

# Karcinóm prsníka z vysokých buniek s obrátenou polaritou – opis troch prípadov s prehľadom literatúry

Karol Kajo<sup>1,2</sup>, Mojmir Ducár<sup>2</sup>, Ján Dzuracký<sup>3</sup>, Katarína Kajová Macháleková<sup>1,2</sup>, Miroslava Vallová<sup>1</sup>, Csaba Biró<sup>1</sup>, Lukáš Šebest<sup>4</sup>, Tomáš Slamka<sup>4</sup>, Regína Behulová Lohajová<sup>4</sup>, Pavol Žúbor<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ústav patológie OÚSA, s.r.o., Bratislava

<sup>2</sup>Unilabs Slovensko, s.r.o., Diagnostické centrum patológie, Banská Bystrica

<sup>3</sup>Oddelenie patologickej anatómie, Nemocnica Poprad, a.s., Poprad

<sup>4</sup>Oddelenie lekárskej genetiky OÚSA, s.r.o., Bratislava

<sup>5</sup>OBGY Health & Care s.r.o., Žilina

## SÚHRN

Karcinóm z vysokých buniek s obrátenou polaritou (*tall cell carcinoma with reversed polarity* - TCCRP) je zriedkavý špeciálny typ epitelovej neoplazmy prsníka, ktorý sa prezentuje kolumnárnymi bunkami s opačnou jadrovou polaritou, solídnu a solídne papilárnou architektonikou a častými alteráciami génu *IDH2*.

Autori prezentujú tri prípady TCCRP u žien vo veku 56, 66 a 67 rokov, s tumormi v maximálnych veľkostiach 29 mm, 10 mm a 8 mm. Nádory vykazovali histomorfologické charakteristiky TCCRP podporené imunohistochemickým profilom nádorových buniek, v ktorých bola dokázaná expresia CK7, CK5/6, GCDFP15, mammaglobínu, GATA3 a kalretinínu a negatívita CK14, p63, TTF1, thyreoglobulínu a neuroendokrinných markerov. Dva nádory boli trojito negatívne a v jednom tumore bola zaznamenaná slabá fokálna expresia ER pri negatívite PR a HER2.

Vo všetkých troch nádoroch boli metódou masívneho paralelného sekvenovania (NGS analýza) dokázané patogénne somatické varianty v géne *IDH2* v *hotspot* oblasti p.R172. Navyše, v dvoch nádoroch boli identifikované najčastejšie patogénne varianty p.E545A a p.H1047R v géne *PIK3CA*.

TCCRP predstavuje vzácnu neoplazmu prsníka s nízkym stupňom malignity, ktorej incidencia bude pravdepodobne narastať vplyvom jasnejšie definovaných histomorfologických, imunohistochemických a molekulo- genetických charakteristík, na základe ktorých bol tento typ nádoru uvedený aj do 5. edície WHO klasifikácie nádorov prsníka.

**Kľúčové slová:** prsník – karcinóm z vysokých buniek – jadrová polarita – imunohistochemia – mutácia – *IDH2*

## Tall cell carcinoma of the breast with reversed polarity - a report of three cases with a review of the literature

### SUMMARY

Tall cell carcinoma with reverse polarity (TCCRP) is a rare special type of breast epithelial neoplasm presented by columnar cells with opposite nuclear polarity, solid and solid-papillary architecture, and frequent *IDH2* gene alterations.

Hereby, the authors present three cases of TCCRP in women aged 56, 66 and 67 years with maximum tumour sizes of 29 mm, 10 mm and 8 mm. Tumours showed histomorphological characteristics of TCCRP supported by immunohistochemical profile of tumour cells, in which positive expression of CK7, CK5/6, GCDFP15, mammaglobin, GATA3 and calretinin and negativity of CK14, p63, TTF1, thyroglobulin and neuroendocrine markers were demonstrated. Two tumours were triple negative, and in one tumour, only weak focal ER expression was noted along with PR and HER2 negativity.

Pathogenic somatic variants in mutational hotspot region p.R172 in *IDH2* gene were detected using NGS technology in all three tumours. Moreover, in two of these tumours, the most common pathogenic variants p.E545A and p.H1047R of *PIK3CA* were identified.

TCCRP represents a rare breast neoplasm of low malignant potential, the incidence of which will probably increase due to the more clearly defined histomorphological, immunohistochemical and molecular-genetic characteristics, which were all responsible for including this entity into the 5<sup>th</sup> edition of WHO classification breast tumours.

**Keywords:** breast – tall cell carcinoma – nuclear polarity – immunohistochemistry – mutation – *IDH2*

*Cesk Patol 2023; 59(3): 132–138*

Karcinóm z vysokých buniek s obrátenou polaritou („*tall cell carcinoma with reversed polarity*“ - TCCRP) je zriedkavý podtyp invazívneho karcinómu prsníka so solídny, resp. solídne papilárnym rastovým vzorom, špecifickými bunkovými charakteristikami v zmysle obrátenej nukleárnej polarity a asociáciou s mutáciami *IDH2* p.Arg172 (1).

### ✉ Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.

Ústav patológie

Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o.

Heydukova 10, 81250 Bratislava

Slovenská republika

tel.: +421 2 3224 9536

e-mail: karol.kajo@ousa.sk

TCCRP bol prvýkrát opísaný v roku 2003 ako „tumor prsníka pripomínajúci variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy z vysokých buniek“, a to pre morfológickú podobnosť so štítno-žľazovým nádorom (2). Neskôr bol tento nádor v literatúre uvádzaný aj pod termínom „solídne papilárny karcinóm pripomínajúci variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy z vysokých buniek“. Keď sa imunohistochemickými a neskôr aj molekulo- genetickými analýzami vylúčila akákoľvek súvislosť s nádormi štítnej žľazy (3,4), bol jeho názov zmenený na „variant papilárneho karcinómu prsníka z vysokých buniek“ (5). Následne pri komplexnom molekulo- genetickom testovaní s identifikáciou patognomických mutácií génu *IDH2* bola v tomto nádore zaznamenaná črta obrátenej jadrovej polarity nádorových buniek (6) a nádor bol pomenovaný ako solídne papilárny karcinóm s reverznou polaritou (6-8). Do 5. edície WHO klasifikácie nádorov prsníka bol už tumor uvedený ako TCCRP a takto sa označuje v recentných prácach (1,9,10).

Nakoľko podľa našich znalostí tento typ karcinómu prsníka nebol doteraz opísaný v česko-slovenskom písomníctve, prezentujeme tri prípady TCCRP s opisom ich klinicko-patologických charakteristík doplnených o výsledky imunohistochemickej a molekulovo-genetickej analýzy.

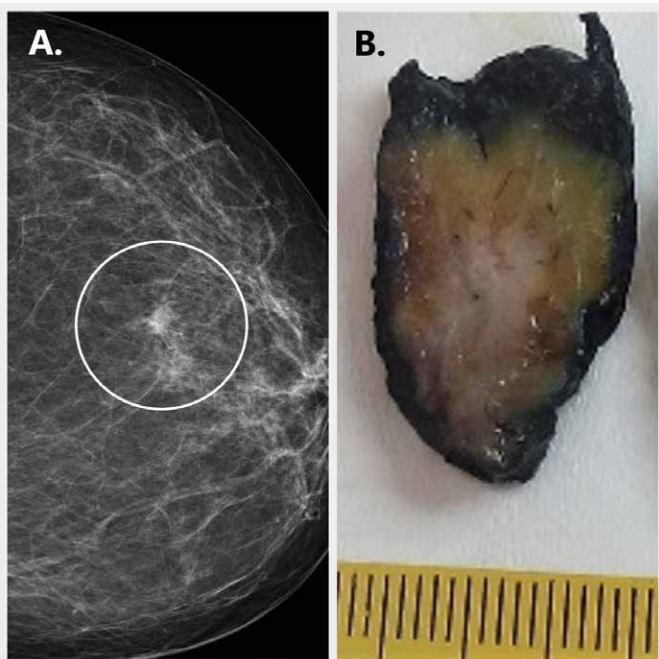
## POPIS PRÍPADOV

### Prípado 1

Išlo o 67-ročnú ženu s tumorom v hornom laterálnom kvadrante ľavého prsníka. V sonografickom (USG) obraze sa tumor prezentoval ako dobre ohraničená, multinodulárna, hypoechogénna štruktúra a v mamografii (MMG) ako opacita veľkosti 13x8mm, bez mikrokalciifikátov. Rádiologický nález bol hodnotený na úrovni BIRADS 6. Lézia v core cut biopsii (CCB) spĺňala kritéria jednoznačného invazívneho karcinómu (B5b) s kribriformnými črtami aj s účasťou *in situ* komponenty. Bola indikovaná kvadrantektómia aj s biopsiou sentinelových lymfatických uzlín (SLU). Makroskopicky išlo o chirurgickú excíziu z prsníka veľkosti 7x4x4cm, v ktorej sa v centrálnej časti nachádzalo nepravidelne kontúrované, relatívne ohraničené ložisko v maximálnej veľkosti do 10mm.

### Prípado 2

U 66-ročnej ženy bola v ľavom prsníku na rozhraní horných kvadrantov pomocou USG a MMG zachytená hviezdicovitá lézia v rozsahu 8mm, ktorá bola bez mikrokalciifikátov (obr.1A). Lézia bola hodnotená na úrovni BIRADS 4 s odporúčením CCB, v ktorej boli následne zachytené časti lézie, ktorá imitovala floridnú typickú duktálnu hyperpláziu s papilárnymi črtami, bez imunohistochemického dôkazu periférnych myoepitelových buniek (negativita p63 a CK14). Lézia vykazovala nízku proliferáciu (Ki67 index bol do 5%), a tak výsledok CCB bol hodnotený ako lézia s neurčitým malígnym potenciálom na úrovni B3 s odporúčením ďalšieho doriešenia lézie cestou chirurgickej excízie. V následnej kvadrantektómii (35x30x15mm) bolo makroskopicky zachytené neostro ohraničené ložisko do priemeru 7 mm (obr.1B).



**Obr. 1. A.** Mamografický obraz (2. prípad) s nálezom hviezdicovitej lézie; **B.** Makroskopický obraz TCCRP (2. prípad) s nejasnými kontúrami.

### Prípado 3

Išlo o 56-ročnú ženu s pozitívnu rodinnou anamnézou (matka mala karcinóm prsníka) a s USG nálezom oválneho, neostro ohraničeného, hypoechogénneho, nehomogénneho a bohato vaskularizovaného ložiska na rozhraní laterálnych kvadrantov pravého prsníka, o veľkosti 29x23x22mm. V CCB bola diagnostikovaná jednoznačná invazívna malígna lézia (B5b) s nižšie opísanými charakteristikami TCCRP. Na základe výsledku CCB bola indikovaná a realizovaná chirurgická excízia, v ktorej sa nachádzalo relatívne ohraničené ložisko veľkosti 30x21mm.

### Mikroskopický nález

Všetky tri nádorové lézie mikroskopicky pozostávali z početných, variabilne veľkých, jasne konturovaných štruktúr pripomínajúcich vývody, ktoré boli distendované intraluminálnou proliferáciou so solídne papilárnou mikroarchitektonikou so zreteľnou vaskulárnou kresbou, resp. komplexnými kribriformnými formáciami a fenestráciami (obr.2A-C). V treťom prípade bola navyše fokálne prítomná zreteľná čistá papilárna zložka. Zachytené boli aj štruktúry s glandulárnymi luminami charakteru folikulov vyplnených sekretom pripomínajúcim thyreoidálny koloïd (obr.2D), inde boli v luminách zachytené penovité makrofágy (obr.2E). Lézie boli tvorené kuboidálnymi a kolumnárnymi bunkami s objemnou eozinofilnou cytoplazmou, ktoré vykazovali ľahký až stredne ťažký stupeň anizonukleózy a boli spojené s nízkou mitotickou aktivitou (1 až 2 mitózy /10 HPF). Veľmi ojedinele bolo možné zachytiť jadrá s pozdĺžnym ryhovaním (*grooving*). Bunky sa vyznačovali narušenou nukleárnou polaritou, keď sa jadrá nachádzali v stredných alebo apikálnych častiach buniek (obr.2F a 2G). Nádorová stróma medzi neoplastickými proliferátmi bola denzná, fibrózna, bez výraznejšej dezmozplázie. Nádory boli bez známok lymfo-vaskulárnej alebo perineurálnej invázie. V nádore z tretieho prípadu boli prítomné početné dystrofické mikrokalciifikáty charakteru psammomatózných teliesok (obr.2B a 2F). V čase diagnostiky (v roku 2018) bol nádor prvého prípadu hodnotený ako papilárny karcinóm prsníka z vysokých buniek, keďže v tom čase bola platná 4.edícia WHO klasifikácie, a tá ešte nezahŕňala jednotku TCCRP.

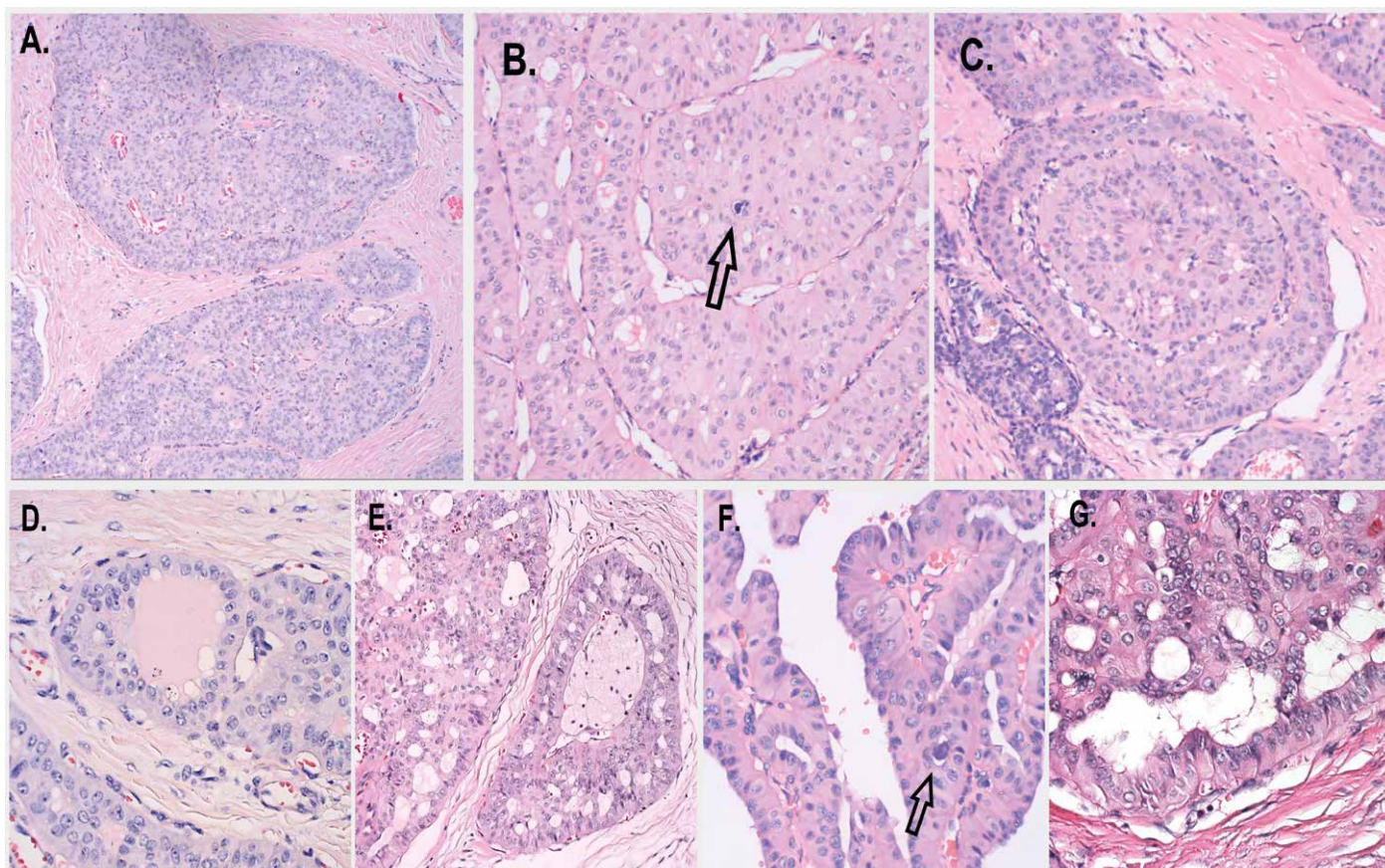
Stav regionálnych axilárných LU bol vo všetkých troch prípadoch riešený formou SLU. V jednotlivých prípadoch boli vyšetrené štyri, jedna a tri LU a všetky boli bez známok metastáz.

### Imunohistochemická analýza

Spektrum imunohistochemických markerov a ich základné charakteristiky sú uvedené v tabuľke 1. Nádorové bunky vykazovali expresiu CK7, CK5/6 (obr.3A), GATA3 (obr.3B), GCDFP15, mammaglobínu, kalretinínu, SOX10 a boli negatívne pri dôkaze CK14, p63, p40, neuroendokrinných markerov (chromogranín A a synaptofyzín), thyreoglobulinu a TTF1. Expresia CD10 bola apikálneho typu (obr.3C). V druhom prípade bola zaznamenaná nízka expresia ER (v menej ako 10% nádorových buniek), všetky tri nádory boli s negatívnymi PR a HER2 a vykazovali nízku proliferáciu hodnotenú pomocou Ki67 v rozsahu 5-10% (obr.3D).

### Molekulovo-genetickej analýza

Molekulový profil nádorov bol testovaný metódou masívneho paralelného sekvenovania pomocou SOPHiA Solid Tumor Solution (SOPHiA GENETICS, Switzerland) na platforme MiSeq (Illumina, USA). Podstatou uvedenej molekulárnej analýzy nádorového tkaniva bola detekcia DNA variantov vo vybraných exónoch v 42 génoch, analýza fokálnej amplifikácie (CNV) v 24 génoch a analýza mikrosatelitovej instability (MSI). Zoznam vyšetrených génov s vybranými exónmi, vyšetrené veľké génové prestavby a lókusy pri hodnotení stavu MSI sú v prílohe 1.



**Obr. 2.** Histologický obraz TCCRP. **A.** Štruktúry pripomínajúce vývody distendované intraluminálnou proliferáciou s komplexnou solídne papilárnou mikroarchitektonikou a zvýraznenou fibro-vaskulárnou kresbou (Farbenie H&E; zväčšenie x100); **B.** V niektorých štruktúrach známky kribriformných fenestrácií; šípkou označený dystrofický mikrokalcifikát (Farbenie H&E; zväčšenie x200); **C.** Tvorba intraluminálnych targetoidných papilárných formácií (Farbenie H&E; zväčšenie x200); **D.** Niektoré lumená vyplnené eozinofilným sekretom pripomínajúcim thyreoidálny koloid, resp. v **E** s penovitými makrofágmi (oba farbenie H&E; zväčšenie x200); **F.** a **G.** Detail na kolumnárnu bunkovú populáciu s vyznačenou stratou nukleárnej polarivy, v **F** je šípkou označený dystrofický mikrokalcifikát (oba farbenie H&E; zväčšenie x400).

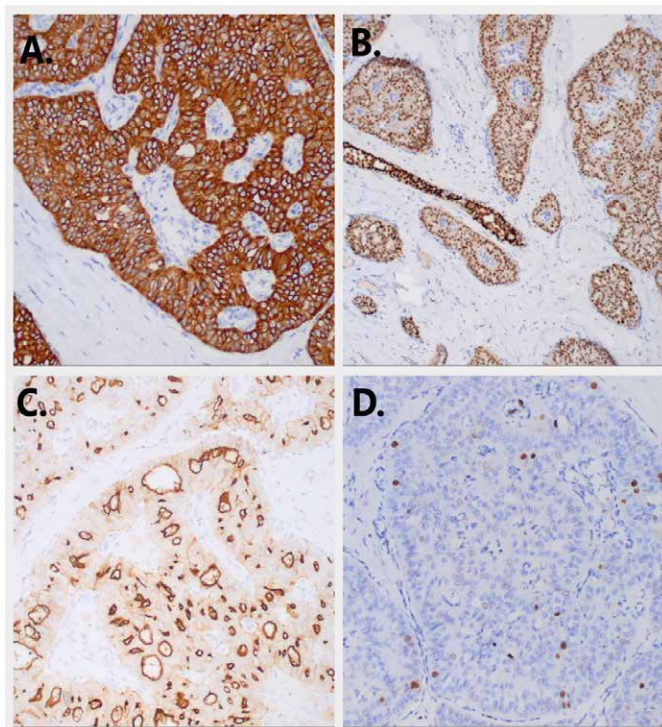
Nádorová DNA bola izolovaná z 10 x 5µm rezov s obsahom viac ako 70% nádorových buniek systémom Maxwell® RSC pomocou metódy paramagnetických partikul (Promega, USA). DNA bola kvantifikovaná fluorescenčne na platforme Quantus (Promega, USA). Na prípravu knižnice bol použitý set SOPHiA Solid Tumor Solution (SOPHiA GENETICS Switzerland). Kvalita pripravených knižnic bola stanovená kapilárnou elektroforézou Bioanalyzer 2100 použitím DNA High Sensitivity Chip (Agilent, USA). Masívne paralelné sekvenovanie prebiehalo na platforme MiSeq (Illumina, USA) v dvoch 151bp dlhých čítaniach.

Bioinformatická analýza sekvenáčnych dát bola uskutočnená pomocou softvéru SOPHiA DDM™ verzia 5.10.23 (SOPHiA GENETICS Switzerland). Minimálne pokrytie klasifikovaných variantov bolo 1000x a alelová frekvencia VAF 5%.

Zápis variantov podliehal aktuálnej HGVS nomenklatúre (11). Na klinickú klasifikáciu a interpretáciu variantov boli použité kritéria podľa ACMG (12) a Tier (13), databázy Clinvar (14), Cosmic (15) a JAX-CKB (16).

Vo vzorkách DNA izolovaných z nádorového tkaniva boli dokázané patogénne somatické varianty c.516G>T, p.(R172S); c.515G>C, p.(R172T) a c.514A>G p.(R172G), ktoré sa nachádzali v exóne 4 génu *IDH2*, a to vo frekvencii 26,7%, 19,8% a 30,5%.

V prvom a treťom prípade boli navyše dokázané patogénne somatické varianty c.1634A>C; p.(E545A) v exóne 10 a c.3140A>G; p.(H1047R) v exóne 21 v géne *PIK3CA* vo frekvencii 25,1% resp. 29,2%. V druhom prípade boli vyšetrené vybrané exóny génu *PIK3CA* bez dôkazu patogénneho variantu.



**Obr. 3.** Imunohistochemické charakteristiky nádorových buniek. **A.** Difúzna cytoplazmatická pozitivita CK5/6; **B.** Jadrová expresia GATA3; **C.** Apikálna expresia CD10; **D.** Nízka proliferáčná aktivita detegovaná pomocou Ki67.

**Tabuľka 1.** Základné charakteristiky primárnych protilátok.

Marker	Klon	Výrobca	Riedenie	Detekčný kit
CK7	OV-TL 12/30	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, High pH, Dako
CK5/6	D5/16 B4	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, High pH, Dako
CK14	LL002	Cell Marque	1:250	EnVision FLEX, High pH, Dako
p63	DAK-p63	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, Low pH, Dako
p40	ZR8	Zeta Corporation	1:150	EnVision FLEX, High pH, Dako
GATA3	L50-823	Cell Marque	1:200	EnVision FLEX High pH, HRP
ER	EP1	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, High pH, Dako
PR	PgR1294	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, High pH, Dako
HER2	HercepTest	Agilent Dako	RTU	HercepTest pharmDx kit, Dako
Kalretinín	DAK-Calret 1	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX+MLinker, High pH, Dako
GCDPF-15	23A3	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX+MLinker, High pH, Dako
Mammaglobín	304-1A5	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, High pH, Dako
SOX10	EP268	Cell Marque	1:100	EnVision FLEX, High pH, Dako
CD10	56C6	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, High pH, Dako
TTF1	EP229	Cell Marque	1:150	EnVision FLEX, High pH, Dako
Thyreoglobulín	polyclonal	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, Low pH, Dako
Chromogranín A	LK2H10	Cell Marque	1:330	EnVision FLEX, High pH, Dako
Synaptofyzín	DAK-SYNAP	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX+MLinker, High pH, Dako
Ki-67	MIB-1	Agilent Dako	RTU	EnVision FLEX, High pH, Dako

RTU – „ready to use“

## Follow-up

Všetky tri prípady sú bez známkov progresie nádorového procesu, pričom prvá pacientka je aktuálne 57 mesiacov, druhá 12 mesiacov a tretia pacientka 2 mesiace od primárnej diagnostiky.

## DISKUSIA

TCCRP je špeciálny typ karcinómu prsníka s charakteristickými histomorfologickými, imunohistochemickými a molekulovo-genetickými črtami. Ako už bolo v úvode spomenuté, tento nádor bol v minulosti označovaný rôznymi alternatívnymi názvami (2-5), pričom najčastejšími cytomorfológickými znakmi ovplyvňujúcimi jeho terminológiu boli papilárna, resp. solídne papilárna architektúra a nález vysokých buniek. Jedným z ďalších nápadných morfológických znakov, ktoré môžu pomôcť rozpoznať tento zvláštny nádor prsníka, je jadrová reverzná polarita epitelových buniek. Tento fenomén zaznamenali Chiang et al. 2016 pri štúdiu histomorfologických a molekulovo-genetických charakteristík u 13 solídne papilárnych karcinómov, v ktorých boli bunkové jadrá uložené skôr na apikálnej strane, a nie na bazálnom póle buniek (6). Neskôr bola transkriptomickými analýzami v bunkách TCCRP dokázaná akcentácia proteoglykánovej dráhy, pričom je známe, že proteoglykány sa podieľajú na bunkovom raste a kontrole diferenciácie (7). Práve významná akcentácia proteoglykánovej dráhy v TCCRP by mohla čiastočne vysvetliť zmenu jadrovej polarity u týchto nádorov, ale je potrebné ju podrobnejšie preskúmať. Aj keď obrátená jadrová polarita bola zaznamenaná len nedávno, je zaujímavé, že v 5.edícii WHO klasifikácie nádorov prsníka bol pri označení tejto lézie preferovaný tento fenomén pred papilárnymi charakteristikami (1).

Doteraz bolo opísaných menej ako 80 prípadov tohto nádoru (17). Pacientky boli v čase diagnózy vo veku 39-89 rokov, s priemerom 64 rokov (18-20). Väčšina zaznamenaných prípadov bola

s malými nádormi (medián veľkosti 12 mm; až 81,6% nádorov bolo menších ako 20 mm). Metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách boli prítomné v 9,7% prípadov (20).

TCCRP sa prezentuje ako relatívne dobre ohraničený nádor, ktorý pozostáva z kuboidálnych alebo vysokých buniek s hojnou eozinofilnou jemne granulovanou cytoplazmou bohatou na mitochondrie. Tieto sú kondenzované najmä v bazálnych častiach bunky, čím sú jadrá presunuté smerom apikálne, a tak sa zvyrazňuje obraz obrátenej nukleárnej polarity (21). Bunkové jadrá sú orientované kolmo na fibrovaskulárnu os, sú oválne, s jemným a čírym chromatinom, a môžu vykazovať zárezy alebo pseudoinklúzie (1,4,9,17). Nádorové bunky sú usporiadané v solídne-papilárnych formáciách, resp. v pravých papilách (4), ale môžu tiež byť prítomné štruktúry pripomínajúce folikuly s denzným eozinofilným sekretom (pripomínajúcim koloid) alebo okrsky penovitých makrofágov, ktoré sme zachytili aj v našich prípadoch (2,21,22). Mitotická a proliferatívna aktivita sú nízke (23). Zriedkavo môžu byť prítomné aj mikrokalcifikáty charakteru psammomatózných teliesok (17), tak ako boli zaznamenané aj v našom treťom prípade. Imunohistochemicky nádorové bunky exprimujú CK7, CK5/6 a CK34BE12, čo pripomína imunoprofil papilárnych lézií asociovaných s typickou duktálnou hyperpláziou. V niektorých TCCRP, a podobne aj v nami prezentovaných prípadoch, bola v nádorových bunkách zaznamenaná pozitivita kalretinínu (7,19), ktorý tiež býva pozitívny v približne 67% high-grade karcinómov prsníka s bazaloidným fenotypom, a mohol byť jedným z pomocných markerov v diagnostike TCCRP (17). Neuroendokrinné markery, ktoré bývajú často pozitívne pri solídne papilárnom karcinóme prsníka, sú v TCCRP negatívne (1). Nedávno bola v dvoch prípadoch TCCRP opísaná pozitivita SOX10, ktorý býva exprimovaný v trojite negatívnych a metaplastických karcinómoch prsníka (17). Tento marker sme vyšetřili v jednom z našich prípadov a bol negatívny. Bazálna membrána a hladko-svalová vrstva na periférii nádorových hniezd často pripomína vrstvu myoepitélií

(23,24), avšak myoepitelové bunky na periférii proliferátov jednoducho chýbajú, čo potvrdzuje strata imunohistochemickej expresie markerov myoepitelovej diferenciácie, napr. CK14, p63, SMMHC, kalponinu, a pod. (19,20). Nádorová stróma medzi bunkami je obvykle denzná, nádorové hniezda sú okružené delikátnou sieťou kapilár v „garland-like“ vzore (21).

V niektorých prípadoch bola v TCCRP zaznamenaná aj *in situ* komponenta (2,25,26). Nekrózy, lymfovaskulárne emboly alebo perineurálna propagácia nie sú pre tento typ nádoru charakteristické (19,21).

Väčšina TCCRP sa radí do kategórie trojito negatívnych karcinómov (27), aj keď slabá pozitivita ER a PR boli dokázané v 36,1%, resp. v 20% prípadov (20,21,28). U nás bola zaznamenaná slabá expresia ER v druhom z prípadov. Expresia HER2 doteraz nebola v TCCRP dokázaná (20).

V súčasnosti je diagnostika TCCRP okrem histomorfologických a imunohistochemických charakteristík, založená aj na dôkaze špecifických molekulovo-genetických alterácií (17). V TCCRP boli dokázané patogenetické mutácie génov *IDH2* (p.R172) v 88% prípadov a *PIK3CA* (napr. p.H1047R) v 65% prípadov (4,6,8,17,27,29,30). TCCRP je tak prvým typom karcinómu prsníka, ktorý je dokázateľne asociovaný s mutáciami *IDH2*, ktoré sú najčastejšie spojené s gliómami, akútnou myeloidnou leukémiou, chondrosarkómom a cholangiokarcinómom (31). Mutácie *IDH2* vedú k strate katalytickej aktivity a k produkcii  $\alpha$ -ketoglutarátu ( $\alpha$ -KG) a k získaniu novej aktivity s produkciou onkometabolitu R-2-hydroxyglutarátu (R-2-HG). R-2-HG kompetitívne inhibuje aktivitu  $\alpha$ -KG-dependentných dioxygenáz, alterujúcich „genome-wide“ históny a metyláciu DNA a rezultuje v abnormálnu reguláciu, bunkovú diferenciáciu a tumorigenézu. TCCRP s mutáciou *IDH2* sú spojené s hypermetylačným profilom a vyššou expresiou H3K27me3 v porovnaní s konvenčnými invazívnymi karcinómami prsníka. Preto však tieto genetické alterácie vedú k charakteristickým fenotypovým prejavom zatiaľ ostáva nejasné (8). Keďže somatické mutácie *IDH2* R172 sa nevyskytujú v iných nádoroch prsníka, môžu byť použité ako molekulárne biomarkery v diferenciálnej diagnostike v TCCRP (8), a to najmä vo vzorkách (napr. CCB), kde patognomické cytomorfológické črty TCCRP nemusia byť dostatočne vyznačené a zároveň by mohli slúžiť ako perspektívny terapeutický cieľ (6,7). Mutácie *PIK3CA* nie sú špecifické pre TCCRP, pretože sa často vyskytujú aj v iných typoch karcinómu prsníka a dokonca aj v papilómoch (17). Ďalšie genetické alterácie boli zaznamenané v génoch *PRUNE2* (v 67% prípadov) (7), ataxia teleangiectasia (*ATM*), *KITu*, génu pre faktor mezenchýmovo-epitelovej tranzície (*MET*) a génu *TET2* (6,7,8,32).

Alterácie *IDH2* R172 je možné dokázať aj imunohistochemicky, pričom táto metóda sa ukázala ako vysoko špecifická a senzitívna (7). Imunohistochemický dôkaz alterácií *IDH2* R172 sa dá využiť ako užitočný alternatívny diagnostický nástroj v chirurgických excíziách a v CCB (29,33,34). Tu je dôležité poznamenať, že imunohistochemická detekcia *IDH2* R172 nie je absolútna, pretože malá časť TCCRP (cca 10%) je spojená s „wild-type“ *IDH2* a niektoré TCCRP s mutáciou *IDH2* môžu obsahovať ďalšie zriedkavé podtypy R172, ktoré nie sú zahrnuté v spektre protilátky (34).

Najčastejšie zvažovanou diferenciálne diagnostickou léziou v súvislosti s TCCRP je metastáza štítno-žľazového papilárneho

karcinómu do prsníka, ktorá je však extrémne zriedkavá, pretože tvorí menej ako 5% všetkých metastáz v prsníku (20). Ich vzájomné oddiferencovanie je založené na imunohistochemických a molekulovo-genetických analýzach, pri ktorých je TCCRP negatívny pri dôkaze TTF1 a thyreoglobulínu (20,35) a pozitívny pri dôkaze GATA3, GCDFP-15 a mammaglobínu (20). V niektorých prípadoch síce bola v TCCRP a okolitom vývodovom epiteli zaznamenaná fokálna aberantná pozitivita TTF1 (17), táto však nie je patognomická. Ani v jednom doteraz opísanom prípade TCCRP neboli dokázané alterácie charakteru mutácií v géne *BRAF* a prestavby génov *RET/PTC*, ktoré sú charakteristické pre štítno-žľazové papilárne karcinómy.

TCCRP morfológicky pripomína konvenčný solídne papilárny karcinóm prsníka, ktorý však nie je spojený s mutáciami *IDH2* (4), bývajú v ňom pozitívne hormónové receptory a často vykazujú expresiu neuroendokrinných markerov (1).

Diagnostika TCCRP môže byť problematická v CCB (17), čo sa ukázalo aj v našom druhom prípade, kde mozaikovitá expresia CK5/6 môže viesť k diagnóze benígnej hyperplastickej proliferácie (17,32). Na rozdiel od hyperplastických proliferácií však chýba koexpresia CK14 a heterogénna expresia ER a PR (26). V súvislosti s diferenciálnou diagnostikou TCCRP sa v literatúre uvádza aj infiltrujúca epitelióza, ako forma komplexnej sklerozujúcej lézie s podobnou CK5/6-pozitívnou epitelovou proliferáciou a možnou asociáciou s mutáciami *PIK3CA*, avšak v nej neboli dokázané alterácie *IDH2* (36).

V diferenciálnej diagnostike TCCRP musia byť histomorfologicky, resp. molekulovo-geneticky odlišné ďalšie nádory zo skupiny trojito negatívnych karcinómov, ktoré bývajú spojené s expresiou CK5 alebo CK5/6, ako napr. sekrečný karcinóm (8). Tento však nie je spojený s alteráciami *IDH2* a je preň patognomická génová fúzia *ETV6-NTRK3* (1).

Zatiaľ nebola stanovená štandardná liečba pre pacientky s TCCRP, obvykle postačuje konzervatívny chirurgický zákrok na prsníku (17), ktorý môže byť doplnený vyšetrením SLU a následným sledovaním pacienta (37). Tento terapeutický postup bol zvolený aj vo všetkých troch našich prípadoch.

TCCRP je spojený s indolentným klinickým priebehom a výbornou prognózou (23,38). Jeho metastatický potenciál je malý a doteraz bolo opísaných len niekoľko prípadov s regionálnymi metastázami, resp. s lokálnou rekurenciou (24,25,26).

## ZÁVER

TCCRP predstavuje vzácnu neoplazmu prsníka s nízkym stupňom malignity, ktorej incidencia bude narastať vplyvom jasnejšie definovaných histomorfologických, imunohistochemických a molekulovo-genetických charakteristík, na základe ktorých bola uvedená aj do 5. edície WHO klasifikácie nádorov prsníka. Význam diagnostiky TCCRP spočíva v jeho priaznivom biologickom správaní, pre ktoré nevyžaduje adjuvantnú liečbu.

## PREHLÁSENIE

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikácií tohto článku nie v konflikte záujmov a vznik ani publikácia článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Toto prehlásenie sa týka i všetkých spoluautorov.

## LITERATÚRA

1. **WHO Classification of Tumours Editorial Board.** Breast Tumours; 5<sup>th</sup> ed.; vol.2. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. **Eusebi V, Damiani S, Ellis IO, Azzopardi JG, Rosai J.** Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1114-1118.
3. **Hameed O, Perry A, Banerjee R, Zhu X, Pfeifer JD.** Papillary carcinoma of the breast lacks evidence of RET rearrangements despite morphological similarities to papillary

- thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 2009; 22(9): 1236-1242.
4. **Zhong E, Scognamiglio T, D'Alfonso T, Song W, Tran H, Baek I, Hoda SA.** Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: Molecular characterization by next-generation sequencing and histopathological comparison with tall cell papillary carcinoma of thyroid. *Int J Surg Pathol* 2019; 27(2): 134-141.
  5. **Masood S, Davis C, Kubik MJ.** Changing the term "breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma" to "tall cell variant of papillary breast carcinoma". *Adv Anat Pathol* 2012; 19(2): 108-110.
  6. **Chiang S, Weigelt B, Wen HC, et al.** IDH2 mutations define a unique subtype of breast cancer with altered nuclear polarity. *Cancer Res* 2016; 76(24): 7118-7129.
  7. **Alsadoun N, MacGrogan G, Truntzer C, et al.** Solid papillary carcinoma with reverse polarity of the breast harbors specific morphologic, immunohistochemical and molecular profile in comparison with other benign or malignant papillary lesions of the breast: a comparative study of 9 additional cases. *Mod Pathol* 2018; 31(9): 1367-1380.
  8. **Lozada JR, Basili T, Pareja F, et al.** Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms (solid papillary carcinomas with reverse polarity) harbour recurrent mutations affecting IDH2 and PIK3CA: a validation cohort. *Histopathology* 2018; 73(2): 339-344.
  9. **Lebeau A, Denkert C.** Aktualisierte WHO-Klassifikation der Tumoren der Mamma: Die wichtigsten Änderungen [Updated WHO classification of tumors of the breast: the most important changes]. *Pathologie* 2021; 42(3): 270-280.
  10. **Trihia HJ, Lampropoulos P, Karelis L, Souka E, Galanopoulos G, Provatas I.** Tall cell carcinoma with reversed polarity: A case report of a very rare breast tumor entity and mini review. *Breast J* 2021; 27(4): 369-376.
  11. **den Dunnen JT, Dagleish R, Maglott DR, et al.** HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat* 2016; 37(6): 564-569.
  12. **Richards S, Aziz N, Bale S, et al.** Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med* 2015; 17(5): 405-423.
  13. **Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, et al.** Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A joint consensus recommendation of the Association for molecular pathology, American society of clinical oncology, and College of american pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19(1): 4-23.
  14. **Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al.** ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res* 2018; 46(D1): D1062-D1067.
  15. **Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al.** COSMIC: The catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 2019; 47(D1): D941-D947.
  16. **Patterson SE, Liu R, Statz CM, Durkin D, Lakshminarayana A, Mockus SM.** The clinical trial landscape in oncology and connectivity of somatic mutational profiles to targeted therapies. *Hum Genomics* 2016; 10: 4.
  17. **Wei Y, Ding L, Song X, et al.** Tall cell carcinoma with reversed polarity: case report with gene sequencing and literature review. *Gland Surg* 2021; 10(11): 3147-3154.
  18. **Tan PH, Ellis I, Allison K, et al.** WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; 77(2): 181-185.
  19. **Jassim M, Premalata CS, Okaly G, Srinivas C.** Tall cell carcinoma with reverse polarity of breast: Report of a case with unique morphologic and molecular features. *Turk Patoloji Derg* 2021; 37(2): 183-188.
  20. **Zhang X, Wu H, Wang Z, Zhou Y, Mao F, Lin Y, Shen S, Liang Z, Sun Q.** Tall cell carcinoma of the breast with reverse polarity: case report with gene sequencing and literature review. *Gland Surg* 2021; 10(2): 837-843.
  21. **Cima L, Kaya H, Marchiò C, Nishimura R, Wen HY, Fabbri VP, Foschini MP.** Triple-negative breast carcinomas of low malignant potential: review on diagnostic criteria and differential diagnoses. *Virchows Arch* 2022; 480(1): 109-126.
  22. **Chang SY, Fleiszer DM, Mesurolle B, El Khoury M, Omeroglu A.** Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Breast J* 2009; 15(5): 531-535.
  23. **Schnitt SJ, Fend F, Decker T.** Breast carcinomas of low malignant potential. *Virchows Arch* 2022; 480(1): 5-19.
  24. **Foschini MP, Asioli S, Foreid S, Cserni G, Ellis IO, Eusebi V, Rosai J.** Solid Papillary Breast Carcinomas Resembling the Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Neoplasms: A Unique Invasive Tumor With Indolent Behavior. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(7): 887-895.
  25. **Cameselle-Teijeiro J, Abdulkader I, Barreiro-Morandeira F, Ruiz-Ponte C, Reyes-Santías R, Chavez E, Sobrinho-Simões M.** Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a case report. *Int J Surg Pathol* 2006; 14(1): 79-84.
  26. **Tosi AL, Ragazzi M, Asioli S, Del Vecchio M, Cavalieri M, Eusebi LH, Foschini MP.** Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 4 cases with evidence of malignant potential. *Int J Surg Pathol* 2007; 15(1): 14-19.
  27. **Haefliger S, Muenst S, Went P, Bihl M, Dellas S, Weber WP, Vlajnic T.** Tall cell carcinoma of the breast with reversed polarity (TCCRP) with mutations in the IDH2 and PIK3CA genes: a case report. *Mol Biol Rep* 2020; 47(6): 4917-4921.
  28. **Villegas SL, Nekljudova V, Pfarr N, et al.** Therapy response and prognosis of patients with early breast cancer with low positivity for hormone receptors - An analysis of 2765 patients from neoadjuvant clinical trials. *Eur J Cancer* 2021; 148: 159-170.
  29. **Pareja F, da Silva EM, Frosina D, et al.** Immunohistochemical analysis of IDH2 R172 hotspot mutations in breast papillary neoplasms: applications in the diagnosis of tall cell carcinoma with reverse polarity. *Mod Pathol* 2020; 33(6): 1056-1064.
  30. **Shea EKH, Koh VC, Tan PH.** Invasive breast cancer: Current perspectives and emerging views. *Pathol Int* 2020; 70(5): 242-252.
  31. **Marotti JD, Schnitt SJ.** Genotype-Phenotype Correlations in Breast Cancer. *Surg Pathol Clin* 2018; 11(1): 199-211.
  32. **Bhargava R, Florea AV, Pelmus M, Jones MW, Bonaventura M, Wald A, Nikiforova M.** Breast Tumor Resembling Tall Cell Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Solid Papillary Neoplasm with Characteristic Immunohistochemical Profile and Few Recurrent Mutations. *Am J Clin Pathol* 2017; 147(4): 399-410.
  33. **Cimino-Mathews A.** Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. *Mod Pathol* 2021; 34(Suppl1): 62-77.
  34. **Sasaki E, Iwakoshi A, Satake T, et al.** The Diagnostic Utility of IDH2 R172 immunohistochemistry in tall cell carcinoma with reversed polarity of the breast. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2022; 30(10): 654-661.
  35. **Matute G, Barcenás L, Bautista C, Restrepo Ramirez CA, Llinas Quintero N.** Tall cell carcinoma with reversed polarity of the breast. *Cureus* 2021; 13(8): e16814.
  36. **Eberle CA, Piscuoglio S, Rakha EA, et al.** Infiltrating epitheliosis of the breast: characterization of histological features, immunophenotype and genomic profile. *Histopathology* 2016; 68(7): 1030-1039.
  37. **Pang M, Yuan M, Yu M.** Imaging findings of a tall cell variant of papillary breast carcinoma. *Med Ultrason* 2022; 24(1): 122-123.
  38. **Cserni G, Quinn CM, Foschini MP, et al.** Triple-negative breast cancer histological subtypes with a favourable prognosis. *Cancers (Basel)* 2021; 13(22): 5694.

**Vyšetrované gény (vybrané exóny): \* - hotspot oblasti**

AKT1 (ex3), ALK (ex21-25), BRAF (ex11,15), CDK4 (ex2), CDKN2A (ex1\*,2,3), CTNNA1 (ex3), DDR2 (ex17), DICER1 (ex24,25), EGFR (ex18-21), ERBB2 (ex8,17,20), ERBB4 (ex10,12), FBXW7 (ex7-11), FGFR1 (ex12,14), FGFR2 (ex7,12,14), FGFR3 (ex7,9,14,16), FOXL2 (ex1\*), GNA11 (ex4,5), GNAQ (ex4,5), GNAS (ex8), H3F3A (ex2\*), H3F3B (ex2\*), HIST1H3B (ex1), HRAS (ex2-4), IDH1 (ex4), IDH2 (ex4), KIT (ex8-11,13,17,18), KRAS (ex2-4), MAP2K1 (ex2,3), MET (ex2,14-20), MYOD1 (ex1), NRAS (ex2-4), PDGFRA (ex12,14,18), PIK3CA (ex2\*,3,6\*,8,10,21), PTPN11 (ex3), RAC1 (ex3), RAF1 (ex7,10,12,13\*,14\*,15\*), RET (ex11,13,15,16), ROS1 (ex38\*,41\*), SF3B1 (ex15-17), SMAD4 (ex8-12), TERT (promótor\*, ex1\*,8\*,9\*,13\*), TP53 (ex2-11).

**Vyšetrované veľké génové prestavby (vybrané exóny) (CNV – analýza Copy Number Variation):** ALK (ex21-25), BRAF (ex11-15), CDK4 (ex2-5), CDKN2A (ex1,2,4), EGFR (ex18-21), ERBB2 (ex11,21,21,23,24), FBXW7 (ex6-10), FGFR1 (ex12,14,15), FGFR2 (ex7,10,12), FGFR3 (ex6,7,9,14-16), HRAS (ex2-5), KIT (ex8-13,16-19), KRAS (ex2-4), MET (ex2,13-21), MYOD1 (ex1), NRAS (ex2-4), PDGFRA (ex12,14,18), PIK3CA (ex2,3,6,8-10,21), RAF1 (ex7,10,12-15), ROS1 (ex28,41), RET (ex11,13,15,16), SF3B1 (ex15-17), TERT (ex1,8,9,13), TP53 (ex2-11)

**Vyšetrenie MSI statusu:** lokusy: BAT-25, BAT26, CAT-25, NR-1, NR-22, NR-27



# MONITOR

aneb nemělo by vám uniknout, že ...

## HEPATOPATOLOGIE

### ... príčinou závažné spontánnej ruptury jater může být i pelióza

Netraumatická jaterná ruptura s následným hemoragickým šokom je síce relatívne vzácnou, ale někdy až fatální primární manifestací hypervaskularizovaných nebo výrazně krevnatých ložiskových jaterných lézí. Do spektra takovýchto příčin spadá i jaterná pelióza, jinak benigní léze charakterizovaná přítomností náhodně distribuovaných okrsků dilatovaných formací tvořících krevní jezírka, v mikroskopické formě i menších než 1 mm, v makroskopické formě splývajících do objemných mnohacentimetrových cyst.

Právě tento typ popisuje ve své kazuistice skupina autorů z barcelonské univerzitní nemocnice. 43letá pacientka s anamnézou užívání steroidů byla hospitalizována s náhle vzniklou bolestí v pravém horním břišním kvadrantu, závažnou oběhovou nestabilitou, těžkou anémií; na CT i při následné operaci s přítomností vícečetných heterogenně se zobrazujících ložiskových lézí, patrnou transkapsulární rupturou pravého jaterního laloku a pokračující hemoragií. Po kompresi byla kvůli riziku recidivy doplněna lokální embolizace přírodních arterií, s nutností následné segmentektomie při ischemii jaterního parenchymu. V resekátu byly už makroskopicky patrné typické dutiny vyplněné tmavou krví, které daly lézi její jméno (řecky *pelios*, temně modrý). Mikroskopicky byly nápadné cysticky dilatované krevní formace s disrupcí retikulinové kostry jaterních trámčů, lemované přímo hepatocyty (někdy s regresivními změnami) a místy komunikující se sinusoidami. V diferenciální diagnostice

bylo nutno vyloučit výraznou kongesci a sinusoidální dilataci se zonální distribucí a zachovanou architektonikou stěny včetně retikula; i když u některých případů peliózy je možné prokázat fokální přítomnost endotelií (buďto na podkladě reziduálních elementů nebo reendotelizace krevních prostor). Vzhledem k často nejednoznačným výsledkům zobrazovacích metod u peliózy a v limitovaném materiálu punkčních biopsií v úvahu připadají i další ložiskové a/nebo hypervaskularizované léze, včetně hemangiomů, hepatocelulárních adenomů, jaterních abscesů, maligních tumorů (u hepatocelulárního karcinomu a některých metastatických karcinomů je navíc popsána i přímo přítomnost peliózy).

Etiologicky se u mnohých pacientů pelióza ukáže jako pravděpodobná poléková léze, mj. v případě steroidní terapie včetně estrogenů, tamoxifenu, kortikosteroidů, anabolik; dále některých imunopresiv, zvláště v případech solidní orgánové transplantace (azathioprin); uváděna je rovněž asociace s některými infekcemi (tbc, bacilární angiomatóza jako zvláštní forma peliózy u těžce imunodeficientních pacientů s infekcí bartonellami), vaskulitidami nebo hematologickými chorobami. U takovýchto pacientů vysazení léku nebo vyléčení základní příčiny velmi často vede k regresi peliózy. U mnohých případů se však etiologický faktor nepodaří objasnit, s následnou nutností sledování, u akcentovaného rizika ruptury i se zvážení preventivní resekcce.

#### Zdroj:

Fundora Y, Fuster-Anglada C, Bassaganyas C et al An infrequent cause of spontaneous liver rupture. **Journal of Hepatology** 2023; 44: e160-e161.

- V. Žampachová -