

## Prostatický karcinóm s aberantnou expresiou p63. Kazuistika

Michal Zámečník<sup>1,2</sup>, Matúš Chocholatý<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>MEDIREX GROUP ACADEMY, n. o., Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Agel, a. s., bioptické laboratórium, Nový Jičín, Česká republika

<sup>3</sup>Urologické oddelenie, Fakultná nemocnica, Trenčín, Slovenská republika

<sup>4</sup>Urologická ambulancia, Urowell, s. r. o., Trenčín, Slovenská republika

Prezentujeme prípad prostatického adenokarcinómu s aberantnou expresiou p63 (PKAE). Išlo o tumor prostaty u 79-ročného muža, ktorý bol pre zvýšené PSA indikovaný na biopsiu prostaty. Histologický nález v punkciách pravej strany prostaty ukázal PKAE, dobre diferencovaný, s Gleasonovým skóre 3 + 3. Tumor bol tvorený dobre definovanými acínmi, s ojedinelou „Paneth cell-like“ zmenou cytoplazmy. Imunohistochemicky vykazoval silnú difúznú expresiu p63 a MIB1-index 3 %. Veľmi ojedinelé bunky boli pozitívne na HMW-CK. CK5/6 bola kompletne negatívna. Expresia alpha-methylacyl-CoA racemázy (AMACR) bola pozorovaná v tretine buniek nádoru. Kontralaterálne bolo v jednom punktáte ložisko high-grade PIN, imunohistochemicky bez expresie p63 v luminálnych bunkách. Po histologickej diagnóze bol pacient sledovaný, pre eleváciu PSA na 13,54 bol podaný leuprorelín a je plánovaná rádioterapia. V kazuistike prezentujeme klinickopatologické znaky PKAE, ktorý predstavuje nový typ karcinómu, biologickými vlastnosťami odlišný od konvenčných karcinómov, a diskutujeme o nich.

**Kľúčové slová:** prostatický karcinóm s aberantnou expresiou p63, prostata, imunohistochemia, p63

### *Prostatic carcinoma with aberrant expression of p63. A case report*

We report an unusual case of prostatic adenocarcinoma with aberrant expression of p63. In a 79-year-old man, a prostate needle biopsy was performed for elevated PSA (9.2 ng/mL). In four of five cores of the right side, a well-differentiated small acinar carcinoma with Gleason score 3+3 was found. The tumour contained well-formed acini with rare Paneth cell-like cytoplasm and a surprising strong diffuse expression of p63. It was positive for AMACR and its sporadic cells expressed HMW-CK. CK5/6 was negative. MIB1-index of the tumour was 3%. One needle sample from the contralateral side contained a small focus of high-grade PIN without p63 positivity in the luminal cells. Twelve months after the diagnosis, the patient is under active surveillance, and he is treated with leuprolide acetate. His PSA was elevated to 13.54 ng/mL, and currently, radiotherapy is planned. We discuss clinicopathologic features of this newly described carcinoma type which differs from common prostatic carcinomas.

**Keywords:** prostatic carcinoma with aberrant expression of p63, prostate, immunohistochemistry, p63

NewsLab, 2021; roč. 12 (1): 43 – 46

### Úvod

Tzv. karcinóm s aberantnou expresiou p63 (PKAE) je novodefinovaný typ adenokarcinómu prostaty<sup>(1-6)</sup>. Kvôli expresii bazálneho markeru p63 a často aj blandnej morfológii predstavuje v prostatickej biopsii jeden z diagnostických pitfallov. Tumor sa líši od konvenčných adenokarcinómov aj biologickým správaním a jeho vydelenie ako osobitného typu je podľa nových poznatkov oprávnené<sup>(2,7)</sup>. V tejto kazuistike by sme radi prezentovali prípad PKAE z našej klinickej a bioprotickej praxe.

### Klinický popis

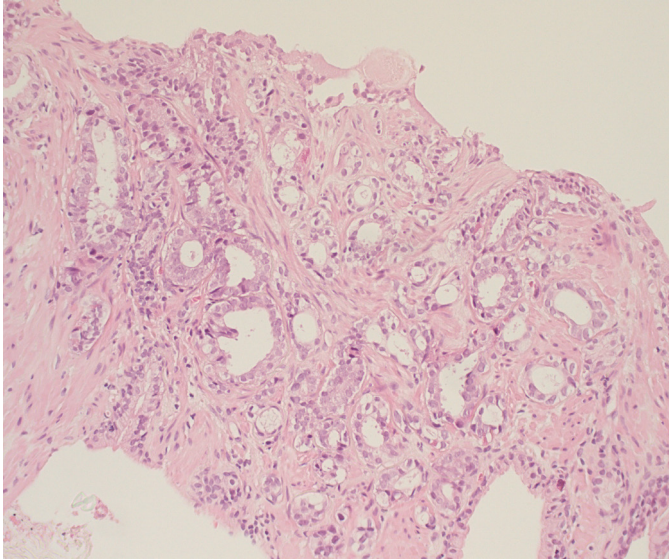
Išlo o 79-ročného muža, ktorý bol vyšetrený pre slabý prúd moču, prerušované močenie a nyktúrie. V osobnej anamnéze bola resekcia žalúdka pre adenokarcinóm difúzneho typu, stage II. Fyzikálny nález bol v norme, okrem zväčšenej

prostaty, ktorá však bola bez podozrenia na malignitu. Sonograficky bola prostata homogénna a mala 55 g. PSA bolo 9,2. Z toho dôvodu bola vykonaná punkčná biopsia prostaty. Po histologickej dg. PKAE sa pacient rozhodol pre aktívne sledovanie. V súčasnosti, rok po diagnóze, je pacient liečený leuprolidacetátom (Eligard) pre eleváciu PSA na 13,54 a je naplánovaná rádioterapia prostaty 6 mesiacov od začatia hormonálnej liečby.

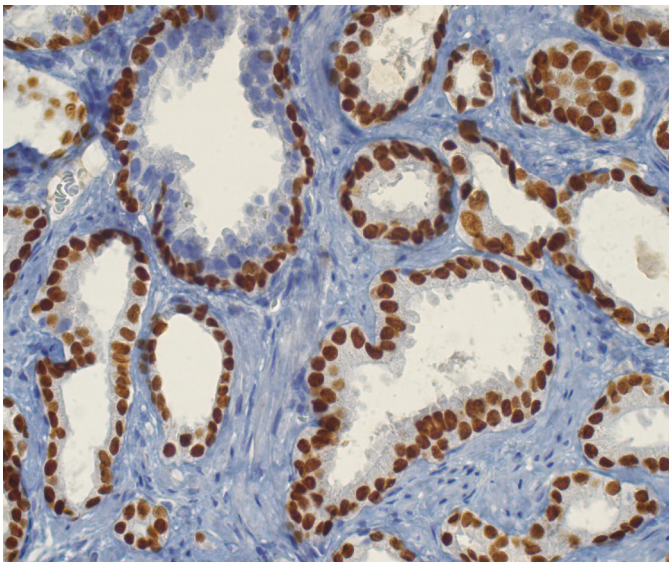
### Histologický nález

Vyšetrili sme 10 punktátov prostaty (5 z pravej a 5 z ľavej strany). V štyroch punktátoch pravej strany bola prítomná maloacinarína infiltrácia tkaniva (**obrázok 1 a 2**). Acíny boli dobre definované, zväčša blandného alebo nízko atypického vzhľadu, s fokálne zreteľnými nukleolmi. Cytoplazma bola stredného až malého (pseudoatrofického) objemu. Vo veľmi

**Obrázok 1.** Infiltrácia dobre diferencovaným adenokarcinómom štruktúry Gleason 3.



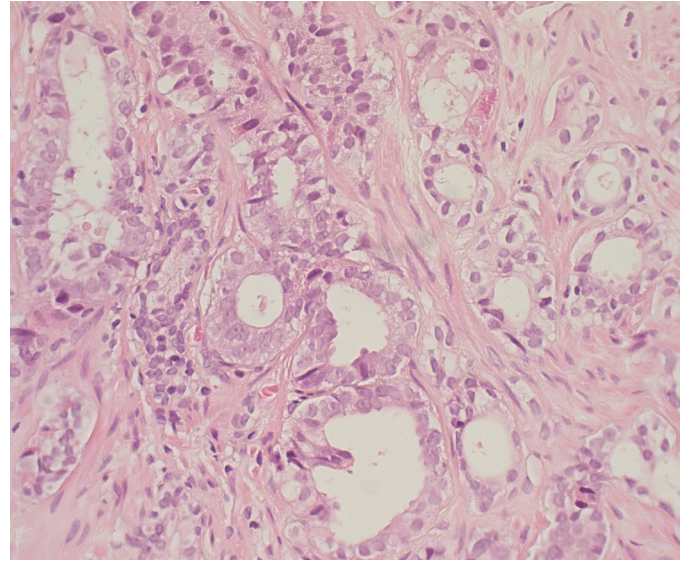
**Obrázok 3.** Silná expresia p63 v bunkách nádoru. Zachytená je aj jedna benígna žľazka s typickou p63 pozitívitou bazálnej vrstvy a negatívnou luminálnych buniek.



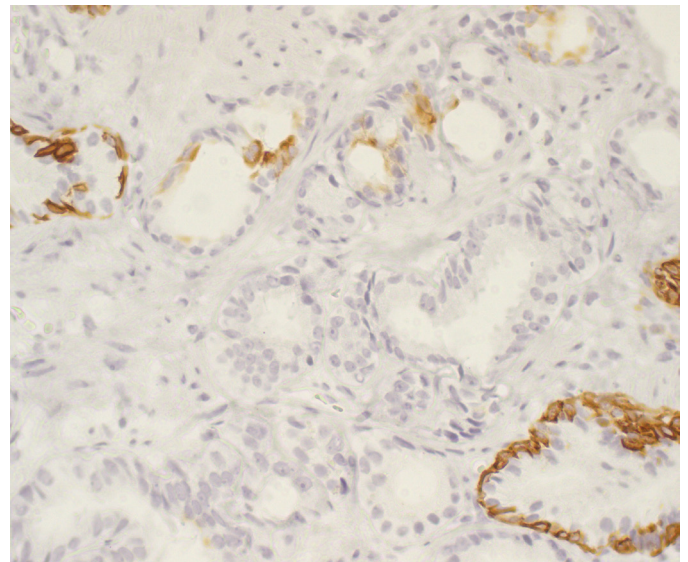
ojedinelých acínoch bola eozinofilná „Paneth cell-like“ zmena cytoplazmy. Mitotická aktivita bola minimálna. Inváziu perineuria a ciev sme nenašli. Presvedčivé štruktúry high-grade PIN na danej strane neboli prítomné. V jednom punktáte kontralaterálne bolo drobné ložisko high-grade PIN. V konvenčných hematoxylnovo-eozínových rezoch sme zvažovali najmä adenokarcinóm podobný atrofii, adenózu a mezenefrickú léziu.

Imunohistochemicky bol tumor prekvapivo veľmi silne pozitívny na marker bazálnych buniek p63 (DAK-p63, DAKO) (**obrázok 3**), pričom expresia sa viazala na všetky bunky acínov, t. j. nešlo o pozitívitu limitovanú len na bazálne uložené bunky. CK5/6 a HMW-CK (cytokeratín s vysokou molekulárnou hmotnosťou) boli bez expresie bazálnej vrstvy. HMW-CK označoval len veľmi ojedinelé luminálne bunky acínov (**obrázok 4**). Polovica buniek acínov bola pozitívna na alpha-methylacyl-CoA-racemázu (AMACR) (**obrázok 5**). Acíny boli silne pozitívne na PSA a NKX3. 1. Negatívne boli GATA3

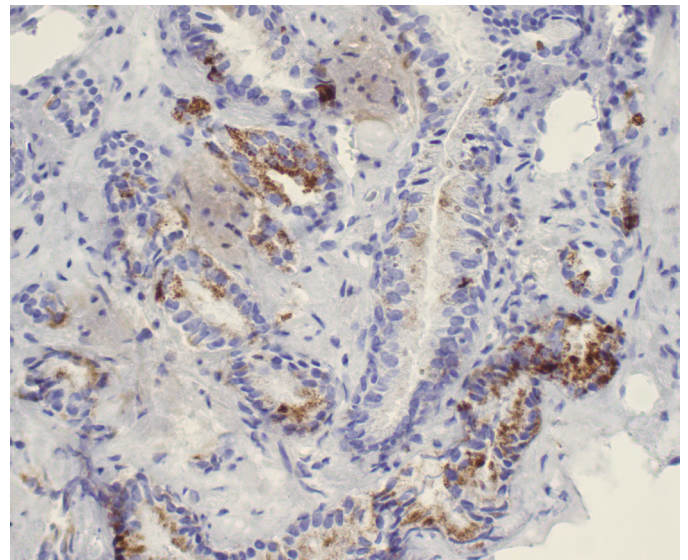
**Obrázok 2.** Pri väčšom zväčšení vidno cytologické známky karcinómu. Ide o časť punktátu s maximom atypie a nukleolárnej prominencie. Vpravo hore je bunka s eozinofilnou „Paneth cell-like“ cytoplazmou.



**Obrázok 4.** Ojedinelé bunky nádoru exprimujú HMW-CK. Pozitívnosť bazálnych buniek benígnych žliaz predstavuje internú kontrolu.



**Obrázok 5.** Expresia AMACR v cytoplazme nádorových buniek.



a p53. MIB1-index bol 3 %. Kontralaterálna high-grade PIN bola konvenčná, bez expresie p63 v luminálnych bunkách. Na základe morfológie a imunohistochemických nálezov bola stanovená diagnóza PKAE.

## Diskusia

Prostatický karcinóm s aberantnou expresiou p63 (PKAE) opísal v r. 2008 Osunkoya a spol.<sup>(1)</sup> a následne pribudli ďalšie pozorovania tohto nádoru<sup>(2-6)</sup>. Tumor sa vyznačuje často veľmi blandnou maloacinárnou morfológiou, ktorá napodobňuje benígne maloacinárne lézie. Typická je preň silná expresia markera bazálnych buniek p63, čo môže sťažiť bioptickú diagnózu. Ide o zriedkavý typ karcinómu. V prvej publikovanej štúdií šlo o 21 prípadov, ktoré boli identifikované v súbore 8 251 konzultčných biopsií prof. Epsteina (0,25 % konzultácií)<sup>(1)</sup>. Keďže na konzultáciu prichádzajú zväčša biopsie s problematickou morfológiou, predpokladá sa, že skutočný výskyt môže byť ešte nižší. Na druhej strane treba vziať do úvahy, že s častejším používaním p63 v diagnostike by, naopak, mohlo percento výskytu stúpnúť. Domnievame sa, že hlavne vyšetrenia p63 v skupine „atrophy-like“ karcinómov<sup>(8)</sup> by mohli odhaliť viac prípadov.

Histologický obraz PKAE v punkčnej biopsii tvoria acíny, solídne skupiny alebo trámce buniek. Charakteristický je pseudoatrofický pomer medzi jadrami a cytoplazmou. Jadrá obsahujú aspoň fokálne dobre zreteľné nukleoly. Opisované Gleasonove štruktúry boli od Gleason 3 po Gleason 5<sup>(1,2)</sup>. V našom prípade sa morfológia podobala na dobre diferencovaný acinárny karcinóm Gleason 3 + 3, pseudoatrofickej morfológie, s ojedinelou „Paneth cell-like“ zmenou cytoplazmy. Imunohistochemicky je PKAE difúzne pozitívny na p63 (definujúci znak jednotky) a vykazuje pre karcinóm typické absencie iných markerov bazálnej vrstvy, ako je HMW-CK a CK5/6. V niektorých prípadoch môže byť HMW-CK pozitívny v časti buniek tumoru, čo sme pozorovali aj v našej biopsii. Táto expresia v našom prípade by mohla byť vysvetlená „basal cell“ diferenciáciou nádorovej bunky. Zaujímavé však je, že expresia ďalšieho bazálneho markeru CK5/6 nebola v opísaných prípadoch PKAE zistená, ako to bolo aj v našej biopsii. PLAE býva podobne ako iné prostatické karcinómy pozitívny na AMACR. V imunohistochemii PKAE je dôležitý nález nízkeho proliferatívneho indexu Ki-67 (MIB1-index), ktorý bol vo väčšine prípadov nižší ako 5 % a je v súlade s nižšou bio-

logickou agresivitou tumoru. V našom prípade bol MIB1-index len 3 %.

Histologická diferenciálna diagnóza PKAE zahŕňa najmä acinárne prostatické lézie, ako je adenóza, sklerotizujúca adenóza, postatrofická hyperplázia a mezonefrická hyperplázia<sup>(9-13)</sup>. Adenóza má menej atypie a nukleolov a vykazuje typickú distribúciu pozitívít bazálnych markerov<sup>(9,13)</sup>. Sklerotizujúca adenóza obsahuje myoepitelovú vrstvu s expresiou S100 proteínu a aktínu<sup>(9,12,13)</sup>. V atrofii a postatrofickej hyperplázii nie je nukleárna atypia a prominencia nukleolov, pričom imunohistochemia bazálnych markerov vykáže typickú expresiu a AMACR bude negatívna<sup>(9,13)</sup>. Mezonefrické lézie sú negatívne na prostatické markery NKX3.1 a PSA<sup>(9-11)</sup>.

Pre klinickú a prognostickú implikáciu nálezu PKAE je dôležitá jeho rozdielnosť od konvenčného karcinómu. Podľa doterajších výsledkov je PKAE biologicky menej agresívny ako konvenčné karcinómy. Nápadný je rozdiel medzi Gleasonovou štruktúrou a ukazovateľmi prognózy. Hoci Gleasonovo skóre bolo v publikovaných prípadoch priemerne 8 a viac, tumor bol v troch najvýznamnejších štúdiách limitovaný na prostatu v 100 %, 100 % a 76 % prípadov<sup>(1-3)</sup>. Pre túto diskrepanciu medzi Gleasonovým skóre a biologickým správaním je navrhované, aby sa pri PKAE upustilo od Gleasonovho gradingu<sup>(2)</sup>. Biologická povaha tumoru zostáva priaznivejšia i v prípadoch, keď sa okrem PKAE nájde v prostate aj konvenčný adenokarcinóm (aj ten má obvykle nízky proliferatívny index, podobne ako asociovaný PKAE)<sup>(2)</sup>.

Molekulárno geneticky sa PKAE líši od konvenčného karcinómu predovšetkým absenciou TMPRSS2-ERG translokácie a expresiou GSTP1<sup>(3,6,7)</sup>. Podľa Tana a spol. fenotyp PKAE je zmiešaný luminálny a bazálny, zatiaľ čo konvenčné karcinómy sú luminálne<sup>(7)</sup>.

Hoci nové poznatky o PKAE sú stále limitované len na rádovo desiatky prípadov, je už teraz zrejmé, že tumor predstavuje osobitný typ prostatického adenokarcinómu. Pre klinikov i patológov je dôležitá znalosť biologických vlastností tohto novodefinovaného tumoru. V bioptrickej praxi je potrebné poznať pri PKAE úskalía jeho morfolologickej a najmä imunohistochemickej diagnostiky.

## Podakovanie

MUDr. Jozefovi Kurucovi z Medicytu Trenčín ďakujeme za fotodokumentáciu prípadu.

## LITERATÚRA

- Osunkoya AO, Hansel DE, Sun X, et al. Aberrant diffuse expression of p63 in adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy and radical prostatectomy: report of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 461-467.
- Giannico GA, Ross HM, Lotan T, et al. Aberrant expression of p63 in adenocarcinoma of the prostate: a radical prostatectomy study. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1401-1406.
- Baydar DE, Kulac I, Gurel B, et al. A case of prostatic adenocarcinoma with aberrant p63 expression: presentation with detailed immunohistochemical study and FISH analysis. *Int J Surg Pathol* 2011; 19: 131-136.
- Leung A, Ross F, Roberts M, et al. Aberrant p63 expression in prostate adenocarcinoma: a potential diagnostic pitfall. *Pathology*. 2017; 49: S77.
- Casimero FA, Andal JJ, So J. Aberrant diffuse expression of p63 in prostate adenocarcinoma. A case report. *Phillip J Pathol* 2018 (March 11), on-line only: <https://philippinejournalofpathology.org/index.php/PJP/article/view/89/117>

- Wu A, Kunju LP. Prostate cancer with aberrant diffuse p63 expression: report of a case and review of the literature and morphologic mimics. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1179-1184.
- Tan HL, Haffner MC, Esopi DM, et al. Prostate adenocarcinomas aberrantly expressing p63 are molecularly distinct from usual-type prostatic adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2015; 28: 446-456.
- Egan AJ, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 931-935.
- Paner GP, Luthringer DJ, Amin MB. Best practice in diagnostic immunohistochemistry: prostate carcinoma and its mimics in needle core biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 1388-1396.
- Chen YB, Fine SW, Epstein JI. Mesonephric remnant hyperplasia involving prostate and periprostatic tissue: findings at radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1054-1061.

11. Gikas PW, Del Buono EA, Epstein JI. Florid hyperplasia of mesonephric remnants involving prostate and periprostatic tissue. Possible confusion with adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1993; 17: 454-460.

12. Jones EC, Clement PB, Young RH. Sclerosing adenosis of the prostate gland: a clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1171–1180.

13. Harik LR, O'Toole KM. Nonneoplastic lesions of the prostate and bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 721-734.

---

**MUDr. Michal Zámečník**

Laboratórium Medicyt, s.r.o.  
Legionárska 28, 911 01 Trenčín, SR  
e-mail: zamecnikm@seznam.cz