

**Rozrosty wewnątrzrzazikowe piersi
– zmiany z pogranicza zmian łagodnych i złośliwych
a ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka piersi.
Opis przypadku inwazyjnego raka zrazikowego (CLI)
13 lat po chirurgicznym usunięciu blizny promienistej
z wieloogniskowym rakiem zrazikowym *in situ* (CLIS)**

Katarzyna Wardzyńska¹, Ewa Wesołowska¹, Joanna Barańska²

Wstęp. Rak zrazikowy przedinwazyjny (CLIS) jest rozrostem występującym w piersi, zaliczanym do zmian z pogranicza zmian łagodnych i złośliwych, ponieważ w przebiegu naturalnej historii może być prekursorem raka inwazyjnego. W przypadku wykrycia struktury promienistej (radial scar) ryzyko wystąpienia raka inwazyjnego jest dwa razy większe w stosunku do populacji pacjentek zdrowych, a w przypadku wykrycia rozrostów wewnątrzprzewodowych i wewnątrzrzazikowych *in situ* w obrębie radial scar wzrasta ono do 8-10 razy. W oparciu o analizę przypadku i piśmiennictwo poddano dyskusji aspekty kliniczne, radiologiczne i patologiczne tego typu rozrostu w piersi.

Opis przypadku. 67 letnia pacjentka w 1995 r. została skierowana na konsultację w związku z nieprawidłowym wynikiem badania mammograficznego, które ujawniło w prawej piersi ognisko zaburzonej architektury o układzie promienistym. Zmiana została zakwalifikowana do weryfikacji chirurgicznej. W wyciętym fragmencie gruczołowej tkanki piersi wykryto rozległe zmiany dysplastyczne o cechach radial scar z wieloogniskowym rakiem zrazikowym *in situ* (CLIS), zajmującym przewody wyprowadzające na obszarze o średnicy 1 cm.

Przez 10 lat, w latach 1996-2006, pacjentka była poddana systematycznym kontrolom klinicznym i obrazowym z prawidłowymi wynikami. W 2008 r. w kontrolnym badaniu mammograficznym, w porównaniu z badaniem poprzednim w obrębie blizny tkankowej pojawił się guzek źle odgraniczony, zakwalifikowany jako zmiana kategorii BI-RADS 4C do weryfikacji pod kontrolą obrazu. Wykonano biopsję mammotomiczną pod kontrolą USG, w wyniku której rozpoznano inwazyjnego raka zrazikowego. Pacjentka była poddana leczeniu oszczędzającemu z biopsją węzła wartownika. W ostatecznym wyniku histopatologicznym rozpoznano inwazyjnego raka zrazikowego o maksymalnej średnicy 1,6 cm, bez przerzutów do węzła chłonnego wartowniczego.

Wnioski. Pacjentki z wykrytymi rozrostami z pogranicza zmian łagodnych i złośliwych o typie przedinwazyjnego raka zrazikowego (CLIS) powinny być traktowane jak grupa podwyższonego ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia (30-40% vs 10% w populacji kobiet zdrowych), z systematyczną kontrolą kliniczną i radiologiczną.

Lobular neoplasia – borderline type of lesion – risk of subsequent development of invasive lobular carcinoma of the breast, 13 years after excision of radial scar with multifocal lobular neoplasia

Background. Lobular neoplasia is a hyperplastic breast lesion – a borderline type of lesion with a high risk of subsequent development of invasive carcinoma. In case of radial scar diagnosis the risk of invasive carcinoma increases twice in comparison with healthy patients population while in the case of lobular neoplasia diagnosis within radial scar this risk increases 8 to 10 times. Basing on the presented case we analyse and review the literature regarding the clinical, radiological and pathological aspects of lobular neoplasia of the breast.

Case report. A 67-year old patient was hospitalised in 1995 in order to consult the results of mammography, which revealed a “radial scar” lesion of the right breast. The patient was then referred to undergo wide local excision. Pathological examination showed dysplastic changes of the “radial scar” type with 1 cm multifocal lobular neoplasia. The patient was

¹ Samodzielna Pracownia Mammografii Przesiewowej i Diagnostycznej

² Zakład Patologii

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

systematically followed clinically and radiologically during the decade 1996-2006 and all examination results were normal. In 2008, an ill-defined nodule appeared within the scar on mammography examination. This was categorized as BI-RADS 4C. The mamotomic biopsy performed under ultrasonography control revealed invasive lobular carcinoma. The tumor was totally locally excised and the sentinel node was histologically verified. The histopathological examination revealed a 1.6 cm focus of invasive lobular carcinoma and the sentinel node was negative.

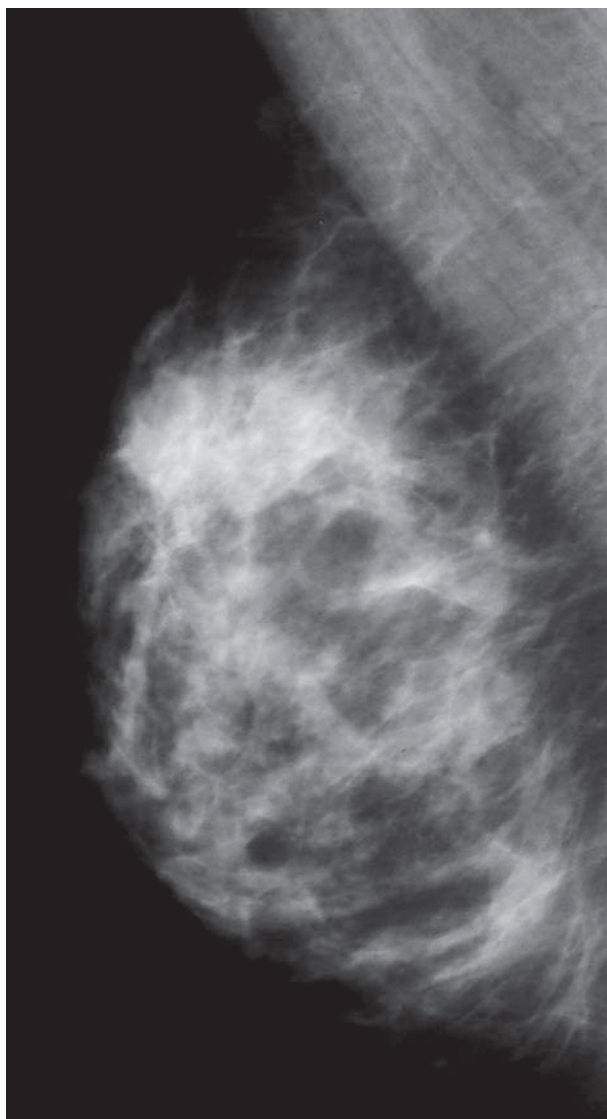
Conclusion. Patients with detected lobular neoplasia should be treated as a risk group of invasive breast cancer development (30-40% vs 10% in a healthy population during the entire life period). Systematic clinical and radiological follow-up should be mandatory.

Słowa kluczowe: przedinwazyjny rak zrazikowy, struktura promienista, rozrosty atypowe piersi, zmiany z pogranicza
Key words: lobular neoplasia, lobular carcinoma *in situ*, radial scar, atypical hyperplasia of breast

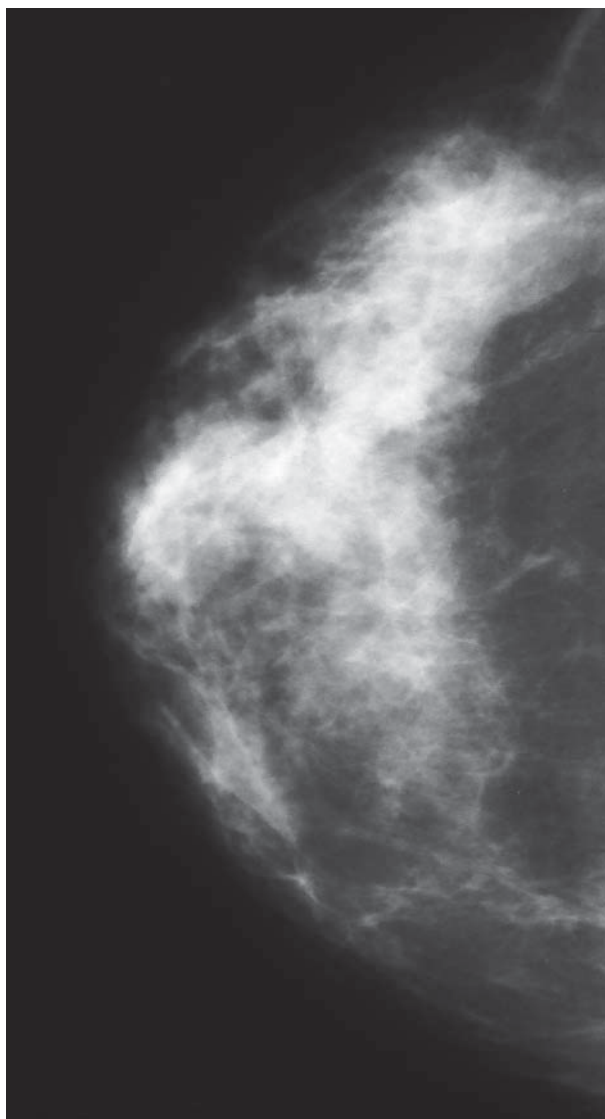
Wstęp

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Od 40 lat obserwowany jest wzrost zachorowalności na raka piersi. Wprowadzenie badań przesiewowych umożliwiło wykrywanie patologicznych zmian piersi w okresie klinicznie bezobjawowym oraz weryfika-

cji tych zmian w przezskórnych biopsjach gruboigłowych pod kontrolą mammografii i USG, w których pobiera się więcej materiału do oceny histopatologicznej, w porównaniu z biopsją cienkoigłową. Spowodowało to wzrost wykrywalności zmian podwyższonego ryzyka wystąpienia raka piersi: rozrostów wewnątrzprzewodowych, jak hiperplazja przewodowa atypowa (HDA), rak przewodowy *in*

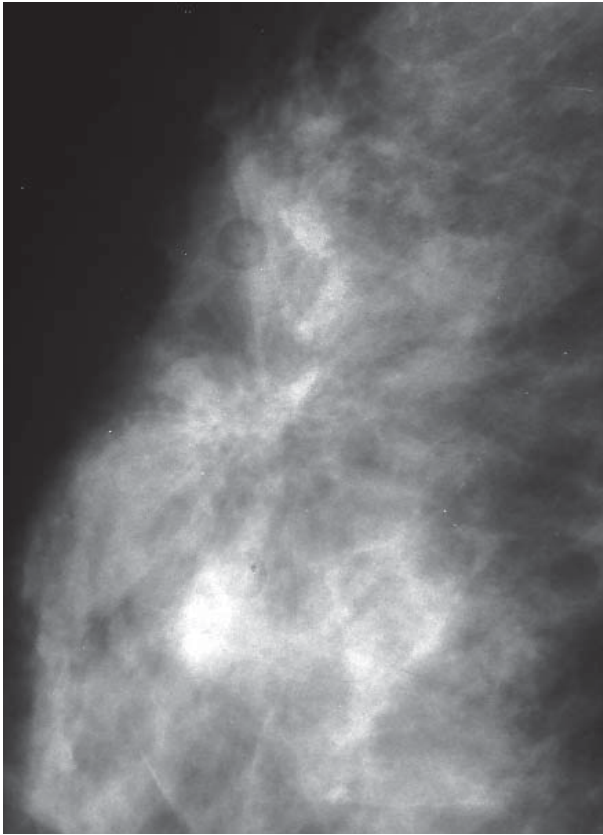


Ryc. 1

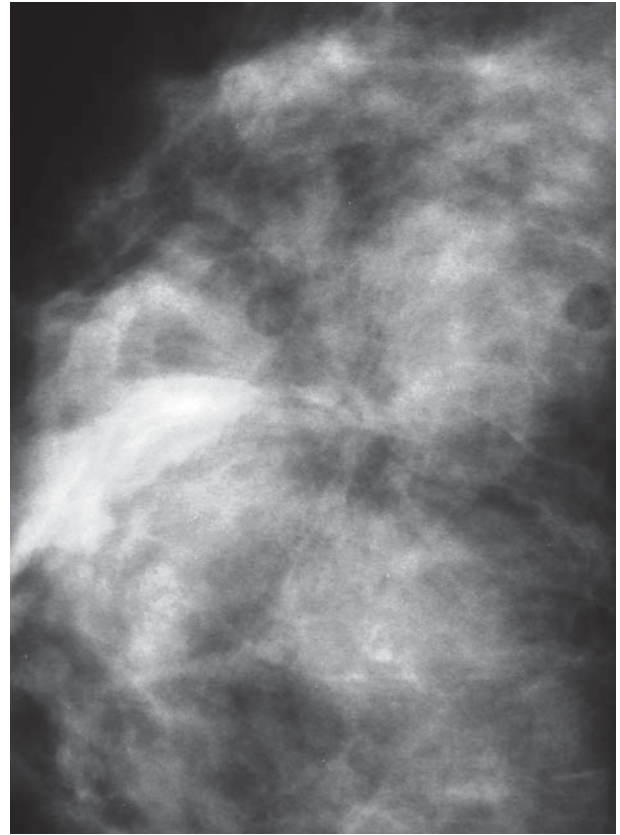


Ryc. 1.a

Ryc. 1 i 1.a. Badanie mammograficzne piersi prawej w projekcjach MLO (1) i CC (1.a) z 1995 r. W kwadrancie górno-zewnętrzny piersi prawej widoczne jest zaburzenie architektury o układzie promienistym



Ryc. 2



Ryc. 2.a

Ryc. 2 i 2.a. Zdjęcia mammograficzne celowane, powiększone, piersi prawej w projekcjach MLO (2) i CC (2.a) z 1995 r. – zaburzenie architektury o układzie promienistym

situ (CDIS) oraz rozrostów wewnątrzrzazikowych (*lobular neoplasia – LH*), jak hiperplazja rzazikowa atypowa (HLA), rak rzazikowy *in situ* (CLIS).

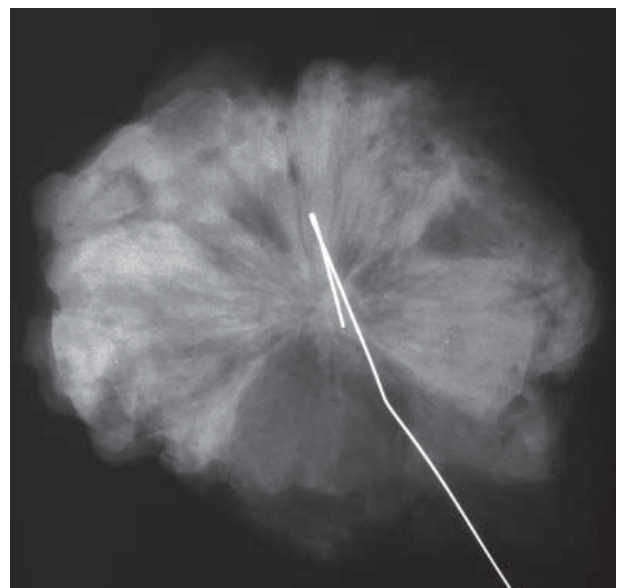
Rak rzazikowy przedinwazyjny (CLIS) po raz pierwszy był opisany w 1941 r. przez Foote i Stewart jako „rzadka forma raka piersi”. Obecnie rozrost ten zaliczany jest do zmian z pogranicza zmian łagodnych i złośliwych, ponieważ w przebiegu naturalnej historii może być prekursorem inwazyjnego raka piersi w późniejszym okresie, zarówno w tej samej piersi, jak i przeciwnej; dlatego zmiany te wymagają specjalnego podejścia klinicznego i diagnostycznego.

Opis przypadku

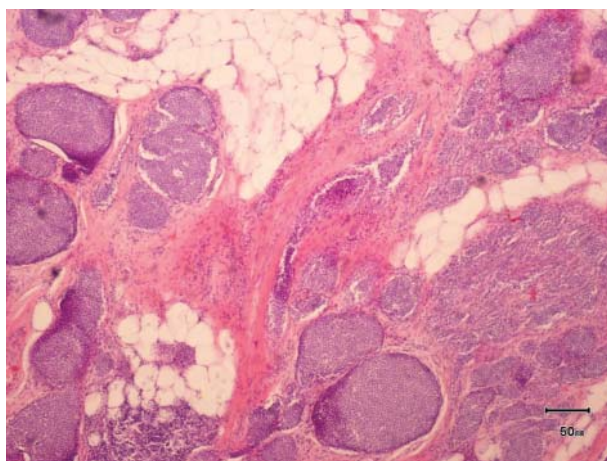
67-letnia pacjentka w 1995 r. skierowana na konsultację w związku z nieprawidłowym wynikiem badania mammograficznego, które ujawniło w kwadrancie górno-zewnątrznym prawej piersi ognisko zaburzonej architektury o układzie promienistym (Ryc. 1, 1a, 2, 2a). Zmiana została zakwalifikowana do weryfikacji chirurgicznej, po przedoperacyjnej lokalizacji za pomocą kotwiczki (Ryc. 3).

W wyciętym fragmencie gruczołowej tkanki piersi wykryto rozległe zmiany dysplastyczne o cechach *radial scar* z wielogniskowym rakiem rzazikowym *in situ* (CLIS), zajmującym przewody wyprowadzające na obszarze o średnicy 1 cm (Ryc. 4).

Przez 10 lat, w latach 1996-2006, pacjentka była poddana systematycznym kontrolom klinicznym i obrazowym (mammograficznym), z prawidłowymi wynikami. W 2008 r. w kontrolnym badaniu mammograficznym, w porównaniu z poprzednim badaniem, w obrębie blizny tkankowej pojawił się guzek źle odgraniczo-



Ryc. 3. Zdjęcie rentgenowskie preparatu po biopsji chirurgicznej, z widocznym zaburzeniem architektury o układzie promienistym, oznaczonym kotwicą lokalizacyjną



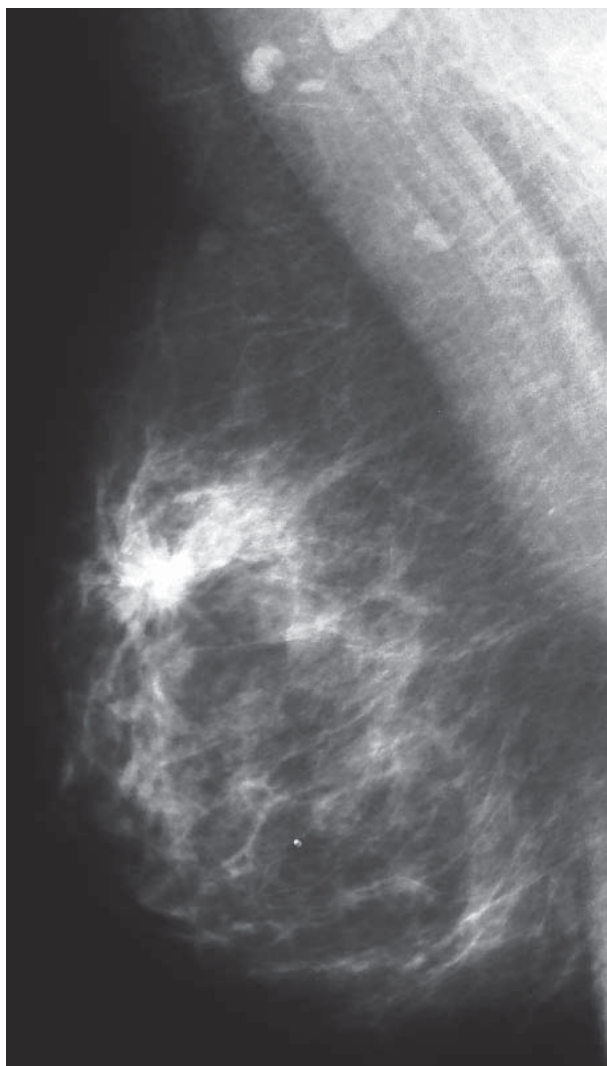
Ryc. 4. Zdjęcie preparatu histopatologicznego. Struktura promienista z ogniskami przedinwazyjnego raka zrazikowego (CLIS)

ny (Ryc. 5, 5a, 6), zobrazowany również w badaniu USG i zakwalifikowany jako zmiana kategorii BI-RADS 4C do weryfikacji pod kontrolą obrazu. Wykonano biopsję mammotomiczną pod kontrolą USG, w wyniku której

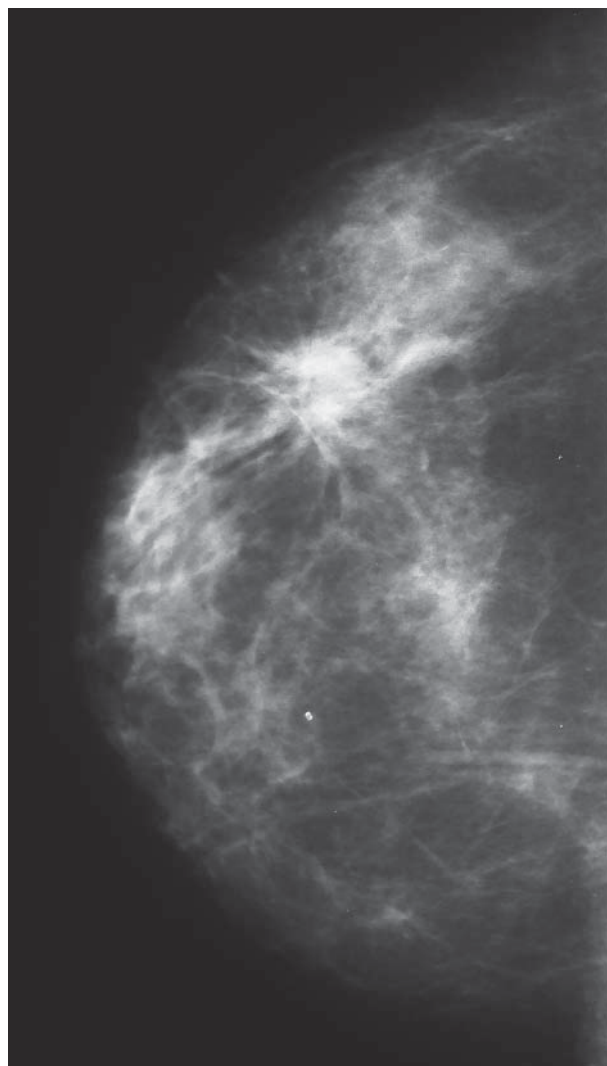
rozpoznano inwazyjnego raka zrazikowego. Pacjentka była poddana oszczędzającemu leczeniu, z biopsją węzła wartownika. W ostatecznym wyniku histopatologicznym rozpoznano inwazyjnego raka zrazikowego o maksymalnej średnicy 1,6 cm, bez przerzutów do węzła chłonnego wartowniczego.

Dyskusja

Wprowadzenie przesiewowego programu wczesnego wykrywania raka piersi i związana z tym większa ilość wykrywanych zmian niepalpacyjnych, diagnozowanych w biopsjach gruboigłowych pod kontrolą obrazu, spowodowało częstsze rozpoznawanie zmian z pogranicza zmian łagodnych i złośliwych, w literaturze anglosaskiej określanych jako *borderline lesions* lub zmian wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi. Są to zmiany, których ewolucja jest trudna do przewidzenia. Stary podział na zmiany jednoznacznie łagodne i złośliwe uległ weryfikacji, dzięki której między zmianami łagodnymi a złośliwymi znalazło się miejsce dla zmian z pogranicza. Zmiany te mogą być prekursorami zmian złośliwych, ponieważ wraz

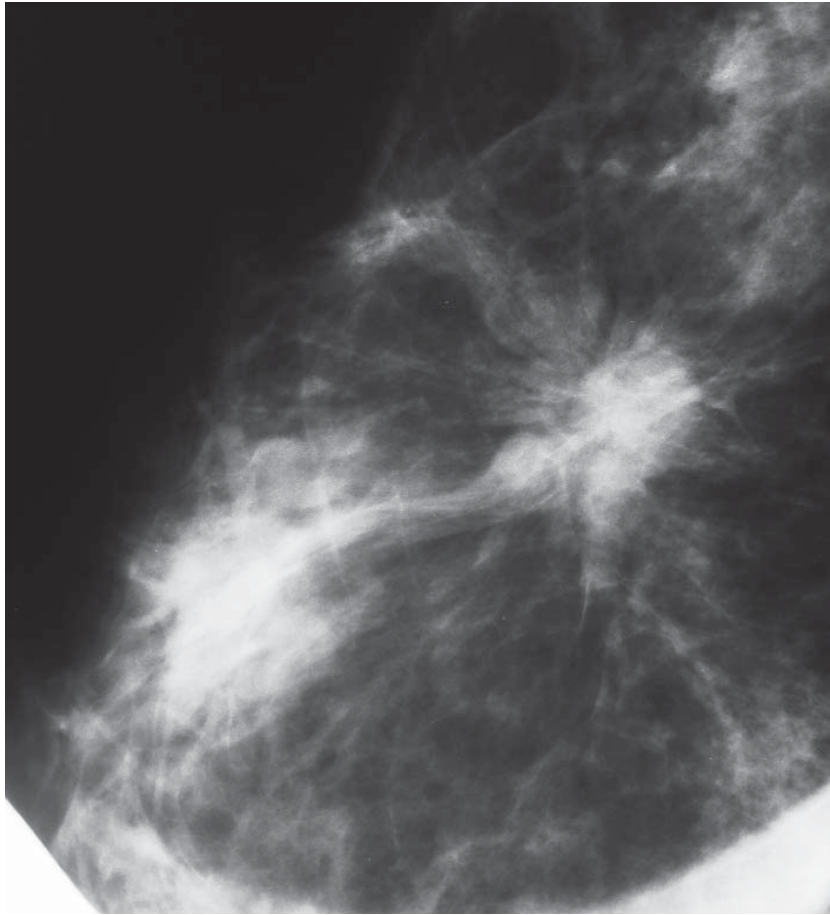


Ryc. 5



Ryc. 5.a

Ryc. 5. i 5.a. Badanie mammograficzne w projekcjach MLO (5) i CC (5.a) z 2008 r. W kwadrancie górno-zewnętrzny piersi prawej widoczny jest guzek źle odgraniczony



Ryc. 6. Zdjęcie mammograficzne celowane, powiększone, piersi prawej w projekcji MLO z 2008 r., guzek źle odgraniczony w powiększeniu

z nimi pojawia się relatywne ryzyko rozwinięcia w późniejszym czasie raka inwazyjnego. Według Dupont i Page [1] ryzyko to opiera się na naturalnej historii raka tzw. *continuum*, która zakłada, że kancerogeneza dokonuje się sukcesywnie poprzez poszczególne etapy histologicznych postaci, od zmiany łagodnej, przez zmianę z pogranicza, raka przedinwazyjnego do raka inwazyjnego. W piersi możemy prześledzić taki proces od tkanki gruczołowej prawidłowej przez nasiloną hiperplazję nabłonkową, atypię płaską, hiperplazję atypową, raka *in situ* do raka inwazyjnego.

Przyjęcie tej teorii przez wiele ośrodków wiąże się z uznanymi pośrednimi dowodami:

- epidemiologicznymi: czynniki ryzyka dla zmian z pogranicza niczym się nie różnią od zmian występujących w przedinwazyjnym i inwazyjnym raku piersi;
- biologicznymi: ilość molekularnych zmian w DNA rośnie wraz z histologiczną złośliwością zmian;
- patologicznymi: w 80% potwierdzonych przypadków raków inwazyjnych występuje rak *in situ*, a przedinwazyjnym rakom często towarzyszą zmiany atypowe;
- klinicznymi: liczne retrospektywne i prospektywne prace ośrodków amerykańskich [2-6] i europejskich [7, 8] potwierdziły istnienie ryzyka wystąpienia raka piersi, związanego z hiperplazją przewodową lub

zrazikową atypową i niedoszacowaniem rozpoznań inwazyjnego raka w wynikach przezskórnych biopsji w stosunku do weryfikacji chirurgicznych.

Zmiany z pogranicza w piersi związane są z dwoma grupami zmian: wewnątrzrazikowych i wewnątrzprzewodowych.

W opisywanym przypadku w histologicznym obrazie wyciętej zmiany, w obrębie *radial scar* rozpoznano wielogniskowego raka zrazikowego *in situ* (CLIS), zajmującego przewody wyprowadzające na dużym obszarze o średnicy 1 cm.

Rozrosty wewnątrzrazikowe – *lobular neoplasia* (LN) dzieli się na:

Typ 1 – HLA, hiperplazja zrazikowa atypowa

Typ 2 – CLIS, forma klasyczna

Typ 3 – CLIS z martwicą

- CLIS z polimorfizmem jądrowym lub
- CLIS na dużym obszarze.

Postać trzecia w 20-40% towarzyszy rakowi inwazyjnemu lub ogniskom mikroinwazji [9]. Wykrycie hiperplazji wewnątrzrazikowej atypowej (HLA) wiąże się z ryzykiem wystąpienia raka inwazyjnego cztery do pięciu razy większym niż w populacji zdrowej i ryzyko to jest bardziej znaczące dla tej samej piersi, w której wykryto HLA [10].

Ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka w przypadku wykrycia raka wewnątrzrazikowego (CLIS) jest osiem

do dziesięciu razy większe, w porównaniu do populacji zdrowej i takie samo dla obu piersi [11].

Występowanie opisanych rozrostów wewnątrzrzazikowych dotyczy głównie kobiet w okresie menopauzalnym, ze szczytem występowania między 50. a 59. rokiem życia [12].

Wielokrotnie próbowano sklasyfikować zmiany z pogranicza według relatywnego ryzyka rozwoju raka inwazyjnego. W 1998 r. Cancer Committee of the College of American Pathologists zaproponował aktualizację takiej klasyfikacji z 1985 r. [13]:

Grupa 1

Bez ryzyka dla zmian typu: *fibroadenoma*, *adenosis*, *ductectasia*, *mastitis*, *fibrosis*, *metaplasia apocrinalis*, *hiperplasia epithelialis sine atypia*, *cyst simple*.

Grupa 2

Ze słabym ryzykiem, 1,5-2 razy większym dla zmian typu: *fibroadenoma complex*, *hiperplasia epithelialis florida sine atypia*, *fibroadenosis*, *cystoadenoma papillaris sine atypia*, *radial scar*.

Grupa 3

Z umiarkowanym ryzykiem, 4-5 razy większym dla zmian typu: *hiperplasia ductalis atypica* (HDA), *hiperplasia lobularis atypica* (HLA).

Grupa 4

Z podwyższonym ryzykiem, 8-10 razy większym dla raków *in situ* zrazikowych i przewodowych: *carcinoma lobulare in situ* (CLIS) i *carcinoma ductale in situ* (CDIS).

W przypadku wykrycia struktury promienistej (*radial scar*), tak jak w wyżej opisywanym przypadku, często występują rozrosty atypowe i raki wewnątrzprzewodowe *in situ*. Ryzyko wystąpienia raka inwazyjnego dla *radial scar* oceniane jest w pracach jako 2 razy większe w stosunku do populacji pacjentek zdrowych [14]. W przypadku wykrycia CLIS wzrasta ono do 8-10 razy. Według Chuba i wsp. ryzyko wystąpienia inwazyjnego raka, niezależnie od wieku pacjentek, 10 lat po wykryciu CLIS, wynosi 7%, a 20 lat 14%; rozwój inwazyjnego raka w tej samej piersi dotyczył 46% pacjentek, a w drugiej piersi 54% pacjentek [11]. Według Fisher i wsp. występowanie raków, wykrytych po 12 latach od wykrycia CLIS, w tej samej piersi wynosi 55%, a w drugiej piersi 44% [15].

Wykrycie zmian z pogranicza wymaga nowego podejścia klinicznego i radiologicznego. W przypadku LH diagnostyka i postępowanie kliniczne od momentu wykrycia tych zmian w 1941 r., były tematem wielu kontrowersji [16]. Dyskutowane są: obserwacja kliniczna i obrazowa, chirurgiczne usuwanie zmian, wykluczenie pacjentek z programów przesiewowych, zmiana stosunku do hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

W przypadku wykrycia CLIS w biopsji przezskórnej pacjentka może pozostać w obserwacji obrazowej i klinicznej, tak jak pacjentka z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia raka lub może być zakwalifikowana do chirurgicznego usunięcia zmiany. W opisanym przypadku, z powodu rozpoznania w badaniu mammograficznym zaburzenia architektury o układzie promienistym, postę-

powaniem z wyboru było usunięcie zmiany w biopsji chirurgicznej i zmiana została usunięta w całości.

Często rozrosty wewnątrzrzazikowe są wykrywane przypadkowo w materiale biopsyjnym, w szczególności biopsji mammotomicznych pod kontrolą mammografii lub USG, pobieranym z różnych powodów, np. mikrozwapnień lub guzków z mikrozwapnieniami. Jeżeli opisywaną w badaniach obrazowych postacią LH są mikrozwapnienia lub guzek z mikrozwapnieniami i w biopsji nie zostaną usunięte w całości, Berg proponuje chirurgiczne usunięcie zmiany [17]. Libermann popiera takie postępowanie w przypadku jednoczesowego wykrycia innych zmian o podwyższonym ryzyku, jak np. HDA i zawsze w przypadku wykrycia CDIS; wiąże się to z problemem niedoszacowania raka inwazyjnego w pobranym materiale biopsyjnym. Szacuje się, że występowanie rozrostów wewnątrzrzazikowych typu 1 – HLA występuje w 21%, a typu 2 i 3 – CLIS występuje w 34% potwierdzonych przypadków CDIS i raków inwazyjnych [18].

Propozycją alternatywną, przed podjęciem decyzji o weryfikacji chirurgicznej, może być badanie rezonansu magnetycznego (MR). Znaczące wysycenie miejsca biopsji paramagnetycznym środkiem cieniującym powinno być wskazaniem do weryfikacji chirurgicznej.

Postępowanie takie może budzić kontrowersje, ponieważ wiadomo, że badanie MR piersi nie powinno być wykonywane przed upływem 6 miesięcy od biopsji przezskórnej, z powodu otrzymywania dużego odsetka wyników błędnie dodatnich.

W opisywanym przypadku, pomimo usunięcia w całości struktury promienistej z wieloogniskowym CLIS, nie uchroniło pacjentki przed wystąpieniem inwazyjnego raka zrazikowego w operowanej piersi po upływie 13 lat.

Wnioski

Pacjentki z wykrytymi rozrostami z pogranicza łagodnych i złośliwych zmian o typie przedinwazyjnego raka zrazikowego (CLIS) powinny być traktowane jak grupa podwyższonego ryzyka wystąpienia raka piersi w ciągu całego życia (30-40% vs 10% w populacji kobiet zdrowych), z systematyczną kontrolą kliniczną i radiologiczną. Dalsze badania naukowe nad algorytmem postępowania w przypadku tej grupy pacjentek mają zasadnicze znaczenie dla zapobiegania lub wczesnego wykrycia i leczenia raka inwazyjnego, w następstwie wykrycia rozrostu wewnątrzrzazikowego.

Lek. Katarzyna Wardzińska

Samodzielna Pracownia Mammografii Przesiewowej i Diagnostycznej

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: katarzyna.wardzynska@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Dupon WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N England J Med* 1985; 312: 146-51.
2. Cook MG, Rohan TE. Benign breast disease: relationship between its histological features and risk factors for breast cancer. *Pathology* 1991; 23: 286-90.
3. Mc Divit RW, Stevens JA, Lee NC i wsp. Histologic types of benign breast cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer* 1992; 69: 1408-14.
4. Collins LC, Baer HJ, Tamini RM i wsp. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses Health Study. *Cancer* 2007; 109: 180-7.
5. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R i wsp. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. *Cancer* 1993; 71: 3896-907.
6. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH I. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258-65.
7. Palli D, Rosselli DT, Simoncini R i wsp. Benign breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991; 47: 703-6.
8. Shaahan AM, Sloane JP, West CR i wsp. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 421-30.
9. Fadare O, Dadmanesh F, Alvarado-Cabrero I i wsp. Lobular intraepithelial neoplasia lobular carcinoma in situ with comedo-type necrosis: a clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1445-53.
10. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD i wsp. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361: 125-9.
11. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J i wsp. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma in situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5534-41.
12. Li CI, Daling JR, Malone KE. Age-specific incidence rates of in situ breast carcinomas by histologic type, 1980 to 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1008-11.
13. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus. Cancer Committee of the College of American Pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1053-5.
14. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G i wsp. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *N Eng J Med* 1999; 340: 430-6.
15. Fisher ER, Land SR, Fischer B i wsp. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project. Twelve year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100: 238-44.
16. Foote FW Jr, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ: a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941; 17: 491-496.3.
17. Berg WA, Mrose HE, Loffe OB. Atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ and core needle breast biopsy. *Radiology* 2001; 218: 503-9.
18. Liberman L, Sama M, Susnik Z i wsp. Lobular carcinoma in situ and percutaneous breast biopsy: surgical biopsy findings. *Am J Radiology* 1999; 173: 291-9.

Otrzymano: 2 września 2009 r.

Przyjęto do druku: 9 października 2009 r.