

# ΑΔΕΝΟΕΙΔΕΣ ΚΥΣΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ ΣΥΜΠΑΓΟΥΣ ΥΠΟΤΥΠΟΥ

Μ.Παπαζιάν<sup>1</sup>, Ν. Νονκονις<sup>2</sup>, Ι. Ιερωνυμάκη<sup>3</sup>, Α. Πανδρακλάκης<sup>4</sup>, Κ.Ντζέρος<sup>4</sup>, Μ. Σωτηροπούλου<sup>1</sup>

1. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Γ.Ν.Α. Αλεξάνδρα, 2. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Ε.Α.Ν.Π. Μεταξά, 3. Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Θριάσιο Γ.Ν. Ελευσίνας, 4. Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Γ.Ν.Α Αλεξάνδρα

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Το αδενοειδές κυστικό (ACC) είναι ιδιαίτερα σπάνιος τύπος (<0,1%) διηθητικού καρκινώματος μαστού. Έχουν αναγνωριστεί τρεις υπότυποι : ο κλασσικός, ο βασικοειδής/συμπαγής και τα καρκινώματα με high-grade εξαλλαγή.

**Υλικό και μέθοδοι :** Σε υλικό μαστεκτομής γυναίκας 57 ετών, βρέθηκε ομαλών ορίων όγκος μ.δ 4,5εκ. Ιστολογικά, αναγνωρίστηκαν κυρίως συμπαγή και λιγότερα ηθμοειδικά περιγράπτα νησίδια νεοπλασματικών κυττάρων με απουσία περιφερειακών μυοεπιθηλίων. Ο κυτταρικός πληθυσμός ήταν μεικτός, αποτελούμενος από αυλικού και μυοεπιθηλιακού-τύπου κύτταρα. Η μυοεπιθηλιακού-τύπου συνιστώσα είχε σαφή υπεροχή και τα κύτταρα αυτής περιέβαλαν εστιακά κυστικούς χώρους πληρούμενους από κολλαγονώδες ηωσινόφιλο ή μυξοειδές υλικό. Τα αυλικού-τύπου κύτταρα σχημάτιζαν μικρούς αληθείς αυλούς. Ευρήματα ενδεικτικά ACC βασικοειδούς/συμπαγούς ποικιλίας. Συναφαιρέθentes 13 μασχαλιαίοι λεμφαδένες αρνητικοί. Τα ACCs σπάνια μεθίστανται μέσω της λεμφαγγειακής οδού (<3% λεμφαδενικές μεταστάσεις)

**Αποτελέσματα :** Ανοσοϊστοχημικά, τα αυλικά κύτταρα αναδείχθηκαν με Ck5/6, Ck7. Ήταν επίσης θετικά σε EGFR, CD117 (έκφραση που συνηθίζεται σε basal-like καρκινώματα). Ο όγκος ήταν συνολικά αρνητικός σε ER/PR/HER2, εύρημα αναμενόμενο για ACC.

**Συμπεράσματα:** 90% των ACCs μαστού χαρακτηρίζονται από τη χρωμοσωμιακή αντιμετάθεση t(6;9)(q22-23;p23-24), που οδηγεί σε σύντηξη των γονιδίων MYB-NFIB, με αποτέλεσμα υπερέκφραση του CD117 που ελέγχεται από την πρωτεΐνη MYB. Τα ACCs γονιδιακά κατατάσσονται στην κατηγορία των basal-like καρκινωμάτων. Παρότι σύμφωνα με το 21-gene-recurrence-score κατηγοριοποιούνται ως υψηλού κινδύνου, είναι όγκοι χαμηλού κακοήθους δυναμικού με εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης (90-100% 10ετής) και σπάνιες τοπικές υποτροπές (6%). Συνεπώς για αυτά τα νεοπλάσματα, ο ιστολογικός τύπος φαίνεται να είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από το γονιδιακό προφίλ και η χημειοθεραπεία δε συστήνεται ως επικουρική θεραπεία. Εξαίρεση στην κατηγορία αποτελεί ο συμπαγής υπότυπος, ο οποίος είναι επιθετικότερος βιολογικά.

## Επικοινωνία

Μαρία Παπαζιάν  
 Παθολογοανατόμος  
 Email: parazianmaria8@gmail.com  
 Phone: 6943213727

## Εισαγωγή

Το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα (ACC) είναι ιδιαίτερα σπάνιος τύπος που αφορά σε <0,1% των διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού και αποτελείται από διπλό νεοπλασματικό πληθυσμό με «μυοεπιθηλιακού» και «αυλικού» τύπου κύτταρα. Σύμφωνα με τη WHO 2019, οι όγκοι αυτοί περιλαμβάνονται στα καρκινώματα μαστού του τύπου των σιελογόνων αδένων, μια κατηγορία σπάνιων πρωτοπαθών καρκινωμάτων, συχνά τριπλά αρνητικών, με χαμηλό ή ενδιάμεσο κακόηθες δυναμικό. Οι όγκοι αυτής της κατηγορίας προσομοιάζουν με τα ανάλογα τους στους σιελογόνους αδένες, τόσο σε μορφολογικό όσο και ενίοτε σε μοριακό επίπεδο.

Τα αδενοειδή κυστικά καρκινώματα έχουν αναγνωριστεί κυρίως σε γυναίκες μέσης και προχωρημένης ηλικίας, με μέσο όρο τα 58-64 έτη. Σπάνιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί και σε άνδρες με ευρύτατο ηλικιακό φάσμα, από εφήβους μέχρι και άνδρες προχωρημένης ηλικίας. Για τα αδενοειδή κυστικά καρκινώματα, έχουν αναγνωριστεί οι εξής τρεις υπότυποι : ο κλασσικός (με ηθμοειδικό, δοκιδώδες ή σωληνώδες πρότυπο ανάπτυξης), ο βασικοειδής/συμπαγής και ο τύπος με high-grade εξαλλαγή. Οι δύο τελευταίοι υπότυποι θεωρούνται επιθετικότεροι βιολογικά.

## Υλικό και Μέθοδοι

Σε υλικό μαστεκτομής γυναίκας 57 ετών, βρέθηκε ομαλών ορίων όγκος μ.δ 4,5εκ. Ιστολογικά, αναγνωρίστηκαν κυρίως συμπαγή και λιγότερα ηθμοειδικά σχετικά περιγράπτα νησίδια νεοπλασματικών κυττάρων με απουσία μυοεπιθηλίων στην περιφέρεια τους. Ο κυτταρικός πληθυσμός ήταν μεικτός, αποτελούμενος από αυλικού και μυοεπιθηλιακού τύπου κύτταρα. Η μυοεπιθηλιακού τύπου συνιστώσα είχε σαφή υπεροχή σχηματίζοντας συμπαγείς αθροίσεις οι οποίες αφορούσαν στη μεγαλύτερη έκταση του νεοπλάσματος (Table 1, φωτος Α,Β,Γ). Συνυπήρχαν ωστόσο περιοχές με πιο τυπική μορφολογία όπου τα μυοεπιθηλιακού τύπου κύτταρα περιέβαλαν κυστικούς χώρους πληρούμενους από κολλαγονώδες ηωσινόφιλο υλικό βασικής μεμβράνης ή μυξοειδές υλικό (Table 1, φωτος Δ-Ζ). Τα αυλικού τύπου κύτταρα σχημάτιζαν μικρούς αληθείς κενούς αυλούς, οι οποίοι αναδείχθηκαν πολύ ευκρινέστερα ανοσοϊστοχημικά. Τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηρίζονταν από μέτρια πυρηνική ατυπία και υψηλή μιτωτική δραστηριότητα. Τα ευρήματα ήταν ενδεικτικά αδενοειδούς κυστικού καρκινώματος βασικοειδούς/ συμπαγούς ποικιλίας. Οι συναφαιρέθentes 13 μασχαλιαίοι λεμφαδένες ήταν αρνητικοί, καθώς τα ACC σπάνια μεθίστανται μέσω της λεμφαγγειακής οδού και το ποσοστό λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι <3%.

## Αποτελέσματα

Τα αυλικά κύτταρα αναδείχθηκαν με τους αντιορούς Ck5/6 και Ck7. Επίσης ο συγκεκριμένος πληθυσμός ήταν θετικός σε EGFR και CD117, όπως αυτό συνηθίζεται και σε basal-like καρκινώματα (Table 2). Ο όγκος ήταν συνολικά αρνητικός σε ER/PR/HER2 (triple negative), εύρημα αναμενόμενο για τα ACC. Τα μυοεπιθηλιακού τύπου κύτταρα ήταν θετικά σε Ck14 ενώ ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 ήταν υψηλός και έφθανε το 35-40% σε hot spots.

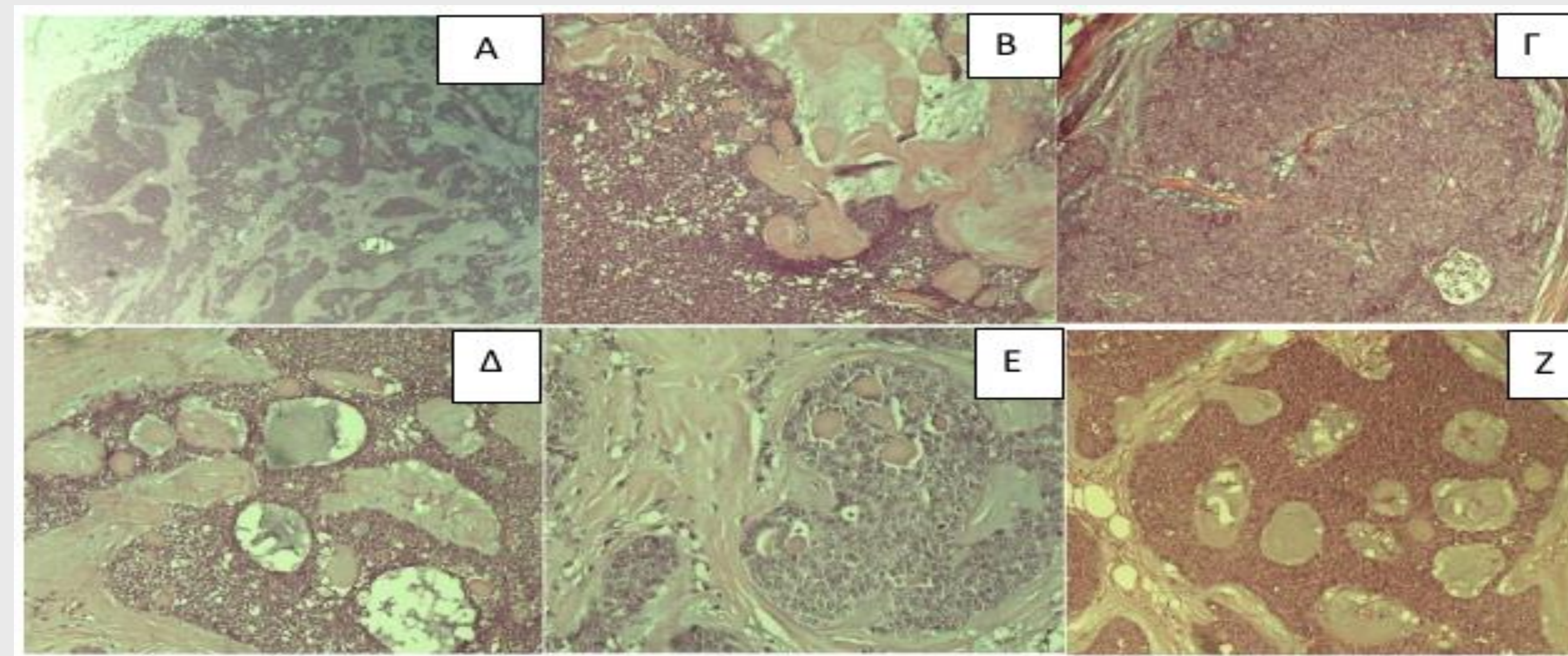


Table 1

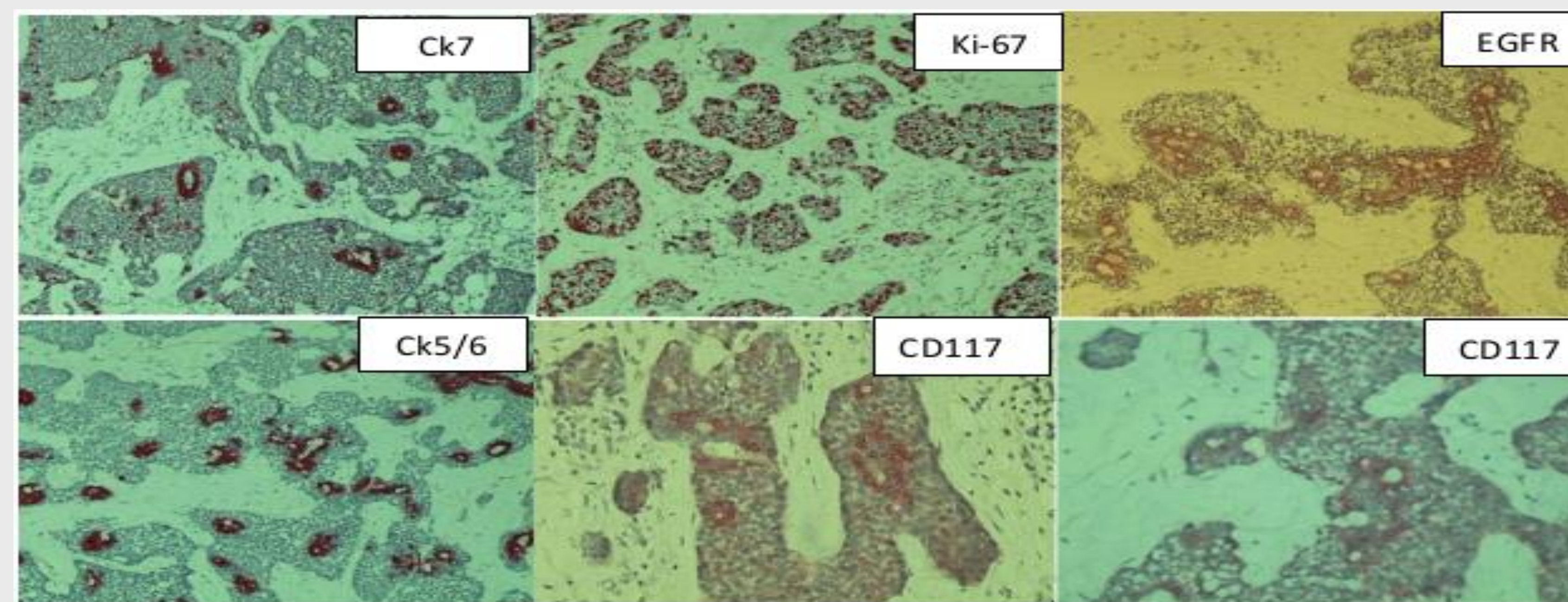


Table 2

## Συμπεράσματα

Γονιδιακά, το 90% των ACCs του μαστού χαρακτηρίζονται από τη χρωμοσωμιακή αντιμετάθεση t(6;9)(q22-23;p23-24), η οποία έχει σαν αποτέλεσμα τη σύντηξη των γονιδίων MYB-NFIB. Αυτό οδηγεί στην ανοσοϊστοχημική υπερέκφραση του CD117 από τα αυλικού-τύπου κύτταρα (Table 2), το οποίο ελέγχεται από την πρωτεΐνη MYB. Τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα στην περίπτωση μας, συνάδουν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα και θεωρούνται συνηγορητικά της παρουσίας της μετάλλαξης.

## Συμπεράσματα

Το γονιδιακό προφίλ των ACCs τα κατατάσσει στην κατηγορία των basal-like καρκινωμάτων. Παρότι σύμφωνα με το 21-gene-recurrence-score (Oncotype-DX) ή το 70-gene prognosis profile (MammaPrint), θα έπρεπε να θεωρηθούν γονιδιακά κακής πρόγνωσης, ωστόσο είναι όγκοι χαμηλού κακοήθους δυναμικού με εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης (90-100% στην 10ετία) και μικρό κίνδυνο τοπικής υποτροπής (6%). Κατά συνέπεια, για τα καρκινώματα αυτής της κατηγορίας, ο ιστολογικός τύπος φαίνεται να είναι καλύτερος προβλεπτικός παράγοντας από το γονιδιακό προφίλ και η χημειοθεραπεία δε συστήνεται ως επικουρική θεραπεία, τουλάχιστον για τα καρκινώματα κλασσικού τύπου.

Πέρα από τη μετάλλαξη των MYB-NFIB, άλλες συχνά παρατηρούμενες μεταλλάξεις αναγνωρίζονται στα γονίδια BRAF, FBXW7, SMARCA5, SF3B1, FGFR2, ενώ στα καρκινώματα με high-grade εξαλλαγή έχουν αναγνωριστεί επιπλέον μεταλλάξεις στα γονίδια EP300, NOTCH1, ERBB2, FGFR1

Ο συμπαγής υπότυπος φαίνεται να είναι επιθετικότερος βιολογικά, χαρακτηρίζεται από αυξημένη πλειομορφία και μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων σε σχέση με το κλασσικής μορφολογίας ACC που αποτελείται από μικρά ομοιόμορφα κύτταρα με σπάνιες μιτώσεις. Για τα καρκινώματα που εντάσσονται στον συμπαγή τύπο, έχουν σημειωθεί αυξημένα ποσοστά υποτροπής, λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων.

## REFERENCES

1. The morphological spectrum of salivary gland-type tumours of the breast, Foschini et al, Pathology, 2017
2. Rare breast cancer : 933 adenoid cystic carcinomas from the National Cancer Data Base, Kulkarni et al, Ann Surg Oncol, 2013
3. Genetic events in the progression of adenoid cystic carcinoma of the breast to high-grade triple-negative breast cancer, Fusco et al, Mod Pathol, 2016
4. Adenoid cystic carcinoma : triple negative breast cancer with good prognosis, D.Romeira et al, BMJ Case Reports, 2016
5. Breast adenoid cystic carcinoma in a 19-year-old man: a case report and review of the literature, P.Tang et al, World Journal of Surgical Oncology, 2015
6. Adenoid cystic carcinoma of the breast in the United States (1977–2006): a population-based cohort study, B.Ghsbach et al, Breast Cancer Res, 2010