
Benigní vřetenobuněčný stromální tumor prsu podobný schwannomu u 81letého muže – kazuistika

Kinkor Z.¹, Havlíček F.², Michal M.²

¹Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň

²Šiklův ústav patologie LF UK, Plzeň

Souhrn

Předkládán je případ neobvyklého mezenchymálního vřetenobuněčného stromálního tumoru prsu u jednaosmdesátiletého muže, který napodoboval benigní schwannom a zpočátku byl mylně interpretován jako low-grade myxoidní liposarkom. V kompletně odstraněném prsu byl nalezen 35 mm velký, šedobělavý, ostře ohraničený nádor, uložený hluboko ve vlastní žláze. Histologický šlo o myxoidně prosáklou, bohatě cévnatou lézi, tvořenou oválnými a vřetenitými elementy s nápadným sešikováním a palisádovitou úpravou buněk připomínající benigní schwannom. Byl zaznamenán ojedinělý výskyt obrovskobuněčných, vícejaderných elementů („floreť-like“); jaderné atypie či mitózy se nevyskytovaly. Imunohistochemické vyšetření prokázalo expresi estrogenových a progesteronových receptorů, antigenu Bcl2 a ložiskově též desminu. Zjevný důvod event. hyperestrinismu nebyl klinicky ani laboratorně zjištěn; další léčba nebyla aplikována a pacient je po 19 měsících od operace bez známek lokální recidivy. Rozborem problematiky a diferenciální diagnostiky tzv. benigních stromálních tumorů ženské mléčné žlázy je poukázáno na výjimečnost tohoto pozorování u muže.

Klíčová slova: mléčná žláza muže – mezenchymální léze – benigní stromální tumor – myofibroblastom – schwannom

Summary

Benign Mesenchymal Stromal Tumor of the Breast Simulating Benign Schwannoma in an 81-year-old Male – a Case Report

Presented is an unusual case of a benign mesenchymal stromal tumor of the breast in an 81-year-old male. The basic appearance of the lesion simulated benign schwannoma and was misinterpreted as a low-grade myxoid liposarcoma initially. Well-circumscribed, gray-white mass measuring 35 mm in maximum diameter was discovered deep in the parenchyma of the completely removed breast. Microscopically, the lesion consisted of myxoid, richly vascular background where dominated oval or spindle cells with impressive palisading replicating that of benign schwannoma. Rarely, the large multinucleated (floreť-like type) cells were visible; no nuclear atypia or mitotic figures were found. Immunohistochemical examination confirmed expression of estrogen and progesterone receptors, antigen Bcl2 and also focal desmin positivity. Clinical examinations disclosed no objective reason for possible hyperestrinism; no other therapy followed and the patient is free of disease 19 months after operation. On the background of both detailed review and differential diagnosis of benign, so-called stromal tumor of the female breast, the rarity of this microscopic finding in male is documented.

Key words: male breast – mesenchymal lesion – benign stromal tumor – myofibroblastoma – schwannoma

Čes.-slov. Patol., 42, 2006, No. 4, p. 186–190

Naprostá většina benigních a maligních nádorů prsu má epitelový charakter a vychází z vývodové či vlastní sekretorické části mléčné žlázy. Mezenchymální proliferace představují pouze nepatrnou část tumorů prsu a jsou vesměs benigní. Primární sarkom prsu je nesmírně vzácný a po-

stupně se ukázalo, že takto popisované léze byly ve skutečnosti převážně mylně diagnostikované sarkomatoidní (metaplastické) karcinomy či maligní fyloidní tumory s převažující stromální složkou (2, 4, 5, 7, 8, 11, 14). Skupinu benigních mezenchymových tumorů prsu tvoří buď místní

analogie dobře známých měkkotkáňových lézí a nebo častěji neoplazie vycházejí z vlastního specializovaného intra- či extralobulárního stromatu žlázy (9, 10, 12). V tuto chvíli je základním stavebním prvkem primitivní stromální element s vimentin/CD34+ utvářeným imunoprofilem. Značná funkční a tvarová plasticita buněk tohoto hormonálně senzitivního stromatu je důvodem možné strukturální a fenotypické rozmanitosti jednotlivých zástupců této kategorie, jejichž prototypem je myofibroblastom (9, 10, 12). Tento druh nádoru se vyskytuje typicky u žen v reprodukčním věku a je prakticky vždy benigní; existence maligní varianty – tj. opravdového „stromálního sarkomu“ prsu – je raritou a histogeneticky je dosud sporná (1, 2, 4, 5, 7, 8, 11, 14). Předkládáme neobvyklé pozorování blíže neklasifikovatelného benigního stromálního tumoru prsu u jednaosmdesátiletého muže, který byl zpočátku diagnostikován jako low-grade myxoidní liposarkom a strukturálně připomínal schwannom.

Vlastní pozorování a metodika

Jednaosmdesátiletý muž s výraznou aterosklerotickou demencí, ale jinak bez dalšího klinicky manifestního onemocnění, byl přijat pro údajně mnoho měsíců pozvolně narůstající asymetrickou rezistenci levého prsu. Pro podezření na malignitu byl následně chirurgicky kompletně snesen prs se zvětšenou bradavkou, kde byl v centrální části žlázy patrný relativně ostře ohraničený 35 mm veliký šedobělavý tumor s elasticko-hlenovou konzistencí (obr. 1). Histologicky se jednalo o pokročile myxoidně přeměněný, naznačeně lobulárně uspořádaný, bohatě vaskularizovaný mezenchymální novotvar tvořený rozvolněnými vřetenitými a oválnými buňkami s malým množstvím eozinofilní cytoplazmy (obr. 2). Ojedinele se nacházely i syncyriální, vícejaderné elementy připomínající „florete-like“ buňky např. u pleomorfního lipomu či obrovskobunečného fibroblastomu měkkých tkání (obr. 3 – šipka). Zřetelné jaderné atypie či mitotická aktivity nebyly patrné. Bezstrukturální úprava se střídala s ložisky nápadného sešikování jader s náznakem palisády, imponující jako schwannom (obr. 4). Nádor byl dále protkán sítí jemných kolagenních pentlic; ani rozsáhlým vyšetřením vlastní nádorové tkáně nebyla nalezena zjevná epitelální složka; struktury původní žlázy byly jen sporadicky nelezeny v okolní tkáni. I přes nepřítomnost jednoznačných lipoblastů byl tumor pracovním uzavírán jako myxoidní liposarkom a poslán ke konzultaci.

Imunohistochemie byla prováděna na depařinovaných řezech s demaskováním antigení-

ho epitopu v mikrovlnné troubě (0,1N citrát sodný, 2x5 min. při 600 W). Inkubace primární protilátky probíhala přes noc při 4 °C. Jako detekční systém byl použit kit LSAB+ firmy Dako s inkubací 60 min. při pokojové teplotě (20 °C). K vizualizaci pozitivní reakce posloužil diaminobenzidyl tetrahydrochlorid (DAB).

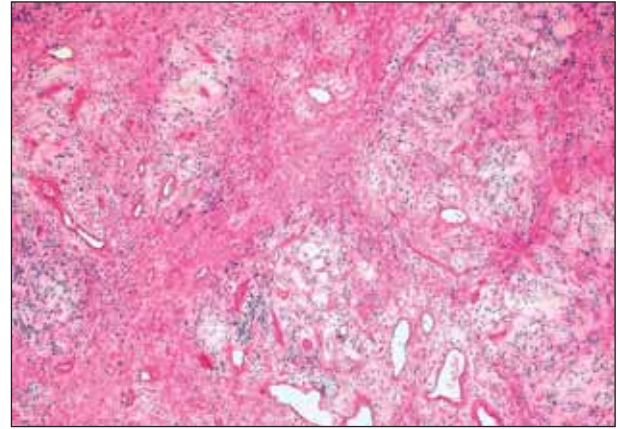
Použity byly tyto primární protilátky: androgenní receptor (Dako, 1:2000), Bcl2 (Dako, 1:1000), CD34 (NeoMarkers, 1:800), CD99 (Neomarkers, 1:200), CD117 (Dako, 1:100), cytokeratin AE1/3 (Neomarkers, 1:1000), CK7 (Dako, 1:200), CK14 (NeoMarkers, 1:1000), desmin (Dako, 1:3000), epitelový membránový antigen (1:1000), estrogenový receptor (Immunotech, 1:1000), hladkosvalový aktin S (Dako, 1:1000), progesteronový receptor (Immunotech, 1:50), p63 (NeoMarkers, 1:500) a S100 protein (Novocastra, 1:50).

Imunohistochemicky jsme prokázali difuzní pozitivitu estrogenových a progesteronových receptorů, antigenu Bcl2 a ložiskově též desminu (obr. 5). Další použité markery (androgenní receptor, S100 protein, CD34, CD99, CD117, epitelový membránový antigen, cytokeratiny AE1/3, CK7 a CK14, p63, hladkosvalový aktin S) byly kompletně negativní. Nález byl definitivně uzavírán jako benigní stromální tumor prsu, blíže neklasifikovatelný. Další léčba nebyla indikována a pacient je po 17 měsících bez známek lokální recidivy.

Diskuse

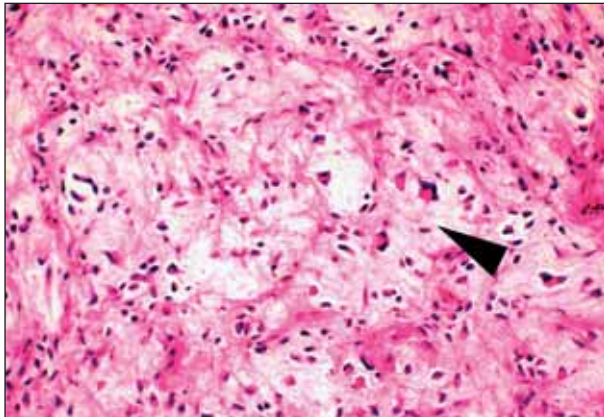
Výskyt primárních mezenchymálních nádorů ve žlázovém tělese prsu je velmi omezený a dnes je již jasné, že většina v minulosti diagnostikovaných primárních sarkomů (osteo/chondrosarkom, liposarkom, fibrosarkom, maligní fibrózní histiocytom atd.) by byla v současnosti reklasifikována buď jako metaplastické (sarkomatoidní) karcinomy či maligní fyloidní tumory (2, 4, 5, 8, 11, 14). Existují ale i takové typy maligních vřetenobuněčných epitelových lézí, které vypadají mikroskopicky natolik blandně, že věrně napodobují benigní proliferace typu fibromatózy či prosté jizvy (6, 14). Poněkud stranou stojí problematika angiosarkomu prsu, kde zdaleka převažuje sekundární varianta (postradiační, či jako součást Stuart-Trewesova syndromu).

Benigní mezenchymální nádory mléčné žlázy zastupují dva druhy proliferací: první, méně časté, tvoří tumory chronicky známé z patologie měkkých tkání jako např. agresivní fibromatóza, nodulární fasciitis, benigní neurogenní nádory (schwannom, neurofibrom, perineuriom, tumor z granulárních buněk) či inflamatorní myofibroblastický tumor atd. Konkrétně agresivní fibro-

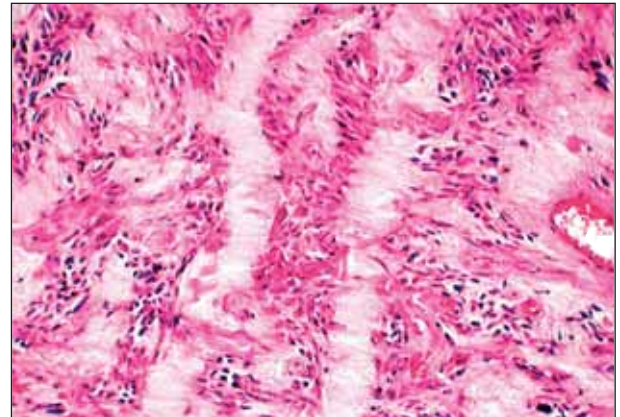


Obr. 2. Naznačená lobulární úprava myxoidně prosáklého, bohatě vaskularizovaného nádoru, sestávajícího z vřetenitých buněk s malým množstvím cytoplazmy (HE, 100krát)

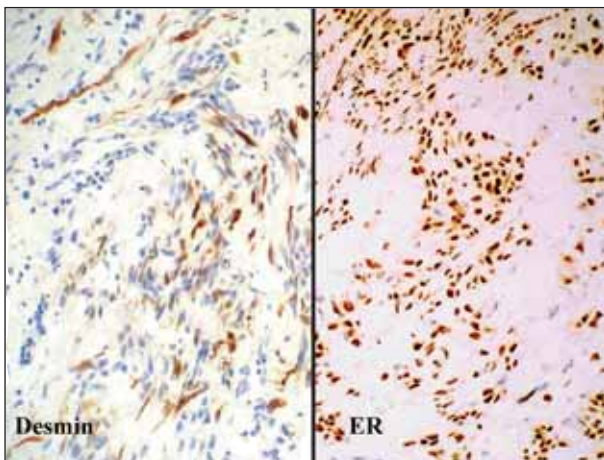
Obr. 1. Makroskopický preparát prsu, kde pod lehce zvětšenou bradavkou je patrný šedobělavý, ostře ohraničený tumor se zřetelným víceuzlovým uspořádáním



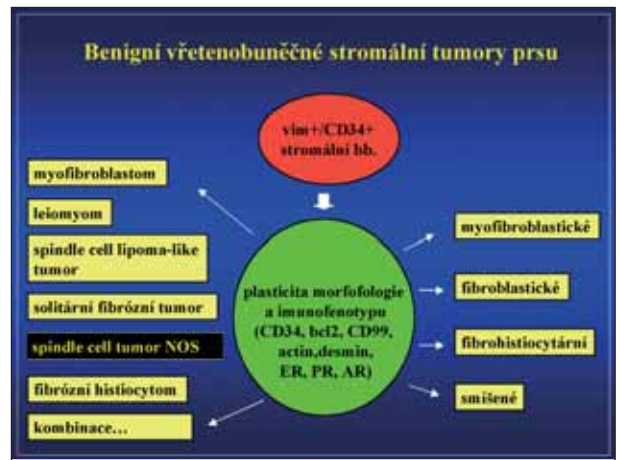
Obr. 3. V rozvolněné základní struktuře nádoru se vedle monocelulárních oválných stromálních buněk vyskytovaly i obrovskobuněčné vícejaderné elementy - šipka (HE, 200krát)



Obr. 4. Detail palisádovitého sešikování vřetenitých nádorových buněk připomínajícího benigní schwannom (HE, 200krát)



Obr. 5. Vlevo - ložisková exprese desminu v nádorových elementech; vpravo - difúzní intenzivní pozitivita estrogenových receptorů v nádorové populaci (DAB, 200krát)



Obr. 6. Schéma dokumentující tvarovou a funkční plasticitu výchozího nádorového elementu (vpravo) umožňující značnou strukturální a fenotypickou variabilitu výsledných histologických obrazů (vlevo)

matóza je v prsu velmi vzácná a do žlázy proniká spíše z okolních měkkých tkání či fascie pektorálního svalu a pravděpodobně nevzniká ve vlastním hormonálně derivovaném stromatu mammy. Alespoň mikroskopicky roste infiltrativně a s oblibou recidivuje. Charakterizují ji protáhlé, vírovitě uspořádané snopce blandních větvenitých, hladkosvalový aktin pozitivních elementů, s typickými jemně zvlňenými okolními kolagenními vlákny. Na tomto místě jistě stojí za připomenutí též níže maligní fibromyoxidní sarkom, kde mnohdy paradoxně naprosto benigní dojem z kombinace jemně fibrózních partií střídajících se s jemně rozvolněnou „nadýchanou“ strukturou vůbec nenutí myslet na zhoubný nádor. Náš náález se zejména lišil např. ostrým ohraničením léze vůči okolí, paradoxně větší jadernou pleomorfii, včetně přítomnosti „florete-like“ buněk, výskytem bohaté vaskulatury a v neposlední řadě též difuzní silnou expresí hormonální receptorů.

Neobvyklý vzhled nádoru vedl vyšetřujícího patologa zprvu k diagnóze myxoidního liposarkomu. Jakkoliv myxoidní prosak a hojná vaskularizace tumoru mohly tuto možnost naznačovat, spolehlivé lipoblasty však nebyly v nádorové populaci nalezeny.

Druhou, početnější skupinu, představují neoplazie vycházející z původního, hormonálně dependentního stromatu mléčné žlázy (9, 10, 12). Tvarová, funkční a fenotypová tvárnost výchozího elementu umožňuje značnou strukturální a cytologickou pestrost této posledně jmenované třídy nádorů, která se mimo jiné odvíjí podle aktuálního hormonálního stavu a interakce buněk s extracelulární matrix. Rozmanitost základní nádorové buňky a výsledných histologických obrazů, včetně nomenklatury, dokumentuje příložené schéma (obr. 6). Mezi nejčastější představitele patří myofibroblastom, resp. solitární fibrózní tumor a na rozdíl od žen jsou u mužů velmi vzácné (9, 10, 12).

Výjimečnost námi popisovaného pozorování spatřujeme především v histologickém obraze nádoru v kombinaci s jeho imunofenotypem, pohlavím a věkem pacienta. Interpretace této léze jen jako histologické varianty myofibroblastomu je dle našeho názoru přílišné zjednodušení problematiky. Histogeneticky se jistě jedná o tumory blízce příbuzné, které koncepčně vycházejí z původní primitivní VIM/CD34+ stromální buňky, nicméně, předkládaný tumor byl kompletně zpracován a v žádném z bloků se nepodobal typickému myofibroblastomu. Postrádal též pro posledně zmíněnou lézi charakteristickou a prakticky určující pozitivitu antigenu CD34 a hladkosvalového aktinu. Přirozeně jde o otázku názoru, ale připadá nám rozumná koncepce autorů Magro a spol., kteří právě na základě pestrosti morfologického projevu a heterogenity fenotypu rozlišují jednotlivé podskupiny této škály nádorů - např.

léze čistě fibrózní (solitární fibrózní tumor), myofibroblastické (myofibroblastom), fibrohistiocytární, „spindle cell lipoma-like“, resp. smíšené (9, 10). Jednotlivá označení pak přesněji dokumentují aktuální diferenciační směr konkrétního nádoru a vysvětlují možnou proměnlivost histologie. Pro naše pozorování s CD34/aktin negativním imunoprofilem nám připadá popisné označení benigní větvenobuněčný stromální tumor prsu, NOS výstižnější. Myslíme si, že v tomto konkrétním případě se nejedná pouze o variantu myofibroblastomu, ale o jednu z diferenciačních možností celého spektra proliferací vycházejících z intra/extralobulárního stromatu mléčné žlázy obecně. Konečně, období námi popisovaného tumoru u ženy či muže jsme v literatuře nezaznamenali.

V diferenciační diagnostice mezenchymálních neoplazií prsu obecně je potřeba vždy spolehlivě vyloučit především méně obvykle vypadající karcinom. Zejména některé varianty „níže maligního větvenobuněčného metaplastického karcinomu“ vypadají natolik „nevinně“, že při opomenutí této diagnostické alternativy je záměna snadná (2, 4–6, 14). Biologie a následná terapie jsou však v obou případech zásadně odlišné. Jako spolehlivé vodítko pro rozeznání poslouží racionálně indikovaný panel imunohistochemických vyšetření, zahrnující především různé cytokeratiny, myoepiteliální markery a antigen p63 (2, 5, 7). Pro úplnost výčtu diferenciační diagnostiky nelze opomenout problematiku myoepiteliomu, resp. myoepiteliálního karcinomu. Benigní varianta je v prsu (po vyloučení adenomyoepiteliomu, který nepřipadal v úvahu), na rozdíl od výskytu těchto lézí ve slinných žlázách, patrně nesmírně vzácná. Maligní verze myoepiteliomu, zejména větvenobuněčná, se pak jistě částečně překrývá s problematikou výše uvedeného metaplastického karcinomu prsu. Pro podporu této možné diagnostické eventuality chyběla především exprese epitelo- vých, resp. myoepitelových markerů.

Rozlišit je nutno dále fibroepitelové léze typu maligního fyloidního tumoru, resp. jeho zvláštní analogie – periduktálního stromálního tumoru/sarkomu (1). Ačkoliv mezenchymální složka zde může někdy dominovat, při extenzivním vyšetření materiálu prakticky nikdy nechybí charakteristická organoidní bifázická úprava zahrnující benigní epitelovou součást nádoru. Oproti námi popsánému tumoru je však zde větvenobuněčná složka podstatně buněčnější, vykazuje jasné buněčné atypie, jaderné hyperchromazie, mitotickou aktivitu a liší se rovněž fenotypem.

Přítomnost vícejaderných stromálních elementů, vzniklých nejspíše fúzí původních monocelulárních buněk, v našem nádoru nepřekvapovala a zapadala do celkového kontextu vlastní mezenchymální nádorové proliferace. Tyto neobvyklé elementy s dosud nejasnou patogenezi se nacházejí např. u fibroepitelových lézí prsu (fi-

broadenom, fyloidní tumor), pseudoangiomatózní hyperplazie, myofibroblastomu či gynekomastie (3, 9, 10, 13, 15, 16). Výskyt mastocytů v nádorové populaci, které jsou někdy dávány do souvislosti s jejich vznikem, jsme ani imunohistochemickým vyšetřením (CD117) neprokázali.

Benigní stromální tumory prsu postihují typicky ženy fertilního věku, čemuž odpovídá i hormonální profil nádorových buněk. Zajímavost našeho pozorování tedy umocňuje i to, že se jednalo o muže pokročilého věku a že nádorová populace exprimovala estrogenové a progesteronové receptory a byla androgen negativní. Nějaký zjevný důvod event. hormonální dysbalance (estrogenní terapie, jaterní cirhóza, paraneoplastický syndrom atd.) ani druhostranná gynekomastie nebyly klinicky ani laboratorně prokázány.

Literatura

1. **Burgh, A.M., Tavassoli, F.A.:** Periductal stromal tumor: a rare lesion with low-grade sarcomatous behavior. *Am. J. Surg. Pathol.*, 27, 2003, s. 343-348. – 2. **Carter, M.R., Hornick, J.L., Lester, S., Fletcher, C.D.:** Spindle cell (sarcomatoid) carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 30, 2006, s. 300-309. – 3. **Damiani, S., Eusebi, V.:** Gynecomastia in type-1 neurofibromatosis with features of pseudoangiomatous stromal hyperplasia with giant cells. Report of two cases. *Virchows Arch.*, 438, 2001, s. 513-516. – 4. **Davis, W.G.:** Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29, 2005, s. 1456-1463. – 5. **Dunne, B.:** An immunohistochemical study of metaplastic spindle cell carcinoma, phylloid tumor and fibromatosis of the breast. *Hum. Pathol.*, 34, 2003, s. 1009-1015. – 6. **Kinkor, Z., Svitaková, I., Ryška, A., Kodet, R., Hrabal, P.:** Metaplas-

tický vřetenobuněčný (fibromatosis-like) karcinom prsu - popis čtyř případů. *Čes.-slov. Patol.*, 38, 2002, s. 64-68. – 7. **Leibl, S., Gogg-Kammerer, M., Sommersacher, A., Denk, H., Moifar, F.:** Metaplastic breast carcinomas: are they of myoepithelial differentiation? Immunohistochemical profile of the sarcomatoid subtype using novel myoepithelial markers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 29, 2005, s. 347-353. – 8. **Leibl, S., Moifar, F.:** Mammary NOS-type sarcoma with CD10 expression: a rare entity with features of myoepithelial differentiation. *Am. J. Surg. Pathol.*, 30, 2006, s. 450-456. – 9. **Magro, G., Bisceglia, M., Michal, M.:** Spindle cell lipoma-like tumor, solitary fibrous tumor and myofibroblastoma of the breast: a clinico-pathological analysis of 13 cases in favor of a unifying histogenetic concept. *Virchows Arch.*, 440, 2002, s. 429-460. – 10. **Magro, G., Michal, M., Bisceglia, M.:** Benign spindle cell tumors of the mammary stroma. Diagnostic criteria, classification and histogenesis. *Pathol. Res. Pract.*, 197, 2001, s. 453-466. – 11. **Pavlovský, Z., Janáková, E., Stratil, D., Hotárková, S.:** Maligní fibrózní histiocytom prsu – popis dvou případů. *Čes.-slov. Patol.*, 42, 2006, s. 39-42. – 12. **Rosen, P.P.:** *Rosen's Breast Pathology*, 2nd. edition, Chapter 40 - Benign mesenchymal lesions. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2001, s. 749-775. – 13. **Ryska, A., Reynolds, C., Keeney, G.L.:** Benign tumors of the breast with multinucleated stromal giant cells. Immunohistochemical analysis of six cases and review of the literature. *Virchows Arch.*, 439, 2001, s. 768-775. – 14. **Sneige, N.:** Low-grade (fibromatosis-like) spindle cell carcinoma of the breast. *Am. J. Surg. Pathol.*, 25, 2001, s. 1009-1016. – 15. **Tse, G.M., Law, B.K., Chan, K.F., Mas, T.K.:** Multinucleated stromal giant cells in mammary phyllodes tumours. *Pathology*, 33, 2001, s. 153-156. – 16. **Zamecnik, M., Michal, M., Gogora, M., Mukensnabl, P., Dobias, V., Vano, M.:** Gynecomastia with pseudoangiomatous stromal hyperplasia and multinucleated giant cells. Association with neurofibromatosis type 1. *Virchows Arch.*, 441, 2002, s. 85-87.

MUDr. Zdeněk Kinkor, Ph.D.
Bioptická laboratoř s.r.o.
Mikulášské náměstí 4
326 00 PLZEŇ
tel.: 737 220 449
e-mail: kinkor@medima.cz