

Nowa klasyfikacja WHO guzów piersi – wydanie z 2019 roku

Joanna Wysocka

Zakład Patomorfologii Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie

Pod koniec 2019 roku Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) opublikowała nową klasyfikację nowotworów piersi. Popularna nazwa klasyfikacji to „niebieska księga” i wywodzi się od koloru jej okładki. Nową klasyfikację udostępniono po 7 latach od poprzedniej. W 2019 roku WHO wprowadziła nowe jednostki chorobowe: śluzowy torbielakogruczolakorak i rak wysokokomórkowy o odwrotnej polaryzacji. Najnowsza klasyfikacja zawiera również klasyfikację oceny mikroskopowej raka przewodowego *in situ* (*ductal carcinoma in situ*, DCIS) oraz oceny parametrów niezbędnych, aby określić stopień zaawansowania raka piersi, a także parametrów predykcyjnych lub prognostycznych. Wszystkie powyższe zmiany zostały przedstawione i skomentowane w artykule.

Słowa kluczowe: rak piersi, klasyfikacja WHO, rak wysokokomórkowy o odwrotnej biegunowości

Wprowadzenie

Pod koniec 2019 roku ukazała się nowa klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) dotycząca guzów piersi. Poprzednie obowiązujące opracowanie tego tematu pochodziło z roku 2012. Zatem nowe, piąte już wydanie wspomnianej klasyfikacji – popularnie nazywanej (od koloru okładki) *blue book* – pojawia się po 7 latach i wprowadza zmiany, o których warto wiedzieć. Nie są to zmiany tak rewolucyjne, jak te, które pojawiły się w czwartym wydaniu (2012 rok), jednak opracowania dotyczące tak ważnego tematu, jakim jest rak piersi, warto śledzić na bieżąco.

Ogólna charakterystyka klasyfikacji nowotworów WHO

We wszystkich aktualnych klasyfikacjach WHO każdy nowotwór opisywany jest w ten sam sposób obejmujący m.in.:

- kryteria diagnostyczne,
- charakterystyczne cechy mikroskopowe,
- towarzyszące zmiany molekularne.

Taki opis poszczególnych nowotworów w klasyfikacji WHO ma na celu zapewnienie spójnych międzynarodowych standardów diagnostycznych.

W erze cyfryzacji oraz pandemii ograniczającej kontakty międzyludzkie, w tym także wspólne korzystanie z książek, bardzo pomocna jest wprowadzona przez WHO w bieżącym roku możliwość wykupienia rocznego abonamentu. Daje on dostęp do najnowszych klasyfikacji w formie cyfrowej (<https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>). Cena abonamentu (obecnie 100 euro za rok) nie wydaje się wygórowana, biorąc pod uwagę koszt papierowej wersji jednej książki. W tej chwili wykupienie abonamentu umożliwia dostęp do dziewięciu książek (najnowszych ich wydań), które omawiają guzy nowotworowe układu pokarmowego, piersi, układu dokrewnego, gałki ocznej, skóry, głowy i szyi, ośrodkowego układu nerwowego, tkanek miękkich i kości, tkanki krwiotwórczej i limfatycznej (wersja beta).

W obecnym czasie dostępu online do tego typu publikacji nie trzeba już nikomu rekomendować, korzyści są oczywiste.

Jak cytować / How to cite:

Wysocka J. *New WHO classification of breast tumours – as published in 2019*. *NOWOTWORY J Oncol* 2020; 70: 250–252.

Dzięki cyfryzacji nastąpił rozwój tak zwanej cyfrowej patologii oraz systemów analizy obrazu. Dzięki temu patomorfolodzy na całym świecie mają dostęp do zdjęć mikroskopowych w dużo lepszej rozdzielczości niż te zamieszczane w tradycyjnych, papierowych książkach.

Porównując książkowe wydania klasyfikacji nowotworów piersi i cyfrową, aktualną wersję, od razu rzuca się w oczy bardziej przejrzysty układ rozdziałów. Zmniejszona ich liczba w wydaniu z 2019 roku wynika z ujęcia w jednym, dużym rozdziale wszystkich guzów nabłonkowych gruczołu piersiowego. Dodatkowo bardziej logicznie omówiono zmiany patologiczne, jakie rozwijają się w obrębie piersi – począwszy od zmian całkowicie łagodnych, poprzez zmiany przednowotworowe, aż do nowotworów niezłośliwych i złośliwych. Każda jednostka chorobowa opisana jest w taki sam, usystematyzowany sposób, aby czytelnik mógł łatwo odnaleźć interesujące go informacje.

Uwagę zwraca także intencja ujednoczenia różnych klasyfikacji. I tak guzy, które występują w wielu układach narządów (np. neuroendokryne, hematologiczne lub mezenchymalne), są ujęte w osobnych rozdziałach książki/książek. Ponadto proponowane przez WHO kryteria oceny tych guzów i zasady ich diagnostyki są takie same niezależnie do lokalizacji.

Poza wymienionymi ogólnymi modyfikacjami w sposobie opracowania i przekazania czytelnikowi kryteriów diagnostycznych oraz pozostałych informacji dotyczących poszczególnych jednostek morfologicznych w piersi, **w najnowszym wydaniu klasyfikacji WHO pojawia się wiele nowych danych, w tym także nowe jednostki chorobowe.**

Nowe jednostki wprowadzone w bieżącej klasyfikacji WHO nowotworów piersi

W 2019 roku – w obecnie obowiązującej klasyfikacji nowotworów piersi – WHO wprowadziła nowe jednostki chorobowe:

- torbielakogruczolakorak śluzowy (*mucinous cystadenocarcinoma*) oraz
- rak z wysokimi komórek o odwróconej biegunowości (*tall cell carcinoma of reverse polarity*).

Torbielakogruczolakorak śluzowy to rzadka postać raka piersi, który w obrazie mikroskopowym przypomina nowotwory trzustki lub jajnika – dominują przestrzenie torbielowate z tworzeniem struktur brodawkowatych. Dla klinicysty ważną informacją jest to, że jest to rak potrójnie ujemny – w jego komórkach nie stwierdza się ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz białka HER2. Ta cecha pozwala odróżnić tę rzadką postać nowotworu od klasycznego raka śluzowego, cechującego się ekspresją receptorów hormonalnych.

Rak z wysokimi komórek o odwróconej biegunowości to z kolei nowotwór przypominający pod względem cech cytologicznych raki brodawkowate, które rozwijają się w tarczycy. Nowotwór rośnie w postaci litego guza, tworząc także w swoim utkaniu struktury brodawkowate. Zaliczany jest

do nowotworów typu śliniankowego i także pod względem cech molekularnych jest rakiem potrójnie ujemnym (zwykle nie stwierdza się ekspresji receptorów hormonalnych i białka HER2 w komórkach raka).

Wybrane modyfikacje bieżącej klasyfikacji WHO nowotworów piersi

W najnowszej klasyfikacji pojawiają się ponadto kolejne, bardzo istotne zwłaszcza dla patologów, modyfikacje dotyczące kryteriów oceny mikroskopowej raków *in situ* (*ductal carcinoma in situ* – DCIS) oraz ewaluacji parametrów koniecznych do określenia złośliwości histologicznej raków piersi i parametrów predykcyjnych lub rokowniczych.

W stosunku do poprzedniego wydania klasyfikacji guzów piersi **zmianie uległ sposób oceny stopnia złośliwości histologicznej (grade) raka wewnątrzprzewodowego piersi (DCIS)**. Wcześniej podczas ustalania tego parametru patomorfolog brał pod uwagę zarówno architekturę zmian nabłonkowych, jak i stopień atypii jąder komórkowych. Obecnie uznano, że większa zgodność rozpoznań stawianych przez różnych lekarzy jest osiągnięta, jeśli pod uwagę bierze się jedynie kryterium morfologii samych komórek i ich jąder komórkowych, ponieważ architektura zmian w różnych stopniach złośliwości nie jest tak jednolita jak morfologia komórek rakowych. Można uwzględnić struktury tworzone przez komórki rakowe w obrębie światła przewodów, ale nie jest to konieczne, aby ustalić stopień złośliwości histologicznej DCIS. Podział na raka o małym, pośrednim i dużym stopniu złośliwości pozostaje bez zmian.

Następnym parametrem, o którym należy wspomnieć w kontekście nowości w najnowszej klasyfikacji, jest **ocena limfocytów naciekających guz** (*tumour-infiltrating lymphocytes* – TILs). Autorzy klasyfikacji nie zdecydowali się dołączyć danych na temat TILs do obowiązkowego panelu ocenianych parametrów, jednak wyraźnie zaznaczyli, że mikrośrodowisko nowotworu odgrywa bardzo istotną rolę i ocena natężenia odpowiedzi organizmu na obecność raka naciekającego, w formie określenia ilości nacieku komórek limfatycznych w obrębie tkanki nowotworowej, jest uznanym czynnikiem rokowniczym odpowiedzi na leczenie neoadjuwantowe w rakach potrójnie ujemnych piersi oraz rakach HER-dodatnich. Jednocześnie wyraźnie zaznaczono, że parametr ten powinien być elementem badań klinicznych (uwzględniając istniejące, międzynarodowe wytyczne jego ewaluacji) oraz w miarę rozwoju systemów cyfrowej oceny obrazów mikroskopowych, pozwalających na standaryzację całej procedury, stać się rutynowym parametrem, którego wartość podaje się w przypadku naciekających raków piersi.

Istotnym zagadnieniem jest również rozpoznawanie raków typu rdzeniastego. Klasyfikacja z 2012 roku wymieniała trzy rodzaje takich nowotworów w piersi. W obecnym wydaniu autorzy zrezygnowali z tego podziału i wyróżnili tylko jeden typ raka *no special type* – NST o charakterystycznych cechach

morfologicznych. Jest nim **naciekający rak piersi NST z cechami raka typu podstawnego i rdzeniastego (*invasive carcinoma NST with basal-like and medullary pattern*)**.

Przyczyną takiej decyzji były:

- niewielka powtarzalność rozpoznań tych poprzednich typów w ocenach różnych patomorfologów,
- ząębienie się cech opisywanych nowotworów z rakami o potwierdzonym molekularnie profilu raków typu podstawnego i raków związanych z mutacją genu *BRCA1*.

Ze względów klinicznych obecnie uważa się, że omawiane nowotwory raczej wchodzą w spektrum różnych raków piersi, w utkaniu których stwierdza się liczne TILs. Nie stanowią natomiast odrębnej jednostki chorobowej.

Mimo szerokiej dyskusji, która od lat toczy się w środowisku patologów zajmujących się chorobami gruczołu piersiowego, autorzy omawianej klasyfikacji w najnowszym jej wydaniu utrzymali nazewnictwo rozrostów zrazikowych w piersi. Zatem nadal można używać terminu rak zrazikowy *in situ* (*lobular carcinoma in situ* – LCIS), chociaż teraz podkreśla się, że zarówno klasyczny LCIS, jak i atypowy rozrost zrazikowy (*atypical lobular hyperplasia* – ALH) są jedynie czynnikami ryzyka i nieobligatoryjnymi prekursorami raka naciekającego. Pomimo braku dostatecznych danych autorzy klasyfikacji zalecają jednak wycięcie zmian w piersi, w których w biopsji gruboigłowej patomorfolog opisał rozrosty zrazikowe o typie litego i pleomorficznego LCIS (*florid LCIS* i *pleomorphic LCIS*). Ma to odzwierciedlać odmienną biologiczną tych ostatnich rozrostów oraz ich bardziej agresywny charakter.

W powyższym, bardzo skrótowym i w sposób oczywisty nieobiektywnym podsumowaniu zmian w najnowszej klasyfikacji WHO starałam się ująć te zagadnienia, które mają znaczenie z klinicznego punktu widzenia oraz stanowią odzwierciedlenie szybko zmieniającej się i mocno opanowanej przez nowe technologie rzeczywistości medycznej. W dobie interdyscyplinarnej onkologii głos patologa i stosowana przez niego nomenklatura musi być jednoznaczna i czytelna dla innych członków onkologicznych zespołów wielospecjalistycznych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Joanna Wysocka

Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy
Oddział w Krakowie
Zakład Patomorfologii Nowotworów
ul. Garncarska 11
31-115 Kraków
e-mail: jwysocka@mp.pl

Otrzymano: 9 czerwca 2020

Zaakceptowano: 15 czerwca 2020

Piśmiennictwo

1. Breast Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, ed. WHO Classification Editorial Board, 2019.