

---

# „Acinic cell-like“ diferenciace v invazivním duktálním karcinomu a duktální hyperplazii mléčné žlázy – popis dvou případů

---

Kinkor Z., Skálová A.

Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

---

## Souhrn

Popisovány jsou dvě léze mléčné žlázy s nesmírně vzácnou diferenciací (metaplazií), napodobující acinické buňky serózní slinné žlázy. Jednalo se o ženy ve věku 71 a 40 let; u první jsme rysy podobné acinickému karcinomu našli v invazivní komponentě solidního intraduktálního papilokarcinomu, u druhé ženy se jednalo o rozsáhlé změny v rámci běžné intraduktální hyperplazie náhodně zjištěné při exstirpaci fibroadenomu. V obou pozorováních se shodně vyskytovaly hojně epitelie s četnými, v barvení PAS pozitivními, intracytoplazmatickými granuly, která reagovala masivně s protilátkou proti lysozymu a v ultrastruktuře měla jednoznačnou podobu zymogenních granul. Diskutována je diferenciální diagnostika neoplastických proliferací prsu s oxyfilní a granulovanou cytoplazmou a na pozadí literárních faktů a jedinečného nálezu této diferenciace v běžné duktální hyperplazii jsou zvažovány biologické implikace.

**Klíčová slova:** mléčná žláza – acinickému karcinomu podobný – karcinom podobný slinné žláze – duktální hyperplazie – diferenciace

## Summary

### Acinic Cell-like Carcinoma and Acinic Cell-like Change in Ductal Hyperplasia of the Breast – Report of Two Cases

Described are two epithelial lesions of the breast displaying extremely rare, widespread acinic cell-like differentiation (metaplasia). Two women, 70 and 40-year-old, one with invasive ductal papillocarcinoma, the other one with conventional intraductal hyperplasia without atypia, both demonstrated massive diffuse, PAS positive, granular eosinophilic transformation of the cell cytoplasm. This unusual cell appearance closely simulated acinar cells in normal serous salivary gland/acinic cell carcinoma or Paneth cells. Both extensive expression of lysozyme and finding of numerous zymogen granules ultrastructurally confirmed the acinic cell-like phenotype. Discussed is differential diagnosis of the breast neoplasm containing overt eosinophilic and granular cytoplasm. Reviewing literature and comparing our unique finding of unusual salivary-type differentiation in conventional ductal hyperplasia of the breast, biologic implications are considered.

**Key words:** breast – acinic cell-like carcinoma – salivary gland-like carcinoma – ductal hyperplasia – differentiation

*Čes.-slov. Patol., 41, 2005, No. 1, p. 29–33*

V prsu se zřídka vyskytují tumory, které jsou morfoloicky prakticky totožné s obdobnými lézemi slinných žláz (2,13). Mezi ty nejčastější patří adenoidně cystický karcinom, epimyoepteliální karcinom (v prsu známý spíše pod označením adenomyoepteliom), pleomorfní adenom, mukoeptidermoidní či adenoskvamózní karcinom. Biologicky jde v mléčné žláze, na rozdíl od klasických představitelů slinných žláz, vesměs o níže maligní proliferace (2,13). Zatím nejvzácnější je diferenciace napodobující acinický karcinom slinných žláz (ACLD) a v literatuře je zaznamenáno asi patnáct případů, z toho jeden u muže (4, 7, 8, 9, 13, 14, 18, 19). Ve všech pozorováních šlo o invazivní karcinomy se solidním nebo mikroalveolárním či mikrotubulárním uspořádáním, kdy se v cytoplazmě nádorových buněk nacházela v běžném hematoxylin-eozínovém barvení hojná, různě

veliká, výrazně eozinofilní granula. Ta vykazovala typickou pozitivitu v barvení metodou PAS a imunohistochemicky reagovala s protilátkami proti slinné alfa-amyláze a lysozymu. Jejich substrátem v ultrastruktuře byla klasická zymogenní sekreční granula. Přesný biologický význam, patrně i vzhledem k nízké incidenci tohoto neobvyklého morfofenotypu, není dosud vymezen a soudí se, že snad půjde jen o vzácný metaplastický epifenomén v průběhu neoplastické transformace, nikterak zásadně neovlivňující prognózu nádoru (7, 13, 18). Spekulace o možné spojitosti těchto proliferací s mikroglandulární adenózou resp. sekretorickým karcinomem zůstávají nepotvrzeny (7, 9, 10).

Sami jsme se v patologii prsní žlázy s touto mimořádně vzácnou ACLD, napodobující sekreční buňky serózní slinné žlázy resp. buňky acinic-

kého karcinomu, setkali pouze dvakrát – jednou v invazivní složce solidního intraduktálního papilokarcinomu, podruhé masivně v běžné intraduktální epiteliální hyperplazii – jev dosud v písemnictví nezmiňovaný. Dovolujeme si tyto neobvyklé nálezy krátce dokumentovat.

---

## Materiál a metodika

---

Jednalo se o dva případy z konzultační praxe v rámci materiálu mamárního registru Biopstické laboratoře, s.r.o. v Plzni. Ani v jednom z nich nebyly známky ACLD buněk v původní diagnóze zmíněny.

Rutinní histochemie zahrnovala barvení metodou PAS (s natrávením diastázou), barvení na glykogen a neutrální hlen.

Imunohistochemie byla prováděna na depa-  
rafinovaných řezech s demaskováním antigenního epitopu v mikrovlnné troubě (0,1 N citrát sodný 2x5 min při 600 W). Inkubace primární protilátky probíhala přes noc při 4 °C. Jako detekční systém byl použit kit LSAB+ firmy Dako s inkubací 60 minut při pokojové teplotě (20 °C). K vizualizaci pozitivní reakce posloužil diaminobenzidyl tetrahydrochlorid (DAB).

Byly použity tyto primární protilátky: aktin S (Dako, 1:1000); CD10 (NovoCastr, 1:100); desmin (Dako, 1:3000); EMA (Dako, 1:1000); estrogenový receptor (Immunotech, 1:1000); GCDFP-15 (Signet, 1:1000); Her-2/neu (Neomarkers, 1: 2000); chromogranin A (Dako, 1:400); kalponin (Dako, 1:1000); laminin (Dako, 1:30); lysozym (Dako, 1:200); MIA (BioGenex, 1: 800); MIB 1 (Dako, 1:1000); progesteronový receptor (Immunotech,1:50); p63 (Neomarkers, 1:500); synaptofysin (Neomarkers, 1:400).

Formolový materiál pro elektronmikroskopické vyšetření byl dofixován tetraoxidem olova a zalit do Eponu. Ultratenké řezy byly barveny octanem uraničitým a citrátem olovnatým a prohlíženy elektronovým mikroskopem EM 208 S, Philips.

---

## Vlastní pozorování

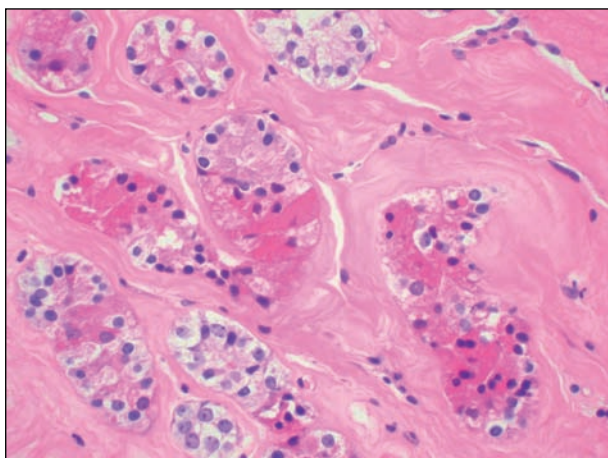
---

**Případ 1:** Excize z levého prsu u 71leté ženy, kde byl makroskopicky patrný 15mm veliký, prokrvácený, intracystický, solidní kulovitý útvar se ztluštělým pouzdem. Mikroskopický obraz odpovídal solidně uspořádanému intraduktálnímu papilokarcinomu s ložiskovou zřetelnou světlobuněčnou přeměnou. Jaderný grade odpovídal přibližně druhému stupni Van Nuyské klasifikace duktálních *in situ* karcinomů. Při kompletním zpracování léze se ve dvou blocích našly známky invazivního růstu karcinomu přes pouzdro.

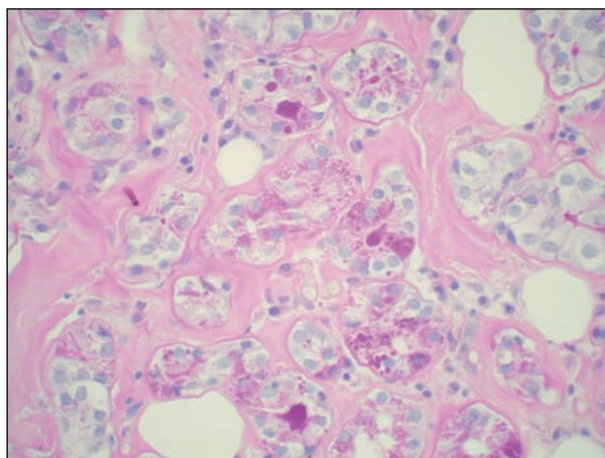
Infiltrující složka, zčásti solidně alveolárně uspořádaná, vykazovala shodné cytologické rysy jako v původním *in situ* karcinomu, včetně částečné světlobuněčné přeměny. Převažující strukturu extrakapsulárně však představovaly hojné mikrotubulární či mikroalveolární formace rozptýlené v dezoplastickém stromatu a disperzně rostoucí i do okolní tukové tkáně (obr. 1). Tyto útvary byly vystlány jednou či dvojí vrstvou kubických až cylindrických buněk s eozinofilní či světlou cytoplazmou, kde na první pohled zaujala difuzní přítomnost četných drobných eozinofilních granul a jejich vzhled pak velmi připomínal základní elementy serózní slinné žlázy či Panethovy buňky (obr. 1). Četnost granul významně inverzně korelovala se světlobuněčnou přeměnou buněk a vodojasné elementy granula prakticky neobsahovaly. Granula pěkně zvýraznilo barvení PAS metodou s použitím diastázy (obr. 2); barvení na glykogen a neutrální hlen byla negativní. Výše zmíněné buňky v imunohistochemickém vyšetření masivně exprimovaly pouze lysozym (obr. 3) a epitelový membránový antigen; všechny ostatní použité protilátky byly negativní (aktin, desmin, estrogenové a progesteronové receptory, Her2/neu, GCDPP-15, laminin, chromogranin A, MIA, synaptofysin, CD10, kalponin a p63). Elektronmikroskopické vyšetření i při použití nekvalitního parafinového materiálu potvrdilo v těchto elementech přítomnost četných elektrodenzních zymogenních granul s velikostí kolem 0,08 µm (obr. 4). Zmíněná vyšetření vyloučila též ev. myoepiteliální fenotyp nádorové populace. Ani extenzivním vyšetřením veškerého materiálu jsme však známky ACLD v běžném barvení či při použití speciálních metodik nenašli v *in situ* komponentě nádoru. Struktury typické pro mikroglandulární adenózu jsme také neprokázali.

U ženy byla provedena v druhé době parciální mastektomie s exenterací axily, kde karcinom již přítomen nebyl. Nemocná je 11 měsíců bez známek recidivy.

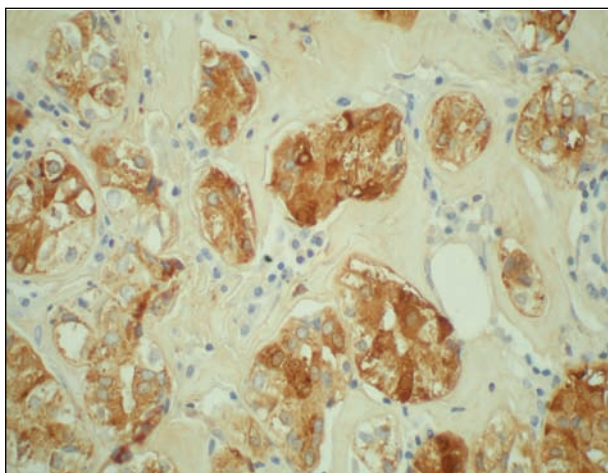
**Případ 2:** Jednalo se o excizi z pravého prsu u 40leté ženy s nálezem 20 mm velikého typického intrakanalikulárního fibroadenomu. V bezprostředním okolí bylo v terénu involuční mastopatie nalezeno asi 4 mm veliké ložisko běžné intraduktální hyperplazie bez atypií s cípatými prohýbanými dukty a okolní sklerózou stromatu (obr. 5). Dilatované dukty lemovala souvislá myoepiteliální vrstva patrná zejména v imunohistochemickém barvení s rutinními myoepiteliálními markery (aktin, CD10, kalponin a p63). V solidní pravidelné epitelové duktální proliferaci imponovala intenzivní eozinofilie objemnější cytoplazmy s přítomností hojných PAS pozitivních granul shodného vzhledu jako v případě č. 1 (obr. 5, 6). Imunohistochemie byla pozitivní opět pouze s protilátkou proti lysozymu a elektronová mik-



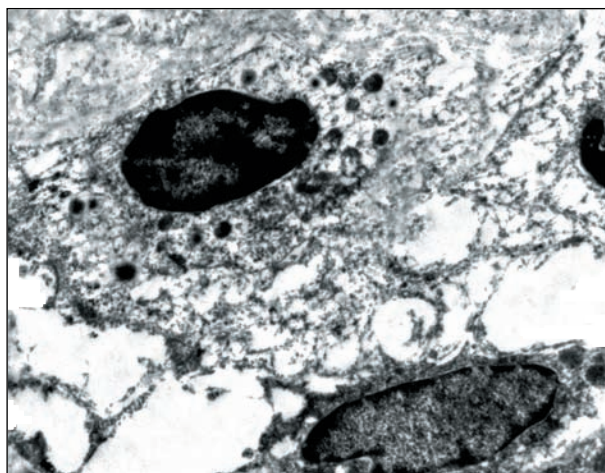
**Obr. 1. Případ 1. Převládající součást invazivního karcinomu vytváří mikrotubulární či mikroacinózní formace rozptýlené v dezoplastickém stromatu. Výstelku tvoří elementy s objemnou eozinofilní až světlou cytoplazmou vyplněnou četnými oxyfilními granuly, takže připomínají Panethovy buňky či acinární buňky serózní slinné žlázy (HE, 400krát)**



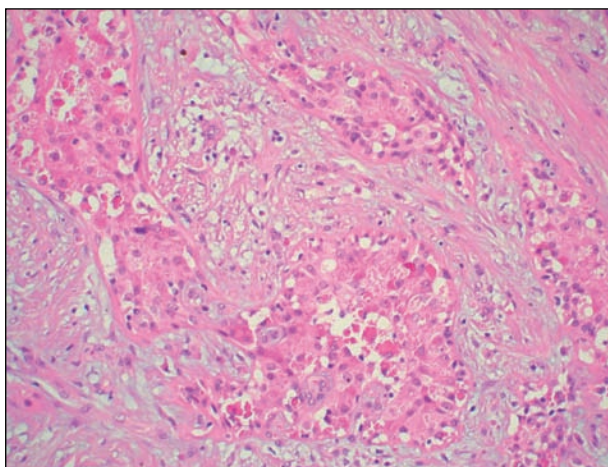
**Obr. 2. Případ 1. V barvení metodou PAS vyniká granularita cytoplazmy a rozdílná velikost jednotlivých granul (PAS, 400krát)**



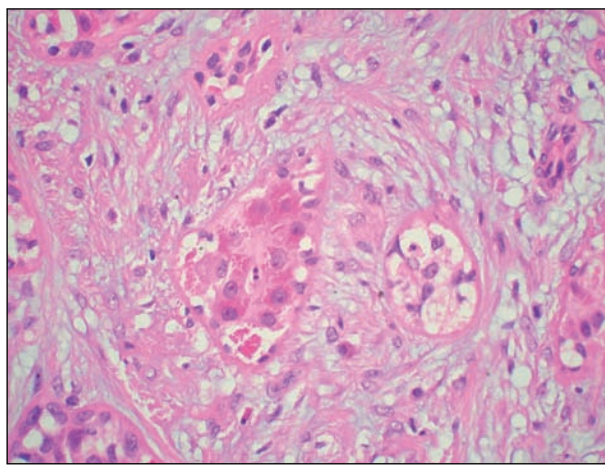
**Obr. 3. Případ 1. Intracytoplasmatická granula masivně a difuzně reagují s protilátkou proti lysozemu (DAB, 200krát)**



**Obr. 4. Případ 1. Ultrastrukturální výbava cytoplazmy zahrnuje elektrodenzní zymogenní granula s velikostí kolem 0,08  $\mu\text{m}$  (zvětš. 7500krát)**



**Obr. 5. Případ 2. Cípaté zprohýbané dilatované dukty s okolní sklerózou a obrazem prosté solidní epiteliální hyperplazie s nápadnou eozinofilií a granularitou cytoplazmy (HE, 200krát)**



**Obr. 6. Případ 2. Detail hyperplastické duktální výstelky se zřetelnými eozinofilními cytoplasmatickými granuly; v těsném sousedství výrazná světlouněčná přeměna buněk s úplným vymizením granul (HE, 400krát)**

roskopie prokázala typická denzní zymogenní granula. Tato neobvyklá přeměna cytoplazmy s ACLD byla difuzní a postihovala prakticky všechny buňky v rozsahu duktální hyperplazie; duktulolobulární jednotky v bezprostředním okolí měly normální vzhled. Ložiskově rovněž docházelo k světlobuněčné přeměně buněk a zřetelnému úbytku granul (obr. 6). Strukturální ani cytologické rysy svědčící pro ev. *in situ* duktální karcinom jsme nezjistili.

Pacientka je 3 měsíce po výkonu bez lokální recidivy.

---

## Diskuse

---

Oxyfilie a jemná granularita cytoplazmy není v neoplaziích mléčné žlázy vzácností a je-li dominantním rysem, je potřeba pečlivě zjišťovat, zda není projevem specifické buněčné diferenciace méně obvyklého nádoru. Skupina lézí s eozinofilní a zrnitou cytoplazmou je histogeneticky i biologicky velmi heterogenní, což je podmíněno funkční rozmanitostí nakupených intracytoplazmatických organel (5). Nejčastějším důvodem oxyfilie jsou různé druhy sekrečních granul či vezikul – např. apokrinní vezikuly v apokrinním karcinomu, mucigenní či neuroendokrinní granula u mucinózního, resp. neuroendokrinně diferencovaného karcinomu atd. (5, 12, 17). Též excesivní nahromadění mitochondrií způsobuje velmi řídkou onkocytární transformaci buněk (5, 6, 13). Že se ne vždy nutně jedná o maligní epiteliální fenotyp dokládá v prsu ojedinělý výskyt benigního nádoru z granulárních buněk, granulárního leiomyomu či myofibroblastomu, ve kterých je za charakterickou narůžovělou, jemně zrnitou cytoplazmu odpovědné masivní nakupení lyzosomů (5).

Úplnost tohoto pestrého výčtu si nelze představit bez zmínky unikátních pozorování ACLD v mamárním karcinomu (4, 7–10, 13, 14, 18, 19). Tento diferenciační (metaplastický) rys v proliferacích prsu patří k těm nejméně častým ve skupině lézí analogických salivárním. Literatura zahrnuje přibližně patnáct low-grade karcinomů s rozdílným strukturálním uspořádáním, kde společným znakem je hojný výskyt nádorových buněk s PAS pozitivní, jemně granulovanou, sytě eozinofilní cytoplazmou připomínající acinické elementy serózní slinné žlázy, resp. acinického karcinomu (4, 7–10, 13, 14, 18, 19). Podobnost acinárního fenotypu podporují dále exprese slinné amylázy a lysozymu v imunohistochemii a nález zymogenních granul na ultrastrukturální úrovni (4, 7–10, 13, 14, 18, 19). Relativně indolentní chování popsanych případů však nelze zatím vzhledem k velmi malému počtu případů asi považovat za univerzální. Význam acinické diferenciace

v neoplaziích prsu dosud není jasný. Je zajímavé, že lysozym se normálně vyskytuje v lidském mléce a buňkách lobulů laktující mléčné žlázy, ale konvenční karcinomy prsu jej prakticky neexprimují (1, 3, 11). Ve vlastním registru máme jeden laktační adenom prsu, kde v solidních partiích buněčná populace disponuje jemně zrnitou bazofilní cytoplazmou připomínající buňky serózních acinů slinné žlázy; pozitivita lysozymu zde byla difuzní a intenzivní. U našich dvou popisovaných případů však nebyla spojitost s graviditou či laktací zjištěna. I přes výjimečnost našeho, dosud nepopsaného, nálezu ACLD v prosté duktální hyperplazii lze předpokládat, že tento nezvyklý fenotyp nebude patrně důsledkem jen nádorové transformace, ale že půjde o širší prospektivní metaplastický potenciál normální buňky duktulolobulárního komplexu. Naopak odlišné principy se pravděpodobně uplatňují např. u vzácné neuroendokrinní či onkocytární diferenciace karcinomů prsu, neboť zde zatím spolehlivá analogie v benigních proliferacích resp. zdravé mléčné žláze nebyla prokázána (12, 17).

Naše první pozorování je zajímavé hned ze dvou důvodů. Prvně – žádný z publikovaných karcinomů s ACLD nesouvisel s intraduktálním (intracystickým) papilárním karcinodem. Zvláštní je, že i přes vysokou cytologickou podobnost buněčné populace *in situ* a invazivní komponenty jsme charakteristický acinární fenotyp prokázali pouze v části infiltrující složky nádoru. Důvod není znám, nejspíše se genetické proměny a následné regulační signály pro diferenciaci specifického klonu objevily až ve fázi invazivního růstu nádoru. Za druhé, mikroacinózní či mikrocystické strukturální uspořádání dominující části invazivní komponenty s ACLD se nápadně podobalo většině dosud zveřejněných nálezů. Tato úprava se na první pohled blíží obrazu mikroglandulární adenózy (MA) a některé práce dokonce spekulují o vzájemné spojitosti těchto dvou lézí – tedy o vzniku karcinomu s ACLD na podkladě MA (15, 16). Převládající názor však tuto zdánlivou podobnost a event. souvislost odmítá a poukazuje nejen na pestřejší základní morfologii karcinomu s ACLD, ale především na přeci jen odlišnou blandní histologii MA, rozdílný imunofenotyp (negativita epitelového membránového antigenu, mamininu, resp. kolagenu IV) či její konstantní indolentní chování (7). Někteří dokonce soudí, že izolované případy tzv. karcinomu vycházejícího z MA jsou prakticky totožné s *de novo* karcinodem s ACLD (7, 13, 15, 16). My jsme charakteristické a spolehlivé rysy MA rovněž nenalezli.

Zajímavou asociací sekretorického a acinického fenotypu v prsním karcinomu popisují poslední tři případy v písemnictví (9). Zachycují invazivní léze s cystopapilární, resp. mikrocystickou konfigurací se značnou difúzní vakuolizací světlé cytoplazmy, ale bez zřetelné charakteristické gra-

nularity. Nádory masivně exprimovaly slinnou alfa-amylázu a lysozym, ultrastrukturální průkaz zymogenních granul však chybí; vakuolizace elementů není způsobena nahromaděním hlenu a výsledek exprese laktalbuminu není uveden. Obrazová dokumentace ovšem více než typický sekretorický karcinom připomíná cystopapilární, resp. mikrofolikulární variantu acinického karcinomu slinných žláz (9).

Závěrem lze konstatovat, že cytomorfologické paralely lézí slinných žláz a prsu jsou velmi různorodé a že v případě ACLD nemusí být omezeny jen na maligní nádory. Lze si též představit, že karcinom s ACLD mléčné žlázy může nejspíše napodobovat celou vzhledovou škálu salivárního acinického karcinomu, ale zůstává otázkou, jestli to v této lokalizaci platí i pro jeho biologický potenciál.

---

## Literatura

---

1. **Al-Sam, S.Z., Davies, J.D.:** Phenotypic expression of immune secretory function in focal pregnancy-like change of the human breast. *Virchows Arch.*, 410, 1987, s. 515–521. – 2. **Bennett, A.K., Mills, S.E., Wick, M.R.:** Salivary-type neoplasms of the breast and lung. *Sem. Diagn. Pathol.*, 20, 2003 s. 279–304. – 3. **Cohen, C., Guarner, J., DeRose, P.B.:** Mammary Paget's disease and associated carcinoma. An immunocytochemical study. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 117, 1993, s. 291–294. – 4. **Coyne, J.D., Dervan, P.A.:** Primary acinic cell carcinoma of the breast. *J. Clin. Pathol.*, 55, 2002, s. 545–547. – 5. **Damiani, S., Dina, R., Eusebi, V.:** Eosinophilic and granular cell tumors of the breast. *Sem. Diagn. Pathol.*, 16, 1999, s. 117–125. – 6. **Damiani, S., Eusebi, V., Losi, L., D'Adda, T., Rosai, J.:** Oncocytic carcinoma (malignant oncocytoma) of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.*, 22, 1998, s. 221–230. – 7. **Damiani, S., Pasguinelli, G., Lamovec, J., Peterse, J.L., Eusebi, V.:** Acinic cell carcinoma of the breast: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Virchows*

*Arch.*, 437, 2000, s. 74–81. – 8. **Elster, E., A., Markusic, J., Ball, R., Soballe, P., Henry, M., Louie, A., Clare, S.:** Primary acinic cell carcinoma of the breast. *Am. Surg.*, 68, 2002, s. 993–5. – 9. **Hirokawa, M., Sugihara, K., Sai, T., Monobe, Y., Kudo, H., Sano, N., Sano, T.:** Secretory carcinoma of the breast: a tumor analogous to salivary gland acinic cell carcinoma? *Histopathol.*, 40, 2002, s. 223–229. – 10. **Kahn, R., Holtveg, H., Nissen, F., Holck, S.:** Are acinic cell carcinoma and microglandular carcinoma of the breast related lesions? *Histopathol.*, 42, 2003, s. 195–196. – 11. **Mason, D.Y., Taylor, C.R.:** The distribution of muramidase (lysozyme) in human tissues. *J. Clin. Pathol.*, 28, 1975, s. 124–132. – 12. **Miremadi, A., Pinder, S.E., Lee, A.H.S., Bell, J.A., Wencyk, P., Elston, C.W., Nicholson, R.I., Blamey, R.W., Robertson, J.F., Ellis, I.O.:** Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast carcinoma. *Histopathol.*, 40, 2002, s. 215–222. – 13. **Pia-Foschini, M., Reis-Filho, J.S., Eusebi, V., Lakhani, S.R.:** Salivary gland-like tumors of the breast: surgical and molecular pathology. *J. Clin. Pathol.*, 56, 2003, s. 497–506. – 14. **Roncarolli, F., Lamovec, J., Zidar, A., Eusebi, V.:** Acinic cell-like carcinoma of the breast. *Virchows Arch.*, 429, 1996, s. 69–74. – 15. **Rosen, P.P.:** Rosen's breast pathology. Second ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2001, s. 152–161. – 16. **Rosenblum, M. K., Purrazzella, R., Rosen, P.P.:** Is microglandular adenosis a precancerous disease? *Am. J. Surg. Pathol.*, 10, 1986, s. 237–245. – 17. **Sapino, A., Bussolati, G.:** Is detection of endocrine cells in breast adenocarcinoma of diagnostic and clinical significance? *Histopathol.*, 40, 2002: s. 211–214. – 18. **Schmitt, F.C., Ribeiro, C.A., Alvarenga, S., Lopes, J.M.:** Primary acinic cell-like carcinoma of the breast – a variant with a good prognosis? *Histopathol.*, 36, 2000, s. 286–289. – 19. **Shimao, K., Haga, S., Shimizu, T., Imamura, H., Watanabe, O., Kinoshita, J., Nagumo, H., Utada, Y., Okabe, T., Kajiwara, T., Oshibe, N., Aiba, M.:** Acinic cell carcinoma arising in the breast of a young male: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study. *Breast Cancer*, 30, 1998, s. 77–81.

MUDr. Zdeněk Kinkor, PhD.  
Biopická laboratoř s.r.o.  
Mikulášské náměstí 4  
326 00 Plzeň  
tel: mobil – 737 220 449  
e-mail: kinkor@medima.cz

---

## Drazenův restituční zákon:

Doba potřebná k nápravě situace je nepřímou úměrná času, během něhož se něco pokazí.

Příklad č. 1:

Slepit vázu dohromady trvá déle než ji roztřískat.

Příklad č. 2:

Shodit pár kilogramů trvá déle než nabrat.

## Davisův zákon:

Končí-li novinový titulek otazníkem, zní odpověď „ne“.

## Etorrův postřeh:

Vedlejší fronta postupuje rychleji.

O'Brienova variace na Etorrův postřeh:

Jakmile přejdete do vedlejší fronty, začne postupovat rychleji ta, kterou jste opustili.