická masivní lymfadenopatie v oblasti axilly nad- a podklíčkové oblasti vlevo, velikost lymfatických uzlin až 50 mm; C – okrajově zachycen patologický infiltrát v prsu vlevo

Fig. 4. **Contrast enhanced MDCT of chest.** A – coronary plane; B – axial plane; C – sagittal plane. Massive lymphadenopathy in axillar, subclavicular and supraclavicular areas (up to 50 mm in diameter) d) pathological mass in left breast.



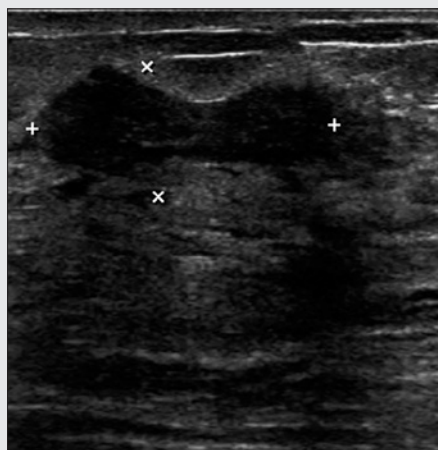
▲ Obr. 5A



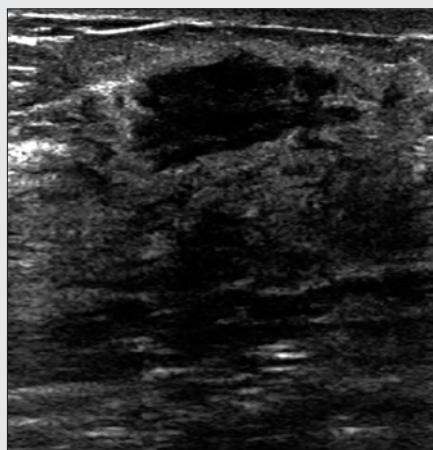
▲ Obr. 5B

Obr. 5. **MG vyšetření levého prsu, MLO, CC projekce** – kontrolní mamografie po léčbě, patrná parciální regrese nálezu v levém prsu, předpokládaná poloha reziduálního infiltrátu označena hvězdičkou

Fig. 5. **Mammography, LMLO and LCC projection** – the first follow-up mammogram after treatment, partial regression, residual lesion marked with the arrow



▲ Obr. 6A



▲ Obr. 6B

Obr. 6. **Kontrolní ultrasonografie levého prsu, po léčbě** – patrná velikosti regrese objemného ložiska, reziduální hypoechogenní neostře ohraničený infiltrát

Fig. 6. **The first sonography check up after treatment** – marked size reduction of the lesion, residual hypoechoic, poorly defined lesion

kazuistice. Ve výčtu četnosti histologických diagnóz následuje folikulární lymfom, který se vyskytl celkem 8krát a ve dvou případech se jednalo o anaplastický velkobuněčný lymfom. Častěji byly primárním lymfomem prsu postiženy ženy ($n = 31$; 77,5 %). Průměrný věk pacientů s diagnostikovaným primárním lymfomem prsu byl v České republice 61 let.

Podobný výčet informací a nálezů v zobrazovacích metodách na našem pracovišti bohužel schází, v posledních 3 letech se jedná o druhý námi zaznamenaný případ. Zkušenosti můžeme čerpat zejména studiemi literárních údajů. Nejčastěji se jedná o dobře ohraničená ložiska, bohatě prokrvená, která typicky neobsahují mikrokalcifikace. Morfologicky nejsou popsány žádné rozdíly mezi primárním a sekundárním lymfomem prsu. V diferenciální diagnostice musíme myslet na další léze, které mají podobné nebo stejné klinické, sonografické a histologické rysy, a zahrnout je do diferenciální diagnostiky. Jedná se zejména o medulární karcinom, high-grade NOS léze, metaplastický karcinom nebo phylloidní tumor. Pro tyto nádory je charakteristický rychlý růst a vysoké metabolické nároky, které si žádají bohaté krevní zásobení, a jsou proto hypervaskularizované (3). Vyhodnocení nálezu v prsu jako benigní a záměny ložiska za fibroadenom jsme se původně v rámci diferenciální diagnostiky dopustili i my.

Ke správnému závěru nás dovedlo až další diagnostické vyšetření provedené v odstupu několika měsíců, kde byl již maligní potenciál léze nesporný.

Na možnost postižení prsu lymfomem bychom měli myslet zejména u starších pacientů častěji se solitární rychle se zvětšující expanzí prsu a patologickou lymfadenopatií, u kterých se v rámci mamografie nebo ultrazvukové diagnostiky prokáže ohraničená ložisková léze, bohatě cévně zásobená, která neobsahuje mikrokalcifikace. Zde by neměla být v dalším diagnostickém algoritmu vynechána bioptická verifikace léze. Chirurgická exstirpace expanze by mohla oddálit léčbu, která se zásadně liší od terapie karcinomu. Léčebná odpověď, stejně tak prognóza těchto pacientů je dobrá.

ZÁVĚR

V kazuistice jsme představili typický obraz postižení prsu primárním lymfomem a poukázali na tuto problematiku s cílem rozšířit povědomí o diferenciální diagnostice ložiskových lézí mléčné žlázy. Včasná diagnostika je pro pacienty s primárním lymfomem prsu zásadní a správně zvolená terapie vede k remisi onemocnění ve vysokém procentu případů.

LITERATURA

1. Mužík J, Dušek L, Abrahamová J, Kopítková J. Stručný přehled epidemiologie zhoubného novotvaru prsu v České republice. *Onkologie* 2009; 3(1): 7–11.
2. Daneš J. Screening karcinomu prsu v České republice. *Česká radiologie* 2014; 68(3): 177–180.
3. Stavros A. *Breast ultrasound*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004.
4. Breg W, Birdwell R. *Diagnostic Imaging: Breast*. Canada: Friesens 2006.
5. Surov A. *Imaging Findings of Hematologic Diseases Affecting the Breast*. Seminars in Ultrasound, CT and MRI [Internet] 2013; 34(6): 550–557. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887217113000516>
6. Surov A, Holzhausen H-J, Wienke A, Schmidt J, Thomssen C, Arnold D, et al. Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *The British Journal of Radiology* [Internet] 2012; 85(1014): e195–e205. Dostupné z: <http://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/bjr/78413721>
7. Hashimoto B, Bauermeister D. *Breast imaging: a correlative atlas*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc. 2003.
8. Jung SP, Han KM, Kim SJ, Nam SJ, Bae JW, Lee JE. Primary Follicular Lymphoma in a Male Breast: A Case Report. *Cancer Research and Treatment* [Internet] 2014; 46(1): 104–107. Dostupné z: <http://e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2014.46.1.104>
9. Venizelos ID, Tatsiou ZA, Vakalopoulou S, Mandala E, Garipidou V. Primary non-Hodgkin's lymphoma arising in an intramammary lymph node. *Leukemia & Lymphoma*. 2005; 46(3): 451–455.
10. Seymour JF. X. Extra-nodal lymphoma in rare localisations: bone, breast and testes. *Hematological Oncology* [Internet] 2013; 31(1): 60–63. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.2081>
11. Databáze Kooperativní lymfomové skupiny České republiky (CLSG). www.lymphoma.cz