

Atypowa przewodowa hiperplazja gruczołu piersiowego – problem diagnostyczno-terapeutyczny

Joanna Jędrys, Wojciech Nowak

Wstęp. Atypowa hiperplazja jest czynnikiem zwiększającym 3-5 krotnie ryzyko rozwoju raka piersi. Rozpoznanie oraz leczenie atypowej hiperplazji gruczołu piersiowego nadal stanowi ogromny problem kliniczny.

Cel pracy. Celem pracy była retrospektywna analiza przypadków atypowej hiperplazji przewodowej gruczołu piersiowego i porównanie własnych doświadczeń z aktualnym piśmiennictwem.

Materiał i metoda. Analizą objęto 789 kolejnych biopsji mammotomicznych zmian gruczołu piersiowego (512 biopsji mammotomicznych pod kontrolą USG oraz 277 biopsji stereotaktycznych).

Wyniki. U 24 pacjentek stwierdzono atypową przewodową hiperplazję w badaniu histopatologicznym materiału pobranego w trakcie biopsji stereotaktycznej ($n=14$) oraz w biopsji mammotomicznej pod kontrolą USG ($n=10$). Dziesięć pacjentek (41,6%) nie wyraziło zgody na proponowaną otwartą biopsję chirurgiczną w celu radykalizacji leczenia. Pozostałe 14 kobiet poddano biopsji chirurgicznej – u 7 w badaniu histopatologicznym stwierdzono zmiany włóknisto-torbielowate, u 3 hiperplazję bez atypii, u 2 atypową hiperplazję, a u 2 inwazyjnego raka.

Wnioski. Ze względu na wysokie ryzyko transformacji nowotworowej atypowej hiperplazji zalecana jest otwarta biopsja chirurgiczna celem radykalizacji leczenia u kobiet po biopsji mammotomicznej.

Słowa kluczowe: atypowa hiperplazja, rak piersi, biopsja mammotomiczna

Wstęp

Różnicowanie atypowej hiperplazji przewodowej i raka przewodowego *in situ* stanowi bardzo skomplikowany problem kliniczny i nierzadko opiera się w praktyce na subiektywnej ocenie i doświadczeniu klinicznym patomorfologa. Na podstawie doniesień w literaturze można stwierdzić, że obecność w obrębie gruczołu piersiowego ognisk atypowej hiperplazji przewodowej wiąże się ze stosunkowo wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi [1]. Patogeneza raka piersi może być różna. Atypowa hiperplazja przewodowa nie zawsze przechodzi w raka inwazyjnego [2, 3]. Według jednego z modeli genezy raka piersi niezmiennione komórki przewodowe zaczynają wykazywać atypową hiperplazję i w toku nakładania się na siebie dalszych zaburzeń genetycznych dochodzi do rozwoju raka.

Atypowa hiperplazja zwiększa ryzyko rozwoju inwazyjnego raka piersi o około 3 do 5 razy. Wymaga to ustalenia standardowego postępowania i chociaż wielu autorów zaleca w takich przypadkach postępowanie chirurgiczne, to nie istnieją jeszcze wytyczne określające zakres zabiegu operacyjnego.

Diagnostując hiperplazję atypową, należy przede wszystkim rozumieć pojęcie „atypii”.

W 1916 roku Bloodgood wprowadził termin „graniczne” w celu określenia zmian, co do których „zarówno chirurg, jak i patomorfolog, mają wątpliwości” [4]. Patomorfolodzy są zgodni co do tego, że atypowe zmiany proliferujące wykazują pewne, aczkolwiek nie wszystkie, cechy raka *in situ*. Według jednej z definicji atypowa hiperplazja przewodowa posiada cytologiczne cechy nienekrotycznych form raka wewnątrzprzewodowego i może obejmować dwa lub więcej przewodów lub przewodników, niemniej nie może wielkością przekroczyć 2 mm [5]. Niektórzy autorzy pomijają w definicji kwestię średnicy [6], podczas gdy pojawiają się również głosy, aby atypową hiperplazję przewodową i raka przewodowego *in situ* zakwalifikować do jednej wspólnej kategorii zmian nazwanej śródnaślankową neoplazją piersi (*mammary intraepithelial neoplasia – MEN*) [7].

Celem niniejszego badania było przeprowadzenie retrospektywnej analizy grupy chorych z atypową hiperplazją przewodową w oparciu zarówno o doświadczenia własne, jak i o aktualne piśmiennictwo.

Materiał i metody

W okresie od stycznia 2001 do maja 2004 w Regionalnym Ośrodku Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Chorób Piersi I Katedry Chirurgii Ogólnej i Kliniki Chirurgii Gastroenterologicznej w Krakowie wykonano 789 biopsji mammo-

tomicznych zmian gruczołów piersiowych. Biopsje wykonywane były z zastosowaniem wspomaganego próżniowo noża mammotomicznego o średnicy 11 G. Podczas każdej biopsji pobierano przynajmniej sześć cylindrycznych wycinków z diagnozowanej zmiany, co wykonano poprzez rotację noża mammotomicznego wzdłuż osi długiej, bez zmiany jego położenia w piersi.

W sumie wykonano 512 biopsji mammotomicznych pod kontrolą USG i 277 biopsji stereotaktycznych pod kontrolą USG. Mammotomię pod kontrolą USG wykorzystywano u chorych, u których zmiany były małe (o średnicy do 10 mm), lite, trudne do zobrazowania pod kontrolą mammografii lub zupełnie niewidoczne w badaniu radiologicznym, szczególnie u kobiet o gęstej gruczołowej budowie piersi, u których badanie mammograficzne często daje wyniki fałszywie ujemne. Biopsje stereotaktyczne wykonywane były w przypadku chorych z podejrzanymi mikrozwapieniami wykrytymi w przesiewowych badaniach mammograficznych. W przypadku biopsji stereotaktycznych wykonywano kontrolne radiogramy preparatów celem potwierdzenia, że pobrana w toku biopsji tkanka zawierała materiał diagnostyczny. Analizą objęto wyłącznie pacjentki, u których w wyniku badania histopatologicznego rozpoznano atypową hiperplazję przewodową.

Wszystkie preparaty barwiono typowo hematoksylina i eozyń. Ocena przeprowadzana była przez patomorfologa z Zakładu Patomorfologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

Wszystkie biopsje wykonano ambulatoryjnie, w miejscowym znieczuleniu. Po pobraniu tkanek do badania w obszarze wycięcia umieszczano znaczniki tytanowe. Po biopsji pacjentki były obserwowane przez 1 godzinę. W dniu następnym wszystkie pacjentki miały wykonywane kontrolne badanie ultrasonograficzne w celu monitorowania ewentualnych powikłań związanych z wykonaniem zabiegami.

Pacjentki wymagające dalszego leczenia poddawane były operacji w I Katedrze Chirurgii Ogólnej i Klinice Chirurgii Gastroenterologicznej w Krakowie. Kobiety, u których w wyniku biopsji rozpoznano zmiany o charakterze łagodnym, objęte były regularnymi badaniami kontrolnymi w Regionalnym Ośrodku Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Chorób Piersi. Pierwsze badanie kontrolne miało miejsce trzy miesiące po wykonaniu biopsji. Dalsze kontrole odbywały się w odstępach rocznych.

Wyniki

W okresie od stycznia 2001 do maja 2004 w Regionalnym Ośrodku Wczesnej Diagnostyki i Leczenia Chorób Piersi I Katedry Chirurgii Ogólnej i Kliniki Chirurgii Gastroenterologicznej w Krakowie wykonano 789 wspomaganym próżniowo biopsji cylindrycznych, w tym 512 pod kontrolą ultrasonografii i 277 biopsji stereotaktycznych.

Analizą objęto 24 pacjentki, u których rozpoznawano atypową hiperplazję przewodową podczas badania histopatologicznego pobranego materiału. W tej grupie znajdowało się 10 pacjentek (1,9%), u których wykonano biopsję pod kontrolą ultrasonograficzną i 14 pacjentek (5%), u których przeprowadzoną biopsję stereotaktyczną. Średnia wieku wyniosła w całej grupie chorych 54 lata (zakres: 30-72 lata). W 13 przypadkach (54,2%) biopsję wykonano po stronie prawej, a w 11 przypadkach (45,8%) – po stronie lewej.

Tylko w 4 przypadkach (12,5%) pacjentki zgłosiły się na badanie piersi z powodu objawów klinicznych. U trzech chorych obserwowano wyczuwalne guzki o średnicy poniżej 10 mm, jedna pacjentka zgłaszała ból w piersi. U pozostałych 20 chorych (87,5%) przebieg był

beobjawowy, a rozpoznanie zostało postawione w wyniku mammografii przesiewowej lub badania ultrasonograficznego. Zmiany wyczuwalne w badaniu klinicznym miały w badaniu ultrasonograficznym charakter dobrze ograniczonych obszarów hipoechogenicznych i nie były dobrze uwidocznione w badaniu mammograficznym. Powikłania związane z biopsją zaobserwowano w trzech przypadkach (12,5%). W każdym przypadku był to krwiak, który u jednej chorej wymagał interwencji chirurgicznej.

W analizowanej grupie chorych pierwsza miesiączka występowała, średnio, w 14 roku życia (zakres: 12-17 lat). W momencie postawienia rozpoznania 10 kobiet było w okresie premenopauzalnym. Średni wiek, w którym wystąpiła ostatnia miesiączka, wyniósł w grupie chorych postmenopauzalnych 50,6 roku (zakres 46-57 lat). Średnia liczba ciąż wyniosła w całej grupie 2,2 (zakres 0-5). Dziewięć chorych przyjmowało leczenie hormonalne (przez okres od roku do 15 lat). U trzech kobiet stwierdzono dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka piersi u krewnych pierwszego stopnia.

W całej grupie chorych z atypową hiperplazją przewodową nie zoperowano 10 pacjentek. Odmówiły one zgody na otwartą biopsję chirurgiczną, pomimo, że zostały poinformowane o podwyższonym ryzyku zachorowania na raka piersi. Zostały one objęte programem wizyt kontrolnych co 6 miesięcy. W tej grupie chorych w trakcie kilkuletniej obserwacji nie stwierdzano żadnych zmian patologicznych w piersiach zarówno w badaniu ultrasonograficznym, jak i mammografii. Ponieważ stwierdzenie atypowej hiperplazji przewodowej wiąże się z podwyższonym ryzykiem rozwinięcia raka piersi również po stronie przeciwnej, u chorych tych zachodzi konieczność kontrolowania obu piersi. Średni okres obserwacji wyniósł w badanej grupie chorych 42 miesiące (zakres: 19-64 miesięcy).

Pozostałe 14 chorych leczono operacyjnie, stosując w celu lokalizacji zmiany igły lokalizacyjne założone pod kontrolą ultrasonograficzną lub mammograficzną, a następnie wykonano otwartą biopsję chirurgiczną. Badanie histopatologiczne materiałów pobranych podczas wycięcia miejscowego wykazało w 7 przypadkach obecność zmian włóknisto-torbielowatych, w 3 przypadkach łagodny przerost, w 2 przypadkach atypową hiperplazję przewodową i 2 przypadkach inwazyjnego raka piersi (odpowiednio *carcinoma ductale* i *carcinoma papillare*). U chorej z *carcinoma ductale* wykonano zmodyfikowaną mastektomię radykalną, chora z *carcinoma papillare* odmówiła zarówno zgody na leczenie radykalne, jak i regularnych wizyt kontrolnych.

Dyskusja

Atypowa hiperplazja przewodowa stanowi stosunkowo rzadki, niemniej bardzo trudny, problem diagnostyczny i terapeutyczny. Uważa się, że obecność atypii stanowi czynnik ryzyka rozwinięcia raka piersi i zwiększa to ryzyko nawet 3-5 krotnie. Według niektórych autorów atypowa hiperplazja przewodowa to nie tylko czynnik ryzyka

zachorowania na raka piersi, ale wręcz stan przednowotworowy dla raka przewodowego *in situ* i inwazyjnego raka piersi [3, 8]. Definicja atypii i różnicowanie pomiędzy hiperplazją, atypią i rakiem *in situ* nastęrcza wiele trudności. Atypowa hiperplazja przewodowa nie została precyzyjnie zdefiniowana, a zatem ocena histopatologiczna jest nierzadko subiektywna [6]. W toku prowadzonego przez nas badania współpracowaliśmy z dwoma patomorfologami o dużym doświadczeniu w zakresie oceny zmian chorobowych piersi, którzy oceniali zarówno materiał pobrany w toku biopsji mammotomicznej jak i preparaty pochodzące z biopsji chirurgicznych. W naszym przekonaniu takie postępowanie umożliwiło dokładne kwalifikowanie zmian jako atypową hiperplazję przewodową.

W celu podwyższenia stopnia bezpieczeństwa onkologicznego związanego z diagnostyką zmian w piersiach zalecamy umieszczanie w obrębie miejsca pobrania wycinków mammotomicznych znaczników tytanowych. Umożliwia to, w razie zaistnienia takiej konieczności, przeprowadzenie dalszej diagnostyki [9]. Znacznik pozwala w czasie otwartej biopsji potwierdzić, że pozyskano tkanki z właściwego obszaru [10].

Biopsje stereotaktyczne, lub wykonywane pod kontrolą USG, wspomagane próżniowo wykorzystywane są w diagnostyce zmian piersi na całym świecie. Do biopsji stereotaktycznych kwalifikowane są pacjentki z mikrozwapnieniami lub dystorsją utkania gruczołu piersiowego opisywanymi w przesiewowych badaniach mammograficznych. Biopsje pod kontrolą USG są przydatne w diagnostyce litych zmian o małej średnicy (do 10 mm), których nie można dobrze uwidocznnić w mammografii, u pacjentek z gęstą gruczołową budową piersi oraz u kobiet ciężarnych lub w okresie laktacji, u których przeciwwskazana jest mammografia. Specjaliści od chorób piersi nie są zgodni co do celowości wykorzystywania wspomaganych próżniowo biopsji u chorych z rozległymi obszarami mikrozwapnień lub u chorych ze zmianami wielogniskowymi. Do mammotomii kwalifikowaliśmy tylko chore z pojedynczymi, małymi (do 10 mm) zmianami.

W trakcie badania zmuszeni byliśmy zmierzyć się z bardzo istotnym problemem. Nie zdawaliśmy sobie mianowicie sprawy z tego, jak trudno jest przekonać chorą nastawioną na postępowanie minimalnie inwazyjne, jakim jest biopsja mammotomiczna, na wyrażenie zgody na otwartą biopsję piersi w razie rozpoznania atypowej hiperplazji przewodowej. W grupie analizowanych przez nas chorych niemal połowa pacjentek odmówiła zgody na otwartą biopsję chirurgiczną po wcześniejszej mammotomii. Uważamy, że wynika to z bardzo niskiego poziomu świadomości chorych co do konsekwencji zaniechania leczenia zmian rozrostowych piersi, takich jak hiperplazja atypowa.

Zgadzaemy się z opinią, że atypowa hiperplazja przewodowa zdarza się rzadziej w zmianach litych, niż w zmianach o charakterze mikrozwapnień [3,11]. W naszym badaniu hiperplazję atypową obserwowaliśmy u 5% wszystkich chorych, u których wykonano biopsję stereotaktyczną, i zaledwie u 2% wszystkich kobiet,

u których wykonano biopsję mammotomiczną pod kontrolą USG. Jesteśmy przekonani, że w wielu przypadkach biopsja mammotomiczna jest niewystarczająca dla prawidłowej diagnostyki zmian piersi. Chociaż podczas biopsji mammotomicznej wykonywanej przy zastosowaniu cylindra o rozmiarze 11 G uzyskuje się więcej materiału do badania niż w czasie biopsji cienkoigłowej, to jednak nadal niemożliwa pozostaje ocena stopnia proliferacji i marginesów zdrowych tkanek wokół zmiany.

Obecnie w piśmiennictwie pojawiło się wiele sugestii dotyczących poprawy diagnostyki atypowej hiperplazji przewodowej, niemniej pozostają one nadal w sferze doświadczalnej [12-14]. Wydaje się, że w przyszłości będzie można postawić właściwe rozpoznanie oraz podjąć decyzję co do zakresu leczenia chirurgicznego, wykorzystując przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw receptorom purynergicznym znajdującym się na powierzchni błony komórkowej komórek atypowych oraz komórek rakowych [15, 16].

Należy podkreślić, że chociaż biopsje mammotomiczne są tańsze niż biopsje chirurgiczne z wykorzystaniem igieł celem lokalizacji zmian, to jednak w niektórych sytuacjach biopsja otwarta jest niezastąpiona. W przypadkach takich, jakie zostały przedstawione w niniejszej pracy, biopsja otwarta jest bezwzględnie konieczna z kilku powodów. Przede wszystkim atypowa hiperplazja przewodowa jest potwierdzonym czynnikiem ryzyka rozwinięcia raka piersi. Ponadto w każdym przypadku podejrzenia obecności procesu rozrostowego leczenie musi być agresywne i radykalne. Dokonując przeglądu piśmiennictwa, natknęliśmy się na bardzo istotne pytanie, na które my również nie potrafimy udzielić odpowiedzi. Dotyczy ono wyboru sposobu postępowania u chorych, u których w materiale z biopsji mammotomicznej stwierdza się atypową hiperplazję przewodową i u których rozpoznanie to zostaje potwierdzone podczas badania preparatu pobranego w toku biopsji otwartej. Nie mamy pewności co do tego, jak agresywne postępowanie należy w takim przypadku wdrożyć.

Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w atypowej hiperplazji przewodowej pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym. W oparciu o doświadczenia własne, jak i o doniesienia w literaturze zalecamy u chorych, u których w materiale z biopsji mammotomicznej stwierdzono obecność hiperplazji atypowej, wykonanie otwartej biopsji chirurgicznej. Pacjentki takie powinny zostać dokładnie poinformowane o podwyższonym ryzyku zachorowania na nowotwór złośliwy piersi i powinny być regularnie obserwowane w specjalistycznym ośrodku leczenia chorób piersi.

Lek. med. Joanna Jędrys
I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii
Gastroenterologicznej
Collegium Medicum UJ
ul. Kopernika 40, 31-501 Kraków
e-mail: joanna_jedrys@hotmail.com

Piśmiennictwo

1. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146-51.
2. Page DL. Cancer risk assessment in benign breast biopsies. *Hum Pathol* 1986; 17: 871-4.
3. Winchester DJ, Bernstein JR, Jeske JM i wsp. Upstaging of atypical ductal hyperplasia after vacuum-assisted 11-gauge stereotactic core needle biopsy. *Arch Surg* 2003; 138: 619-22.
4. Bloodgood JC. Cancer of the breast: figures which show that education can increase the number of cures. *JAMA* 1916; 66: 552-3.
5. Tavassoli FA, Norris HJ. A comparison of the results of long-term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65: 518-29.
6. Page DL, Dupont WD, Rogers LW i wsp. Atypical hyperplastic lesions of the female breast: a long-term follow-up study. *Cancer* 1985; 55: 2698-708.
7. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 209-21.
8. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 474-82.
9. Renshaw AA. Adequate histologic sampling of breast core needle biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1055-8.
10. Acheson MB, Patton RG, Howisey RL i wsp. Histologic correlation of image-guided core biopsy with excisional biopsy of nonpalpable breast lesions. *Arch Surg* 1997; 132: 815-21.
11. Liberman L, Cohen MA, Dershaw DD i wsp. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotaxic core biopsy of breast lesions: an indication for surgical biopsy. *AJR Am J Roentg* 1995; 164: 1111-13.
12. Gol-Gombos EC, Esserman LE, Recine MA i wsp. Large-needle core biopsy in atypical intraductal epithelial hyperplasia including immunohistochemical expression of high molecular weight cytokeratin: analysis of results of a single institution. *Breast J* 2002; 8: 269-74.
13. Buell G, Chessell IP, Michel AD i wsp. Blockade of human P2X7 receptor function with a monoclonal antibody. *Blood* 1998; 92: 3521-8.
14. Falzoni S, Munerati M, Ferrari D i wsp. The purinergic P2Z receptor of human macrophage cells. Characterization and possible physiological role. *J Clin Invest* 1995; 95: 1207-16.
15. Slater M, Danieleto S, Pooley M i wsp. Differentiation between cancerous and normal hyperplastic lobules in breast lesions. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 1-10.
16. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies: to excise or not to excise? *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1095-110.

Otrzymano: 11 kwietnia 2006 r.

Przyjęto do druku: 23 maja 2006 r.