

NOWE I KONTROWERSYJNE JEDNOSTKI MORFOLOGICZNE W PATOLOGII GRUCZOŁU PIERSIOWEGO

EWA CHMIELIK

Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

1. Wstęp

Klasyfikacja guzów gruczołu piersiowego pozwala na ich kategoryzowanie do morfologicznie odmiennych grup w korelacji z ich biologicznym przebiegiem. W klasyfikacji guzów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) z 2012 r. kryteria mikroskopowo definiujące typy guzów zostały wzbogacone i uaktualnione o dane z badań molekularnych i genomowych. Nomenklatura niektórych zmian uległa zmianie w związku z badaniami naukowymi.

Nowe jednostki, które pojawiły się w obecnie obowiązującej klasyfikacji guzów piersi WHO [1], to:

- zmiany walcowatokomórkowe (*columnar cell lesions*),
- pleomorficzny rak zrazikowy *in situ* (*pleomorphic lobular carcinoma in situ*),

- rak brodawkowy otorebkowany (*encapsulated papillary carcinoma*),
- rak brodawkowy lity (*solid papillary carcinoma*),
- rak polimorficzny (*polymorphous carcinoma*),
- guzkowe zapalenia powięzi (*nodular fasciitis*),
- atypowe zmiany naczyniowe (*atypical vascular lesions*).

Poniżej szczegółowo omówiono jednostki istotne w codziennej praktyce.

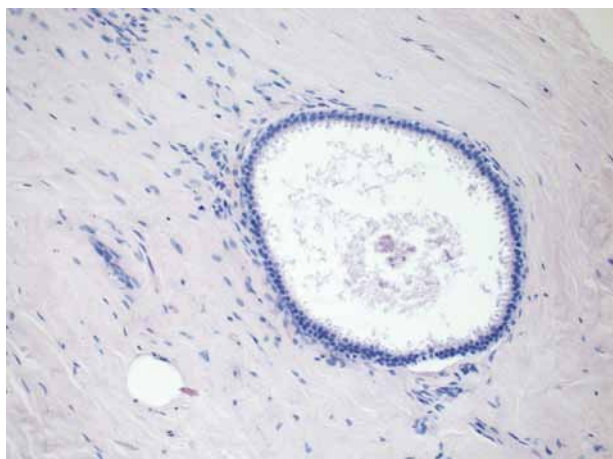
2. Zmiany walcowatokomórkowe (*columnar cell lesions*)

Zmiany walcowatokomórkowe są jednostką opisaną po raz pierwszy pod nazwą *blunt duct adenosis* przez Foote i Stewarta w 1945 r. i pod taką nazwą funkcjonowały w poprzedniej klasyfikacji guzów piersi z 2003 r. Kolejni autorzy stosowali inną terminologię – bardziej lub mniej obrazową, z którą również warto się zapoznać, jeżeli sięga się do literatury sprzed 2002 r., kiedy to Jacobs w swojej publikacji użył nazwy *columnar cell lesions* (tab. I).

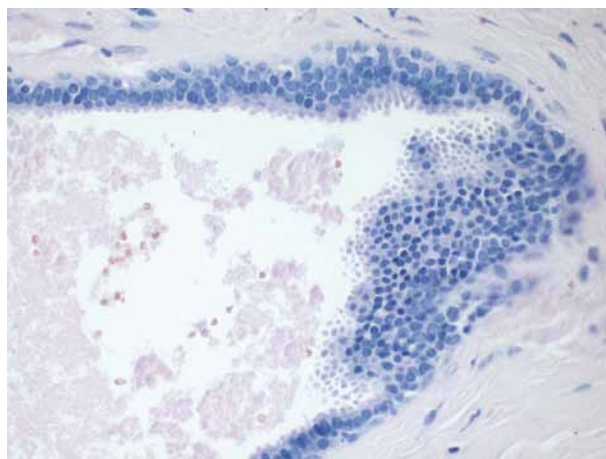
Zmiany walcowatokomórkowe klinicznie są bezobjawowe [2]. W badaniu ultrasonograficznym (USG) nie wykazują żadnych zmian [3]. W badaniu mammograficznym okrągłe, punktowate lub amorficzne zwapnienia towarzyszące zmianom walcowatokomórkowym są nie do odróżnienia od mikrozwapnień towarzyszących atypowej hiperplazji przewodowej (*atypical ductal hyperplasia* – ADH) lub rakowi wewnątrzprzewodowemu (*ductal carcinoma in situ* – DCIS) [3]. W celu zróżnicowania tych zmian konieczne jest wykonanie biopsji gruboigłowej [3, 4]. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego zmiany walcowatokomórkowe mogą charakteryzować się szybkim pochłanianiem i wypłukiwaniem kontrastu [5]. Dotyczą one podstawowej jednostki czynnościowej gruczołu, zwanej jednostką przewodowo-zrazikową (*terminal duct lobular unit* – TDLU). Komórki światła, czyli komórki luminalne, przekształcają się w nabłonek walcowaty o kwasochłonnej cytoplazmie z sekrecją do światła i przypadkowo zlokalizowanymi

Tabela I. Terminologia w odniesieniu do *columnar cell lesions*

TERMINOLOGIA	AUTOR I ROK PUBLIKACJI
<i>blunt duct adenosis</i>	Foote i Stewart 1945
<i>columnar metaplasia</i>	Bonser i wsp. 1961
<i>atypical lobe</i>	Wellings i wsp. 1975
<i>clinging carcinoma</i>	Azzopardi 1979
<i>columnar alteration of lobules</i>	Page i Anderson 1987
<i>hypersecretory hyperplasia with atypia</i>	Page i wsp. 1996
<i>cancerisation of small ectatic ducts lined by atypical ductal cells with apocrine snouts</i>	Goldstein i O'Maley 1997
<i>columnar alteration with prominent apocrine snouts and secretions (CAPSS)</i>	Fraser i wsp. 1998
<i>atypical cystic lobule</i>	Oyama i wsp. 1999
<i>columnar cell hyperplasia</i>	Rosen 1999
<i>columnar cell lesions</i>	Jacobs i wsp. 2002



Rycina 1. Zmiany walcowatokomórkowe



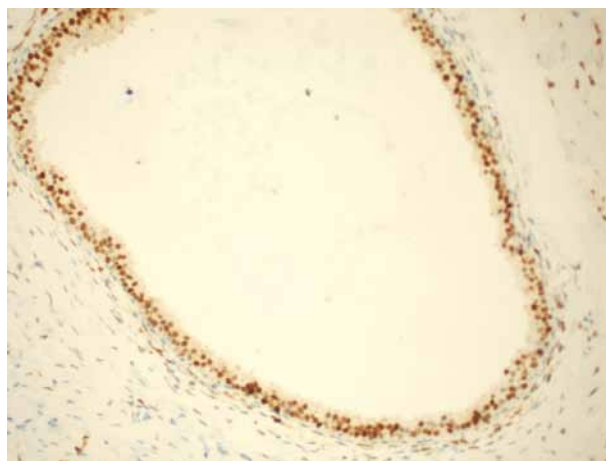
Rycina 2. Rozrost walcowatokomórkowy

jądrami z niewidocznymi lub tylko małymi jąderkami [2] (ryc. 1.). Bardzo rzadko w zmianach walcowatokomórkowych widoczne są mitozy i apoptoza, a niezmiernie rzadko towarzyszy im martwica. Produkcja śluzu również zdarza się rzadko. Opisano wariant śluzowy zmian walcowatokomórkowych [6]. Jeżeli zmiany walcowatokomórkowe wykazują atypię dużego stopnia, należy rozpoznać raka wewnątrzprzewodowego NG-3. Jeżeli obejmują więcej niż jedną warstwę komórek, wówczas takie zmiany określa się mianem rozrostu walcowatokomórkowego (*columnar cell hyperplasia*) [2] (ryc. 2.).

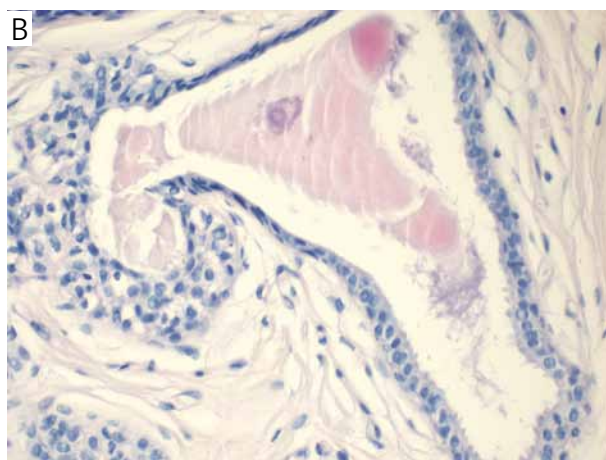
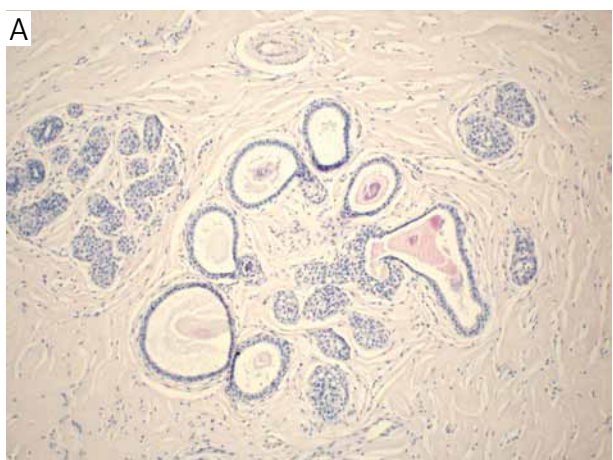
W badaniach immunohistochemicznych zmiany walcowatokomórkowe prezentują ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych. Zmiany walcowatokomórkowe, tak jak komórki luminalne, cechuje ekspresja cytokeratyny 19, cytokeratyny 8/18 i E-kadheryny [7]. Ekspresja cykliny D1 została opisana przez Oyama i wsp. [8] (ryc. 3.).

Współwystępowanie *columnar cell lesions*, LCIS i raka cewkowego łącznie zostało opisane po raz pierwszy przez Rosena w 1999 r. [9], a w 2008 r. nazwane „triadą Rosena” [10] (ryc. 4A, 4B). Zmiany

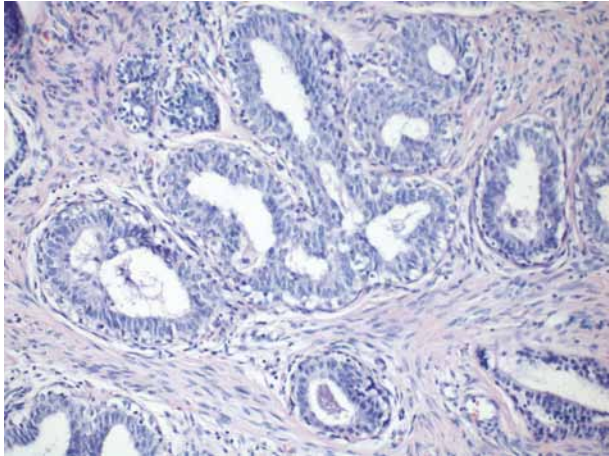
walcowatokomórkowe pod względem molekularnym są prekursorami ADH, *low-grade* DCIS oraz raka cewkowego, a powtarzające się zmiany chromosomalne, dotyczące zwłaszcza 16q, wskazują raczej na ich klonalny i nowotworowy niż rozrostowy charakter [11, 12, 14, 15].



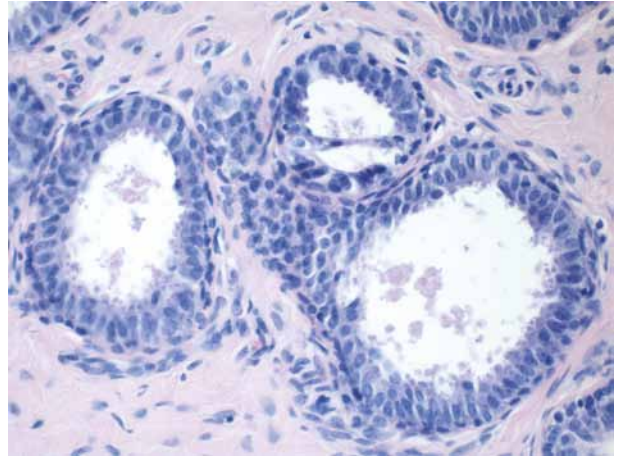
Rycina 3. Cyklina D1 w zmianach walcowatokomórkowych



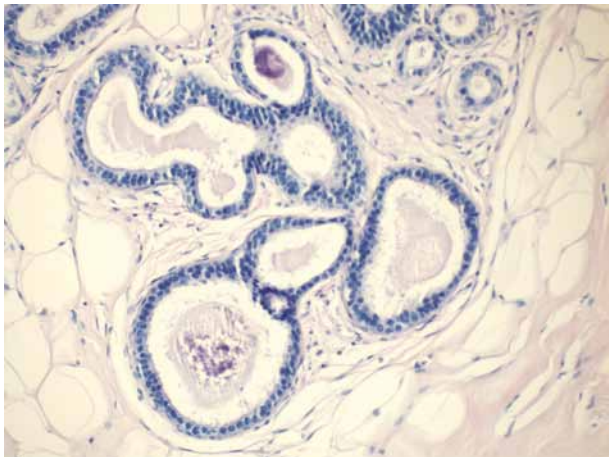
Rycina 4 A, B. Współistnienie zmian walcowatokomórkowych z mikrozwapnieniami oraz nowotworzenia zrazikowego. W otaczającym podścielisku *pseudoangiomatous stromal hyperplasia* (A)



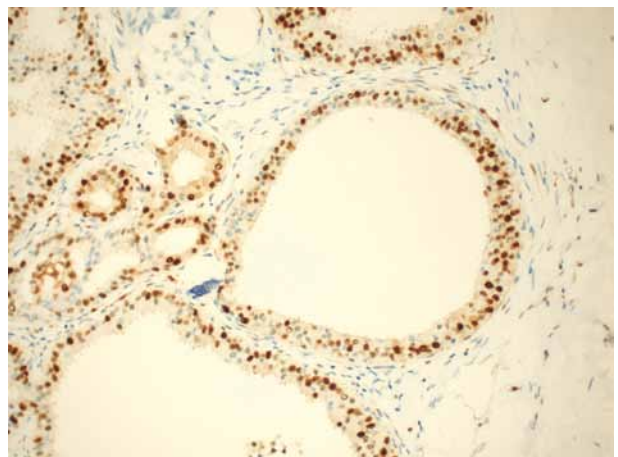
Rycina 5. Płaskie atypowe zmiany nabłonkowe z mikrozwapnieniami



Rycina 6. Płaskie atypowe zmiany nabłonkowe; powiększenie 400×



Rycina 7. Płaskie atypowe zmiany nabłonkowe z mikrozwapnieniami; powiększenie 100×



Rycina 8. Ekspresja cykliny D1 w płaskich atypowych zmianach nabłonkowych; powiększenie 400×

Powtarzalność rozpoznawania zmian walcowatokomórkowych nie jest zadowalająca. Dlatego zalecane jest szkolenie z zakresu rozpoznawania tych zmian w ośrodkach specjalistycznych [16].

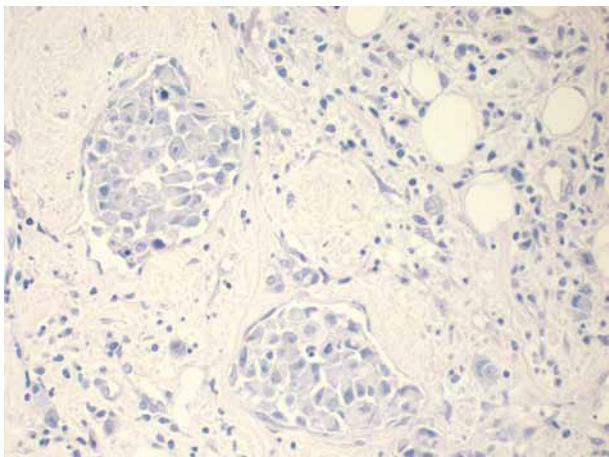
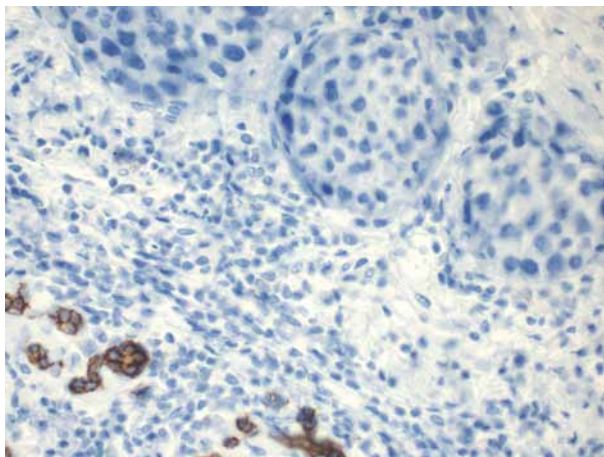
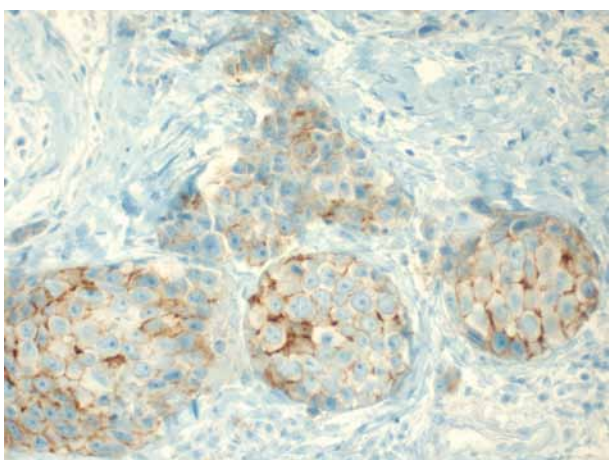
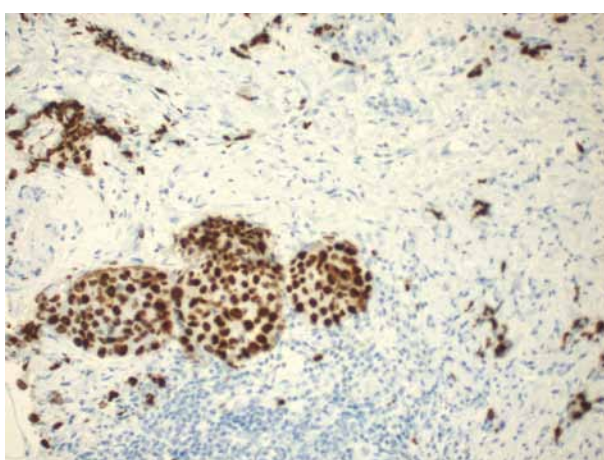
Zmiany walcowatokomórkowe z atypią cytologiczną noszą nazwę płaskich atypowych zmian nabłonkowych (*flat epithelial atypia*; ryc. 5.–8.). Zmiany te są dostrzegalne już na małym powiększeniu w postaci „opasek” z atypowych, hiperchromatycznych komórek wokół regularnych światel. Atypowe jądra komórkowe w tych zmianach mają okrągłe lub owalne kształty i gładkie kontury, chromatyna jest drobnoziarnista, a jąderka – niewidoczne. Cytoplazma jest amfofilna i ziarnista. Płaskie atypowe zmiany nabłonkowe wymagają różnicowania z *cystic hypersecretory hyperplasia* i *pregnancy-like hyperplasia*, ponadto ADH i *low-grade* DCIS. Jeżeli w biopsji gruboigłowej znajdują się płaskie atypowe zmiany nabłonkowe, to stanowią one rodzaj czerwonej flagi dla aktywnego poszukiwania takich zmian, jak ALH i LCIS oraz ADH i *low-grade* DCIS na głębszych poziomach walczków i w materiale operacyjnym [13].

Flat epithelial atypia w biopsji gruboigłowej jest kategoryzowana jako B3 i wymaga obserwacji lub usunięcia zmiany przy ścisłej współpracy radiologa i patologa. Znaleziona w marginesie cięcia w materiale operacyjnym nie daje wskazań do dalszego poszerzenia marginesu, natomiast znaleziona w sąsiedztwie *low-grade* DCIS nie wpływa na zmianę rozległości raka *in situ* [17].

3. Pleomorficzny rak zrazikowy *in situ* (*pleomorphic lobular carcinoma in situ*), kod ICD- O 85 19/2

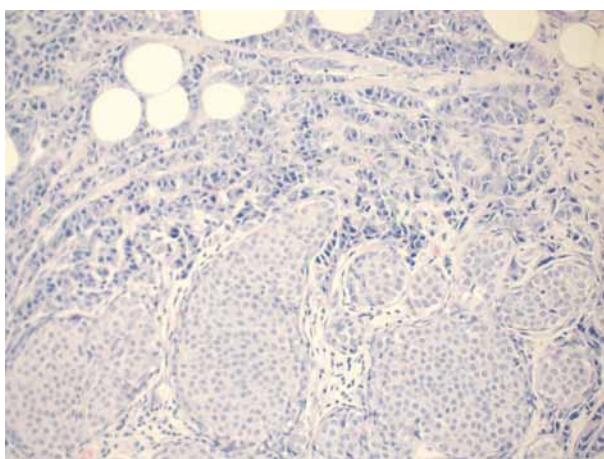
Jest rzadkim wariantem raka zrazikowego *in situ*. Po raz pierwszy opisali go w 1996 r. Frost i wsp. [18]. Stanowi 2,7–4,36% wszystkich neoplazji zrazikowych. Częściej występuje u kobiet po menopauzie. Znany jest również apokrynowy rak pleomorficzny *in situ*, który występuje u kobiet o 9 lat starszych w porównaniu z wariantem nieapokrynowym.

Pleomorficzny rak zrazikowy *in situ* mammograficznie charakteryzuje się występowaniem mikro-

Rycina 9. Pleomorficzny rak zrazikowy *in situ*Rycina 10. Brak ekspresji E-kadheryny w pleomorficznym raku zrazikowym *in situ* i inwazyjnymRycina 11. Ekspresja HER2 w pleomorficznym raku zrazikowym *in situ*Rycina 12. Ekspresja Ki-67 w pleomorficznym raku zrazikowym *in situ*

zwapnień. W każdym z 10 przypadków tego raka opisanych w publikacji Carder i wsp. odnotowano mikrozwapnienia, przy czym dominowały zwapnienia ziarniste i punkcikowate [19]. Rozpoznanie pleomorficznego raka zrazikowego *in situ* w biopsji gruboigłowej kategoryzuje się jako B5.

Pleomorficzny rak zrazikowy *in situ* zajmuje wnętrze zrazików, ale może też się szerzyć w przewodach poza zrazikami (ryc. 9.–13.). U kobiet po menopauzie z zanikiem zrazików zajęcie przewodów może być jedyną manifestacją tej choroby. Pleomorficzny rak zrazikowy *in situ* szerzy się w przewodach pod nabłonkiem luminalnym. Jest zbudowany z dużych pleomorficznych komórek o pośrednim i wysokim stopniu zróżnicowania jądrowego pozostających w dyskohezji, często z martwicą centralną. Komórki nowotworowe mają kwasochłonną cytoplazmę i jądra komórkowe o średnicy czterokrotnie większej niż limfocyt. Komórki raka nie wykazują ekspresji E-kadheryny. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić raka zrazikowego *in situ* z martwicą, ale bez pleomorfizmu. Raki wewnątrzprzewodowe zajmujące zraziki

Rycina 13. Pleomorficzny rak zrazikowy inwazyjny i klasyczny rak zrazikowy *in situ* towarzyszące pleomorficznemu rakowi zrazikowemu *in situ*

charakteryzują się ekspresją E-kadheryny i to badanie pozwala na bezpieczne różnicowanie między wyżej wymienionymi jednostkami. Rak zrazikowy pleomorficzny *in situ* zajmujący bliźnię promienistą lub gru-

Tabela II. Charakterystyka kliniczna serii raków pleomorficznych *in situ*

AUTOR	LICZBA PRZYPADKÓW	METODA LECZENIA	STATUS MARGINESÓW	OKRES OBSERWACJI (MIESIĄCE)	WZNOWA/TE-RAPIA	CZAS DO WZNOWY (MIESIĄCE)
Downs-Kelly	20	RT: 4 HT: 4 RT + HT: 6 bez leczenia: 10	dotądnie: 17 ujemne: 9	4–108	1/HT	19
Khoury	31	RT: 3 HT: 11 bez leczenia: 17	dotądnie: 9 ujemne: 21	1,6–112	6/HT3; bez leczenia 3	7–91

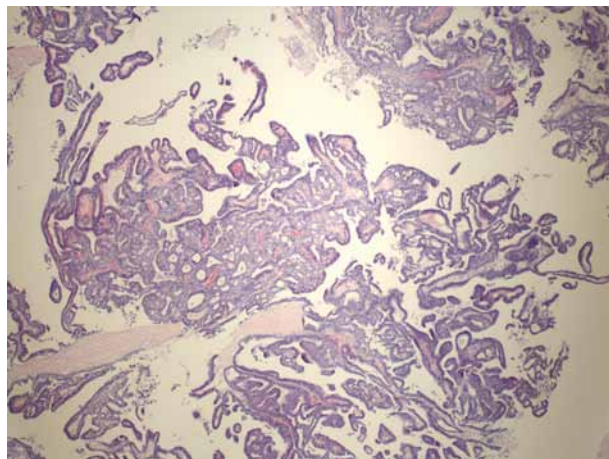
HT – hormonoterapia; RT – radioterapia

człistość wymaga niekiedy zróżnicowania z rakiem inwazyjnym. W takich przypadkach wyznakowanie komórek mioepitelialnych badaniami immunohistochemicznymi jest niezwykle pomocne i pozwala uniknąć błędnego rozpoznania zmiany złośliwej.

Niekiedy pseudodyskohezja w raku inwazyjnym jako artefakt utrwalania może skierować diagnostykę różnicową na raka pleomorficznego zrazikowego *in situ*, ale zawsze należy potwierdzić takie rozpoznanie badaniami immunohistochemicznymi z E-kadheryną i na komórki mioepitelialne.

Porównanie raka zrazikowego *in situ* wariantu pleomorficznego i klasycznego pokazuje w badaniach immunohistochemicznych, że ten pierwszy wykazuje ekspresję p53 i HER2(3+), co świadczy o jego większej agresywności. W literaturze można znaleźć zaledwie kilka serii przypadków pleomorficznych raków zrazikowych *in situ*, przy czym tylko serie Downs-Kelly i wsp. z 20 przypadkami oraz Khoury i wsp. prezentujący 31 przypadków analizują zastosowane sposoby leczenia i przebieg kliniczny [20, 21] (tab. II).

Zasady postępowania klinicznego w pleomorficznych rakach zrazikowych *in situ* nie zostały jeszcze ściśle sprecyzowane i ciągle panuje dwugłos w tym zakresie. Zaleca się chirurgiczne usunięcie zmiany



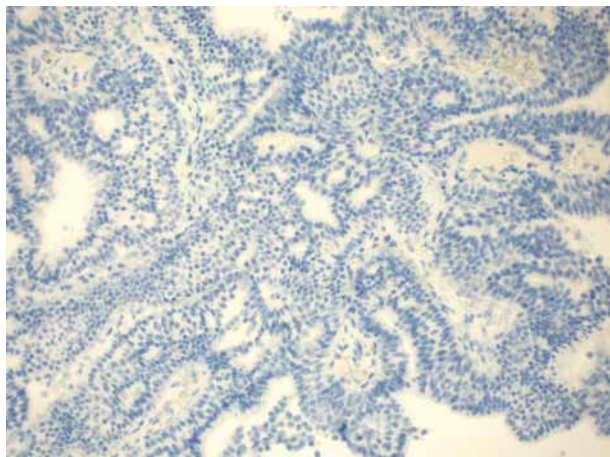
Rycina 14. Rak brodawkowy otorebkowany w biopsji gruboigłowej

rozpoznanej w biopsji gruboigłowej jako PRZIS. Przy dodatnich marginesach ok. 25% chirurgów nie docinało tkanek i odnotowywali oni tylko rzadko wznowy miejscowe [22]. Na 17 pacjentów z dodatnimi marginesami stwierdzono 1 wznowę lokalną [20]. Khoury i wsp. u 9 pacjentek z pozytywnymi marginesami odnotowali 2 wznowy lokalne [21]. Ci sami autorzy podali, że ryzyko pojawienia się wznowy w wariacie pleomorficznym raka zrazikowego *in situ* wynosi 19,4%, podczas gdy w wariacie klasycznym ryzyko to kształtuje się na poziomie tylko 9%. W piśmiennictwie dotychczas nie ma danych na temat tego, czy zastosowanie radioterapii zmniejsza liczbę wznów miejscowych.

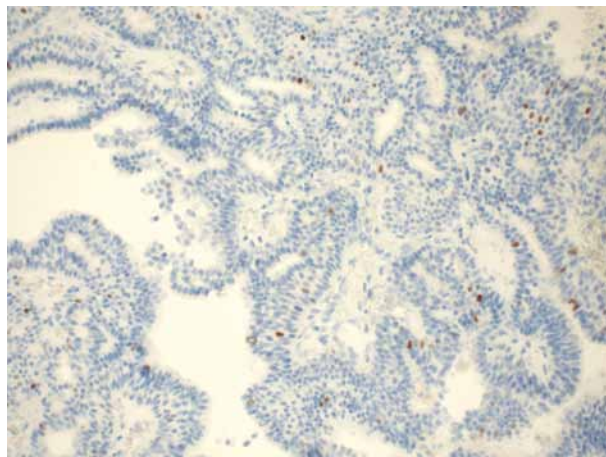
Analiza molekularna wariantu pleomorficznego raka zrazikowego *in situ* wskazuje na podobieństwo do raka wewnątrzprzewodowego. Pleomorficzny rak zrazikowy *in situ* może być prekursorem inwazyjnego pleomorficznego raka zrazikowego [23].

4. Rak brodawkowy otorebkowany (*encapsulated papillary carcinoma*), ICD-O 8504/2 i 8504/3

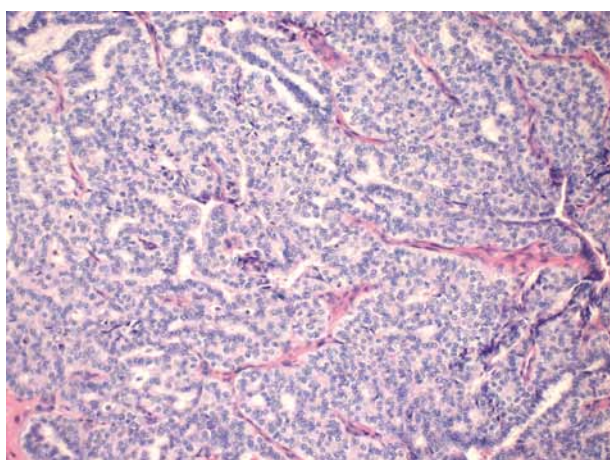
Występuje w postaci raka minimalnie inwazyjnego lub indolentnej formy raka inwazyjnego oraz w postaci raka inwazyjnego. Jeżeli komponent inwazyjny nie występuje, wówczas stopień zaawansowania raka brodawkowego otorebkowanego jest określany jako pTis [1] (ryc. 14.–18.). W literaturze charakter raka brodawkowego otorebkowanego określa się jako *in transition*, co oznacza formę pośrednią między rakiem *in situ* i rakiem inwazyjnym [24]. Postać raka brodawkowego otorebkowanego, w której komórki nowotworowe przekraczają torebkę włóknistą, nazywa się rakiem inwazyjnym, a obecność i rozmiar komponentu inwazyjnego determinują stopień zaawansowania raka. Bardzo istotne dla dalszego postępowania klinicznego jest różnicowanie między prawdziwą inwazją a przesunięciem elementów nabłonkowych w torze igły biopsyjnej. Przesunięte elementy nabłonkowe w większości przypadków opisanych w litera-



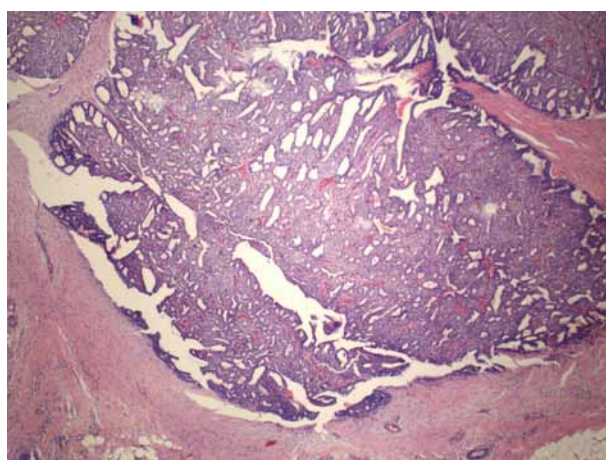
Rycina 15. Brak ekspresji cytokeratyny 17 w raku brodawkowym otorebkowanym



Rycina 16. Ekspresja p63 w pojedynczych komórkach w raku brodawkowym otorebkowanym



Rycina 17. Rak brodawkowy otorebkowany: cienkościennne rdzenie naczyniowe

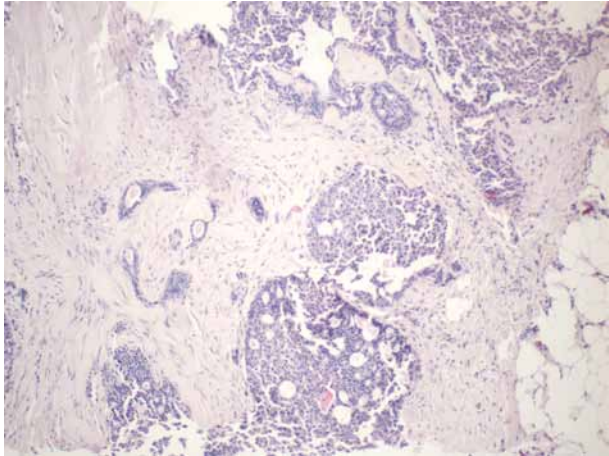


Rycina 18. Rak brodawkowy otorebkowany, materiał operacyjny

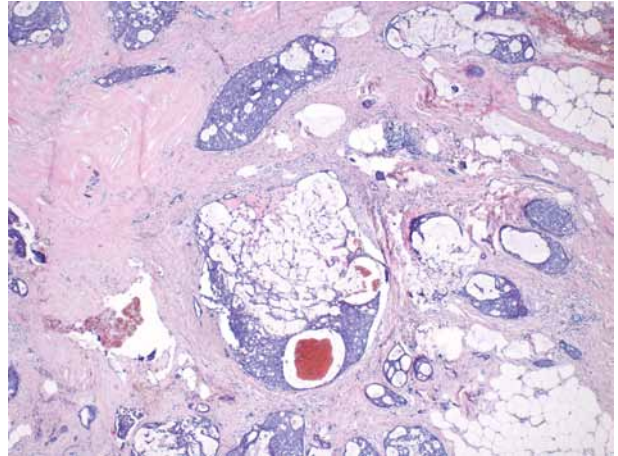
turze przyjmowały formy drobnobrodawkowe [25]. Oprócz elementów nabłonkowych należy poddać dokładnej analizie również otaczające podścielisko pod kątem obecności wylewów krwawych, syderofagów czy nacieków zapalnych mogących wskazywać na tor igły. Nie ma specyficznych cech obrazowych ani klinicznych pozwalających odróżnić raka brodawkowego otorebkowanego od zmian łagodnych. Niemniej, rozpoznanie tego typu raka w biopsji gruboigłowej powinno pozostawać w ścisłej korelacji z obrazem USG. Przy nieregularnych obrysach w badaniach obrazowych podejrzenie raka brodawkowego otorebkowanego z inwazją i rekomendacja przeprowadzenia procedury węzła wartowniczego powinny być uwzględnione w raporcie patologicznym. W materiale operacyjnym makroskopowo stwierdza się zmianę lito-torbielowatą dobrze odgraniczoną. Dokładna ocena makroskopowa z pobraniem licznych wycinków, a najlepiej seryjnym całości zmiany oraz jej otoczenia, pozwala sprecyzować ryzyko wznovy i stopień zaawansowania raka [1]. Mikroskopowo rak brodawkowy otorebkowany jest zbudowany z cienkich na-

czyniowo-włóknistych rdzeni pokrytych komórkami nabłonkowymi o niskim lub średnim stopniu zróżnicowania jądrowego (NG-1 lub NG-2). W obrębie rdzeni i na obrzeżu zmiany nie stwierdza się komórek mioepitelialnych – zarówno w mikroskopie świetlnym, jak i w badaniach immunohistochemicznych [1]. Około 3% czystych raków brodawkowych otorebkowanych wykazuje wysoki stopień pleomorfizmu jądrowego (NG-3) oraz wzrost aktywności mitotycznej. Guzy te są zwykle większe i często związane z inwazją podścieliska, a w komórkach raka brak ekspresji receptorów steroidowych. U jednej z 10 pacjentek z otorebkowanym rakiem brodawkowym NG-3 wystąpiły wznovy miejscowe i przerzuty, które doprowadziły do zgonu. Jak sugerują autorzy pracy, raki o znacznym pleomorfizmie reprezentują agresywne spektrum i wykazują potencjał przerzutowy [26].

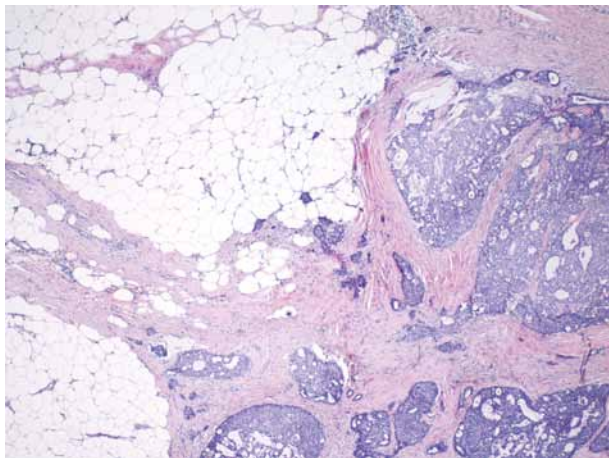
Jak pokazały badania immunohistochemiczne, ekspresja markerów związanych z inwazją w raku brodawkowym otorebkowanym kształtuje się na poziomie pomiędzy rakiem *in situ* a rakiem inwazyjnym, co wspiera tezę o unikalnych cechach biologicz-



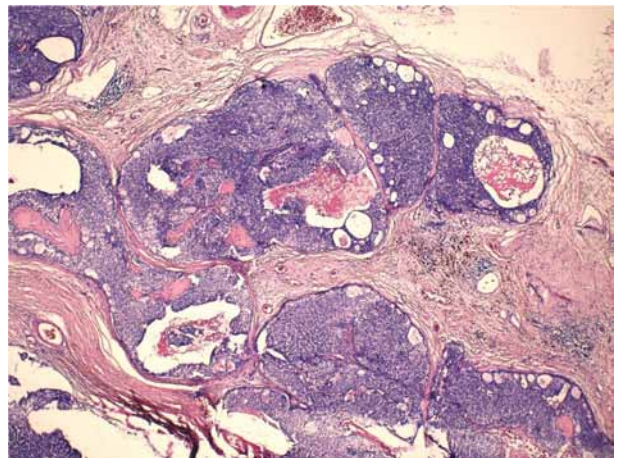
Rycina 19. Rak brodawkowy lity, biopsja gruboigłowa



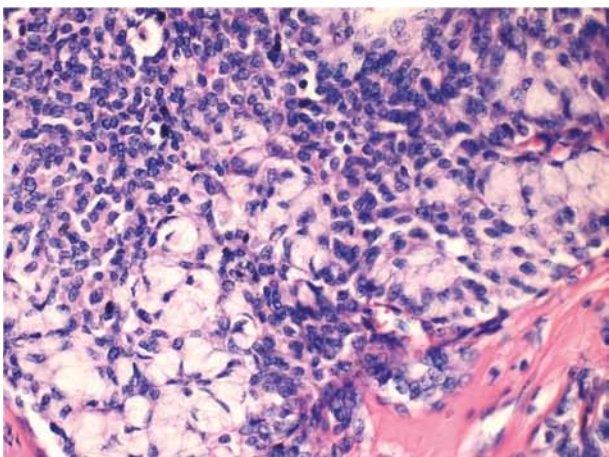
Rycina 20. Rak brodawkowy lity *in situ*, materiał operacyjny



Rycina 21. Rak brodawkowy lity inwazyjny, materiał operacyjny



Rycina 22. Rak brodawkowy lity *in situ*, materiał operacyjny, włóknisto-szklawiejące rdzenie naczyniowe i drobnotorbielkowe przestrzenie



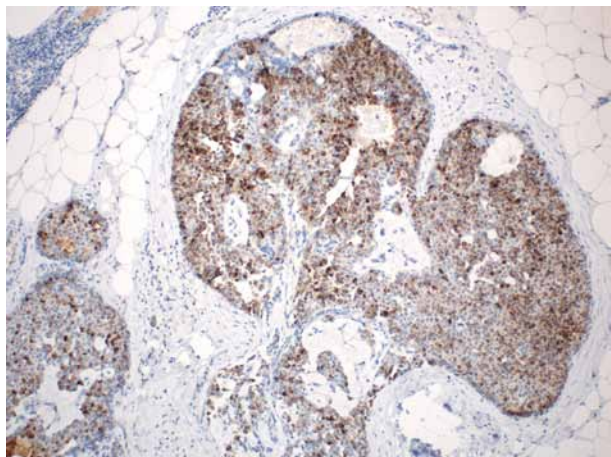
Rycina 23. Rak brodawkowy lity *in situ*, materiał operacyjny, komórki sygnetowate

nych i pomagają wyjaśnić jego klinicznie indolentne zachowanie [27]. Pojedyncze przypadki raka brodawkowego otorebkowanego z przerzutami do węzłów chłonnych stanowią kolejny argument za inwazyjnym charakterem raka [1]. Kontrowersyjną kwestią

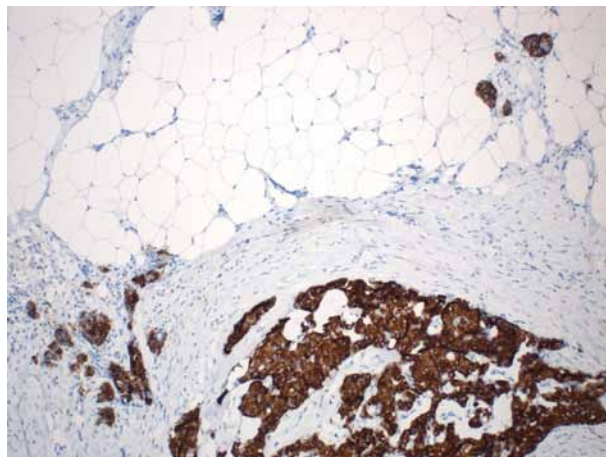
pozostaje stopień zaawansowania raka brodawkowego otorebkowanego, który jest taki jak w raku *in situ*.

5. Rak brodawkowy lity (*solid papillary carcinoma in situ*), ICD-O 8509/2 i 8509/3

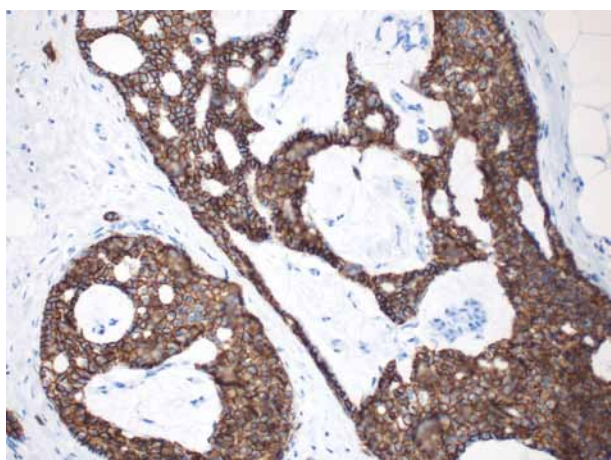
Rak brodawkowy lity stanowi w obecnej klasyfikacji WHO guzów piersi odrębną jednostkę w porównaniu z klasyfikacją z 2003 r. [1]. Po raz pierwszy jednostka ta została opisana w 1995 r. przez Malufa i wsp. Wcześniej pojawiały się w piśmiennictwie opisy zmian o charakterze raków wewnątrzprzewodowych stanowiących problem diagnostyczny dla mniej doświadczonych patologów ze względu na rzadkość występowania i niewielką atypię komórkową. Obecnie rozpoznanie raka brodawkowego litego jest bardziej rozpowszechnione, aczkolwiek można spotkać podręczniki z patologii gruczołu piersiowego wydane w ciągu ostatnich 5 lat, w których nie znajdzie się wzmianki o tym nowotworze. Rak jest zbudowany z guzków o ekspansywnym charakterze wzrostu (ryc. 19.–21.). Wewnątrz guzków stwierdza się włóknisto-



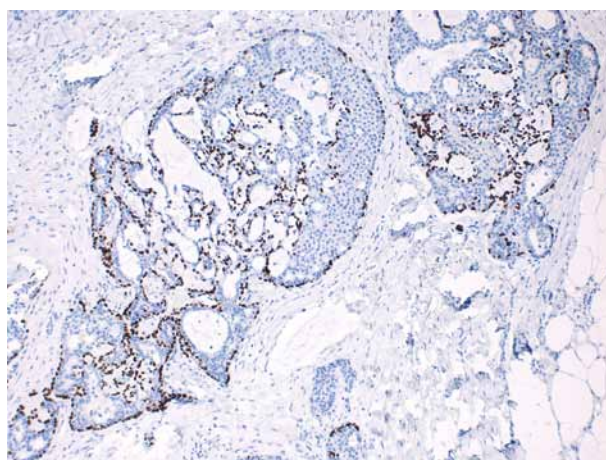
Rycina 24. Rak brodawkowy lity *in situ*, materiał operacyjny, chromogranina



Rycina 25. Rak brodawkowy lity inwazyjny, materiał operacyjny, synaptofizyna

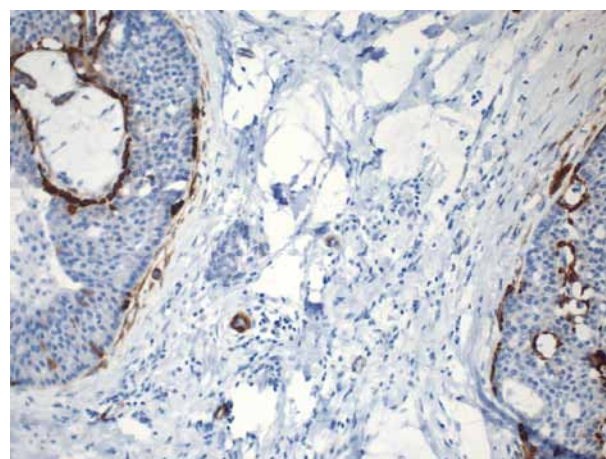


Rycina 26. Rak brodawkowy lity *in situ*, materiał operacyjny, E-kadheryna



Rycina 27. Rak brodawkowy lity inwazyjny, materiał operacyjny, p63

-naczyniowe rdzenie, które mogą być otoczone litymi polami komórek nabłonkowych z zaznaczonym palisadowaniem lub komórkami w układach drobnotorbielkowatych czy polami śluzu [30] (ryc. 22.). Rdzenie włóknisto-naczyniowe mogą ulegać szkliwieniu, co niekiedy znacznie utrudnia ocenę. Komórki raka brodawkowego litego to komórki o niskim i pośrednim stopniu zróżnicowania jądrowego, wykazujące morfologię plazmocytoïdną bądź syngnetową (ryc. 23.). Jądra komórkowe są zlokalizowane zwykle ekscentrycznie z bruzdami śródjądrowymi, natomiast kwasochłonna cytoplazma bywa niekiedy ziarnista i może gromadzić śluz [30]. Komórki raka brodawkowego litego często prezentują różnicowanie neuroendokryne [28]. W badaniach immunohistochemicznych można je potwierdzić chromograniną, synaptofizyną lub CD56 (ryc. 24., 25.). To ostatnie przeciwciało jest również dodatnie w wewnątrzprzewodowych brodawczakach, dlatego jego rola w diagnostyce różnicowej zmian brodawkowatych jest ograniczona [29]. Ekspresja E-kadheryny w komórkach raka brodawkowego litego pomaga w różnicowaniu z rakiem zrazikowym (ryc. 26.). Potwierdzenie obec-



Rycina 28. Rak brodawkowy lity inwazyjny, materiał operacyjny, kalponina

ności komórek mioepitelialnych na obrzeżu guzków w raku brodawkowym litym jest ciągle przedmiotem dyskusji. Collins i wsp. zalecają stosowanie panelu przeciwciał złożonego z CK 5/6, p63, CD10, kalponiny i SMMS-1 [31] (ryc. 27., 28.). Nicolas i wsp. stwierdzili, że w większości raków brodawkowych li-

tych co najmniej ogniskowo następuje utrata ekspresji 2 markerów komórek mioepitelialnych, mimo dobrze odgraniczonego utkania nowotworowego sugerującego obecność komórek mioepitelialnych [32].

Diagnostyka różnicowa raka brodawkowego litego obejmuje zmiany łagodne, takie jak rozrost przewodowy zwykły oraz brodawczaki wewnątrzprzewodowe. W kręgu różnicowym raka brodawkowego litego znajdują się następujące zmiany nowotworowe: rak brodawkowaty otorebkowany, nowotworzenie wewnątrzrzazikowe, rak wewnątrzprzewodowy wariant lity, *adenoid cystic carcinoma*, przerzut guza neuroendokrynnego do piersi [33]. W rakach brodawkowych litych w biopsji gruboigłowej należy starać się sprecyzować, czy ma się do czynienia ze zmianą *in situ*, czy rakiem inwazyjnym [34]. Jeżeli wokół guzków nie stwierdza się warstwy komórek mioepitelialnych, a zmiana dodatkowo w badaniach obrazowych wykazuje nieregularne obrysy, wówczas rekomenduje się procedurę węzła wartowniczego. Naciekanie tkanki tłuszczowej i nieregularne gniazda komórek raka w desmoplastycznym podścielisku upoważniają do rozpoznania postaci inwazyjnej raka brodawkowego litego już w biopsji gruboigłowej oraz wdrożenia procedury węzła wartowniczego podczas leczenia operacyjnego.

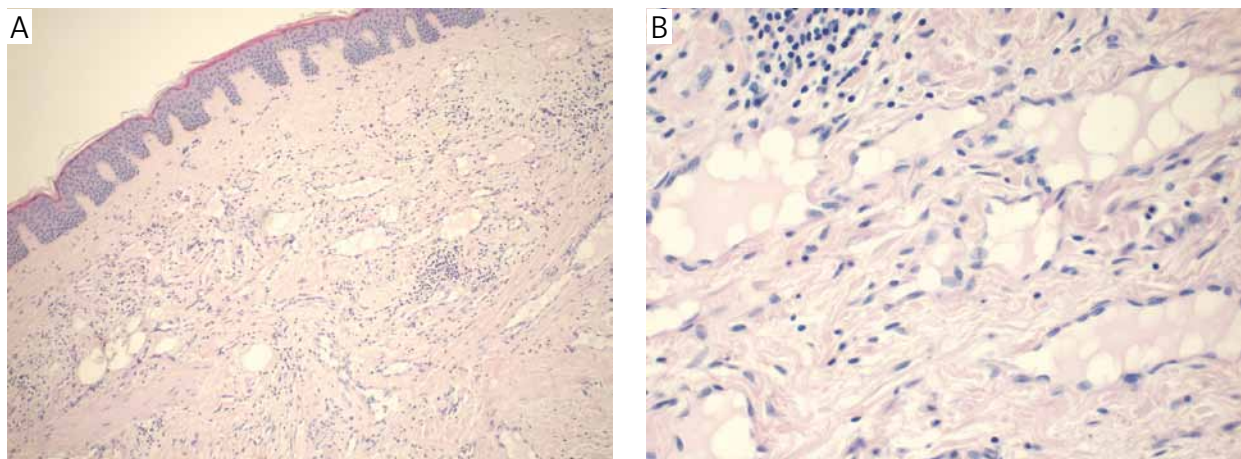
W grupie 97 inwazyjnych raków brodawkowatych litych w metaanalizie przeprowadzonej przez Rakę i wsp. [35] nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych, natomiast w 6 przypadkach odnotowano wznowy lokalne i w 5 przypadkach przerzuty odległe. Wśród 67 raków nieinwazyjnych w tej samej metaanalizie u jednej pacjentki potwierdzono histologicznie przerzuty w 2 węzłach chłonnych, a w 2 przypadkach – wznowy miejscowe [35]. Dwa przypadki raka inwazyjnego brodawkowatego litego opisane w literaturze prezentowały przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych o morfologii raka brodawkowatego [36, 37]. Badania molekularne raków brodawkowych pokazały, że raki te znacznie częściej wykazywały amplifikację w genie *CCND1* i ekspresję

cykliny D1 oraz w ok. 40% przypadków mutację w genie *PIK3CA*, podczas gdy amplifikacja w genie *HER2* nie była obserwowana. Na podstawie uzyskanych wyników badań genetycznych raków brodawkowych badacze wnioskują, że raki brodawkowe lity, otorebkowany i inwazyjny stanowią histologiczne warianty tej samej jednostki [38].

6. Atypowe zmiany naczyniowe (*atypical vascular lesions*)

Atypowe zmiany naczyniowe (AZN) to proliferacja naczyniowa rozwijająca się w skórze gruczołu piersiowego po operacji oszczędzającej i radioterapii [1]. Mogą być zmianami prekursorowymi dla *angiosarcoma*. Najczęściej występują u kobiet w wieku 52–68 lat [39] do 6 lat po radioterapii [1]. Klinicznie zmiany mogą występować w postaci pojedynczych lub mnogich różowych bądź brunatnych guzków skóry piersi, pachy a nawet klatki piersiowej [39]. Wielkość zmian może wahać się od 1 do 60 mm [40].

W obrazie mikroskopowym stwierdza się poszerzone kanały naczyniowe tworzące anastomozy w obrębie warstwy brodawkowej i siatkowatej skóry (ryc. 29.) [39]. Kanały naczyniowe leżące powierzchownie są często poszerzone, natomiast kanały zlokalizowane głębiej wyglądają na spłaszczone i uciśnięte. Patton i wsp. [40] podzielili atypowe zmiany naczyniowe na typ chłonny i krwionośny. W typie chłonnym AZN cienkościenne poszerzone naczynia wysłane są płaskimi lub wystającymi do światła komórkami śródbłonna. Proliferyjące naczynia szerzą się w głębszych warstwach skóry, a nawet w tkance podskórnej. Światła naczyń są zwykle puste, natomiast w podścielisku mogą występować limfocyty. W typie krwionośnym AZN, który był w serii Pattona [40] zdecydowanie rzadszy, okrągłe lub linijne kapilary otoczone pericytami wzrastały w powierzchownych lub głębszych warstwach skóry. Towarzyszący przewlekły nacieki zapalny zawierał oprócz limfocytów mastocyty i plazmocyty. Komórki śródbłonna były



Rycina 29 A, B. Atypowe zmiany naczyniowe. A) powiększenie 100×; B) powiększenie 400×

niec hiperchromatyczne, ale niepowiększone i bez wyraźnych jąder. W badaniach immunohistochemicznych typ chłonny AZN wykazywał ekspresję CD31 i D2-40 przy zmiennej reakcji CD34, natomiast w typie naczyńniowym stwierdzano ekspresję CD31 i CD34 przy braku reakcji D2-40 w komórkach śródbłonna [39].

Diagnostyka różnicowa atypowych zmian naczyńniowych obejmuje *lymphangioma*, zmiany reaktywne śródbłonna w mięsaku Kaposiego i *angiosarcoma*. Różnicowanie z *angiosarcoma* nie zawsze jest możliwe, gdyż w obu zmianach mogą występować anastomozy naczyńniowe, przewlekłe nacieki zapalne w podścielisku i rozwarstwienie włókien kolagenowych przez proliferujące kanały naczyńniowe. Wyraźnie brodawkowata proliferacja komórek śródbłonna, znaczna cytologiczna atypia, dominujące jąderka, figury podziału oraz „jeziorka krwi” to cechy charakterystyczne tylko dla mięsaka naczyńniowego [39]. Obecność mutacji w genie *p53*, zarówno w atypowych zmianach naczyńniowych, jak i mięsakach naczyńniowych, oraz kliniczna progresja AZN sugerują związek obu wymienionych jednostek.

7. Podsumowanie

Niektóre z omawianych powyżej nowych jednostek budzą kontrowersje pod względem prognostycznym i terapeutycznym, jednak tylko staranna korelacja kliniczno-patologiczna w codziennej diagnostyce pozwoli bliżej poznać ich biologię.

Piśmiennictwo

- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Vol. 4. World Health Organization, Lyon 2012.
- Schnitt, SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 113-124.
- Kim MJ, Kim EK, Oh KK, et al. Columnar cell lesions of the breast: mammographic and US features. *Eur J Radiol* 2006; 60: 264-269.
- Senetta R, Campanino PP, Mariscotti G, et al. Columnar cell lesions associated with breast calcifications on vacuum-assisted core biopsies: clinical, radiographic, and histological correlations. *Mod Pathol* 2009; 22: 762-769.
- Cardenosa G. Breast imaging companion. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia 2008.
- Verschuur-Maes AH, Van Diest PJ. The mucinous variant of columnar cell lesions. *Histopathology* 2011; 58: 847-853.
- O'Malley, Pinder SE, Mulligan AM. Breast Pathology. Elsevier Saunders, Philadelphia 2011.
- Oyama T, Maluf H, Koerner F. Atypical cystic lobules: an early stage in the formation of low-grade ductal carcinoma in situ. *Virchows Arch* 1999; 435: 413-421.
- Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1561.
- Brandt SM, Young GQ, Hoda SA. The „Rosen Triad”: tubular carcinoma, lobular carcinoma in situ, and columnar cell lesions. *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 140-146.
- Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 417-426.
- Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, et al. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 513-523.
- Jara-Lazaro AR, Tse GM, Tan PH. Columnar cell lesions of the breast: an update and significance on core biopsy. *Pathology* 2009; 41: 18-27.
- Simpson PT, Gale T, Reis-Filho JS, et al. Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:734-746.
- Go EM, Tsang JY, Ni YB, et al. Relationship between columnar cell changes and low-grade carcinoma in situ of the breast – a cytogenetic study. *Hum Pathol* 2012; 43: 1924-1931.
- Tan PH, Ho BC-S, Selvarajan S, et al. Pathological diagnosis of columnar cell lesions of the breast: are there issues of reproducibility? *J Clin Pathol* 2005; 58: 705-709.
- Collins LC. Flat epithelial atypia of the breast. *Surg Pathol* 2009; 2: 263-272.
- Frost A, Tsangaris T, Silverberg S. Pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Pathology Case Rev* 1996; 1: 27-31.
- Carder PJ, Shaaban A, Alizadeh Y, et al. Screen-detected pleomorphic lobular carcinoma in situ (PLCIS): risk of concurrent invasive malignancy following a core biopsy diagnosis. *Histopathology* 2010; 57: 472-478.
- Downs-Kelly E, Bell D, Perkins GH, et al. Clinical implications of margin involvement by pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 737-743.
- Khoury T, Karabakhtsian RG, Mattson D, et al. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology* 2014; 64: 981-993.
- Blair SL, Emerson DK, Kulkarni S, et al. Breast surgeon's survey: no consensus for surgical treatment of pleomorphic lobular carcinoma in situ. *Breast J* 2013; 19: 116-118.
- Reis-Filho JS, Simpson PT, Jones C, et al. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: role of comprehensive molecular pathology in characterization of an entity. *J Pathol* 2005; 207: 1-13.
- Esposito NN, Dabbs DJ, Bhargava R. Are encapsulated papillary carcinomas of the breast in situ or invasive? A basement membrane study of 27 cases. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 228-242.
- Nagi C, Bleiweiss I, Jaffer S. Epithelial displacement in breast lesions: a papillary phenomenon. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1465-1469.
- Rakha EA, Varga Z, Elsheik S, Ellis IO. High grade encapsulated papillary carcinoma of the breast: An under recognised entity. *Histopathology* 2014; doi: 10.1111/his.12591 [Epub ahead of print].
- Rakha EA, Tun M, Junainah E, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: a study of invasion associated markers. *J Clin Pathol* 2012; 65: 710-714.
- Otsuki Y, Yamada M, Shimizu S, et al. Solid-papillary carcinoma of the breast: clinicopathological study of 20 cases. *Pathol Int* 2007; 57: 421-429.
- Tajima S, Maeda I, Kanemaki Y, et al. Evaluation of CD56 and CD57 immunostainings for discrimination between endocrine ductal carcinoma in situ and intraductal papilloma. *Pathol Int* 2010; 60: 459-465.
- Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differ-

- entiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1237-1244.
31. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, et al. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1002-1007.
 32. Nicolas MM, Wu Y, Middleton LP, et al. Loss of myoepithelium is variable in solid papillary carcinoma of the breast. *Histopathology* 2007; 51: 657-665.
 33. Perry KD, Reynolds C, Rosen DG, et al. Metastatic neuroendocrine tumour in the breast: a potential mimic of in-situ and invasive mammary carcinoma. *Histopathology* 2011; 59: 619-630.
 34. Tan PH, Schnitt SJ, van de Vijver MJ et al. Papillary and neuroendocrine breast lesions: the WHO stance. *Histopathology* 2014; doi: 10.1111/his.12463 [Epub ahead of print].
 35. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: an invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1093-1103.
 36. Cserni G. "Revertant" mammary solid papillary carcinoma in lymph node metastasis. *Pathol Oncol Res* 2002; 8: 74-77.
 37. Coyne JD. Invasive solid papillary breast carcinoma with papillary metastasis. *Histopathology* 2007; 50: 515-516.
 38. Duprez R, Wilkerson PM, Lacroix-Triki M, et al. Immunophenotypic and genomic characterization of papillary carcinomas of the breast. *J Pathol* 2012; 226: 427-441.
 39. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC, et al. *Rosen's Breast Pathology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2014.
 40. Patton KT, Deyrup AT, Weiss SW. HYPERLINK "<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551753>" Atypical vascular lesions after surgery and radiation of the breast: a clinicopathologic study of 32 cases analyzing histologic heterogeneity and association with angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 943-950.