

Menej časté nádory prsníka z pohľadu patológa

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.

Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

Medzi menej časté nádory prsníka patria extrémne zriedkavé karcinómy prsníka s nezvyčajnými a jedinečnými cytomorfologickými alebo funkčnými charakteristikami, na základe ktorých sa odlišujú oproti ostatným častejšie sa vyskytujúcim nádorom prsníka.

Ide o karcinómy s: a) nezvyčajnými bunkovými formami – pleomorfný duktálny karcinóm, karcinómy s choriokarcinomatóznymi, melanocytickými, onkocytickými a sebaceóznymi črtami a karcinóm s osteoklastoidnými obrovskými bunkami v stróme; b) akumuláciou patologických substancií v cytoplazme – karcinómy bohaté na tuky alebo na glykogén; c) cytomorfologickými črtami podobnými karcinómom slinných žliaz – acinocelulárny, mucoepidermoidný a polymorfný karcinóm; d) hypersekrečným fenotypom – sekrečný a cystický hypersekrečný karcinóm a e) fenotypovými podobnosťami s nádormi iných orgánov – karcinóm podobný lymfoepiteliómu a karcinóm prsníka pripomínajúci variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy z vysokých buniek.

Tieto nádory sú opísané v literatúre len vo forme kazuistík alebo malých súborov a predstavujú vzácne fenotypové entity so značne limitovanými poznatkami o ich biologickom správaní. Niektoré z týchto nádorov zatiaľ neboli zaradené do klasifikácie nádorov prsníka Svetovej zdravotníckej organizácie (2012), ako napr. cystický hypersekrečný karcinóm, karcinóm podobný lymfoepiteliómu a karcinóm s bunkami pripomínajúcimi „tall cell“ variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy.

Kľúčové slová: prsník, extrémne zriedkavé tumory, nezvyčajné typy, varianty karcinómov

Uncommon breast tumours – a pathologist's view

Uncommon breast tumours include extremely rare breast cancers with unusual and unique cytomorphological or functional characteristics that make them different from other more common breast tumours.

These are carcinomas with a./ unusual cellular forms - pleomorphic ductal carcinoma, cancers with chorionic, melanocytic, oncocytic and sebaceous features, and carcinoma with osteoclast-like giant cell in the stroma; b./ accumulating pathological substances in the cytoplasm - carcinoma rich in lipids or glycogen; c./ cytomorphological features similar to salivary gland carcinomas – acinic cell, mucoepidermoid and polymorphic carcinoma; d. / hypersecretory phenotype - secretory and cystic hypersecretory carcinoma; and e./ phenotypic similarities to tumours of other organs - lymphoepithelium-like carcinoma and breast cancer resembling a tall cell papillary thyroid carcinoma variant. These tumours are described in the literature only in the form of case reports or small collections and represent rare phenotypic entities with considerably limited knowledge of their biological behaviour. Some of these tumours have not yet been included in the World Health Organization classification of the breast tumours (2012), e.g. cystic hypersecretory carcinoma, lymphoepithelioma-like carcinoma, and carcinoma with tall cell-like variants of the papillary thyroid carcinoma.

Key words: breast, extremely rare tumours, unusual types, carcinoma variants

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(1):36-43

Úvod

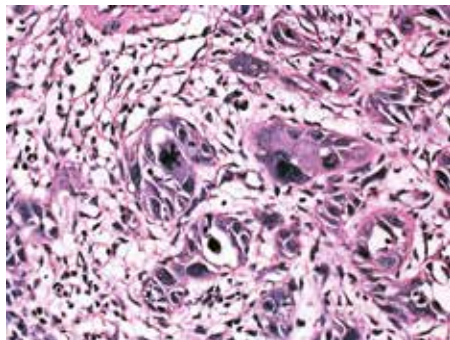
Klasifikácia Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) rozdeľuje primárne nádory prsníka podľa histogenetického pôvodu na epitelové, zmiešané a mezenchýmové tumory. Najväčšiu kategóriu tvoria epitelové nádory, z ktorých najvýznamnejšou aj najrozmanitejšou skupinou sú invazívne karcinómy (Ca). Klasifikácia SZO rozlišuje 42 rôznych histologických typov, podtypov a variantov invazívnych Ca, a to na základe celulárnych, architektonických a rastových vzorov. Najčastejším typom je bližšie nešpecifikovaný invazívny (duktálny) karcinóm (IDC NST – „invasive ductal carcinoma no special type“) a zo

špeciálnych typov je to invazívny lobulárny Ca. Tieto dva hlavné typy tvoria približne 80 % všetkých Ca (1). Ostatnú časť špeciálnych typov predstavujú zriedkavé Ca s incidenciou pod 2 % zo všetkých Ca prsníka. Napriek ich označeniu ako raritné sa patológ s väčšinou z nich stretáva relatívne často vo svojej biopтической praxi. Patria sem a) karcinómy s dobrou prognózou, a to mucinóznym, tubulárnym, kribriformným invazívny, papilárny, dobre diferencovaný neuroendokrinný, adenoidne cystický a sekrečný; b) karcinómy so strednou prognózou, ako sú medulárny a apokrinný; c) karcinómy so zlou prognózou, medzi ktoré patria pleomorfný variant lobulárneho Ca,

zle diferencovaný neuroendokrinný, mikropapilárny invazívny a skupina metaplastických Ca. Excelentný prehľad o charakteristikách týchto typov zriedkavých Ca bol prezentovaný v tomto periodiku (2).

Existujú však aj ďalšie typy menej častých invazívnych Ca, ktoré sú známe len v malom počte doteraz opísaných prípadov, takže určenie ich incidencie je problematické a navyše niektoré z nich dokonca neboli zaradené do SZO klasifikácie nádorov prsníka z roku 2012. Tieto Ca sa označujú za extrémne zriedkavé a ambíciou predloženého článku je podať prehľad o základných charakteristikách týchto vzácných nádorov.

Obrázok 1. Pleomorfný variant duktálneho karcinómu (farbenie H&E; zväčšenie 400-krát)



Extrémne zriedkavé karcinómy s nezvyčajnými bunkovými formami

Pleomorfný (duktálny) karcinóm (pleomorfný variant duktálneho karcinómu, „pleomorphic carcinoma“)

Pleomorfný variant IDC NST tvoria pleomorfné a bizarné elementy (obrázok 1), ktoré predstavujú viac ako 50 % nádorových buniek (3, 4) na pozadí konvenčného karcinómu alebo adenokarcinómu s vretenobunkovou alebo skvamóznou diferenciáciou (5).

Prvýkrát bol tento variant opísaný v roku 2000 (6) ako extrémna forma morfológického spektra zle diferencovaných invazívnych duktálnych karcinómov a doteraz bolo zaznamenaných približne 80 prípadov tohto variantu (5).

Tento nádor môže byť multicentrický a je charakteristicky negatívny pri dôkaze estrogénových (ER) a progesterónových receptorov (PR), pričom HER2 môže byť pozitívny (4). Diferenciálne diagnostiky do úvahy pripadajú pleomorfný variant lobulárneho invazívneho Ca, invazívny Ca s osteoklastoidnými obrovskými bunkami, Ca s choriokarcinomatóznymi črtami, metaplastický Ca s obrovskými bunkami a sarkóm s obrovskými bunkami (5). Na ich odlíšenie je potrebné starostlivé histologické vyšetrenie a imunohistochemická analýza, napr. dôkaz E-cadherinu zvyčajne vylučuje najčastejší lobulárny pôvod.

Karcinómy s pleomorfnými obrovskými bunkami sú označované ako nediferencované Ca a vyskytujú sa aj v iných orgánoch, napr. močovom mechúre, prostate, pankrease a bývajú spojené s rýchlou nádorovou disemináciou a nepriaznivou prognózou (5). Taktiež tento variant prsnikového invazívneho duktálneho Ca je

spojený s agresívnym správaním, aj keď sa ukázalo, že nie všetky tieto nádory sa správajú nepriaznivo, a že za ich agresívne črty zodpovedajú najmä vretenobunkový metaplastický komponent, vysoká mitotická aktivita a veľkosť (5).

Duktálny karcinóm s melanotickými črtami („carcinoma with melanotic features“)

Ide o nádor s kombináciou črt duktálneho Ca a malígneho melanómu (3, 7), pričom každý z komponentov sa prezentuje charakteristickými imunohistochemickými črtami, t. j. karcinómová zložka je pozitívna pri dôkaze epitelného membránového antigénu (EMA) a Ca19-9 a melanómový komponent je pozitívny pri farbení HMB45 a vimentinu. Pri ultraštruktúrnom vyšetrení boli v bunkách melanómovej zložky dokázané premelanozómy a melanozómy (8). V literatúre je niekedy tento nádor zaraďovaný medzi metaplastické Ca prsníka (8, 9).

Melanotický variant duktálneho Ca bol prvýkrát opísaný v roku 1997 (8) a doteraz bolo zaznamenaných približne 10 prípadov (9). Melanocytová diferenciácia bola opísaná aj v nádoroch iných lokalít, napr. karcinosarkóme maternice (10). Predpokladá sa, že obe diferenciálne línie vznikajú z jedného klonu a prostredníctvom viacerých genetických alterácií dochádza k divergentnej aberantnej melanocytovej diferenciácii (10). V metastatických ložiskách si môže nádor zachovávať duálnu kompozíciu alebo sa metastaticky prejaví len jeden komponent, a to zvyčajne melanómový, ktorý je agresívnejší. Diferenciálne diagnosticky je nutné odlišiť melanocytovú kolonizáciu v konvenčnom Ca prsníka, ku ktorej dochádza pri infiltrácii kože s následnou proliferáciou a obsadením (kolonizáciou) Ca benígnymi melanocytmi (11), ako aj kolóniu Ca s melanómom, resp. primárny či metastatický malígný melanóm prsníka (7).

Prognóza tohto variantu IDC NST je nejasná.

Karcinóm s choriokarcinomatóznymi črtami („carcinoma with choriocarcinomatous features“)

Ide o variant Ca s nádorovými bunkami, ktoré vykazujú histomorfologické

známky choriokarcinomatózne diferenciácie (3, 12), a to aj s imunohistochemickým dôkazom ľudského placentárneho laktogénu a ľudského chorionického gonadotropínu (hCG) (13) a aj so zvýšenou (nespecifickou) sérovou hladinou beta-hCG. Zložka choriokarcinómu je v spojitosti s komponentom stredne a zle diferencovaného konvenčného duktálneho Ca (13).

Tento Ca bol prvýkrát opísaný v roku 1981 (14) a doteraz bolo zaznamenaných menej ako 50 prípadov (12). Choriokarcinomatózna diferenciácia je známa aj v nádoroch iných orgánov, napr. pľúc, konečníka, hrubého čreva, žalúdka a močového mechúra a vysvetľuje sa najskôr na podklade metaplastického procesu (12, 13). V rámci diferenciálnej diagnostiky musia byť vylúčené metastázy choriokarcinómu do prsníka.

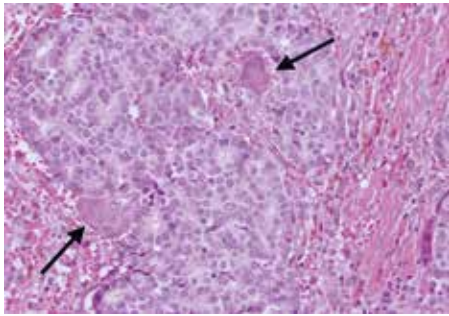
Väčšina dodnes opísaných nádorov sa správala veľmi agresívne, aj keď doteraz nie je jasné vysvetlenie pre zlú prognózu (13).

Karcinóm s osteoklastoidnými bunkami (karcinóm so stromálnymi viacjadrovými obrovskými bunkami, „carcinoma with osteoclast-like stromal giant cells“)

Ide o nádor s nálezom stromálnych obrovských viacjadrových buniek pripomínajúcich osteoklasty (obrázok 2) (23).

Prvý súbor 8 prípadov prsnikového Ca s osteoklastoidnými bunkami bol prezentovaný v roku 1979 (24). Karcinómy s účasťou týchto buniek predstavujú 0,5 – 1,2 % všetkých primárnych prsnikových Ca. Doteraz bolo opísaných približne 200 prípadov takýchto nádorov v prsníku (25, 26). Výskyt osteoklastoidných buniek môže byť v rôznych typoch Ca prsníka, napr. duktálnom, lobulárnom, adenoidne cystickom, kribriiformnom, tubulárnom, papilárnom a skvamóznom (26). Karcinómy s osteoklastoidnými obrovskými bunkami boli opísané aj v iných orgánoch, ako napr. žľazníku, pečeni, štítnej žľaze, pankrease a v močovom mechúre (27). Makroskopicky sa prezentujú ako červenohnedá nádorová masa, čo je navodené hypervaskularitou a znakmi staršieho a čerstvého krvácania (3, 25, 27). Väčšina prípadov Ca s osteoklastoidnými stromálnymi bunkami bola s pozí-

Obrázok 2. Karcinóm prsníka s osteoklastoidnými obrovskými bunkami v stróme – označené šípkami (farbenie H&E; zväčšenie 400-krát)



tívnymi hormónovými receptormi a negatívnym stavom HER2. Obrovské bunky osteoklastoidného typu vznikajú najskôr fúziou buniek monocytového radu, ktoré sú lokalizované v nádorovej stróme a dodnes sa nepozná ich jasný biologický význam (26). Imunohistochemicky sú tieto bunky pozitívne pri dôkaze CD68 a negatívne pri dôkaze cytokeratínov a E-cadherinu (23). Akumulácia histiocytárných elementov je najskôr navodená vplyvom špecifických cytokínov (napr. VEGF a MMP12), čím dochádza k charakteristickej zápalovej a hypervaskulárnej stróme, a to bez ohľadu na typ prsnikového Ca (27). Preto pravdepodobne nejde o antitumorálnu imunologickú reakciu, ale skôr o pro-tumorálnu diferenciáciu makrofágov odpovedajúcich na hypervaskulárne mikroprostredie vytvorené prsnikovým Ca.

Prognóza Ca s osteoklastoidnými bunkami je porovnateľná s ostatnými invazívnymi karcinómami prsníka (23).

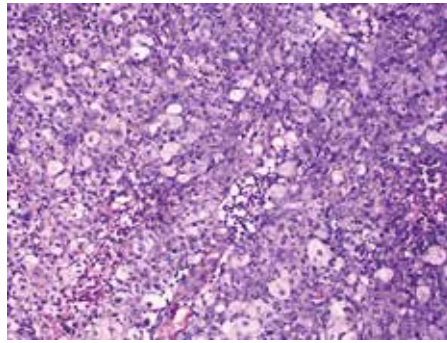
Onkocytický karcinóm („oncocyctic carcinoma“)

Onkocytický Ca (malígný onkocytóm) prsníka je definovaný ako nádor, ktorý obsahuje viac ako 70 % buniek s onkocytickými charakteristikami (15). Tieto bunky sa vyznačujú hojnou eozinofilnou cytoplazmou, v ktorej sú početné mitochondrie a sú známe z nádorov štítnej žľazy a obličiek. Jednoznačné potvrdenie onkocytov je mnohokrát možné len na podklade imunohistochemickej alebo ultraštruktúrálnej analýzy (16).

Prvýkrát bol tento nádor opísaný v prsníku v roku 1987 (17) a odvtedy bolo v literatúre zaznamenaných približne len 50 prípadov (18).

Onkocytické Ca sú často slabo diferencované a pozitívne pri dôkaze HER2

Obrázok 3. Sebaceózný karcinóm (farbenie H&E; zväčšenie 200-krát)



a približne v dvoch tretinách sú s pozitívnym stavom ER aj PR (16). Diferenciálne diagnosticky z primárnych nádorov prsníka do úvahy pripadajú apokrinné Ca, ktoré sú pozitívne pri dôkaze GCDFP-15 a negatívne pri dôkaze antimitochondriálnej protilátky a tiež je potrebné vylúčiť metastázy z Ca štítnej žľazy alebo obličiek (15).

Doterajšie poznatky z literatúry ukázali, že klinické prejavy a prežívanie pacientov s onkocytickými Ca sú identické s IDC NST rovnakého štádia a stupňa diferenciácie (16).

Sebaceózný karcinóm prsníka („sebaceous carcinoma“)

Primárny sebaceózný Ca prsníka pripomína kožný adnexálny tumor so sebaceóznou diferenciáciou, a preto musí byť vylúčená kožná derivácia (19). Pravý sebaceózný Ca by mal obsahovať aspoň 50 % buniek so sebaceóznou diferenciáciou (obrázok 3) (15) a na potvrdenie primárneho prsnikového pôvodu je nutné dokázať zložku konvenčného duktálneho alebo lobulárneho Ca spolu s prechodovými štruktúrami medzi týmito komponentmi (20).

Prvýkrát bol tento typ Ca zaznamenaný van Bogaertom v roku 1977 (21) a doteraz bolo opísaných približne 21 prípadov s týmto nádorom (20).

Kožné sebaceózne Ca bývajú často asociované s Muir-Torreho syndrómom (19), kým prsnikové formy pravdepodobne nie, o čom svedčia niektoré doterajšie práce, v ktorých nebol zaznamenaný deficientný stav MMR („mismatch repair“) proteínov (20, 22).

Väčšina sebaceózných Ca prsníka je s pozitívnym stavom hormónových receptorov a p53, bez nadmernej expresie HER2 a GCDFP-15 (20, 22). Diferenciálne

diagnosticky je nutné vylúčiť sebaceózný kožný Ca, karcinómy bohaté na glykogén a tuky a apokrinný Ca (20).

Tento typ Ca je niektorými autorami považovaný za potenciálne agresívny nádor, pretože býva spojený s metastázami v regionálnych lymfatických uzlinách a vo vzdialených orgánoch, ako sú pečeň, pľúca a kosti (22), ale na základe novších poznatkov je skôr považovaný za nádor s nízkou invazivitou a dobrou prognózou (20).

Extrémne zriedkavé karcinómy s akumuláciou patologických substancií v cytoplazme

Karcinóm bohatý na glykogén („glycogen rich clear cell carcinoma“)

Karcinóm bohatý na glykogén je nádor, ktorého bunková populácia obsahuje najmenej 90 % buniek s hojnou svetlou cytoplazmou obsahujúcou glykogén (15). Tento nádor predstavuje najčastejšiu formu svetlobunkovej malignity v prsníku (28). Glykogén sa dokazuje pomocou PAS – reakcie senzitívnej na diastázu. Akumulácia aberantného glykogénu v nádorových bunkách pravdepodobne slúži ako zdroj energie pre glykolýzu a nádorovú proliferáciu a pre nádorové mikroprostredie (29).

Tento typ tvorí 1 – 3 % všetkých Ca prsníka. Prvýkrát bol Ca bohatý na glykogén opísaný v roku 1981 Hullom et al. (30) ako pomaly rastúci nádor so svetlobunkovými črtami. Doteraz bolo zaznamenaných okolo 160 prípadov tohto nádoru (29, 31).

Stav hormónových receptorov a HER2 nie je v tomto type Ca uniformný a je podobný ako v konvenčnom duktálnom Ca, aj keď častejšie boli opísané prípady s negatívnym stavom PR a expresiou HER2 (15, 31). V rámci diferenciálnej diagnostiky musí byť tento nádor odlišený od Ca bohatého na tuky, histiocytoidného apokrinného Ca, svetlobunkového hidradenómu, adenomyoepiteliómu, metastatického Ca z obličkových buniek a nádoru z perivaskulárnych epitelioidných buniek, na čo je potrebné dôsledné zhodnotenie histomorfologických a imunohistochemických črt (15, 31).

Vo väčšine prác bol Ca bohatý na glykogén ako predstaviteľ svetlobunkových neoplaziem považovaný za agresívnejší typ nádoru v porovnaní s ostatnými invazívnymi Ca, ale na niektorých kazuistikách, resp. malých súboroch sa ukázalo, že prognóza tohto Ca je podobná ako IDC NST pri korelácii so štádiom ochorenia a stupňom diferenciácie (28, 31). Zmenu pohľadu však priniesli výsledky recentných analýz zo SEER databázy (U.S. Surveillance, Epidemiology, and End Results), v ktorých bolo porovnaných 155 Ca bohatých na glykogén s 1 251 584 ostatných Ca, kde sa ukázalo, že Ca bohatý na glykogén sa prezentuje slabším stupňom diferenciácie, pokročilejším štádiom a vyššou pravdepodobnosťou negativity ER, PR a HER2 a vykazuje horšiu prognózu ako ostatné Ca bez ohľadu na vek, štádium, stupeň diferenciácie, stav hormónových receptorov a HER2 a liečbu (29).

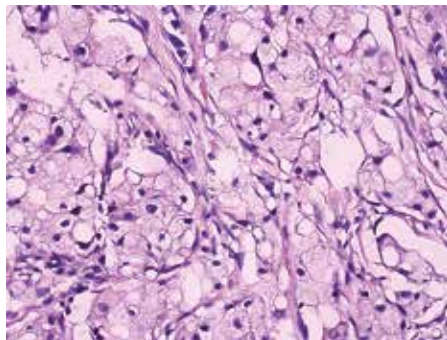
Karcinóm bohatý na tuky („lipid rich carcinoma“)

V Ca bohatom na tuky viac ako 90 % nádorových buniek obsahuje intracytoplazmatické neutrálne lipidy (obrázok 4) (15, 32), ktoré sa dokazujú špeciálnymi farbiacimi technikami (napr. olejovou červenou) v čerstvom (nefixovanom) tkanive. Pôvod tukov v bunke nie je jasný. Niektoré štúdie poukázali na to, že nádorové bunky uvoľňujú lipidy ako sekrečný produkt a nie ako výsledok degenerácie, pretože tukové vakuoly sa našli v cytoplazme v blízkosti Golgiho aparátu a zväčšeného endoplazmatického retikula a bez prítomnosti autofagických vakuol (33).

Tento vzácny nádor bol prvýkrát opísaný Aboumratom et al. (34) v roku 1963, keď bol označený ako Ca sekrečný tuky a predstavuje menej ako 1 % všetkých Ca prsníka.

Ca bohatý na tuky je často pozitívny pri dôkaze HER2 (v 71 % – 100 %) a negatívny pri dôkaze hormónových receptorov (32). Diferenciálne diagnosticky je potrebné vylúčiť ostatné vakuolizované a svetlobunkové primárne alebo sekundárne nádory prsníka, ako sú Ca bohatý na glykogén, apokrinálny a sekrečný Ca, svetlobunkový myoepitelióm a myoepitelový Ca, svetlobunkový sarkóm a metastatický Ca z obličkových

Obrázok 4. Karcinóm bohatý na tuky – bunky s vakuolizovanou svetlou až opticky prázdnu cytoplazmou (farbenie H&E; zväčšenie 400-krát)



buniek, čo vyžaduje nielen starostlivé histomorfologické a imunohistochemické zhodnotenie, ale aj podrobné anamnestické informácie (32).

Zvyčajne ide o agresívnu neoplazmu spojenú so zlou prognózou, ktorá je zapríčinená veľmi častými metastázami v lymfatických uzlinách, a to až v 80 % prípadov (32). Vzhľadom na agresívne správanie tohto nádoru je nevyhnutná jeho správna diagnostika.

Extrémne zriedkavé karcinómy s cytomorfológickými črtami podobnými karcinómom slinných žliaz

Acinocelulárny karcinóm („acinic cell carcinoma“)

Acinocelulárny Ca prsníka je identický s nádormi derivovanými z acinárnych buniek slinných žliaz so seróznou diferenciáciou (15). Tieto nádory sú charakterizované difúznym infiltratívnym rastom a tvoria ich malé žľazové štruktúry z buniek s hrubo zrnitou (granulá zymogénneho typu) alebo svetlou cytoplazmou, čím bunky pripomínajú acinárne bunky slinných žliaz alebo Panethove bunky. Napriek morfológickým podobnostiam s acinocelulárnym Ca slinných žliaz je jeho mammárna forma geneticky odlišná (35, 36).

Predpokladá sa, že acinocelulárny Ca patrí do kategórie nádorov (spolu s cystickým hypersekrečným Ca), v bunkách ktorých dochádza k rekapitulácii prosekrečného fenotypu laktujúceho prsníka (35).

Prvýkrát bol acinocelulárny Ca opísaný v roku 1996 Roncarolim et al. (37) a doteraz bolo zaznamenaných približne 50 prípadov tohto nádoru (35, 38).

Imunohistochemicky je tento nádor pozitívny pri dôkaze lyzozómu, EMA, S100, amylázy, antichymotrypsínu a GCDFP-15 a vyznačuje sa prítomnosťou PAS-pozitívnych granúl v cytoplazme buniek (36). Vo väčšine prípadov je acinocelulárny Ca negatívny pri dôkaze ER a PR a vo všetkých prípadoch aj HER2 (35, 36). Diferenciálne diagnosticky je potrebné odlišiť sekrečný Ca prsníka, ktorý je definovaný translokáciou ETV6-NTRK3.

Z prognostického hľadiska je acinocelulárny Ca neoplazma s nízkym stupňom malignity a s takmer žiadnym, resp. minimálnym metastatickým potenciálom, a to aj napriek tomu, že ide o „triple“ negatívny karcinóm (TNCa), resp. napriek výskytu prípadov s vysokou mitotickou aktivitou (38). Malá časť týchto nádorov sa však môže transformovať do TNCa s vysokým stupňom malignity (38).

Mukoepidermoidný karcinóm („mucoepidermoid carcinoma“)

Mukoepidermoidný Ca prsníka je histomorfologicky identický s nádorom v slinných žľazách (39). Tvoria ho neoplastické bunky s produkciou hlienu, skvamózne bunky a prechodné bunky (40), ktoré môžu byť v nádore zastúpené v rôznych pomeroch. Stupeň diferenciácie je hodnotený rovnako ako v slinno-žľazových nádoroch, pričom prevahu tvoria nádory s nízkym stupňom malignity (35). Pri diagnostike mukoepidermoidného Ca sú mnohokrát potrebné špeciálne farbenia a imunohistochemické vyšetrenie na dôkaz mucínu a v niektorých prípadoch aj elektrónovo-mikroskopické vyšetrenie. Mukoepidermoidný Ca bol opísaný aj v iných orgánoch, ako sú pankreas, kožné adnex, črevná sliznica, žľčovody a slzné žľazy (40).

Incidencia mukoepidermoidného Ca v prsníku je približne 0,2 % až 0,3 % a doteraz bolo opísaných len približne 37 prípadov tohto nádoru od jeho prvého záznamu v roku 1979 (41, 42).

Mukoepidermoidné Ca obvykle vykazujú bazaloidný fenotyp, sú pozitívne pri dôkaze CK5/6, p63, P-cadherinu a EGFR a väčšinou negatívne pri dôkaze ER, PR a HER2 (43). V mukoepidermoidných Ca slinných žliaz bola dokázaná

rekurentná chromozómová translokácia t(11;19)(q21;p13) s fúznym génom CRTC1-MAML2, ktorá bola nedávno zaznamenaná aj v dvoch prsníkových mukoepidermoidných Ca (44). Výsledky tejto analýzy ukázali, že mutačná nálož prsníkových mukoepidermoidných Ca je veľmi nízka, a preto majú bližšie k slinno-žľazovým nádorom než k prsníkovým TNCa, ku ktorým sú z molekulového hľadiska zaradované. Preto správna diagnostika mukoepidermoidného Ca je dôležitá z hľadiska jeho odlišenia od skupiny duktálnych Ca s bazaloidným fenotypom (45). Diferenciálne-diagnosticky je potrebné odlišiť metastázu mukoepidermoidného Ca najmä z oblasti slinných žliaz.

Prognóza tohto nádoru je dobrá a nepriaznivý priebeh ochorenia bol zaznamenaný len pri ojedinelých prípadoch s vysokým stupňom malignity (46).

Polymorfný karcinóm („polymorphous carcinoma“)

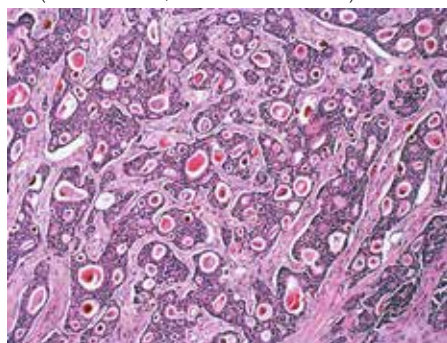
Ide o primárny nádor prsníka, ktorý je morfológicky podobný polymorfnému „low grade“ adenokarcinómu slinných žliaz (47). Polymorfný karcinóm prsníka je extrémne raritný typ nádoru, pretože doteraz boli od jeho prvého opisu v roku 2006 zaznamenané len tri prípady (48). Tieto nádory sú TNCa a pri ich diagnostike je nevyhnutné diferencovať metastázu slinno-žľazového polymorfného Ca. Vyjadrenie sa k prognóze polymorfného Ca prsníka je vzhľadom na jeho zriedkavosť problematické.

Extrémne zriedkavé karcinómy s hypersekrečným fenotypom

Sekrečný karcinóm (juvenilný karcinóm, „secretory carcinoma“)

Sekrečný Ca je zriedkavý podtyp „low-grade“ invazívneho Ca prsníka asociovaného s chromozómovou translokáciou (12;15)(p13;q25), ktorá vedie k fúznemu génu ETV6-NTRK3 (49). Sekrečný Ca nevykazuje komplexné genomické alterácie vedúce k veľkej mutačnej náloži ani alterácie asociované s počtom kópií a mutáciami TP53, ktoré sú známe z konvenčných TNCa s bazaloidnými črtami (50). Na druhej strane v tomto nádore neboli zaznamenané chromozómové al-

Obrázok 5. Sekrečný karcinóm s eozinofilne sa farbiacimi hmotami v luminách žľazových štruktúr (farbenie H&E; zväčšenie 100-krát)



terácie v zmysle zisku 1q a straty 16q, ako sú známe v evolúcii konvenčných „low-grade“ prsníkových neoplaziem (50).

Sekrečný Ca sa prezentuje mikrocystickými, solídnymi a tubulárnymi formáciami, ktoré tvoria vakuolizované bunky s produkciou intracelulárneho aj extracelulárneho sekrétu (obrázok 5) (51).

Prvýkrát bol sekrečný Ca opísaný v roku 1966 (52) a doteraz bolo v literatúre zaznamenaných okolo 100 prípadov tohto nádoru, čo predstavuje menej ako 0,15 % všetkých karcinómov prsníka (49). Sekrečný Ca je najčastejší malígny nádor prsníka v detskom veku a u adolescentov (53), ale môže sa vyskytnúť vo všetkých vekových kategóriách (49, 54).

Sekrečný Ca sa všeobecne považuje za TNCa aj s bazaloidným fenotypom (55).

Diferenciálne diagnosticky do úvahy pripadajú IDC NST, acinocelulárny Ca, cystický hypersekrečný Ca a karcinómy bohaté na glykogén, resp. tuky. Všetky tieto lézie majú charakteristické črty, na základe ktorých je možné ich diferencovať od sekrečného Ca a nie sú spojené so špecifickou chromozómovou translokáciou (12;15)(p13;q25).

Nedávne štúdie „National Cancer Data Base“ a SEER ukázali, že sekrečný Ca je pomaly rastúci nádor, s nízkym metastatickým potenciálom a je spojený s výbornou prognózou (56, 57). Sekrečný Ca v detskom veku a u adolescentov má lepšiu prognózu v porovnaní so staršími pacientmi (49).

Cystický hypersekrečný karcinóm prsníka („cystic hypersecretory carcinoma“)

Cystický hypersekrečný Ca predstavuje makroskopicky aj histologicky zreteľnú multicystickú formu duktálneho Ca prsníka. Táto prezentácia je navode-

ná vysokou sekrečnou aktivitou, ktorá vedie k dilatácii vývodov a k tvorbe cýst obsahujúcich homogénny, eozinofilne sa farbiaci materiál, ktorý pripomína koloid štítnej žľazy. Nádor sa obvykle vyvíja na podklade evolúcie z cystickej hypersekrečnej hyperplázie, cez neinvazívny cystický hypersekrečný Ca až do jeho jednoznačne invazívnej formy (58, 59, 60).

Tento typ mammárneho Ca bol prvýkrát opísaný v roku 1984 (61), doteraz bolo zaznamenaných do 100 prípadov tohto jedinečného Ca, a z toho len 20 prípadov v invazívnej forme (59, 60). Cystický hypersekrečný Ca nebol zaradený do klasifikácie SZO (2012).

Tento karcinóm vykazuje variabilnú expresiu ER, PR, HER2, p53 a androgénového receptora – AR (58, 62). Diferenciálne diagnosticky je nutné odlišiť tento karcinóm od sekrečného Ca a od mucinózneho Ca.

Vzhľadom na veľmi malý počet prípadov s invazívnou formou cystického hypersekrečného Ca sú údaje o jeho biologickom správaní, prognóze a molekulových charakteristikách limitované. Nádor sa dlhé roky dokáže správať indolentne, ale má potenciál pre invazivitu a metastázovanie (58).

Extrémne zriedkavé karcinómy s fenotypovými podobnosťami s nádormi iných orgánov

Karcinóm pripomínajúci lymfoepitelióm („lymphoepithelioma-like carcinoma“)

Karcinóm pripomínajúci lymfoepitelióm (KPLE) je nádor, ktorý je morfológicky podobný nazofaryngeálnemu lymfoepiteliómu (v novšej terminológii nediferencovanému nazofaryngeálnemu Ca). V prsníku je tento nádor nejasne konturovaný a je tvorený slabo kohezívnymi hniezdami malígnych buniek na pozadí denzného a difúzneho zápalového infiltrátu tvoreného zrelými lymfocytmi, zriedkavými plazmocytmi, histiocytmi a eozinofilmi (63). Nádorové bunky vykazujú stredný a vysoký stupeň celulárnej atypie, majú vezikulárne jadrá, prominentné jadierka a nevýraznú cytoplazmu. Môžu byť prítomné aj viacjadrové elementy. Ak je prítomný in

situ komponent, je vždy lobulárneho typu (64), preto bol tento tumor považovaný za variant invazívneho lobulárneho Ca. Na rozdiel od lobulárneho Ca však KPLE vykazuje odlišné cytologické črty. Nádory s podobnými črtami sa vyskytujú aj v žalúdku, slinných žľazách, pľúcach, močovom mechúre, štítnej žľaze a maternici.

Karcinóm pripomínajúci lymfoepitelióm je extrémne zriedkavý malígny nádor, ktorý bol v prsníku opísaný v menej ako 35 prípadoch (65). Prvýkrát bol zaznamenaný v roku 1994 (66) a zatiaľ nebol zaradený do klasifikácie tumorov prsníka SZO (2012).

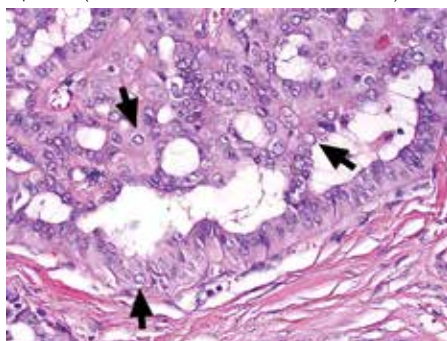
Na rozdiel od nazofaryngeálneho lymfoepiteliómu doteraz nebola dokázaná účasť Epsteinovho-Barrovej vírusu v jeho etiopatogenéze. Boli však opísané dva prípady s dokázaným ľudským papilomavírusom – HPV (67, 68), aj keď sa všeobecne pochybuje o účasti HPV v karcinogenéze prsníkových nádorov (69). Expresia ER, PR a HER2 v KPLE je veľmi variabilná, takže tento typ nemá jednotný molekulový fenotyp. Diferenciálne diagnosticky je pri prsníkovom KPLE potrebné odlišiť malígny lymfóm, medulárny Ca a IDC NST so zvýšenou lymfoidnou infiltráciou. Malígny lymfóm možno vylúčiť na základe imunohistochemickej analýzy a dôkazom epitelových buniek v nádore. Medulárny Ca je charakterizovaný jasnými až ostrými kontúrami a syncyriálnym rastovým vzorom. Zvýšená lymfoidná infiltrácia v IDC NST nie je taká intenzívna ako v KPLE, kde sú nádorové bunky takmer prekryté a v diferencovaní zohrávajú úlohu aj charakteristické cytologické detaily KPLE.

Napriek veľmi limitovaným poznatkom o prežívaní pacientov s KPLE sa tento nádor považuje za prognosticky priaznivý, pretože väčšina opísaných prípadov bola bez rekurencie a metastáz (65). Dobrá prognóza je pravdepodobne navodená bunkovo sprostredkovanou imunitnou reakciou.

Variant papilárneho karcinómu prsníka tvoreného vysokými bunkami (karcinóm s bunkami pripomínajúcimi „tall cell“ variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy, „tall cell variant of papillary breast carcinoma“)

Tento nádor prsníka pripomína variant papilárneho Ca štítnej žľazy zlo-

Obrázok 6. Karcinóm s bunkami pripomínajúcimi „tall cell“ variant papilárneho karcinómu štítnej žľazy s jadrovými prejasneniami – označené šípkami (farbenie H&E; zväčšenie 400-krát)



ženého z vysokých buniek („tall cell“) (obrázok 6). Nádor je tvorený vysokými bunkami s eozinofilnou cytoplazmou (bohatou na mitochondrie), s jadrovými „zárezmi“ a občasnými pseudoinklúziami, ktoré sú usporiadané v solídnych a papilárnych formáciách, ako aj oblastami pripomínajúcimi folikuly a kribriiformné štruktúry. V lúmene žliaz je eozinofilný materiál s vrúbkovými okrajmi, ktorý pripomína koloid štítnej žľazy (70).

Prvýkrát bol opísaný v roku 2003 ako „breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma“ (71), ale vzhľadom na terminologické konfúzie bol neskôr nádor premenovaný na „tall cell variant of papillary breast carcinoma“ (72). Tento názov podporujú niektoré histomorfologické črty, ktoré sa prekrývajú so solídne papilárnymi Ca prsníka (73). Molekulovo-genetické testovanie však ukázalo, že tieto nádory sa vyznačujú niektorými jedinečnými alteráciami (napr. IDH2 R172 „single-nucleotide variants“ a mutácie génov PIK3CA a ATM), ktoré sa nevyskytujú v konvenčných solídne papilárnych Ca prsníka (74 – 76), a tak tento nádor predstavuje skôr samostatnú entitu. Doteraz bolo opísaných do 30 prípadov tohto nádoru (77).

Nádorové bunky sú jednoznačne negatívne pri dôkaze štítno-žľazových markerov, ako sú TTF1 a tyreoglobulín, a sú bez mutácií génu BRAF, zato obvykle s pozitívnym dôkazom ER, PR, AR, CEA, bcl2, mammaglobinu a GATA3 (70, 71), aj keď niektorí autori v tomto type nádoru nepotvrdili prítomnosť hormónových receptorov ani HER2 (77). Diferenciálne diagnosticky je nutné od-

líšiť prípadnú metastázu „tall cell“ variantu papilárneho Ca štítnej žľazy do prsníka.

Variant papilárneho Ca prsníka s vysokými bunkami je spojený s priaznivou prognózou a s nízkym malígnym potenciálom aj vzhľadom na nízku proliferáciu (74, 77).

Záver

Extrémne zriedkavé Ca prsníka sú veľmi heterogénna skupina nádorov, ktorá sa vyznačuje pestrým a jedinečným cytomorfológickým obrazom alebo funkčnými znakmi, ktoré nie sú bežné vo väčšine karcinómov diagnostikovaných v rutinej praxi. Tieto nádory „spestrujú“ bioptickú diagnostiku a preverujú schopnosti patológa podchytiť, zaznamenať a interpretovať tieto ojedinelé črty, konfrontovať ich s doterajšími poznatkami a umožňujú mu prispieť vlastnými pozorovaniami pri objasňovaní charakteru týchto nádorov. O vzácnosti týchto nádorov svedčí aj fakt, že mnohé z nich sú síce známe veľmi dlho, ale počet doteraz zdokumentovaných prípadov je malý a niektoré z nich dokonca neboli zatiaľ zaradené do klasifikácie nádorov SZO (1), ako napr. cystický hypersekrečný Ca, karcinóm pripomínajúci lymfoepitelióm a karcinóm s bunkami pripomínajúcimi „tall cell“ variant papilárneho Ca štítnej žľazy. Je pravda, že nie všetky diagnostikované (extrémne) zriedkavé Ca sú publikované, a teda ich výskyt je nesporné vyšší, ako sú zverejnené dáta. Na druhej strane však mnohé z nich môžu byť nesprávne diagnostikované a obvykle sú zaradené do kategórie IDC NST nádorov, čím sa vytratí možnosť štúdia ich biologických charakteristík.

Poznatky o ich biologickom správaní sú veľmi limitované, pretože sú analyzované len z kazuistik, resp. malých súborov. Vzhľadom na zriedkavosť výskytu týchto nádorov nemôžu byť predmetom prospektívnych štúdií a ich charakteristiky sú analyzované len na malých súboroch zostavených z retrospektívnych zbierok z viacerých inštitúcií, čo mnohokrát naráža na neúplnosť a variabilitu získaných a potrebných údajov k štúdiu. Navyše až na niektoré výnimočné entity, ako je napr. sekrečný Ca, nie sú známe ich molekulo-

vo-genetické charakteristiky. Na rozdiel od ostatných zriedkavých nádorov, ktoré boli prezentované v minulosti (2), nie sú mnohokrát stanovené ani hodnoverné fenotypové molekulové znaky, ako sú stav hormónových receptorov a HER2. Napriek tomu však tieto nádory v rámci jednej entity diagnostikovanej na základe jedinečných cytomorfologických znakov predstavujú proti IDC NST molekulovo homogénnejšie typy, a preto ich diagnostika by mohla viesť k jednotnejším terapeutickým schémam.

Záverom je potrebné skonštatovať, že ambíciou prezentovaného prehľadu bolo oboznámenie odbornej verejnosti o existencii týchto vzácnych nádorov, ktoré sú nesporne zaujímavé z hľadiska ich jedinečnosti, ale je aj apelom pre potrebu tieto nádory zaznamenávať a študovať ich, pretože až sumáciou charakteristík väčšieho počtu jednej entity bude možné zaujať k nim jednoznačnejší diagnostický prístup a spolu so skúsenosťami z doterajších publikovaných prípadov a ich konfrontáciou s vlastnými poznatkami bude možné vypracovať konzistentnejšie postupy liečby a sledovania ich prognostických parametrov.

Addendum:

Článok bol vytvorený v priebehu príprav 5. edície klasifikácie SZO nádorov prsníka (78), ktorá bude dostupná začiatkom roka 2020 a ktorá prinesie malé úpravy v taxonómii menej častých karcinómov prsníka. V nej by mali vybrané zriedkavé typy karcinómov (napr. onkocytický, sebaceózný a Ca bohaté na tuky a glykogén) predstavovať len špecifický vzor a byť súčasťou diferenciačného spektra IDC NST. Navyše v novej klasifikácii je už uvedený aj variant papilárneho Ca prsníka tvoreného vysokými bunkami, a to v kategórii zriedkavých nádorov a tumorov slinno-žľazového typu ako samostatný typ pod názvom Ca z vysokých buniek s obrátenou polaritou (tall cell carcinoma with reversed polarity).

Podakovanie

Práca bola podporená projektom VEGA 2/0036/19. Podakovanie patrí aj MUDr. Kataríne Machálekovej, PhD., za veľmi cenné pripomienky a úpravy textu.

Literatúra

- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al (eds). WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012. 240 p.
- Rečková M. Zriedkavé epitelové nádory prsníka. Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):164-67.
- Ellis IO, Collins L, Ichihara S, et al. Invasive carcinoma of no special type. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2012. 34-38 p.
- Roychowdhury M. Ductal carcinoma, NOS - pleomorphic variant. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantductalNOSpleomorphic.html>. Accessed June 30, 2019.
- Tang H, Liu F, Li H, et al. Pleomorphic carcinoma of breast: a case report and review of literature. Int J Exp Pathol. 2014;7(8):5215-20.
- Silver SA, Tavassoli FA. Pleomorphic carcinoma of the breast: clinicopathological analysis of 26 cases of an unusual high-grade phenotype of ductal carcinoma. Histopathology 2000;36:505-14.
- Roychowdhury M. Ductal carcinoma, NOS-carcinoma with melanotic features. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breast malignantductalNOSmelanotic.html>. Accessed June 30, 2019.
- Ruffolo EF, Koerner FC, Maluf HM. Metaplastic carcinoma of the breast with melanocytic differentiation. Mod Pathol. 1997;10(6):592-596.
- Nzegwu M, Sule E, Uzogwe J, et al. Metaplastic breast carcinoma; melanocytic variant, a rare tumour. J Surg Case Rep. 2015;2:1-3.
- Kajo K, Zubor P, Spacek J, et al. Carcinosarcoma of the uterus with melanocytic differentiation. Pathol Res Pract. 2007;203(10):753-58.
- Vlčaková D, Kulkovská T, Zubor P, et al. Melanocyte colonization of invasive ductal carcinoma: a case report. Breast 2019;44:S137-38.
- Roychowdhury M. Ductal carcinoma, NOS - Carcinoma with choriocarcinomatous features. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breast malignantductalNOSchoriocarcinomatous.html>. Accessed June 30, 2019.
- Sung HJ, Maeng YI, Kim MK, et al. Breast carcinoma with choriocarcinomatous features: a case report. J Breast Cancer 2013;16(3):349-53.
- Sajjo PE, Rosen PP. Mammary carcinoma with "choriocarcinomatous" features. Am J Surg Pathol. 1981;5(8):773-78.
- Eusebi V, Ichihara S, Vincent-Salomon A, et al. Exceptionally rare types and variants. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ (eds.). WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lyon: IARC, 2012. 71-76 p.
- Ragazzi M, de Biase D, Betts CM, et al. Oncocytic carcinoma of the breast. Frequency, morphology and follow-up. Hum Pathol. 2011;42:166-75.
- Gădăleanu V, Craciun C. Malignant oncocytoma of the breast. Zentralbl Allg Pathol. 1987;133:279-83.
- Itagaki H, Yamamoto T, Hiroi A, et al. Synchronous and bilateral oncocytic carcinoma of the breast: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2017;13:1714-18.
- Roychowdhury M. Sebaceous carcinoma. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantsebaceouscarcinoma.html>. Accessed June 30, 2019.
- Heng C, Wei T, Yingbing T, et al. Clinicopathological characteristics of breast sebaceous adenocarcinoma. Pol J Pathol. 2018;69(3):226-33.
- van Bogaert LJ, Maldague P. Histologic variants of lipid-secreting carcinoma of the breast. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1977;375:345-53.
- Švajdlér M, Baník P, Poliaková K, et al. Sebaceous carcinoma of the breast: report of four cases and review of the literature. Pol J Pathol. 2015;66(2):142-48.
- Roychowdhury M. Ductal carcinoma, NOS - Carcinoma with osteoclastic giant cells. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breast malignantductalNOSosteoclastic.html>. Accessed June 18, 2019.
- Agnantis NT, Rosen PP. Mammary carcinoma with osteoclastic-like giant cells. A study of eight cases with follow-up data. Am J Clin Pathol. 1979;72(3):383-89.
- Kajo K, Machálek K, Kviatkovská Z. Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells: report of two cases. Cesk Pathol. 2006;42(2):71-75.
- Zagelbaum NK, Ward MF, Okby N, et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with osteoclast-like giant cells and clear cell features: a case report of a novel finding and review of the literature. World J Surg Oncol. 2016;14:227.
- Niu Y, Liao X, Li X, et al. Breast carcinoma with osteoclastic giant cells: case report and review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(4):1788-91.
- Baslaim MM, Junainah EM, Ahmad HH, et al. Glycogen rich clear cell carcinoma (GRCC) of the breast may not have a poor prognosis. Int J Surg Case Rep. 2017;33:92-96.
- Zhou Z, Kinslow CJ, Hibhoosh H, et al. Clinical features, survival and prognostic factors of glycogen-rich clear cell carcinoma (GRCC) of the breast in the U.S. population. J Clin Med. 2019; 14; 8(2). pii. E246.
- Hull MT, Priest JB, Broadie TA, et al. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a light and electron microscopic study. Cancer 1981;48(9):2003-9.
- Al-Musaifer BM, Nagaraj V, Al-Burainain L, et al. Glycogen rich clear cell carcinoma of the breast: a rare subtype with good prognosis. J Surg Case Rep. 2019(5): rjz150.
- Machálek K, Kajo K, Bencat M. Unusual occurrence of rare lipid-rich carcinoma and conventional invasive ductal carcinoma in the one breast: case report. Case Rep Pathol. 2012; 2012: 387045 doi:10.1155/2012/387045.
- Vera-Sempere F, Llobart-Bosch A. Lipid-rich versus lipid-secreting carcinoma of the mammary gland. Pathol Res Pract. 1985;180:553-58.
- Aboumradi MH, Horn RC Jr, Fine G. Lipid-secreting mammary carcinoma. Report of a case associated with Paget's disease of the nipple. Cancer. 1963;16:521-25.
- Conlon N, Sadri N, Corben AD, et al. Acinic cell carcinoma of breast: morphologic and immunohistochemical review of a rare breast cancer subtype. Hum Pathol. 2016;51:16-24.
- Sen R, Bhutani N, Kamboj J, et al. Primary acinic cell carcinoma of the breast: A case report a clinicopathological and immunohistochemical study of a rare breast subtype. Ann Med Surg. 2018;35:137-40.
- Roncaroli J, Lamovec C, Zidar A, et al. Acinic cell-like carcinoma of the breast. Virchows Arch. 1996;429:69-74.
- Li H, Wang F, Shen P, et al. Pure acinic cell carcinoma of the breast: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017;96(7):e8866.
- Sapino A, Sneige N, Eusebi V. Mucoepidermoid carcinoma. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al., eds. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press; 2012: 58 p.
- Fujino M, Mori D, Akashi M, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the breast found during treatment of lymphoma. Case Rep Oncol. 2016;9:806-14.
- Patchelsky AS, Frauenhoffer CM, Krall RA, et al. Low-grade mucoepidermoid carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med. 1979;103:196-98.
- Brunac AC, Caverivière P, Figurelli J, et al. Report of a mucoepidermoid breast carcinoma: Presentation of a rare entity. Ann Pathol. 2019; pii: S0242-6498(19)30035-5.
- Reyes C, Jorda M, Gomez-Fernández C. Salivary gland-like tumors of the breast express basal-type immunohistochemical markers. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2013;21(4):283-86.
- Bean GR, Krings G, Otis CN, et al. CRCT1-MAML2 fusion in mucoepidermoid carcinoma of the breast. Histopathology 2019;74(3):463-73.
- Hornychová H, Ryška A, Betlach J, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the breast. Neoplasma 2007;54(2):168-72.
- Foschini MP, Reis-Filho JS, Eusebi V, Lakhani SR. Salivary gland-like tumors of the breast: surgical and molecular pathology. J Clin Pathol. 2003;56:497-506.
- Sapino A, Sneige N, Eusebi V. Polymorphous carcinoma. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al., eds. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press; 2012: 59 p.
- Asioli S, Marucci G, Ficarra G, et al. Polymorphous adenocarcinoma of the breast. Report of three cases. Virchows Arch. 2006;448(1):29-34.

49. Montavlo N, Posso V, Redrobán L. Secretory carcinoma in a 79-year-old woman: an exceptionally rare type of breast carcinoma. *Rare Tumors* 2016;8(4):6650.
50. Krings G, Joseph NM, Bean GR, et al. Genomic profiling of breast secretory carcinomas reveals distinct genetics from other breast cancers and similarity to mammary analog secretory carcinoma. *Mod Pathol.* 2017; 30(8): 1086-99.
51. Tozbikian G. Secretory carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantjuvenile.html>. Accessed June 24, 2019.
52. McDivitt RW, Stewart FW. Breast carcinoma in children. *JAMA* 1966; 195(5): 388-90.
53. Garlick JW, Olson KA, Downs-Kelly E, et al. Secretory breast carcinoma in an 8-year-old girl: a case report and literature review. *Breast J.* 2018; 14(6): 1055-61.
54. Pohlodek K, Mečiarová I, Grossman P, et al. Secretory carcinoma of the breast: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;56:74-77.
55. Li D, Xiao X, Yang W, et al. Secretory breast carcinoma: a clinicopathological and immunophenotypic study of 15 cases with a review of the literature. *Mod Pathol.* 2012;25(4):567-75.
56. Jacob JD, Hodge C, Franko J, et al. Rare breast cancer: 246 invasive secretory carcinomas from the National Cancer Data Base. *J Surg Oncol.* 2016;113(7):721-25.
57. Horowitz DP, Sharma CS, Connolly E, et al. Secretory carcinoma of the breast: results from the survival, epidemiology and end results database. *Breast* 2012;21(3):350-53.
58. Skalova A, Ryska A, Kajo K, et al. Cystic hypersecretory carcinoma: rare and poorly recognized variant of intraductal carcinoma of the breast. Report of five cases. *Histopathology* 2005;46(1):43-49.
59. Sahoo N, Mishra P, Patra S, et al. Invasive cystic hypersecretory carcinoma of breast: a rare and under diagnosed variant of ductal carcinoma. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):ED16-ED17.
60. Sun J, Wang X, Wang C. Invasive cystic hypersecretory carcinoma of the breast: a rare variant of breast cancer: a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2019;19(1):31.
61. Rosen PP, Scott M. Cystic hypersecretory duct carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1984;8(1):31-41.
62. Roychowdhury M. Cystic hypersecretory carcinoma - invasive. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantcystichypersecretoryinvasive.html>. Accessed June 16, 2019.
63. Roychowdhury M. Lymphoepithelioma-like carcinoma. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantLEL.html>. Accessed June 19, 2019.
64. Koufopoulos N, Syrios J, Papanikolaou A, et al. Lymphoepithelioma-like breast carcinoma. *Pol J Pathol.* 2018;69(1):98-104.
65. Aridi T, Fawwaz M, Kassab A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: a case report unveiling several clinical and histopathological challenges. *Case Rep Surg.* Vol 2018, Article ID 8240534.
66. Kumar S, Kumar D. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 1994;7(1):129-31.
67. Nio Y, Tsuboi M, Tamaoki M, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: a case report with a special analysis of an association with human papilloma virus. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1435-41.
68. Kulka J, Kovalszky E, Svastics M, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: not Epstein-Barr virus-, but human papilloma virus-positive. *Hum Pathol.* 2008;39(2):298-301.
69. Herrera-Goepfert R, Khan NA, Koriyima S, et al. High-risk human papillomavirus in mammary gland carcinomas and non-neoplastic tissues of Mexican women: no evidence supporting a case and effect relationship. *Breast* 2011;20(2):184-89.
70. Roychowdhury M. Tall cell like tumors. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantthyroidliketumors.html>. Accessed June 18, 2019.
71. Eusebi V, Damiani S, Ellis IO, et al. Breast tumor resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: report of 5 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(8):1114-18.
72. Masood S1, 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):108-10.
73. Toss MS, Billingham K, Egbuniwe IU, et al. Breast tumours resembling the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma: are they part of the papillary carcinoma spectrum or a distinct entity? *Pathobiology* 2019;86(2-3):83-91.
74. Bhargava R, Florea AV, Pelmus M, et al. 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.
75. Zhong E, Scognamiglio T, D'Alfonso T, et al. Molecular characterisation by next-generation sequencing and histopathological comparison with tall cell papillary carcinoma of thyroid. *Int J Surg Pathol.* 2019;27(2):134-141.
76. Lozada JR, Basili T, Pareja F, et al. Solid papillary 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):339-44.
77. Foschini MP, Asioli S, Foreid S, et al. 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):887-95.
78. Lokuhetty D, Whitte VA, Watanabe R, Cree IA (eds.). *Breast Tumours. WHO Classification of Tumours.* 5th ed., Vol 2., Geneva: WHO Press, 2019. 368 p.

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.
Onkologický ústav sv. Alžbety,
Bratislava
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
karol.kajo@ousa.sk

