

METASTATICKÝ EKKRINNÝ POROKARCINÓM

METASTATIC ECCRINE POROCARCINOMA

LUDOVÍT JURGA¹, VERONIKA ŠVÁBOVÁ¹, SILVIA CINGELOVÁ¹, PETER VEREŠ², JOZEF GLOMBA³

¹ ONKOLOGICKÁ KLINIKA FN TRNAVA,

² ODDELENIE PATOLOGICKEJ ANATÓMIE FN TRNAVA,

³ RÁDIOLOGICKÁ KLINIKA FN TRNAVA

Súhrn

Ekrinný porokarcinóm (malígný ekrinný poróm) je veľmi zriedkavý zhubný nádor, ktorý má pôvod v ekrinných potných žľazách. Tento tumor má zvyčajne dobrú prognózu, podľa literárnych údajov však približne u 20% chorých nádor metastázuje lokálne a u ďalších 10% pacientov vzdialene metastázuje. Keďže ide o zriedkavý druh nádoru, optimálna liečba zatiaľ nie je známa. Prezentujeme prípad 53-ročného pacienta, s úskaliaми diagnostiky a liečby metastatického ekrinného porokarcinómu. Osobitne chceme zdôrazniť neobvyklé miesta hematogénnej diseminácie (ústna dutina, vonkajší zvukovod, skrótum, skelet, kavernózne zmenená voluminózna metastáza v pľúcach), a žiaľ takmer absolútnu chemorádiorezistenciu tohto extrémne vzácneho novotvaru.

Kľúčové slová: Ekrinný porokarcinóm, Malígný ekrinný poróm.

Summary

Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma) is a very rare malignant tumor of eccrine sweat glands origin. This type of tumor is usually connected with a good prognosis, however, approximately 20% of cases develop regional metastases and in 10% of patients distant metastases are diagnosed. As the eccrine porocarcinoma represents an uncommon tumor, the optimal treatment remains to be determined. Here we report the case of a 53-year old patient, underlining the diagnostic and therapeutic difficulties of metastatic eccrine porocarcinoma.

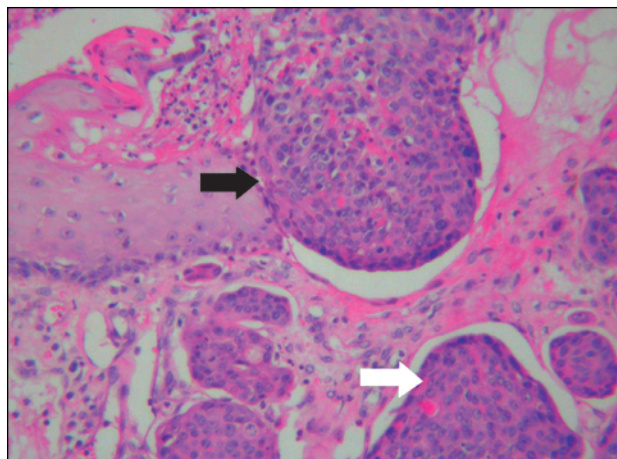
Specifically, we want to point out the unusual localizations of the metastases due to hematogeneous dissemination (mouth cavity, external auditory canal, scrotum, bones, cavernously changed voluminous lung metastasis), and unfortunately the nearly absolute resistance of this extremely uncommon tumor type to both chemotherapy and radiation therapy.

Key words: eccrine porocarcinoma, malignant eccrine poroma.

Úvod

Karcinómy ekrinných potných žliaz reprezentujú zriedkavú skupinu nádorov s potenciálnou tendenciou k lokálnej i vzdialenej diseminácii. Tieto nádory boli prvýkrát popísané v roku 1963. (1) V literatúre sa odvtedy popísalo len niekoľko 100 pacientov s ekrinným porokarcinómom. (2) Špecifická klasifikácia týchto novotvarov je v súčasnosti nejasná, jednak kvôli malému počtu prípadov, tiež aj preto, že mnohé z týchto nádorov sa len nepatrne histologicky ponášajú na zrelú ekrinnú žľazu. Určenie histogenézy je založené hlavne na histochemickej, immunochemickej, alebo ultraštruktúrálnej príbuznosti. Napriek tomu tieto tumory možno systematicky rozdeliť do 2 hlavných skupín: 1. novotvary histologicky podobné zodpovedajúcim benígnym tumorom, (napr. sklerotizujúci karcinóm potných kanálikov, porokarcinóm, malígný chondroidný syringóm, malígný nodulárny hidradenóm, malígný ekrinný spiradenóm); 2. nádory, ktoré majú tak zmenené histologické črty, že sa nedajú priradiť k žiadnemu benígnemu analógu; sú teda značne dediferencované, anaplastické. (2)

Inú klasifikáciu navrhol E. Galadari et al., ktorý rozdelil tieto tumory na tie, ktoré vyrastajú *de novo* z normálnej kože, a tie, ktoré vznikajú na podklade už existujúceho benígneho nádoru kože. (3)

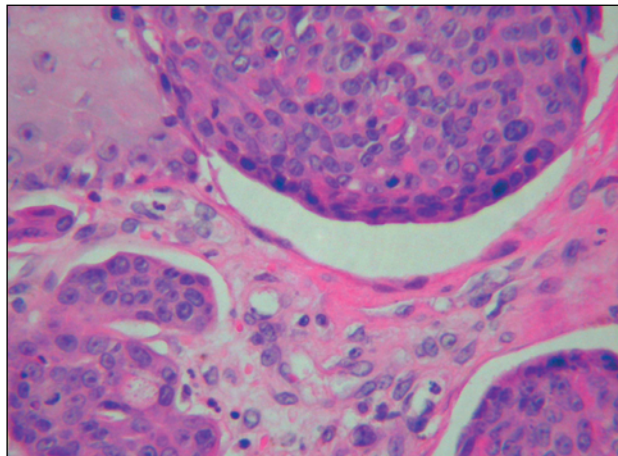


Obr.1. Ekrinný porokarcinóm. (zväčšenie 100x, hematoxylín-eozín.)

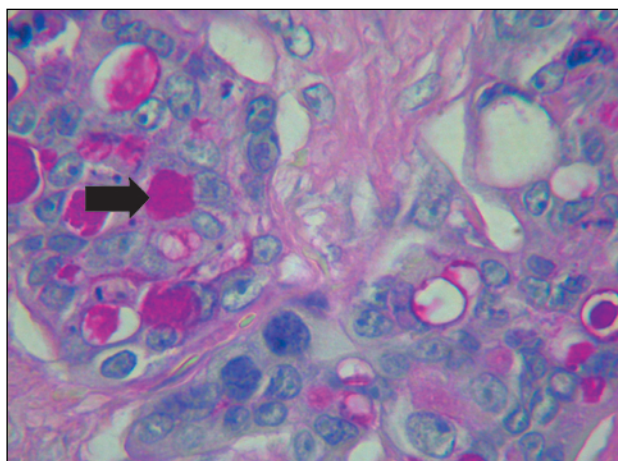
➡ Intraepidermálne hniezda porokarcinómu

➡ Dermálne hniezda porokarcinómu

Ekrinný karcinóm môže vychádzať z akejkoľvek časti normálnej ekrinnej žľazy, alebo je výsledkom transformácie už existujúceho benígneho ekrinného tumoru (18-50% prípadov) (1). Nedávna štúdia M. Takatu et. al. (4) skúmala inci-



Obr. 2. Ekkrinný porokarcinóm. Zreteľne ohraničené početné ostrovcy polygonálnych buniek s prominujúcimi jadierkami a početnými mitózami. (zväčšenie 200x, hematoxylín-eozín).



Obr. 3. Ekkrinný porokarcinóm. Nádorové bunky obsahujú glykogen (zväčšenie 400x, farbenie PAS – periodic – acid Schiff).

denciu cytogenetických odchýlok v malígnych ekkrinných tumoroch; poukázala na nízku incidenciu straty heterozygotnosti (LOH, lost of heterozygosity) a/alebo zmeny TP53 v zmiešanej skupine týchto nádorov v porovnaní s viacnásobnými genetickými odchýlkami u skvamocelulárnych karcinómov. Autori uvažujú, že tento rozdiel môže byť čiastočne vysvetlený skutočnosťou, že najväčšia časť potnej žľazy leží hlboko v dermis, kde je relatívne chránená pred slnkom a environmentálnymi mutagénmi. Podiel ultrafialového žiarenia (UV) pri týchto zmenách je nejasný a zdá sa, že sa preceňuje. Ekkrinný porokarcinóm tvorí intraepidermálne a dermálne hniezda z epiteliálnych buniek. Tumorózne masy tvoria ostro ohraničené a často okrúhle hniezda polygonálnych buniek s pleiomorfnými nepravidelnými jadrami, prominujúcimi jadierkami a početnými mitotickými figúrami. (1) Incidencia nie je závislá na pohlaví (1:1). Ekkrinné karcinómy sa vyskytujú najmä u pacientov v piatej až ôsmej dekáde života, obvykle sa prezentujú ako jediná, bezpríznaková, neurčitá nehojaca sa kožná lézia; rastú buď pomaly (roky) alebo rýchlo. (1)

Kožná/primárna lézia sa javí ako solitárny tumor alebo plak a najčastejšie sa nachádza na dolných končatinách (50%), trupe (24%) a hlave (18%) (1). Tvorí kutánne metastázy

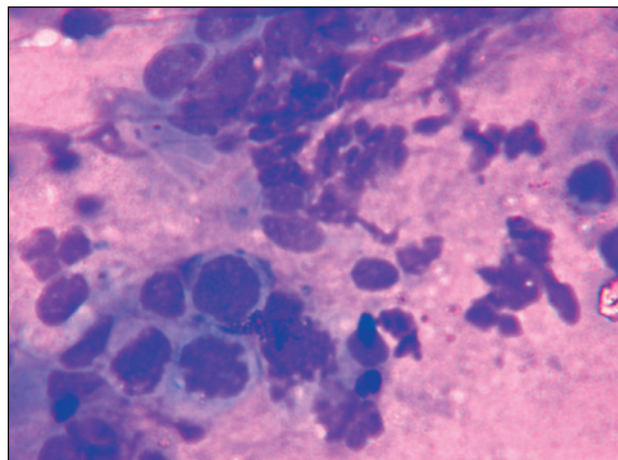
a nezriedkavo aj viscerálne metastázy. V literatúre sa uvádza pravdepodobnosť lokorecidívy až do 70% a následného metastázovania do 60% (2). Vysoký počet mitóz, šírenie do lymfatického systému a hĺbka tumoru nad 7mm sa považujú za prognosticky nepriaznivé znaky (1).

Ekkrinné porokarcinómy sa môžu zamieňať aj s kožnými metastázami, bazocelulárnym karcinóm, karcinómom z Merkelových buniek, ekkrinným porómom, verrucou vulgaris, seboroickou keratózou, melanocytárnym névusom, hidroakantómom, Pagetovou chorobou alebo spinocelulárnym karcinómom (1).

Rozlíšenie ekkrinných tumorov je zložité, nezriedkavo nemožné, málokedy postačí svetelná mikroskopia. V prípade pochybností je vhodné farbenie na ekkrinné enzýmy (napr. sukcinyldehydrogenáza, amylofosforyláza). Prítomnosť feritínu môže tiež poukázať na ekkrinný pôvod tumoru. (5) To isté platí o imunodiagnostike (CEA, EMA) (1). Kvôli vysokej pravdepodobnosti lokorecidívy po konvenčnej excízii Mohsova mikrohrirurgická technika je metódou voľby pre odstránenie nádoru. (6)

Údaje o konzervatívnej liečbe tohto nádoru sa v literatúre vyskytujú zriedkavo. V niektorých prípadoch bola použitá rádioterapia (9); chemoterapia (paklitaxel, cisplatina, doxorubicín, interferón alfa, isotretinoin) sa nepoužíva často, a podľa všetkého je málo účinná (7,8,10).

Kazuistika: Pacient, 53-ročný muž, fajčiar, si vo februári 2004 všimol rastúce útvary na koži nosa a v temporálnej oblasti vľavo. Útvary boli okrúhleho tvaru, mierne prominujúce nad okolitú kožu, tuhej konzistencie, svetločervenej farby s centrálnym preliačením, krytým suchou žltavou krustou. V apríli 2004 boli na odporúčenie kožnej lekárky ložiská excidované, rany po excízii však mokvali, nehojili sa. Histologicky bola stanovená diagnóza keratoakantómu. Približne po mesiaci kožná lekárka zaznamenala 3 nové ložiská (1x1cm a 0,5x0,5cm na krku a 1,5x1,5cm na skrôte), ktoré následne excidovali chirurga a urológ. Na základe histológie bola stanovená diagnóza malígneho ekkrinného porómu. Do júla 2004 sa objavilo ďalších 5 ložísk (na ľavom obočí 4x5mm, v okcipitálnej a temporálnej oblasti vpravo, nad pravou lopatkou a na prednej strane ľavého stehna). Následne boli excidované všetky novovzniknuté ložiská.



Obr. 4. Metastáza ekkrinného porokarcinómu do pľúc. Nádorové bunky zo steru bronchiálnej sliznice (zväčšenie 400x, farbenie podľa MGG – May-Grimwald-Giemsa).



Obr. 5. CT hrudníka. Mediastinálna lymfadenopatia.

V auguste 2004 boli na RTG hrudníka zaznamenané metastázy v pľúcach. V septembri CT hrudníka odhalilo v pravom hornom laloku pľúc hrubostennú kavernu rozmerov 7x6x5 cm a suspektnú metastázu do ľavej nadobličky. Pri bronchoskopickom vyšetrení sa tumor nenašiel, no cytologicky z apikálneho segmentu vpravo boli dokázané bunky epidermoidného karcinómu, ktoré sú však podobné bunkám porokarcinómu. Pri scintigrafickom vyšetrení skeletu sa zistili početné metastázy v skelete (8. rebro vľavo a 12. rebro vpravo). Pacient bol koncom októbra 2004 prijatý na našu kliniku. Pri prijatí sa zistilo nové ložisko, opäť temporálne vpravo. Cítil sa slabý, mal subfebrilitu a bolesti pod pravou lopatkou. Realizovali sme punkciu ložiska v pľúcach pod CT kontrolou, kde sa zobrazila malígna expanzia s cystickou zložkou 12x7x10cm (pôvodne 7x6x5), postihnutie pleury a retrokáválne expandované mediastinálne lymfatické uzliny. Cytologické vyšetrenie potvrdilo s veľkou pravdepodobnosťou metastázu ekkrinného porokarcinómu. Pacientovi sme indikovali chemoterapiu na báze cisplatiny a doxorubicínu v nominálnych dávkach. V januári 2005 sme však na kontrolnom CT vyšetrení zaznamenali progresiu nádorových manifestácií v oblasti pľúc aj ľavej nadobličky. Preto sme v II. línii paliatívnej chemoterapie zvolili sólo paclitaxel v nominálnych dávkach, po podaní 2 cyklov sme však opäť zaznamenali progresiu temporálneho ložiska a výskyt 3 nových manifestácií na koži tváre. Liečba sa komplikovala vznikom steroidového diabetu indukovaného premedikáciou paclitaxelom. Následne boli pacientovi extirpované novovzniknuté ložiská. Opakované zlyhávania v predchádzajúcich režimoch nás viedli k pokusu o III. línii paliatívnej chemoterapie: (cDDP+5FU v alternácii s režimom Bleomycín+Metotrexát+Leukovorín). V apríli 2005 sme na RTG a CT vyšetrení hrudníka zaznamenali progresiu ochorenia v zmysle novovzniknutej osteolytickej deštrukcie 6. a 7 rebra vpravo s mäkkotkanivovou zložkou infiltrátu veľkosti 94 x 69 mm, ktorá sa šírila intratorakálne. V máji 2005 sme pridali isotretinoín a interferon alfa. Po 3 cykloch došlo opäť

k progresii ochorenia (ložiská v dutine ústnej a vo vonkajšom zvukovode). Pacientovi sme následne aplikovali rádioterapiu v dávke 60 Gy na recidívu v jazve temporálne vpravo a na metastázy v 6.-8. rebre (pre algický syndróm). Napriek kombinovanej liečbe ochorenie progredovalo a v júli 2005 pacient exitoval.



Obr. 6. CT hrudníka. Malígna expanzia v pľúcnych segmentoch S 1,2,3 vpravo s kavernóznou zložkou.



Obr. 7. Ekkrinný porokarcinóm. Ložisko na koži tváre.

Diskusia a závery: Prvá kožná lézia sa u pacienta objavila vo februári 2004, lézií pribúdalo v priebehu mesiacov február až august 2004; nádorové manifestácie boli opakované extirpované. V auguste/septembri 2004 sa mani-



Obr.8. Ekrinný porokarcinóm. Ložisko na koži tváre.

festovali na RTG a následne na CT pľúcne metastázy, na čo sme reagovali aplikáciou kombinovanej konzervatívnej liečby. Aplikované režimy chemoterapie, neskôr kombinovanej s biologickou terapiou a rádioterapiou, sme volili na základe v literatúre popisovaných kazuistík a malých súborov pacientov s ekrinným porokarcinómom; boli sme si vedomí nízkej miery liečebných odpovedí (7,8,9,10). Ložisko na koži temporálne vpravo sme v úvode liečby zámerne ponechali ako klinický test chemosenzitivity nádoru, s ktorého liečbou sú malé skúsenosti. Napokon však pri extrémne rýchlom raste tejto nádorovej manifestácie sme pristúpili k jej extirpácii. Extrémne zaujímavé boli neobvyklé cesty metastatického šírenia sa tohoto nádoru (skrótum, dutina ústna, vonkajší zvukovod). Naša kazuistika potvrdzuje literárne údaje týkajúce sa chemoradiorezistencie a zlej prognózy primárne metastatického malígneho ekrinného porómu. Napriek všeobecne zlej prognóze tohoto novotvaru uvádzame, že chirurgické riešenie prebiehalo bez použitia Mohsovej mikrochirurgickej techniky (jej použitie by však sotva zmenilo agresívne správanie sa a prognózu tohoto ochorenia).

Literatúra

1. Requena L, Kutzner H, Hurt MA et al: Malignant tumours with apocrine and eccrine differentiation in LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A: WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Skin tumors. Lyon, IARC Press; 2006; s125-130.
2. Wong A, Mollick DK, Siegel D: Eccrine carcinoma. <http://www.emedicine.com/derm/topic630.htm> accessed 1.2.2007
3. Galadari E, Mehregan AH, Lee KC: Malignant transformation of eccrine tumors. J Cutan Pathol 1987 Feb; 14(1): 15-22.
4. Takata M, Hashimoto K, Mehregan P, et al: Genetic changes in sweat gland carcinomas. J Cutan Pathol 2000 Jan; 27(1): 30-5.
5. Penneys NS, Zlatkiss I: Immunohistochemical demonstration of ferritin in sweat gland and sweat gland neoplasms. J Cutan Pathol 1990 Feb; 17(1): 32-6.

6. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and Practice in Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005:3295 s.
7. Gutermuth J, Audrin H, Voit C, et al. Antitumour activity of paclitaxel and interferon-alpha in a case of metastatic eccrine porocarcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Jul;18(4):477-9
8. Piedbois P, Breau JL, Morere JF, Israel L. Sweat gland carcinoma with bone and visceral metastases. Prolonged complete remission lasting 16 months as a result of chemotherapy. Cancer 1987;60:170-2.
9. Harari PM, Shimm DS, Bangert JL et al. The role of radiotherapy in the treatment of malignant sweat gland neoplasms. Cancer 1990; 65:1737-41.
10. Barzi AS, Ruggeri S, Recchia F, Bertoldi I. Malignant metastatic eccrine poroma: Proposal for a new therapeutic protocol. Dermatol Surg 1997;23: 267-272.

Korespondenční adresa:

Prof. MUDr. Jurga L., CSc.
Onkologická klinika FN Trnava

Došlo: 4. 5. 2007
Přijato: 25. 5. 2007