

Σπάνια περίπτωση μεταπλαστικού καρκινώματος του μαστού, πλακώδους τύπου

Κολέτσα Τ., Κωσιόπουλος Ι.

An unusual case of metaplastic squamous carcinoma of the breast

Triantafyllia Koletsa, Ioannis Kostopoulos

Aristotle University of Thessaloniki, Medical School, Department of Pathology

Metaplastic carcinomas of the mammary gland constitute a heterogenous group of neoplasms including squamous cell carcinoma of ductal origin, a neoplasm distinct from squamous carcinoma arising from the overlying skin. Metaplastic squamous cell carcinoma is a rare type of invasive breast carcinoma with small number of references in the literature. We describe a case of metaplastic squamous carcinoma in a 47-year-old woman, emphasizing on the immunohistochemical findings of this entity.

Key words: Metaplastic squamous carcinoma breast

Το μεταπλαστικό καρκίνωμα του μαστού αφορά μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων, που συμπεριλαμβάνει και το πλακώδες καρκίνωμα, πορογενούς προέλευσης, το οποίο πρέπει να διαχωρίζεται από το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων του υπερκείμενου δέρματος. Το μεταπλαστικό πλακώδες καρκίνωμα αποτελεί σπάνιο τύπο διηθητικού καρκινώματος, με σχετικά ολιγάριθμες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Περιγράφεται μία περίπτωση μεταπλαστικού πλακώδους καρκινώματος του μαστού σε γυναίκα ηλικίας 47 ετών και δίνεται έμφαση στον ανοσοφαινότυπο, σύμφωνα με τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Λέξεις κλειδιά: Μεταπλαστικό πλακώδες καρκίνωμα μαστού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μεταπλαστικό πλακώδες καρκίνωμα του μαστού, αποτελεί ένα σπάνιο τύπο καρκινώματος με συχνότητα <1% όλων των πρωτοπαδών

καρκινωμάτων του μαζικού αδένου¹. Μεταπλαστικό πλακώδες στοιχείο απαντάται συχνά σε αδενοκαρκινώματα σε έκταση <10% της ολικής επιφάνειας του όγκου.

Πλακώδης μεταπλασία έχει περιγραφεί σε

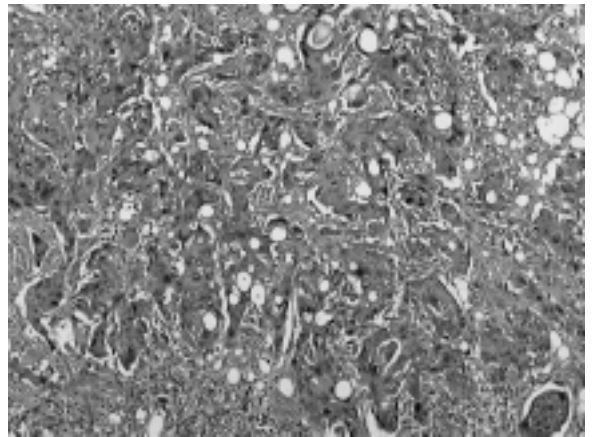
δηλώματα, ιναδενώματα και φυλλοειδείς όγκους²⁻⁴, καθώς επίσης και σε φυσιολογικό μαστό, τόσο σε γαλακτοφόρους πόρους, όσο και σε υπερπλαστικούς πόρους.

Στην παρούσα εργασία περιγράφεται μία περίπτωση μεταπλαστικού, πλακώδους τύπου, καρκινώματος του μαστού και δίνεται έμφαση στον ανοσοφαινότυπο που χαρακτηρίζει τον συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο. Επιπλέον, γίνεται ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας.

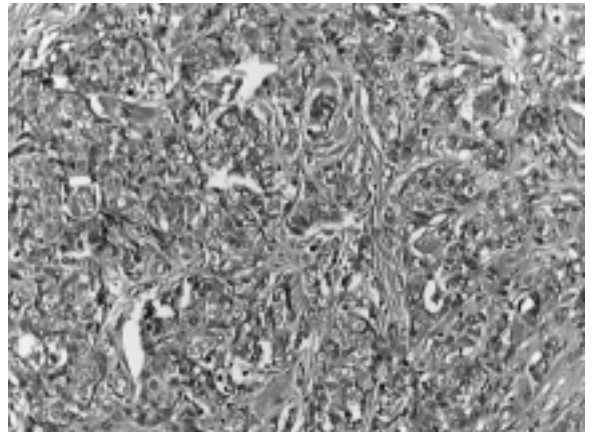
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 47 ετών με κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα καρκινώματος του μαστού, η οποία υποβλήθηκε σε ολική μαστεκτομή και εξαίρεση των σύστοιχων μασχαλαίων λεμφαδένων. Στο Εργαστήριό μας στάλθηκαν για συμβουλευτική εξέταση ένας κύβος παραφίνης με δύο εγκλεισθέντα ιστοτεμάχια από τον όγκο του εγχειρητικού παρασκευάσματος. Το τελευταίο σύμφωνα με τις πληροφορίες που συλλέξαμε από το Παθολογοανατομικό Εργαστήριο το οποίο και ανέλαβε τη διεκπεραίωση της αρχικής ιστολογικής εξέτασης είχε κατά τη μακροσκοπική εξέταση διαστάσεις 10x8,4x4,5 εκ. και καλυπτόταν από ατρακτοειδή λωρίδα δέρματος διαστάσεων 8x4,5 εκ. Παρουσίαζε δε κατά την ψηλάφηση περιοχή αυξημένης σύστασης, η οποία στις διατομές αντιστοιχούσε σε λευκόφαιης χροιάς και υπόσκληρης σύστασης εξεργασία, με ασαφή όρια, μέγιστης διάμετρου 2,3 εκ. Η μικροσκοπική εξέταση του παραληφθέντος κύβου παραφίνης, έδειξε ότι επρόκειτο για διηθητικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (Εικ. 1). Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν μεγάλου μεγέθους, πολυγωνικά ή υπόστρόγγυλα με σημαντική πυρηνική πολυμορφία και ατυπία. Μερικά από αυτά είχαν έντονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και πυκνωτικούς πυρήνες στα πλαίσια δυσκερατωσικών μορφών. Ο αριθμός των πυρηνοκινησιών ήταν μέτριος. Τα εν λόγω κύτταρα διατάσσονταν σε συμπαγείς ομάδες εντός αντιδραστικού ινώδους στρώματος.

Σε παρακείμενη δέση υπό μορφή ξεχωριστής νεοπλασματικής εστίας, μ.δ. 0,5 εκ., (μικροσκοπική μέτρηση) τα καρκινωματώδη κύτταρα εμφάνιζαν μορφολογικούς χαρακτήρες ως επί διηθητικού καρκινώματος των πόρων του μαστού, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS), βαθμού II-III κατά Scarff, Bloom και Richardson (Εικ. 2).



Εικόνα 1. Μεταπλαστικό πλακώδες καρκίνωμα μαστού, Η-Ε x100.

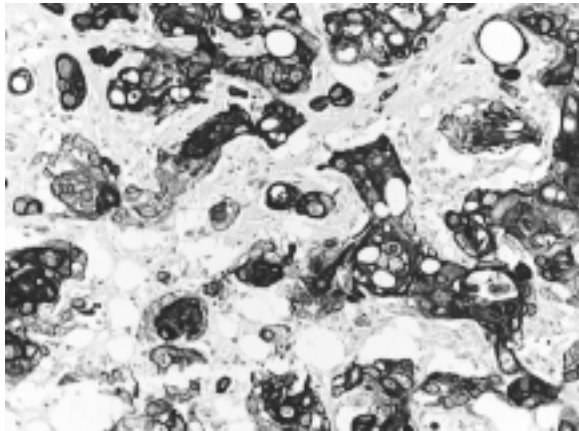


Εικόνα 2. Εστία με διηθητικό καρκίνωμα των πόρων του μαστού (NOS), Η-Ε x200.

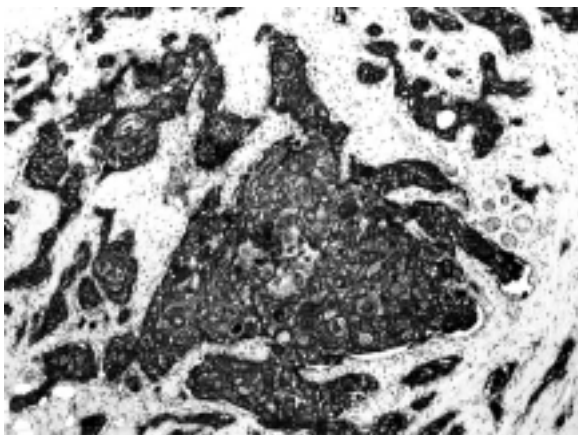
Σε τομές από την περιφέρεια του όγκου παρατηρήθηκαν εστίες *in situ* καρκινώματος των πόρων του μαστού, ηθμοειδούς υποτύπου, οι οποίες σε σχέση με το διηθητικό στοιχείο κατελάμβαναν περίπου το 50% της ολικής επιφανείας του όγκου. Στις τομές που ελήφθησαν από το υπόλοιπο μαζικό παρέγχυμα παρατηρήθηκαν εστίες σκληρυντικής αδένωσης, απλής επιδηλιακής λοβιακής υπερπλασίας και αδένωσης των τυφλών πόρων.

Ακολούθησε εκτενής ανοσοϊστοχημική διερεύνηση, η οποία περιέλαβε τα παρακάτω αντισώματα: κυτοκερατίνη Human Callus, Cam 5,2, κυτοκερατίνες 5/6, κυτοκερατίνη 7, τους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς (ER και PR), την ογκοπρωτεΐνη c-erb-B2, τα ογκογονίδια p53 και p63 καθώς και τον EGFR.

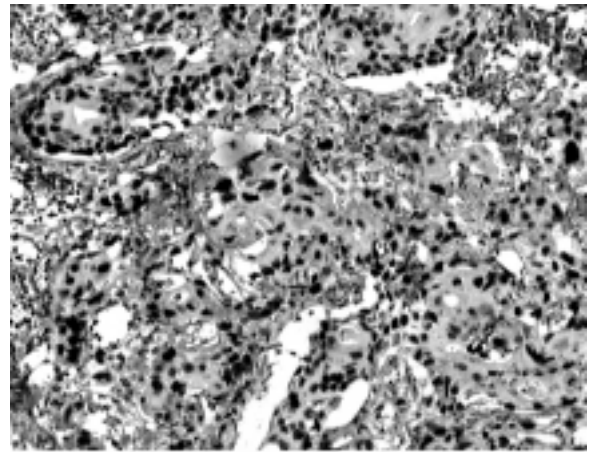
Τα νεοπλασματικά κύτταρα αμφοτέρων των διηθητικών στοιχείων εμφάνισαν δετικότητα στις κυτοκερατίνες 7 και Cam 5,2. Επιπρόσθετα, το μεταπλαστικό πλακώδες στοιχείο ήταν δετικό στις κυτοκερατίνες 5/6 (Εικ. 3), στην κυτοκερατίνη Human Callus, στον παράγοντα EGFR (Εικ. 4) και εμφάνιζε σαφή πυρηνική δετικότητα σχεδόν στο σύνολο των κυττάρων στο p63 (Εικ. 5). Οι ανοσοχρώσεις για την ογκοπρωτεΐνη c-erb-B2, την ογκοπρωτεΐνη p53 και τους οιστρογονικούς (ER) υποδοχείς ήταν αρνητικές. Στους προγεστερονικούς υποδοχείς (PR) παρατηρήθηκε μέτριας χρωστικής έντασης πυρηνική δετικότητα στο 15% των νεοπλασματικών κυττάρων της εστίας του καρκινώματος των πόρων χωρίς ειδικούς χαρακτήρες, ενώ το



Εικόνα 3. Νεοπλασματικά πλακώδους τύπου κύτταρα δετικά στις κυτοκερατίνες 5/6, Ανοσοϊστοχημεία x200.



Εικόνα 4. Το μεταπλαστικό πλακώδες στοιχείο δετικό στον EGFR, Ανοσοϊστοχημεία x100.



Εικόνα 5. Το μεταπλαστικό πλακώδες στοιχείο δετικό στο p63 με σαφή πυρηνική χρώση, Ανοσοϊστοχημεία x100.

μεταπλαστικό πλακώδες καρκίνωμα ήταν αρνητικό.

Αναφέρεται ότι η μικροσκοπική εξέταση των παρασκευασθέντων μασχαλιαίων λεμφαδένων (17), που διενεργήθηκε στο άλλο Εργαστήριο, δεν ανέδειξε μεταστάσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο όρος μεταπλαστικό καρκίνωμα αναφέρεται σε καρκίνωμα των πόρων του μαστού, στο οποίο το νεοπλασματικό στοιχείο που προεξάρχει έχει μορφολογικά χαρακτηριστικά ενός άλλου κυτταρικού τύπου διαφορετικού από τον κλαστικό επιθηλιακό/αδενικό τύπο. Τα μεταπλαστικά καρκινώματα του μαστού σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO⁵ διακρίνονται ως εξής:

Επιθηλιακά

- Πλακώδη
 - Κερατινοποιούμενο μεγαλοκυτταρικό
 - Ατρακτοκυτταρικό
 - Ακανδολυτικό
- Αδενοκαρκίνωμα με ατρακτοκυτταρική διαφοροποίηση
- Αδενοπλάκωδες, συμπεριλαμβανομένου και του βλεννοεπιδερμοειδούς

Μικτά επιθηλιακά και μεσεγχοματικά

- Καρκίνωμα με χονδροειδή μεταπλασία
- Καρκίνωμα με οστέινη μεταπλασία
- Καρκινοσάρκωμα

Η διάγνωση των μεταπλαστικών καρκινω-

μάτων στηρίζεται κυρίως στη μορφολογία και στον ανοσοφαινότυπο των νεοπλασματικών κυττάρων. Στην περίπτωση μας, τα νεοπλασματικά πλακώδη κύτταρα ήταν δετικά τόσο στις κυτοκερατίνες που εκφράζει το επιδηλίιο του μαζικού αδένου (Cam5.2, κυτοκερατίνη 7), όσο και σε εκείνες που εκφράζει το πλακώδες επιδηλίιο (κυτοκερατίνη Human Callus, κυτοκερατίνες 5/6). Από την άλλη μεριά οι τελευταίες ήταν αρνητικές στο διηθητικό αδενικό στοιχείο. Επιπρόσθετα, τα πλακώδη κύτταρα της περίπτωσης μας ήταν δετικά στο ογκογονίδιο p63, το οποίο αποτελεί μέλος της οικογένειας του γονιδίου p53 και σχετίζεται με την κυτταρική διαφοροποίηση.

Σε μία πρόσφατη ανοσοϊστοχημική μελέτη διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού με p63, διαπιστώθηκε έκφραση του ογκογονιδίου p63 σε όλα τα μεταπλαστικά καρκινώματα από πλακώδη ή ατρακτόμορφα κύτταρα, ενώ μόλις το 0,6% (1/174 περιπτώσεις) των μη μεταπλαστικών διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού ήταν p63 δετικό⁶. Έτσι, το ογκογονίδιο p63 θεωρείται υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας δείκτης για το μεταπλαστικό πλακώδες καρκίνωμα του μαστού και παίζει σπουδαίο ρόλο στη διάγνωση νεοπλασμάτων αμφισβητούμενης κυτταρικής προέλευσης, όπως στους όγκους από ατρακτόμορφα κύτταρα.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι στην ογκοπρωτεΐνη p63 εμφανίζει δετικότητα και το μυοεπιδηλιακό καρκίνωμα, αντιλαμβάνεται κανείς το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα που προκύπτει μεταξύ του μυοεπιδηλιακού καρκινώματος και του ατρακτοκυτταρικού μεταπλαστικού καρκινώματος. Σε τέτοιου είδους προβληματισμό, η δετικότητα στις κυτοκερατίνες Cam5.2 και η αρνητικότητα στην ακτίνη λείων μυϊκών ινών (SMA) και στην καλπονίνη (calponin) κατευδύνουν τη διάγνωση υπέρ του ατρακτοκυτταρικού μεταπλαστικού καρκινώματος.

Διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα προκύπτει και στην περίπτωση του αμιγούς πλακώδους καρκινώματος κατά την οποία πρέπει να αποκλεισθεί η πιθανότητα του μεταστατικού πλακώδους. Πάντως, μόνο ένα μικρό ποσοστό (0,5-6%) του μεταστατικού καρκινώματος στο μαζικό αδένου αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα υπάρχουσας κακοήθειας σε άλλο όργανο^{7,8}. Επιπρόσθετα, οι μεταστατικές εστίες είναι συνήθως καλά περιγεγραμμένες και απουσιάζει το ενδοπορικό στοιχείο κακοήθειας. Η συνύπαρξη πλακώδους μεταπλασίας των πόρων ή και in

situ καρκινωματώδων εστιών με πλακώδη διαφοροποίηση σε παρακείμενες του νεοπλασματος θέσεις συνηγορούν υπέρ του αυτόχθονου καρκινώματος.

Άλλωστε οι εστίες πλακώδους μετάπλασης του επιδηλίου των πόρων θεωρήθηκαν από ορισμένους ερευνητές ως θέσεις προέλευσης του μεταπλαστικού πλακώδους καρκινώματος. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται καλοήθειες βλάβες, όπως το ιναδένωμα και ο φυλλοειδής όγκος, οι οποίες μπορεί να εμφανίζουν πλακώδη μεταπλασία. Μάλιστα, περιγράφονται περιπτώσεις στις οποίες η πλακώδης μεταπλασία ενοχοποιείται για την ανάπτυξη του μεταπλαστικού πλακώδους καρκινώματος^{9,10}.

Η ακριβής ιστογένεση του μεταπλαστικού πλακώδους καρκινώματος του μαστού αποτελεί μέχρι και σήμερα αντικείμενο μελέτης. Ξεκινώντας μια ιστορική αναδρομή διαπιστώνουμε ότι οι πρώτες αναφορές υποστηρίζουν την προέλευσή του από τις δερμοειδείς κύστες^{11,12}. Στην πορεία όμως οι περιπτώσεις πλακώδους καρκινώματος αναπτυσθέντος σε δερμοειδή ή επιδερμική κύστη απέτελεσαν ξεχωριστή κατηγορία.

Αρχικά, τα επιδηλιακά κύτταρα των πόρων ενοχοποιήθηκαν για την ιστογένεση του καρκινώματος από πλακώδη κύτταρα^{13,14}, ενώ στη συνέχεια και τα μυοεπιδηλιακά θεωρήθηκαν κύτταρα προέλευσης αυτών των νεοπλασμάτων, γεγονός που στηρίχθηκε στη δετικότητα περιπτώσεων μεταπλαστικού πλακώδους καρκινώματος στην πρωτεΐνη S-100¹⁵. Αργότερα, η ανεύρεση δετικότητας αυτών των όγκων στην ογκοπρωτεΐνη p63 ενίσχυσε αυτή τη θεωρία, καθώς ως γνωστό δετικότητα στο p63 εμφανίζουν τα μυοεπιδηλιακά κύτταρα. Σχετικά πρόσφατα οι Kokker and Kleer⁶ έκαναν λόγο για την ύπαρξη ενός πολυδύναμου μητρικού κυττάρου με δυνατότητα διαφοροποίησης προς επιδηλιακά και μυοεπιδηλιακά κύτταρα, βασιζόμενοι στα πρόσφατα μοριακά δεδομένα που ανέδειξαν σε περιπτώσεις μικτών καρκινωμάτων (αδενοκαρκίνωμα και μεταπλαστικό καρκίνωμα) κλωνική ταύτιση.

Το μεταπλαστικό πλακώδες καρκίνωμα αποτελεί σπάνιο τύπο διηθητικού καρκινώματος του μαστού, με σχετικά ολιγάριθμες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία. Επιπρόσθετα, λόγω των διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων που έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες είναι δύσκολο να προκύψουν σαφή συμπεράσματα για την πρόγνωση του. Οι Rayson και συν.¹⁶

από τη Mayo Clinic στη μελέτη τους που συμπεριέλαβε 27 ασθενείς με μεταπλαστικό καρκίνωμα του μαστού, όλων των υποτύπων, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι παρόλο που το μεταπλαστικό καρκίνωμα εμφανίζεται συχνότερα χωρίς μεταστατικούς λεμφαδένες, η ελεύθερη νόσου και η μέση επιβίωση είναι χειρότερες από εκείνες του συνήδη υποτύπου χωρίς ειδικούς χαρακτήρες (NOS). Σε μία άλλη μελέτη, που συμπεριέλαβε 22 περιπτώσεις αμιγούς πλακώδους μεταπλαστικού καρκινώματος, αναφέρεται ότι η πενταετής επιβίωση ανέρχεται στο 63%¹³.

Γενικά η βιολογική συμπεριφορά του μεταπλαστικού πλακώδους καρκινώματος δεν φαίνεται να έχει σημαντικές διαφορές από εκείνη του διηθητικού καρκινώματος των πόρων του μαστού, εξαιρουμένων του ακανθολυτικού υποτύπου, που εμφανίζει πολύ επιθετική συμπεριφορά, και του καλά διαφοροποιημένου αδενοπλάκωδους, για το οποίο αναφέρεται πολύ καλή πρόγνωση^{13,17}. Πάντως, σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τον τύπο του μεταπλαστικού πλακώδους καρκινώματος φαίνεται να είναι τόσο το μέγεθος του όγκου κατά τη στιγμή της διάγνωσης όσο και η παρουσία λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Cheng L, Bostwick D. Essentials of Anatomic Pathology. Humana Press, New Jersey, 2002:18-20.
- Flint A, Oberman HA. Infarction and squamous metaplasia of intraductal papilloma: a benign breast lesion that may simulate carcinoma. Hum Pathol 15:764-767, 1984.
- Raju GC. The histological and immunohistochemical evidence of squamous metaplasia from the myoepithelial cells in the breast. Histopathology 17:272-275, 1990.
- Cornog JL, Mabini J, Steiger E et al. Squamous carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol 55:410-419, 1971.
- World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics – Tumours of the Breast and Female Organs. IARC Press, Lyon 2003.
- Koker MM, Kleer CG. p63 expression in breast cancer: A highly sensitive and specific marker of metaplastic carcinoma. Am J Surg Pathol 28(11):1506-12, 2004.
- Georgianos SN, Chin Aloeng J, Goode AW, Scheaff M. Secondary neoplasms of the breast: A survey of 20th century. Cancer 92:2259-2266, 2001.
- Viszaino I, Torregrossa AHV, Morote V, Crenades A, Torres V, Olmos S, Molins C. Metastasis to the breast from extramammary malignancies: a report of four cases and a review of the literature. Eur Radiol 11:802-806, 2001.
- Azzopardi JG. Problems in breast pathology, WB Saunders Co, Philadelphia, 1978.
- Austin WE, Fidler HK. Carcinoma developing in fibroadenoma of the breast Am J Pathol 23:688-690, 1953.
- Arffman E, Hojgaard K. Squamous carcinoma of the breast: report of a case. Am J Bacteriol 90:319-321, 1965.
- Hastleton PS, Miscle KA, Vasuder KS et al. Squamous carcinoma of the breast. J Clin Pathol 31:116-124, 1978.
- Eggers JW, Chesney T. Squamous cell carcinoma of the breast: A clinicopathologic analysis of eight cases and review of the literature. Hum Pathol 15(6):526-31, 1984.
- Toikkanen S. Primary squamous cell carcinoma of the breast. Cancer 48:1629-1632, 1981.
- Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. Cancer 65:272-6, 1990.
- Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: prognosis and response to systemic therapy. Ann Oncol 10(4):413-9, 1999.
- Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Elsevier, New York, 2004.

Corresponding author:

Ioannis Kostopoulos,
Aristotle University of Thessaloniki, Medical School,
Department of Pathology
P.O. 54006 Thessaloniki, Greece
Tel. 2310999244
e-mail: kostop@med.auth.gr

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ιωάννης Κωστόπουλος,
Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής Τμήματος Ιατρικής Α.Π.Θ.
Τ.Κ. 54006 Θεσσαλονίκη
ΤΗΛ. 2310 999244
e-mail: kostop@med.auth.gr