

Akantolytický variant skvamózneho karcinómu prsnej žľazy. Kazuistika a prehľad literatúry

Kajo K.^{1,2}, Macháleková K.³, Kajo M.¹, Žúbor P.⁴

¹ Ústav patologickej anatómie, JLF UK a UN, Martin

² BB BIOCYT, diagnostické centrum, s.r.o., Banská Bystrica

³ Oddelenie patológie, Onkologický ústav svätej Alžbety, s.r.o., Bratislava

⁴ Gynekologicko-pôrodná klinika, JLF UK a UN, Martin

SÚHRN

Akantolytický variant skvamózneho karcinómu (ASC) je zriedkavá forma metaplastického nádoru prsníka, ktorý je charakterizovaný výskytom pseudoglandulárnych a pseudovaskulárnych štruktúr spôsobených stratou kohezivity medzi bunkami. Doteraz bolo opísaných len 10 prípadov mamárneho ASC.

Autori prezentujú prípad 57-ročnej ženy s ASC pravého prsníka, pre ktorý pacientka podstúpila mastektómiu s disekciou axilárnych lymfatických uzlín. Dodatočnými vyšetreniami pomocou počítačovej tomografie sa dokázali metastázy v ľavých pľúcach a pacientka následne podstúpila chemoterapiu. Šesť mesiacov od stanovenia diagnózy je pacientka v remisii s parciálnou liečebnou odpoveďou.

V diferenciálnej diagnostike ASC je nutné odlíšiť angiosarkóm, phylloides tumor a metastatické sarkómy v prsníku, pričom nástrojmi na oddiferencovanie sú starostlivé a extenzívne bioptické vyšetrenie a cieleňový imunohistochemický panel na vylúčenie endoteliálnej diferenciácie, napr. CD31 a CD34 a potvrdenie epitelového pôvodu dôkazom široko-spektrálnych a vysoko-molekulových cytokeratínov. ASC sa vyznačuje aj expresiou markerov myoepiteliálnej diferenciácie, napr. cytokeratínu 14, CD10 a p63, čo svedčí pre nezrelú bunkovú populáciu s bazaloidnými črtami.

ASC predstavuje agresívny podtyp karcinómu prsníka so zlou prognózou, a preto jeho poznanie má význam pre následný terapeutický manažment.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka – metaplastický karcinóm – skvamózny karcinóm – akantolytický karcinóm

Acantholytic Variant of Squamous Carcinoma of the Breast. A Case Report and Review of Literature

SUMMARY

The acantholytic variant of squamous carcinoma (ASC) represents a rare type of metaplastic breast carcinoma with typical occurrence of pseudoglandular and pseudovascular structures, arising as a result of cohesion loss between the neoplastic cells. Up to the present, there have been only 10 cases of mammary ASC described in the English written literature.

The authors present a case of a 57-year-old woman with a large (6 x 7 cm) suspicious lump on ultrasonography in her right breast treated by mastectomy with an ipsilateral axillary lymph node dissection due to histologically verified ASC. Additional postoperative staging computer tomography revealed metastatic foci in the left lungs, thus calling for adjuvant chemotherapy for the patient. Six months after setting the diagnosis, the patient is alive with a partial therapeutic response.

In the differential diagnosis of ASC it is important to exclude angiosarcoma, phylloides tumor and metastatic sarcomas to the breast. The useful tools for differentiation between the above-mentioned entities are extensive bioptic examination and detailed immunohistochemical staining, enabling the pathologist to exclude the endothelial lineage (using CD31 and CD34) and to verify the epithelial origin through the detection of cytokeratins (spectra of high-molecular weight cytokeratins). Furthermore, the ASC shows positive immunohistochemical staining for markers of the myoepithelial differentiation, e.g. cytokeratin 14, CD10 and p63, suggesting an immature cell population with basaloid features.

In conclusion, as ASC is an aggressive subtype of the breast carcinoma with a poor prognosis, the correct diagnosis set by the pathologist is of great importance on the therapeutic management in affected patients.

Keywords: carcinoma of the breast – metaplastic carcinoma – squamous carcinoma – acantholytic carcinoma

Cesk Patol 2011; 47(4): 184–188

Akantolytický variant skvamózneho karcinómu (ASC) je zriedkavý histomorfologický podtyp metaplastického karcinómu prsnej

žľazy, ktorý sa vyznačuje značnou akantolýzou. Jej výsledkom je tvorba charakteristických pseudoglandulárnych a pseudovaskulárnych formácií imitujúcich žľazový alebo cievny pôvod lézie (1). Najčastejším miestom vzniku ASC je koža (2,3–5), avšak sporadické prípady ASC boli opísané aj na niektorých slizničných membránach a v orgánoch, ako sú ústna dutina, pľúca, cervix, penis a slepé črevo (2,6–11). V prsníku bolo doteraz zaznamenaných len 10 prípadov ASC (1,12–14). Cieľom našej prezentácie je opísať ďalší prípad mamárneho ASC s jeho jedinečnými histomorfologickými a imunohistochemickými charakteristikami.

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Karol Kajo, Ph.D.

ÚPA JLF UK a UNM

Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika

tel: 00421-43-4203-874

e-mail: kajo@jfmed.uniba.sk

VLASTNÉ POZOROVANIE

Išlo o 57-ročnú ženu s manicko-depresívnou psychózou a s anamnézou pádu a udretia pravého prsníka pred tromi mesiacmi, po čom mala prsník „celý modrý“ a ostala v ňom „hrča“. Pri ultrasonografickom vyšetrení išlo o tumor veľkosti 68 x 52 mm v dolnom laterálnom kvadrante. Nádor nesúvisel s kožným krytom a u pacientky nebol nájdený ďalší nádor na koži. Pacientka podstúpila pravostrannú mastektómiu s disekciou axilárnych lymfatických uzlín.

Makroskopicky išlo o nádor dosahujúci veľkosť 7 cm v najväčšom rozmere s centrálnou dutinou. V histologickom obraze tumor pozostával z rozsiahlych partií tvorených spleťou nepravidelných, vetvených a miestami navzájom komunikujúcich kanálov, ktoré boli lemované značne atypickými bunkami so zreteľnou eozinofilnou cytoplazmou a mitotickou aktivitou približne 20 až 30 mitóz na 10 HPF. Ojedinele sa v lúmene niektorých štrbín nachádzali voľné erytrocyty (obr. 1). Fokálne nádorové štruktúry pripomínali pseudoangiomatóznu stromálnu hyperpláziu (obr. 2) a prítomné boli aj rôzne rozsiahle okrsky s vretenobunkovou diferenciáciou (obr. 3), resp. so zhlukmi skvamoidných buniek. V centrálnej časti sa nachádzala dutina vystlaná neoplasticky transformovaným dlaždicovým epitelom, ktorý v podobe infiltratívnych čapov zabiehal do hlbších partií (obr. 4). Len v mikrookrskoch bola prítomná žľazová diferenciácia v podobe rudimentárnej tvorby nepravidelných glandulárnych štruktúr. Akantolytické zmeny tvorili približne 70 % z rozsahu vyšetreného nádorového tkaniva. Jednoznačná angioinovázia v rozsahu vyšetrených vzoriek nebola nájdená.

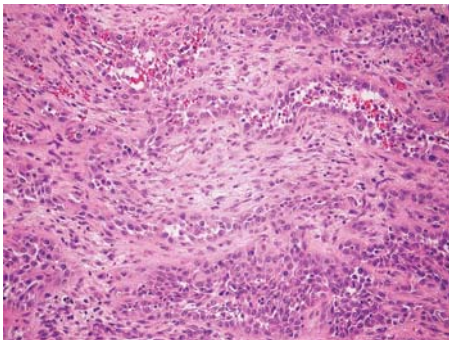
Zoznam použitých protilátok, základné charakteristiky imunohistochemicky sledovaných markerov a výsledok ich expresie sú

uvedené v tabuľke 1. Nádorové bunky vykazovali expresiu cytokeratínového kokteilu (KL1) a ďalších markerov myoepiteliálnej diferenciácie, ako sú vysoko-molekulové cytokeratíny (HMW-CK), CK 14, p63 a CD10 (obr. 5). Fokálne bola dokázaná membránová expresia EGFR, pozitívita hladko-svalového aktínu a tiež slabá expresia CK8/18. Dôkaz p16, CK7, dezminu, h-caldesmonu, estrogénových a progesterónových receptorov a HER2 (HercepTest, DAKO) bol negatívny. Taktiež E-cadherin nebol v miestach vystupňovaných akantolytických zmien prítomný. Nádorové bunky boli negatívne pri dôkaze markerov endoteliálnej diferenciácie, napr. CD31 a CD34 (obr. 6). Proliferačná aktivita bola vysoká a dosahovala pri farbení Ki-67 index 40 %. Vo vyšetrených axilárnych lymfatických uzlinách neboli dokázané metastázy.

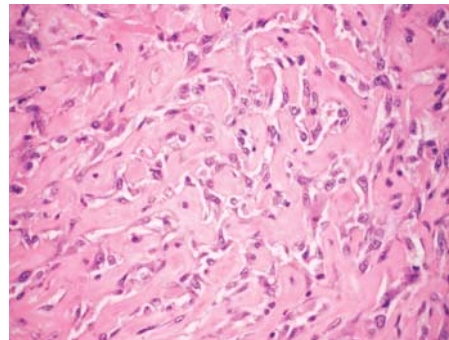
U pacientky boli pomocou počítačovej tomografie po troch mesiacoch od operácie diagnostikované subpleurálne uložené ložiská do veľkosti 5 mm v ľavých pľúcach, ktoré boli rádiologickým opísané ako metastatické ložiská. Biopsia z týchto ložísk nebola realizovaná. V iných orgánoch neboli dokázané ďalšie metastázy. Hladina sérových onkomarkerov nebola zvýšená (CEA 0,95 ng/ml a CA 15-3 16,0 U/ml).

U pacientky bola následne indikovaná a v dvoch cykloch aplikovaná chemoterapia paklitaxelom s pridaním biologickej liečby bevacizumabom, ktorú tolerovala dobre a došlo k parciálnej odpovedi v pľúcnych metastatických ložiskách. Pre akútne zhoršenie manicko-depresívnej psychózy musela byť chemoterapia prerušená a pacientka nastúpila ústavnú psychiatrickú liečbu.

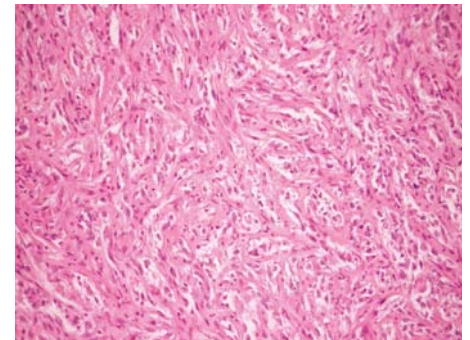
Po šiestich mesiacoch od operácie je pacientka z onkologického hľadiska v parciálnej remisii bez známkov progresie a s pretrvávajúcimi metastázami v pľúcach.



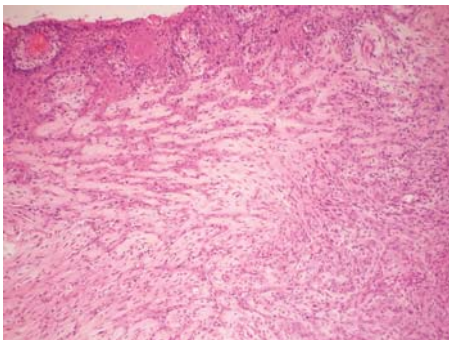
Obr. 1. Akantolytický variant skvamózneho karcinómu - nepravidelné pseudovaskulárne štruktúry. H&E, zväčšenie 200x.



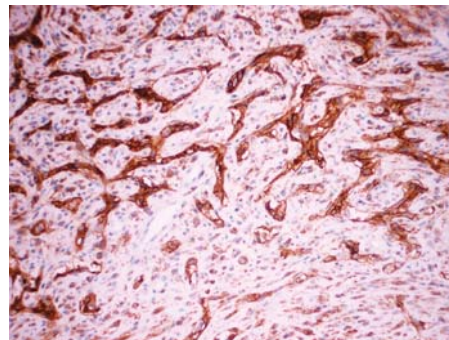
Obr. 2. Partie nádoru pripomínajúce pseudoangiomatóznu stromálnu hyperpláziu. H&E, zväčšenie 400x.



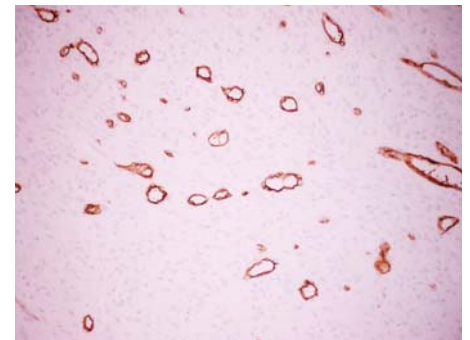
Obr. 3. Vretenobunkové okrsky pripomínajúce mezenchymálny charakter lézie. H&E, zväčšenie 200x.



Obr. 4. Časť steny cystickej dutiny s neoplasticky transformovaným dlaždicovým epitelom zabiehajúcim v podobe nepravidelných čapov do hlbších partií. H&E, zväčšenie 100x.



Obr. 5. Imunohistochemický dôkaz CD10 v nádorových bunkách. Zväčšenie 200x.



Obr. 6. Imunohistochemický dôkaz CD31 v endoteli ciev. Nádorové bunky sú negatívne. Zväčšenie 200x.

DISKUSIA

Akantolytický variant skvamózneho karcinómu (ASC) prsnej žľazy bol prvýkrát opísaný v roku 1986 (12). Odvtedy pribudlo v literatúre len niekoľko záznamov o tomto podtype karcinómu väčšinou vo forme kazuistik (1,2,13,14) a bol tiež uvedený do WHO klasifikácie nádorov prsníka (15).

Charakteristickou diagnostickou črtou ASC sú nepravidelné kanály vystlané atypickými bunkami, pričom tvorba týchto pseudo-vaskulárnych štruktúr je spôsobená stratou bunkovej kohezivity. Pre tieto rastové charakteristiky býva niekedy ASC označovaný aj ako pseudoangiosarkomatózny karcinóm (2). Akantolýza vzniká na podklade genetickej inaktívácie CDH1 génu, kódujúceho E-cadherin. Aj v našom prípade sme zaznamenali stratu expresie E-cadherinu podobne ako aj iní autori (1), pričom táto strata expresie je tiež zodpovedná za zvýšenú motilitu nádorových buniek a skoré metastázovanie (16).

ASC sa vyznačuje zvláštnou imunohistochemickou expresiou zmiešaných typov cytokeratínov typických pre skvamózne aj žľazové druhy epitelu, napríklad cytokeratínov typ 5, 13, 8/18 (1), čo potvrdzujú aj výsledky našej imunohistochemickej analýzy. Navyše v našom prípade bola zreteľná aj expresia niektorých markerov myoepiteliálnej diferenciácie, ako sú cytokeratín typ 14, p63, CD10 a fokálne bol pozitívny aj EGFR. Tieto markery sú štatisticky významnejšie exprimované v nádoroch s bazaloidnými črtami a známky takejto fenotypovej plasticity sú charakteristické pre epitelovo-mezenchymálny prechod (17). Dôkaz CD10 býva v literatúre opísaný najmä v stromálnych bunkách karcinómov, pričom jeho pozitívna koreluje so skráteným prežívaním, negativitou estrogénových receptorov a nízkym stupňom diferenciácie nádoru (18). Pri komparatívnej genomickej hybridizácii ASC vykazovali veľký počet chromozómových alterácií v zmysle straty na 3p11-p25, 5q21-q31, 8p, 9, 13p13-q21, 16q12-q21, a 17p a tiež zníženie 1q31-qter, 7p, 18q12-qter, 19q, a 20. Podobne ako pri expresii cytokeratínov aj tieto zmeny sa vyskytujú tak v prsníkových adenokarcinómoch, ako aj skvamóznych karcinómoch v iných lokalitách (1). Doteraz opísané prípady ASC predstavovali karcinómy s metaplastickými zmenami v celom rozsahu tumoru, iba

v dvoch prípadoch išlo o zle diferencované adenokarcinómy s fokálnou dlaždicovobunkovou diferenciáciou (2).

Vo všeobecnosti metaplastické karcinómy prsníka predstavujú problémové terapeutické ciele, pretože vo väčšine prípadov ich základný profil spadá do skupiny tzv. „triple“ negatívnych karcinómov, t.j. negatívnych pri dôkaze estrogénových a progesterónových receptorov a HER2 (1,19). Keďže vykazujú expresiu EGFR a vysoko-molekulových cytokeratínov predpokladalo sa, že by mohli patriť do kategórie bazaloidných karcinómov v rámci molekulovej klasifikácie (20). Stotožňujeme sa s názormi niektorých autorov, že veľká časť metaplastických karcinómov prsníka sa radí medzi bazaloidné karcinómy, pretože majú imunofenotypové črty tejto molekulovej skupiny (najmä negativita ER, PR a HER2, expresia CK5/6, CK14, CK17 a EGFR). Navyše sa imunofenotypovo prekrývajú s ostatnými známami myoepitelovej diferenciácie, ako sú expresia hladko-svalového aktínu, p63, maspinu, hladko-svalového myozínu, CD29, 14-3 sigma a pod. (21–25).

Nedávno však bola objavená nová molekulová skupina, tzv. „claudin-low“ karcinómov, ktoré sú charakterizované nízkou expresiou „claudin“ génov 3, 4 a 7. Tieto gény zohrávajú úlohu pri zabezpečení medzibunkových adhézií a vykazujú molekulové odlišnosti voči bazaloidným karcinómom (26,27). Práve metaplastické karcinómy sa svojou molekulovou výbavou najviac približujú tejto novej skupine. Ide najmä o vysokú expresiu markerov epitelovo-mezenchymálneho prechodu a zvýšený pomer CD44/CD24 a CD29/CD24, ktorý svedčí pre vysoký podiel elementov s charakteristikami kmeňových buniek. Preto sa predpokladá, že „claudin-low“ tumory a metaplastické karcinómy by mohli vznikáť z primitívnejších a chemorezistentnejších buniek s kmeňovými charakteristikami v porovnaní s luminálnymi alebo bazaloidnými nádormi (26). Metaplastické karcinómy taktiež vykazujú častejšie mutácie, amplifikáciu a aktiváciu zložiek PI3K/AKT signálnej cesty, čo by sa mohlo využiť ako možný terapeutický cieľ (28).

Metaplastické karcinómy všeobecne predstavujú značne heterogénnu skupinu tak z hľadiska morfológie, imunofenotypickej prezentácie, ako aj biologického správania. Súčasné poznatky o biologickom správaní ASC sú značne limitované počtom zaznamenaných prípadov. Z doteraz opísaných prípadov je však zrejmé, že

Tab. 1. Základné charakteristiky imunohistochemicky detegovaných markerov v akantolytickej komponente nádoru.

Antigén	Klon	Riedenie	Výrobca	Výsledok
CK-kokteil	KL1	1:200	Immunotech	+
HMW-CK	34@E12	1:400	DAKO	+
CK 14	LL002	1:50	Biogenex	+
CK8/18	5D5	1:50	Biogenex	+/-
CK7	OV-TL12/30	1:100	DAKO	-
p63	4A4	1:40	DAKO	+
p16		CINtec®Histology kit	MTM Laboratories AG	-
SMA	1A4	1:50	DAKO	+/-
h-caldesmon	h-CD	1:50	DAKO	-
desmin	D33	1:50	DAKO	-
CD10	56C6		DAKO	+
CD31	JC70A	1:40	DAKO	-
CD34	QBEnd10	1:250	DAKO	-
E-cadherin	NCH-38	1:50	DAKO	-
ER	PPG5/10	1:50	DAKO	-
PR	PgR636	1:50	DAKO	-
HER2		HercepTest™	DAKO	-
EGFR	E30	1:40	DAKO	+ / -
Ki-67	MIB-1	1:100	DAKO	50 %

HMW-CK – vysoko-molekulové cytokeratíny („high molecular weight cytokeratin“), ER – estrogénový receptor, PR – progesterónový receptor, EGFR – receptor epidermálneho rastového faktoru.

Výsledky imunohistochemickej analýzy: + pozitívny dôkaz, - negatívny dôkaz, +/- fokálna, resp. slabá pozitivita.

ASC predstavuje veľmi agresívny typ karcinómu prsníka, aj keď nie je známe, aký podiel akantolytickej komponenty ovplyvňuje prognózu, pretože väčšina prác to doteraz neuvádzala (13). Len v dvoch prácach je uvedené majoritné zastúpenie tejto zložky v rozsahu vyšetreného nádorového tkaniva (2,13). Už v pôvodnej práci (12) boli zaznamenané úmrtia po 5, 6 a 16 mesiacoch od jeho zachytenia. Vo všetkých troch prípadoch však išlo o pokročilé štádiá ochorenia. Ostatné štúdie zaznamenali prežívanie do 37 mesiacov (1,2,14) a jedna z posledných prác uvádza „follow-up“ 38 mesiacov s jednou lokálnou rekurenciou po 7 mesiacoch od primárnej diagnostiky ASC (13).

Ako z prehľadu viacerých štúdií vyplýva, metaplastické karcinómy prsníka sú spojené so zlou prognózou, pretože bývajú zachytené ako veľké nádory v pokročilejších štádiách a s častejšími rekurenciami v porovnaní s konvenčnými karcinómami prsníka (19).

Ako už bolo spomenuté, ASC imituje pri bioptickom vyšetrení najmä malígne vaskulárne lézie. Odlíšenie od angiosarkómov je relatívne jednoduché pri využití imunohistochemickej analýzy na dôkaz expresie cytokeratínov a chýbanie markerov endotelovej diferenciácie, napr. CD31, CD34, či faktoru VIII (2,12,14). Z ostatných diferenciálno-diagnostických lézií pripadajú do úvahy phyllodes tumor a metastatické sarkómy (13). Phyllodes tumor je možné vylúčiť starostlivým „samplingom“ za účelom nájdania patognomickej epitelovej komponenty a metastatické sarkómy sú obvykle negatívne pri dôkaze antigénov epitelovej diferenciácie (cytokeratíny a EMA). Pomocným znakom pri odlíšení môže byť aj prítomnosť intraduktálnej zložky, aj keď táto bola doteraz zaznamenaná len v troch prípadoch ASC prsnej žľazy (1,2,13) a tiež v našom prípade nebola prítomná. Hypotetickou je aj možnosť prípadnej metastázy pľúcneho skvamózneho karcinómu do prsníka, ktorú by nebolo možné odiferencovať bez klinicko – patologickej korelácie. U našej pacientky boli počítačovou tomografiou nájdene štyri subpleurálne ložiská v ľavých pľúcach, ktoré však boli relatívne malé. Navyše periférne typy skvamózných pľúcnych nádorov menej často metastázuju v porovnaní s centrálnou lokalizovanými karcinómami (29). Vzďialeným metastázam z pľúc obvykle predchádza symptomatológia respiračných obtiaží (30). Tiež charakter lézie v prsníku vykazoval

typické črty primárnych metaplastických skvamózných mamárnych karcinómov s centrálnou dutinou a fokálne bola dokázaná glandulárna diferenciácia. Nezodpovedanou ostáva otázka súvislosti medzi úrazom prsníka a ASC u pacientky. Aj keď mechanická trauma nebola všeobecne dlho považovaná za príčinný faktor pri vzniku karcinómu prsníka, niektoré novšie práce sa pokúšajú oživiť starú hypotézu o vplyve traumy na vznik karcinómu prsníka (31) alebo poukazať na jej možnú účasť pri progresii už pre-existujúceho nádoru. Negatívny efekt poškodenia tkaniva sa pravdepodobne uplatňuje už v zápalovej fáze, ktorá je sprevádzaná infiltráciou T-lymfocytmi a sekreciou cytokínov, čím môže vplyvom mikroprostredia dôjsť k akcelerácii predtým spusteného nádorového rastu (32). Tieto závery potvrdzujú aj práce zaoberajúce sa porovnaním génovej expresie medzi nádorom a susediacim poškodeným nenádorovým tkanivom, ktoré poukázali na podobnosti medzi procesom hojenia a nádorovým rastom (4,33). Oba procesy sú charakterizované bunkovou proliferáciou, zápalovou reakciou a angiogenezou. Aj keď v našom prípade nemožno jednoznačne potvrdiť ani vylúčiť účasť úrazu pri vzniku karcinómu, jeho nezvyčajná histomorfologická prezentácia vo forme ASC núti zvážiť vplyv reparačných pochodov na rastové charakteristiky tohto nádoru.

Záverom je možné konštatovať, že aj keď ASC predstavuje zriedkavý podtyp karcinómu prsnej žľazy, jeho poznanie je veľmi dôležité, pretože terapeutický manažment je odlišný oproti vyššie uvedeným léziám v diferenciálnej diagnostike ako aj konvenčným typom karcinómov v prsníku.

POĎAKOVANIE

Autori týmto ďakujú prim. MUDr. Cibíčkovi z PAO FORLIFE, n.o. Komárno za zaslanie prípadu ku konzultácii a prim. MUDr. Šebovi z Onkologického oddelenia FORLIFE, n.o. Komárno za poskytnutie klinických údajov.

Práca bola podporená projektom ITMS 26220120016 „Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum“, ktorý je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ a grantom VEGA MŠ 1/0069/09.

LITERATÚRA

1. **Aulmann S, Schnabel PA, Helmchen B, et al.** Immunohistochemical and cytogenetic characterization of acantholytic squamous cell carcinoma of the breast. *Virchows Arch* 2005; 446(3): 305–309.
2. **Banerjee SS, Eyden BP, McWilliam LJ, Harris M.** Pseudoangiosarcomatous carcinoma: a clinical study of seven cases. *Histopathology* 1992; 21(1): 13–23.
3. **Lever WF.** Adenoacanthoma of sweat glands: carcinoma of sweat glands with glandular and epidermal elements: report of four cases. *Arch Dermatol Syphilol* 1947; 56(2): 157–171.
4. **Schäfer M, Werner S.** Cancer as an over-healing wound: an old hypothesis revisited. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(8): 628–638.
5. **Smoller BR.** Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants. *Mod Pathol* 2006; 19 Suppl 2: S88–92.
6. **Cunha IW, Guimaraes GC, Soares F, et al.** Pseudoglandular (adenoid, acantholytic) penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic and outcome study of 7 patients. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(9): 551–555.
7. **Horie Y, Kato M.** Pseudovascular squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A lesion that may simulate an angiosarcoma. *Patol Int* 1999; 49(2): 170–174.
8. **Jukič Z, Ledinsky I, Ulamec M, Ledinsky M, Krušlin B, Tomas D.** Primary acantholytic squamous cell carcinoma of the cecum: a case report. *Diagn Pathol* 2011; 6(1): 5.
9. **Kuraoka K, Takehara K, Oshita S, Saito A, Taniyama K.** Acantholytic squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Patol Int* 2010; 60(3): 245–246.
10. **Papadopoulou E, Tosios KI, Nikitakis N, Papadogeorgakis N, Sklavounou-Andrikopoulou A.** Acantholytic squamous cell carcinoma of the gingiva: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109(6): 67–71.
11. **Zámečník M, Mukenšabl P, Chlumská A.** Pseudoglandular (adenoid, acantholytic) squamous cell carcinoma of the penis. A case report. *Cesk Patol* 2011; 47(1): 15–18.
12. **Eusebi V, Lamovec J, Cattani MG, Fedeli F, Millis RR.** Acantholytic variant of squamous-cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1986; 10(12): 855–861.
13. **Lee TH, Kim YB, Lee K, Yim H.** Acantholytic variant of squamous cell carcinoma of the breast. *Basic Appl Pathol* 2010; 3: 34–37.
14. **Parramore B, Hanly M, Yeh KA, McNeely T.** Acantholytic variant of squamous cell carcinoma of the breast: a case report. *Am Surg* 1999; 65(5): 467–469.
15. **Ellis IO, Sastre-Garau X, Bussolati G, et al.** Invasive breast carcinoma. In: **Tavassoli FA, Deville P**, eds. World Health Organization of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, IARC Press; 2003: 13–59.
16. **Handschuh G, Candidus S, Luber B, et al.** Tumor-associated E-cadherin mutations alter cellular morphology, decrease cellular adhesion and increase cellular motility. *Oncogene* 1999; 18(30): 4301–4312.
17. **Sarrió D, Rodriguez-Pinilla SM, Hardisson D, et al.** Epithelial-mesenchymal tran-

- sition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res* 2008; 68(4): 989–997.
18. **Makretsov NA, Hayes M, Carter BA, Dabiri S, Gilles CB, Huntsman DG.** Stromal CD10 expression in invasive breast carcinoma correlates with poor prognosis, estrogen receptor negativity, and high grade. *Mod Pathol* 2007; 20(1): 84–89.
 19. **Lim KH, Oh DY, Chie EK, et al.** Metaplastic breast carcinoma: clinicopathologic features and prognostic value of triple negativity. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(2): 112–118.
 20. **Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D, et al.** Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology* 2006; 49(1): 10–21.
 21. **Kinkor Z, Boudová L, Ryska A, Kajo K, Svec A.** Matrix-producing breast carcinoma with myoepithelial differentiation – description of 11 cases and review of literature aimed at histogenesis and differential diagnosis. *Ceska Gynekol* 2004; 69(3): 229–236.
 22. **Leibl S, Gogg-Kammerer M, Sommersacher A, Denk H, Moinfar F.** Metaplastic breast carcinomas: are they of myoepithelial differentiation? Immunohistochemical profile of the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(3): 347–53.
 23. **Rakha AE, Putti TC, Abd El-Rehim DM, et al.** Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differential differentiation. *J Pathol* 2006; 208: 495–506.
 24. **Gilbert JA, Goetz MP, Reynolds CA, et al.** Molecular analysis of metaplastic breast carcinoma. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(4): 944–951.
 25. **Wang H, Guan B, Shi Q, et al.** May metaplastic breast carcinomas be actually basal-like carcinoma? Further evidence study with its ultrastructure and survival analysis. *Med Oncol* 2011; 28(1): 42–50.
 26. **Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB.** Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(12): 988–1004.
 27. **Perou CM.** Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist* 2010; 15(Suppl 5): 39–48.
 28. **Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, et al.** Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res* 2009; 69(10): 4116–4124.
 29. **Funai K, Yokose T, Ishii G, et al.** Clinicopathologic characteristics of perihilar squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(9): 978–984.
 30. **Hsu W, Shen-Chen SM, Wang JL, Huang CC, Ko SF.** Squamous cell lung carcinoma metastatic to the breast. *Anticancer Res* 2008; 28(2B): 1299–1231.
 31. **Rigby JE, Morris JA, Lavelle J, Stewart M, Gatrell AC.** Can physical trauma cause breast cancer? *Eur J Cancer Prev* 2002; 11(3): 307–311.
 32. **Stuelten CH, Barbul A, Busch JI, et al.** Acute wounds accelerate tumorigenesis by a T cell-dependent mechanism. *Cancer Res* 2008; 68(18): 7278–7282.
 33. **Troester MA, Lee MH, Carter M, et al.** Activation of host wound responses in breast cancer microenvironment. *Clin Cancer Res* 2009; 15(22): 7020–7028.



MONITOR

aneb **ne mělo by vám uniknout, že ...**

■ PATOLOGIE ORL OBLASTI ►

... detekci proteinu p16 nelze využít ke spolehlivému odlišení lymfoepiteliální krční cysty od cysticky změněné metastázy dlaždícobuněčného karcinomu v lymfatické uzlině

Metastáza v krční lymfatické uzlině bývá často prvním klinickým projevem dlaždícobuněčného karcinomu oblasti hlavy a krku (DKHK), a to zejména nádorů lokalizovaných v patrových mandlích, v kořeni jazyka nebo v nosohltanu, u nichž může být primární ložisko pouze milimetrových rozměrů. V etiopatogenezi nádorů prvních dvou uvedených lokalizací se uplatňují vysoce rizikové typy lidských papilomavirů (HR-HPV), nejčastěji HPV 16. V bioptické praxi se pro nepřímou detekci přítomnosti HPV často využívá imunohistochemická detekce proteinu p16, jehož exprese je považována za ukazatel aktivní replikace HR-HPV v buňce. Vzhledem k tomu, že metastázy DKHK v krčních lymfatických uzlinách mohou být cysticky změněné, je jejich odlišení od krční lymfoepiteliální cysty v praxi v některých případech obtížné, zejména pokud jsou současně přítomny zánětlivé reparativní změny a dysplastické změny dlaždícobuněčného epitelu jsou mylně považovány za změny reaktivní.

Autoři Cao et al. studovali expresi proteinu p16 v krčních lym-

foepiteliálních cystách s ohledem na její využití v diferenciální diagnostice oproti cystické metastáze DKHK. Silnou expresi proteinu p16 prokázali v 16/37 (43 %) případech lymfoepiteliální cysty, a to častěji v cystách lokalizovaných v parotideomaseeterické krajíně než v cystách na laterální straně krku, přičemž pozitivních bylo nejčastěji méně než 25 % buněk dlaždícobuněčného epitelu. V žádném z p16-pozitivních případů nebyla následně prokázána přítomnost HPV 16 metodou in situ hybridizace.

Expresie proteinu p16 v lézích v oblasti hlavy a krku nemusí tedy nutně znamenat přítomnost HPV infekce a výsledek imunohistochemické detekce tohoto markeru je nutné vždy posuzovat s ohledem na mikroskopický nálezy v klasickém barvení hematoxylinem-eozinem. Expresie proteinu p16 nelze využít ke spolehlivému odlišení benigní lymfoepiteliální krční cysty od cysticky změněné metastázy DKHK v lymfatické uzlině.

Zdroj:

Cao D et al. Expression of p16 in benign and malignant cystic squamous lesions of the neck. *Hum Pathol* 2010; 41(4): 535–539.

– J. Laco –

Pokračování na str. 191