

Wybrane skrótowce i nowe pojęcia we współczesnej patologii piersi — przewodnik dla klinicystów

Joanna B. Wysocka¹, Janusz Ryś¹, Beata Sas-Korczyńska², Wojciech M. Wysocki³

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie nowych jednostek chorobowych i pojęć, które ostatnio pojawiły się w raportach patologicznych, a także prezentacja ich konsekwencji terapeutycznych. Nowa klasyfikacja WHO wyróżnia m.in. raka naciekającego bez specjalnego typu, który nie definiuje konkretnej jednostki morfologicznej, a raczej grupę nowotworów bez wystarczających wspólnych cech charakterystycznych. W grupie rozrostów zrazikowych nowa klasyfikacja uwzględnia następujące jednostki morfologiczne: rak zrazikowy *in situ* klasyczny i pleomorficzny oraz atypowy rozrost zrazikowy. W grupie rozrostów przewodowych klasyfikacja WHO wyróżnia m.in. zwykły (nieatypowy) rozrost nabłonka przewodowego, zmiany walcowatokomórkowe oraz atypowy rozrost nabłonka przewodowego. Ponadto w grupie rozrostów mezenchymalnych podścieliska gruczołu piersiowego należy wymienić rzekomonaczyniowy rozrost podścieliska (PASH). Autorzy omawiają wymienione jednostki i charakteryzują ich znaczenie kliniczne.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 4: 328–331

Słowa kluczowe: rak piersi, niezłośliwe choroby piersi, atypowy rozrost zrazikowy, atypowy rozrost przewodowy, atypowe zmiany nabłonkowe, rzekomonaczyniowy rozrost podścieliska

Wprowadzenie

Obowiązkiem patomorfologa jest przestrzeganie w raportach histopatologicznych nomenklatury zastosowanej w bieżącej edycji klasyfikacji nowotworów piersi, wydawanej cyklicznie pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), którą ostatnio aktualizowano w 2012 roku [1]. Współpraca z przedstawicielami innych specjalności wymaga, aby terminologia patomorfologiczna była w pełni jasna i zrozumiała dla specjalistów wszystkich dyscyplin medycznych, którzy zajmują się leczeniem chorych. Warto w tym kontekście przywołać tytuł znakomitej książki Juana Rosiego traktującej o historii patomorfologii w USA — *Guiding the surgeon's hand (Prowadząc rękę chirurga)*. Aby zatem patomorfolog mógł wpływać na decyzje podejmowane przez chirurga, musi w swoich raportach stosować aktualną

terminologię i jednocześnie troszczyć się o to, aby klinicyści właściwie te pojęcia interpretowali.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie wybranych nowych jednostek chorobowych i pojęć, które ostatnio pojawiły się w raportach patologicznych, a także prezentacja konsekwencji, jakie niosą one dla chorych.

Rak naciekający NST

W bieżącej klasyfikacji WHO zmieniono nazewnictwo najczęstszego typu histologicznego naciekającego raka piersi. Uznano, że dotychczas stosowany termin „naciekający rak przewodowy” (*infiltrating ductal carcinoma*) nie jest właściwy, ponieważ sugeruje pochodzenie komórek nowotworowych wyłącznie z nabłonka wyściełającego przewody gruczołu piersiowego, w odróżnieniu od komórek raka zrazi-

¹Zakład Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

²Klinika Onkologii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

³Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Wysocka JB, Ryś J, Sas-Korczyńska B, Wysocki WM. Selected abbreviations and new terms in breast pathology — a guide for clinicians. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 257–260.

Należy cytować wersję pierwotną.

kowego piersi (które z kolei miałyby pochodzić z nabłonka w obrębie zrazików gruczołowych). We współczesnej patologii nie ma żadnych dowodów na to, że powyższe twierdzenia są prawdziwe. Dodatkowo wiadomo, że wspomniany termin nie definiuje jednej jednostki morfologicznej, a raczej grupę różnorodnych nowotworów, którym jednak brak wystarczających cech charakterystycznych (tak jak w przypadku np. raka cewkowego), umożliwiającą wyodrębnić spośród nich konkretnej jednostki — grupę tę nazwano rakiem naciekającym bez specjalnego typu (NST — *invasive carcinoma of no special type*). Nie jest to zatem nowy typ histologiczny raka piersi, lecz synonim dawniej stosowanego określenia: rak przewodowy naciekający bliżej nieokreślony (NOS — *not otherwise specified*). Aktualna klasyfikacja WHO zezwala (choć nie zaleca) na stosowanie alternatywnych określeń dla tej choroby: rak przewodowy NST, rak przewodowy NOS, naciekający rak przewodowy [1].

Rozrosty zrazikowe

W grupie rozrostów zrazikowych nowa klasyfikacja uwzględnia następujące jednostki morfologiczne: rak zrazikowy *in situ* klasyczny i pleomorficzny oraz atypowy rozrost zrazikowy. Grupa ta obejmuje zatem wszystkie rodzaje atypowych rozrostów nabłonka gruczołowego w obrębie TDLU (*terminal duct lobular unit*) [1].

Atypowy rozrost zrazikowy (ALH — *atypical lobular hyperplasia*) oraz rak zrazikowy *in situ* (LCIS) nie są całkowicie odrębnymi jednostkami morfologicznymi. Atypowy rozrost zrazikowy i LCIS to raczej *continuum* tych samych zmian, czyli rozrostu małych, monotonicznych i wykazujących brak kohezji komórek nabłonkowych w obrębie końcowych jednostek przewodowo-zrazikowych (TDLU). Jedynym kryterium różnicującym ALH i LCIS jest wyłączenie zajęcia zrazika: jeśli rozrost zajmuje < 50% zrazika, wówczas patomorfolog ustala rozpoznanie ALH, zaś jeśli rozrost zajmuje > 50% zrazika — pojawia się rozpoznanie LCIS. Oba rozpoznania są czynnikami ryzyka wystąpienia raka piersi oraz tak zwanymi nieobligatoryjnymi prekursorami raka naciekającego, zarówno zrazikowego, jak i NST. Co więcej, ryzyko to dotyczy obu piersi, a nie tylko tej, w której wykryto atypowy rozrost zrazikowy. W przypadku ALH ryzyko wystąpienia raka naciekającego jest 4–5 razy większe, zaś w przypadku LCIS — 8–12 razy większe niż w populacji kobiet, u których nigdy nie rozpoznano rozrostów zrazikowych.

Trzeba podkreślić, że w przypadku rozpoznania ALH i klasycznej postaci LCIS klasyfikacja WHO nie wymaga od patologa podawania stanu i szerokości marginesów operacyjnych. Jednak w przypadku, gdy zgodnie z klasyfikacją WHO patomorfolog stawia rozpoznanie jednego z wariantów LCIS (tj. pleomorficznego LCIS oraz LCIS z martwicą czopiącą, *comedonecrosis*), to wówczas, gdy zmianę wykryto w BGI, konieczne jest wycięcie ogniska w całości. Często bowiem wymienionym wariantom LCIS towarzyszy mikro-

naciekanie lub naciekanie, dlatego postępowanie kliniczne powinno być bardziej agresywne niż w przypadku klasycznej postaci LCIS [2].

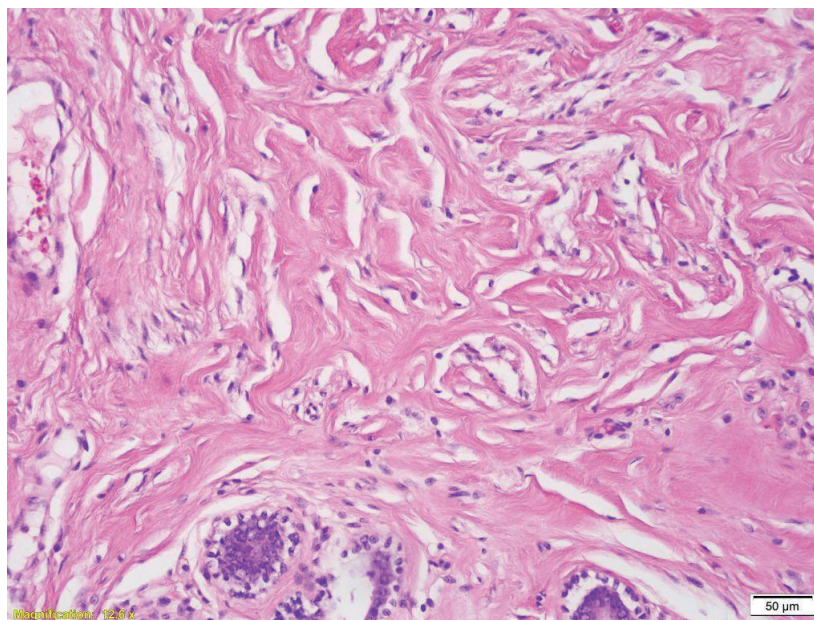
Rozrosty przewodowe

W grupie rozrostów przewodowych klasyfikacja WHO wyróżnia m.in. zwykły (nieatypowy) rozrost nabłonka przewodowego (UDH — *usual ductal hyperplasia*), różne zmiany walcowatokomórkowe (*columnar cell change*, *columnar cell hyperplasia*, FEA — *flat epithelial atypia*) oraz atypowy rozrost nabłonka przewodowego (ADH — *atypical ductal hyperplasia*) [1].

W obrębie końcowej jednostki zrazikowo-przewodowej mogą rozwijać się zmiany morfologiczne zbudowane z komórek walcowatych — powiększone, często poszerzone zraziki gruczołowe oraz końcowe przewodziki wysłane walcowatymi komórkami nabłonka, ale niewykazującymi cech atypii jądrowej. Zgodnie z definicją, jeśli stwierdza się tylko 1 warstwę komórek walcowatych, to wówczas rozpoznaje się zmianę walcowatokomórkową (*columnar cell change*), natomiast gdy warstw komórek walcowatych jest więcej niż 1, to wówczas należy rozpoznać rozrost walcowatokomórkowy (*columnar cell hyperplasia*). Zmiany tego typu często towarzyszą niezłotliwym zmianom w piersi (np. torbielom i UDH) oraz rozrostom zrazikowym; towarzyszą im mikrozwapnienia. Ponadto opisane zmiany często współwystępują z LCIS/ALH oraz rakiem cewkowym piersi [3]. Zmiany i rozrosty walcowatokomórkowe w niewielkim stopniu zwiększają ryzyko rozwoju raka piersi (około 1,5 raza).

Komórki zmiany walcowatokomórkowej mogą wykazywać atypię cytologiczną małego stopnia. Wówczas patomorfolog stawia rozpoznanie płaskich atypowych zmian nabłonkowych (FEAG — *flat epithelial atypia*). W obrazie mikroskopowym widoczna jest jedna lub kilka warstw komórek, które nie tworzą atypowych struktur, ale cechuje je wyraźna atypia jądrowa (typu *low grade*). Dopuszczonym przez WHO synonimem jest rozrost/zmiana walcowatokomórkowa z atypią (FEA).

Istnieje silna zależność między FEA a współwystępowaniem rozrostów zrazikowych (LCIS/ALH), atypowych rozrostów przewodowych (ADH), DCIS o małym stopniu złośliwości histologicznej (*low grade*) [3] oraz raków naciekających o małym stopniu złośliwości histologicznej (*low grade*). Ryzyko powstania raka naciekającego na ich podłożu jest małe (mniejsze niż w przypadku ALH i ADH). W przypadku rozpoznania FEA w materiale z biopsji gruboigłowej — zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w klasyfikacji WHO — postępowanie kliniczne nie jest do końca ustalone i zależy m.in. od stopnia zgodności oceny radiologiczno-patologicznej. Z kolei rekomendacje chirurgiczne są tu bardziej precyzyjne: zaleca się chorą poddać ścisłej obserwacji klinicznej lub zakwalifikować do wycięcia ogniska w całości [2].



Rycina 1. Rzekomonacyniowy rozrost podścieliska gruczołu piersiowego (PASH) — komórki wyścielające przestrzeń charakteryzują się obecnością małych jąder komórkowych, bez cech atypii, nie stwierdza się figur podziałów mitotycznych. Barwienie HE, powiększenie 200 ×

Atypowy rozrost przewodowy (ADH) — zgodnie z klasyfikacją WHO — to rozrost monomorficznych komórek nabłonkowych w obrębie końcowej jednostki przewodowo-zrądzikowej. W obrazie mikroskopowym stwierdza się zarówno atypię cytologiczną, jak i zaburzenie (czyli innymi słowami — atypię) architektoniczną (zazwyczaj wyraźnie zaznaczoną). Głównym kryterium różnicującym ADH i DCIS o małym stopniu złośliwości histologicznej jest rozległość zmiany: zajęcie > 2 sąsiadujących ze sobą przewodów lub rozmiar > 2 mm pozwalający na rozpoznanie DCIS typu *low grade*. Niestety, ocena tego kryterium budzi wątpliwości w przypadku, gdy materiał pochodzi z biopsji gruboigłowej. Ryzyko rozwoju raka piersi w przypadku ADH jest 3–5 razy większe niż w populacji ogólnej. Dlatego postępowanie powinno polegać — w przypadku rozpoznania ADH z BGI — na usunięciu zmiany. Jeśli natomiast obecność ADH stwierdza się w marginesie operacyjnym po wycięciu raka, to wówczas nie ma uzasadnienia dla radykalizacji chirurgicznej. Zgodnie z brzmieniem rekomendacji National Comprehensive Cancer Network (NCCN) obecność ADH w marginesie wycięcia innej, niezłośliwej zmiany w piersi może (ale nie musi) pociągnąć za sobą radykalizację chirurgiczną [4]. W przypadku tej zmiany zaleca się także chemoprewencję, jest jednak ona rzadko stosowana w praktyce [5].

Rozrosty mezenchymalne podścieliska gruczołu

W tej grupie zmian w bieżącej rewizji klasyfikacji WHO [1] warto wymienić rzekomonacyniowy rozrost podścieliska (PASH — *pseudoangiomatic stromal hyperplasia*), który de-

finiuje się jako łagodny rozrost miofibroblastów w podścielisku gruczołu, morfologicznie przybierający formę łączących się ze sobą szczelinowatych przestrzeni (pseudonacyniowych) wysłanych komórkami wrzecionowatymi (ryc. 1). Cechą charakterystyczną dla PASH jest związek z obecnością zaburzeń hormonalnych (np. przed menopauzą, w okresie pokwitania u mężczyzn), stosowaniem antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej. W obrazie radiologicznym nie obserwuje się mikrozwapnień, ale PASH może tworzyć uchwytne klinicznie guzy. Postępowanie nie jest jednoznacznie ustalone, ale zmianę tę można obserwować po weryfikacji uzyskanej za pomocą biopsji gruboigłowej, jeśli nie ma wątpliwości diagnostycznych ani objawów klinicznych. W przeciwnym przypadku powinno się rozważyć wycięcie guza [6, 7].

Podsumowanie

Terminologia stosowana w raportach patomorfologicznych musi być jednoznaczna i zrozumiała dla klinicystów, którzy na tej podstawie podejmują decyzje odnoszące się do wyboru leczenia (lub zaniechania aktywnego leczenia). Celem niniejszego krótkiego artykułu było przedstawienie typowych skrótowców (m.in. ALD, UDH, FEA, ADH, PASH) często przywoływanych we współczesnych krajowych raportach patomorfologicznych, opisujących materiał tkankowy pobrany z piersi, a także znaczenia klinicznego opisywanych w tychże raportach zmian.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Lek. Joanna B. Wysocka

Zakład Patomorfologii Nowotworów
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
e-mail: jwysocka@mp.pl

Otrzymało: 4 czerwca 2017 r.

Przyjęto do druku: 9 czerwca 2017 r.

Artykuł powstał na podstawie wykładu wygłoszonego przez pierwszą autorkę podczas V Zimowego Forum Onkologicznego organizowanego przez Polskiego Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej w Zakopanem w styczniu 2017 r.

Piśmiennictwo

1. WHO classification of tumours of the breast. 4th ed. Lakhani SR, Ellis IO, Svhmitt SJ (eds.). Lyon: IARC, 2012.
2. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi: konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Nowecki Z, Jeziorski A (red.). Gdańsk: Via Medica, 2016.
3. Chmielik E. Nowe i kontrowersyjne jednostki morfologiczne w patologii gruczołu piersiowego. *Polish J Pathol* 2014; 65 (4 Supl. 2): S42–S52.
4. National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Guidelines. Breast Cancer v. 2.2017; www.nccn.org.
5. Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ i wsp. Atypical hyperplasia of the breast — risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015; 372: 78–89.
6. Jaunoo SS, Thrush S, Dunn P. Pseudoangiomatous stromal hyperplasia (PASH): A brief review. *Int J Surg* 2011; 9: 20–22.
7. Deniz S, Vardar E, Öztürk R i wsp. Pseudo-angiomatous stromal hyperplasia of the breast detecting in mammography: case report and review of the literature. *Breast Dis* 2014; 34: 117–120.