

ВЪЗЕЛ НА СЕСТРА МЕРИ ДЖОУЗЕФ – КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

И. Юнгарева¹, Н. Смилов², Й. Велевска³, А. Треновски⁴, С. Марина⁵

¹Отделение по кожни и венерически болести, МИ на МВР – София

²Отделение по урология, МИ на МВР – София

³Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология, МУ – Варна

⁴Отделение по анестезиология и интензивно лечение, МИ на МВР – София

⁵Сектор „Диагностично-консултативен“ при МИ на МВР – София

SISTER MARY JOSEPH'S NODULE – CLINICAL ASPECTS, PATHOPHYSIOLOGY AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

I. Yungareva¹, N. Smilov², Y. Velevska³, A. Trenovski⁴, S. Marina⁵

¹Department of Skin and Venereal Diseases, Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

²Clinic of Urology, Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

³Department of Infectious Diseases, Parasitology and Dermatovenereology, Medical University – Varna

⁴Department of Anesthesiology and Intensive Care, Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

⁵Diagnostic and Consultative Sector, Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

Резюме. Възелът на сестра Мери Джоузеф (ВСМД) е рядка форма на пъпна кожна метастаза, установявана при приблизително 1-3% от пациентите с интраабдоминални или тазови злокачествени тумори. Най-честите първични източници са аденокарциноми на стомаха, яйчниците, дебелото черво и панкреаса. Метастазите достигат до пъпа чрез различни механизми – директна перитонеална инвазия, лимфогенна или хематогенна дисеминация и чрез ембрионални остатъци, като урахус, пъпна вена и фалциформен лигамент. ВСМД често е първа видима проява на окултна малигненост и служи като важен клиничен индикатор за напреднало заболяване. Характеризира се с неблагоприятна прогноза и средна преживяемост под 12 месеца. Навременното му разпознаване е от съществено значение за ранна диагностика и планиране на мултидисциплинарен терапевтичен подход.

Ключови думи: възел на сестра Мери Джоузеф, пъпна кожна метастаза, перитонеални неоплазми, абдоминални метастази, стомашно-чревни неоплазми, неоплазми на яйчниците, терапия

Адрес за кореспонденция: Проф. Соня Марина дм, e-mail: soniamarina1@yahoo.com

Abstract. Sister Mary Joseph's nodule (SMJN) is a rare form of umbilical skin metastasis, occurring in approximately 1-3% of patients with intraabdominal or pelvic malignant tumors. The most common primary sources are adenocarcinomas of the stomach, ovaries, colon, and pancreas. Metastases reach the umbilicus through various mechanisms – direct peritoneal invasion, lymphogenic or hematogenic dissemination, and through embryonic remnants such as the urachus, umbilical vein, and falciform ligament. SMJN is often the first visible manifestation of occult malignancy and serves as an important clinical indicator of advanced disease. It is characterized by an unfavorable prognosis and a median survival of less than 12 months. Timely recognition is essential for early diagnosis and planning a multidisciplinary therapeutic approach.

Key words: Sister Mary Joseph nodule, umbilical skin metastasis, peritoneal neoplasms, abdominal metastases, gastrointestinal neoplasms, ovarian neoplasms, therapy

Address for correspondence: Prof. Dr. Sonia Marina, MD, PhD, e-mail: soniamarina1@yahoo.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Възелът на сестра Мери Джоузеф (ВСМД) е рядка, но клинично значима пъпна метастаза, свързана с напреднали интраабдоминални или тазови злокачествени тумори. Установява се при 1-3% от пациентите с такива неоплазии и най-често произхожда от аденокарциноми на стомаха, яйчниците, дебелото черво и панкреаса. Метастазирането към пъпа се осъществява по различ-

ни механизми – директна инвазия, лимфогенен и хематогенен път, и чрез ембрионални структури. ВСМД обикновено е индикатор за дисеминирано заболяване и се асоциира с неблагоприятна прогноза със средна преживяемост около 10-11 месеца. Навременното му разпознаване има важно диагностично и прогностично значение, тъй като в част от случаите е първа видима проява на окултна малигненост.

ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ

Сестра Мери Джоузеф Демпси (по баща Дъфи, 1856-1939) е католическа медицинска сестра, работила като операционна асистентка на д-р Уилям Дж. Майо и д-р Чарлз Х. Майо в болницата „Сейнт Мери“ в Рочестър, Минесота, през периода 1890-1915 г. По-късно братята Майо основават световноизвестната Клиника "Майо" [1].

По време на практиката си сестра Мери Джоузеф забелязва, че при пациенти с напреднали интраабдоминални злокачествени заболявания често се наблюдават кожни промени в пъпната област – папули, нодули или инфилтрации. Терминът „възел на сестра Мери Джоузеф“ (Sister Joseph's nodule) е въведен през 1949 г. от британския хирург Хамилтън Бейли, който го включва в ръководството си *Demonstrations of Physical Signs in Clinical Surgery* в чест на клиничния ѝ принос към разпознаването на този важен прогностичен белег [2].

Пъпните метастази, известни като ВСМД, са рядка, но значима проява на напреднали злокачествени заболявания с интраабдоминален или тазов произход. При мъжете най-честите първични тумори, метастазиращи към пъпа, са: стомашен (30%), колоректален (25%) и панкреасен (18%) карцином. При жените водещ е овариалният карцином (34%), следван от ендометриалния (12%) и колоректалния (12%) [3]. Хистологично най-често се установява аденокарцином (около 75% от случаите) [4]. По-рядко се срещат плоскоклетъчен карцином, недиференцирани тумори, карциносаркоми и малигнен меланом [5].

Метастатичното засягане на пъпа може да е първоначална проява на злокачествено заболяване или белег за рецидив. Приблизително в 59% от случаите пъпната метастаза се установява след поставяне на диагнозата на първичния тумор, докато в 40% тя е първата клинична изява [6]. ВСМД се среща малко по-често при мъже, като честотата варира според локализацията на първичния тумор. Независимо от времето на поява, наличието му е индикатор за дисеминирано злокачествено заболяване и се свързва с неблагоприятна прогноза. Средната преживяемост след диагностициране варира между 7,9 и 11 месеца, като при недиференцирани тумори или допълнителни метастази тя е още по-ниска [7].

Тези данни подчертават необходимостта от внимателен преглед на пъпната област при пациенти с известна или предполагаема неоплазия. Разпознаването на пъпна метастаза може да улесни локализирането на първичния тумор и да насочи към персонализирано терапевтично поведение, дори при лоша прогноза.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Пъпната зона е предразположена към метастатично засягане поради [5]: богато артериално кръвоснабдяване; сложна лимфна мрежа; близост до перитонеалната кухина; наличие на ембрионални остатъци.

Основните механизми на метастазиране са [8-13]:

- **Лимфогенна дисеминация** – най-вероятна. Осъществява се чрез умбиликалните и периумбиликалните лимфни съдове, свързани с лимфната мрежа на коремната кухина.

- **Хематогенна дисеминация** – чрез богатата васкуларизация на пъпната зона.

- **Директна инвазия** – от перитонеални метастази или съседни тумори. Пъпът е отделен от перитонеума само чрез fascia transversalis, която не е бариера за директна инвазия.

- **Ембрионални остатъци** – урахус, пъпна вена или омфаломезентериален канал. Те създават анатомичен път, но рядко са водещ механизъм.

Ембрионални и съдови структури, свързани с пъпа, са: дивертикул на Мекел (остатък от вителинов канал); фалциформен лигамент (свързан с *v. portae*); урахус (останка от алантоис, свързващ пъпа с пикочния мехур); медиални пъпни връзки (остатъци от пъпните артерии) [9].

Съдова и лимфна анатомия:

- Артериално кръвоснабдяване: *a. epigastrica inferior* (от *a. iliaca externa*) и *a. epigastrica superior* (от *a. thoracica interna*);

- Венозен дренаж: *v. epigastrica inferior* → *v. femoralis*; *v. thoracica interna* → *v. axillaris*;

- Лимфна циркулация: повърхностна – към аксиларни и ингвинални възли; дълбока – към парааортни, вътрешни гръдни и илиачни възли [11].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И ПЪРВИЧНИ ТУМОРИ

ВСМД е рядка находка. Установява се при около 1-3% от интраабдоминалните и тазовите неоплазии [6]. По-често се диагностицира при жени, вероятно поради преобладаването на овариален карцином сред първичните тумори [7].

Най-честите първични тумори са: **гастроинтестинален тракт (35–65%)** – стомах, дебело черво, панкреас [8]; **гинекологични тумори (12–35%)** – особено овариален карцином [9]; **урогенитален тракт и други** – включително простатен карцином, бъбречноклетъчен, холангиокарцином [10].

При около 15-30% от случаите първичният тумор не може да бъде идентифициран към момента на диагнозата на ВСМД [6, 11].

КЛИНИЧНА КАРТИНА

ВСМД се представя като единична или множествена пъпна лезия, обикновено с диаметър 0.5-2 cm, но може да достигне и до 10 cm [5]. Обик-

новено е плътен, неболезнен или леко болезнен възел, с вариабилна консистенция – от еластична до твърда. Цветът може да е еритемен, синкав, кафеникав или с перлен оттенък, а повърхността – изгладена, нодуларна, улцерирана или с екскреция на серозна, кървава или гнойна секреция [12]. При около 30-40% от случаите ВСМД е първи видим признак на злокачествен процес, което подчертава значението на клиничната бдителност [3, 6]. При напреднали случаи се наблюдават системни симптоми – загуба на тегло, коремна болка, анорексия, анемия, асцит, гастроинтестинални или урогенитални симптоми – в зависимост от локализацията на първичния тумор [13].

КЛИНИЧНИ ВАРИАНТИ

Съществуват четири основни типа ВСМД според локализацията и механизма на развитие [14]:

Тип 1 – типична форма – разположена в самия пъп, най-честа, основен механизъм – директна туморна инвазия чрез перитонеално разпространение [15].

Тип 2 – периумбиликални метастази – разположена е в подкожието около пъпа. Обикновено се повлиява добре от локално лечение. Рискът от перфорация или ГИТ усложнения е нисък [16].

Тип 3 – метастази в херниален сак – туморната тъкан се локализира в умбиликална или параумбиликална херния. Често се налага хирургично лечение [17].

Тип 4 – ятрогенни метастази – след оперативна интервенция – в областта на предишен хирургичен белег. Могат да наподобяват тип 1 или 2. Лечението е индивидуализирано [18].

ДИАГНОЗА

Прецизната диагностика е от съществено значение за определяне на произхода на пъпната лезия, нейната злокачествена природа и избор на адекватен терапевтичен подход. Диагнозата се подпомага от **образни изследвания** (КТ/МРТ), както и от **тънкоиглена аспирационна биопсия/цитология (fine-needle aspiration cytology – FNAC)**, които позволяват както разграничаване между първична и метастатична лезия, така и насочване към първичния туморен процес. Комбинацията от **мултидетекторна компютърна томография (MDCT) и FNAC** се счита за **златен стандарт** при установяване на характера на лезията и локализиране на първичния тумор [14, 15]. MDCT осигурява детайлна анатомична оценка на коремната кухина, перитонеума и ретроперитонеалното пространство и дава възможност за откриване на първичния злокачествен процес, на регионални и отдалечени метастази. FNAC позволява бърза, минимално инвазивна и високоспецифична цитологична оценка на пъпната лезия.

При съмнение за ВСМД е препоръчително да се прилага следният **диагностичен алгоритъм**:

1. **Физикален преглед** – оценка на пъпната лезия: форма, консистенция, фиксираност, болка, секреция; анамнеза за предходни злокачествени заболявания или оперативни интервенции.

2. **Начални образни изследвания** – ехография на коремната стена и пъпа – първоначален скрининг за солидна или кистозна структура; MDCT на корем и малък таз с контраст – за откриване на първичния тумор и метастази.

3. **Цитологична и хистологична оценка** – FNAC на пъпната лезия; при неясни резултати – core-биопсия за хистологично потвърждение и имунохистохимично профилиране.

4. **Допълнителни образни методи** (при неясен първичен фокус) – СТ или PET-СТ сканиране се използват за търсене на първичния тумор и оценка на разпространението на заболяването; MRI – при съмнение за тазова патология, особено при жени; мамография, колоноскопия, гастроскопия, гинекологичен УЗ – според пола и клиничните насоки.

5. **Лабораторни изследвания и туморни маркери** – CEA, CA-125, CA 19-9, CA 15-3, PSA, CK7, CK20, AFP, β -hCG и др., в зависимост от предполагаемия първичен тумор [16].

Етиологията на първичното злокачествено заболяване е ключов прогностичен фактор. Туморите с перитонеално засягане или коремна карциноматоза обикновено имат по-неблагоприятна прогноза. Навременното използване на описания алгоритъм подпомага не само ранното диагностициране, но и решението за терапевтично поведение.

ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

Установено е, че около 90% от неопластичните лезии в пъпната и периумбиликалната област са метастази от вътрешни злокачествени тумори [8, 9]. Едва около 10% са първични неоплазми, произхождащи от локални ембрионални остатъци (вителинов канал, уракус), от кожа или мекотъкани структури [13]. Най-честите сред първичните тумори са аденокарциноми [4]. Доброкачествените пъпни лезии са изключително редки (по-малко от 1%) [18].

Диференциалната диагноза на периумбиликални кожни възли е представена в таблица 1.

ТЕРАПИЯ

Лечението на ВСМД зависи от характеристиките на първичния тумор, степента на метастатичното заболяване и общото състояние на пациента. Подходът следва да бъде индивидуализиран, с участие на мултидисциплинарен екип, като се отчита и желанието на пациента, очакваната преживяемост и качеството на живот. В повечето случаи, пъпната метастаза е белег за напреднало дисеминирано заболяване и лечението има предимно палиативен характер [19].

Таблица 1. Диференциална диагноза на периумбиликални кожни възли

Категория	Потенциални диагнози
Метастатични тумори (COPS)	C – Колоректален, стомашен, панкреасен карцином O – Овариален, ендометриален P – Перитонеален мезотелиом S – Сарком, меланом
Първични злокачествени тумори	Аденокарцином от урахус или вителинов канал Меланом Базо- или спиноцелуларен карцином Лейомиосарком
Доброкачествени лезии	Пъпна ендометриоза (възел на Вилар) Епителни кисти (дермоидни, епидермални) Фиброми, доброкачествени фиброзни пролиферации Пъпна гранулома, омфалит Хернии Уринарен или жлъчен фистулозен тракт (урахусна фистула)

Основните терапевтични стратегии са:

1. **Куративен подход**, който **цели постигане на излекуване** на пациента или дългосрочна ремисия, а не само облекчаване на симптомите. При пациенти с единствената метастатична лезия на ВСМД и добро общо състояние се препоръчва интензивна мултимодална терапия, включваща **системна химиотерапия**, насочена към първичния тумор. Това е най-често използвания подход, особено при овариални, гастроинтестинални и панкреатични карциноми. Може да доведе до регресия на пъпното образуване, но рядко постига пълна ремисия [20]. **Хирургично отстраняване** на пъпната метастаза. При внимателно подбрани пациенти с ограничено метастатично заболяване и добър общ статус се обсъжда циторедуктивна хирургия с ексцизия на ВСМД. В някои случаи се комбинира с химиотерапия [21].

2. **Палиативен подход**. При пациенти с множествени метастази и/или влошен функционален статус, терапията е предимно палиативна. Целта е контрол на симптомите и поддържане на качеството на живот чрез: **поддържаща терапия; системна химиотерапия** – основен терапевтичен метод; изборът зависи от хистологията на първичния тумор (напр. FOLFOX при колоректален карцином, аклитаксел/карбоплатин при овариален карцином). **Лъчетерапия или локално приложение на химиотерапевтици** се прилага при болезнени, кървящи или инфектирани лезии [22]. Лъчелечението на ВСМД се основава на единични клинични съобщения поради липса на стандартизирани протоколи. Прилагат се различни режими: 16 Gy в 2 фракции, комбинирано с хормонална терапия (тамоксифен), със преживяемост над 18 месеца; 30 Gy в 10-15 фракции, с добър болков контрол; 45-56 Gy в 25-28 фракции при напреднали случаи, без значими странични ефекти; комбинирана външна лъчетерапия и интерстициална брахитерапия – 30 Gy + 12 Gy. **Таргетна и имунотерапия**, която се включва при някои хистологични подтипо-

ве с доказана експресия на специфични молекули. Например при HER2-положителни гастрални тумори (трастузумаб), при MSI-H или PD-L1-позитивни тумори – имунотерапевтични режими (пембролизумаб) [23].

Лечението на ВСМД остава предизвикателство поради напредналия стадий на заболяването при диагностицирането. Хирургичното отстраняване и химиотерапията могат да удължат преживяемостта при селектирани пациенти. Лъчетерапията играе нарастваща роля в палиативния контрол на симптомите, особено при застаряващото население и увеличаващия се брой пациенти с онкологични заболявания. Липсата на големи клинични проучвания изисква персонализиран подход, като мултидисциплинарният подход е препоръчителен.

ПРОГНОЗА

ВСМД се асоциира с напреднал стадий и лоша прогноза. Средната преживяемост варира между 7 и 11 месеца, като пациентите, при които ВСМД е с овариален произход, са със сравнително по-добра прогноза. По-дълга преживяемост се наблюдава при изолирана пъпна метастаза и приложена циторедукция, комбинирана с химиотерапия. Най-лоша е прогнозата при метастази с неизвестен първичен източник [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всяка пъпна лезия, независимо от клиничния ѝ вид, изисква внимателна преценка поради възможността да е метастаза. Възелът на сестра Мери Джоузеф обикновено се свързва с неблагоприятна прогноза и напреднал стадий на първичното огнище, като в някои случаи може да е и първото клинично проявление на подлежащ онкологичен процес. Навременното му разпознаване може да улесни идентифицирането на първичния тумор и да насочи диагностично-лечебната стратегия. Мултидетекторната компютърна томография и тънкоиглената аспирационна цитология играят ключова

роля при локализиране и стадиране на първичния процес. Съвременното лечение цели не само контрол върху първичното заболяване, но и подобряване качеството на живот на пациента. То трябва да е мултидисциплинарно – с участието на онколози, хирурзи, дерматолози и палиативни специалисти, и индивидуализирано според състоянието на болния. При солитарни метастази и запазено общо състояние е възможен куративен мултимодален подход (хирургия и химиотерапия), докато при напреднало заболяване се прилагат предимно палиативни методи, включително лъчетерапия.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Powell FC, Cooper AJ, Massa MC, et al. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical and histologic study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(4):61-5. doi:10.1016/S0190-9622(84)70077-6
- Bailey H. *Demonstrations of Physical Signs in Clinical Surgery.* 12th ed. London: H.K. Lewis & Co; 1949.
- Dubreuil A, Domp Martin A, Barjot P, et al. Umbilical metastasis or Sister Mary Joseph's nodule. *Int J Dermatol.* 1998;37(1):7-13. doi:10.1046/j.1365-4362.1998.00211.x
- Yu JS, Kim KW, Lee HJ, et al. CT of Sister Mary Joseph's nodule: value in detecting the primary malignancy. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(2):529-32. doi:10.2214/ajr.173.2.10470904
- Sayagues JM, Gutierrez ML, Gonzalez-Gonzalez M, et al. Sister Mary Joseph's nodule as a presenting sign of malignancy. *Cytopathology.* 2013;24(2):130-2. doi:10.1111/j.1365-2303.2012.01052.x
- Touraud JP, Lentz N, Dutronc Y, et al. Umbilical cutaneous metastasis (or Sister Mary Joseph's nodule) disclosing an ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001;81(1):105-7. doi:10.1006/gyno.2000.9059
- Al-Mashat F, Sibiany AM. Sister Mary Joseph's nodule as a first sign of pancreatic carcinoma: case report. *World J Gastroenterol.* 2008;14(15):2629-31. doi:10.3748/wjg.14.2629
- Dobrzycka B, Terlikowski SJ. Sister Mary Joseph nodule as a first manifestation of ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64(3):149-51. doi:10.1159/000101737
- Palacios Samper N, Salazar Benjumea CI, Uribe Cardozo JF. Sister Mary Joseph nodule: a case series. *Colomb Med (Cali).* 2019;50(1):48-52. doi:10.25100/cm.v50i1.3735
- Al-Mashat F, Sibiany AM. Sister Mary Joseph's nodule: is it always of gastric origin? *Saudi J Gastroenterol.* 2008;14(1):53-5. doi:10.4103/1319-3767.37039
- Srinivasan R, Nayak R, Sridharan S, et al. Umbilical metastasis revealing an occult gastric carcinoma. *Indian J Gastroenterol.* 2003;22(3):98-9.
- Galvan VG. Sister Joseph's nodule. *Am J Med.* 1998;105(3):282-3. doi:10.1016/S0002-9343(98)00223-4
- Powell FC. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical clue to internal malignancy. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(8):776-7. doi:10.1016/S0025-6196(12)61114-0
- Rebala K, Digumarthy SR, Kalra MK. Imaging of Sister Mary Joseph's nodule. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(3):W216. doi:10.2214/AJR.10.4272
- Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, et al. MRI of pancreatic cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30(4):682-92. doi:10.1002/jmri.21890
- Ordóñez NG. Value of cytokeratin immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2014;22(5):408-24. doi:10.1097/PAI.0000000000000067
- Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. *J Cutan Pathol.* 2004;31(6):419-30. doi:10.1111/j.0303-6987.2004.00299.x
- Steck WD, Helwig EB. Tumors of the umbilicus. *Cancer.* 1965;18(8):907-15. doi:10.1002/1097-0142(196508)18:8<907:AID-CNCR2820180817>3.0.CO;2-K
- Hirshberg B, Buchne A. Metastases to the umbilicus: a review of 27 cases. *J Surg Oncol.* 1993;53(2):87-90. doi:10.1002/jso.2930530207
- Yendluri V, Centeno B, Springett GM. Pancreatic cancer presenting as a Sister Mary Joseph's nodule. *Case Rep Gastroenterol.* 2007;1(1):1-4. doi:10.1159/000104374
- Ciążyńska M, Sobjanek M, Zaryczańska M, et al. Cutaneous metastases: A retrospective study of 132 patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(5):572-8. doi:10.5114/ada.2018.77713
- Namikawa T, Munekage E, Munekage M, et al. Sister Mary Joseph's nodule as a prognostic factor for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(10 Pt A):1853-7. doi:10.1016/j.ejso.2020.05.035
- Rodríguez-Luna MR, González-Peña LE, Mendoza-Rodríguez M, et al. Sister Mary Joseph nodule: a case report and review. *Cir Cir.* 2020;88(3):381-5. doi:10.24875/CIRU.19000534