

# Cilindercellaesies van de mamma

## Columnar cell lesions of the breast

A.H.J. Verschuur-Maes

### Samenvatting

Cilindercellaesies (CCL's) van de borst zijn mogelijke voorloperafwijkingen van borstkanker. Het zijn verwijde klierbuisjes van de borst die aan de binnenzijde worden bekleed door cilindrisch gevormde cellen (met of zonder atypie), vaak met secreet en/of microcalcificaties in de lumina. Op 31 januari 2012 promoveerde mw. drs. A.H.J. Verschuur-Maes aan de Universiteit Utrecht op het promotieonderzoek 'Cilindercellaesies van de borst: klinische significantie en moleculaire achtergrond'. Zij deed dit onder begeleiding van promotor prof. dr. P.J. van Diest. Het doel van het onderzoek was om een beter begrip van CCL's te krijgen en te komen tot goed onderbouwde adviezen voor de beste behandeling. Uit dit promotieonderzoek bleek dat CCL's vaker worden gediagnosticeerd sinds de invoering van digitale mammografie vergeleken met analoge mammografie. Geadviseerd wordt om voor CCL's met atypie gediagnosticeerd met een naaldbiopsie een chirurgische resectie te verrichten vanwege de verhoogde kans op het vinden van borstkanker in de buurt van de CCL's, en op de mogelijk verhoogde kans op progressie tot kanker vanuit CCL's. Bovendien lijkt methylering een rol te hebben in het ontstaan van CCL's naar analogie met de rol die methylering speelt bij borstkanker. In de mannelijke borst bleken CCL's niet voor te komen.

CCL's met atypie zijn daarom belangrijke voorlopers van borstkanker bij de vrouw en kunnen beter compleet worden verwijderd, maar lijken geen rol te spelen in de carcinogenese van de mannelijke borst.

*(Ned Tijdschr Oncol 2012;9:188-90)*

### Summary

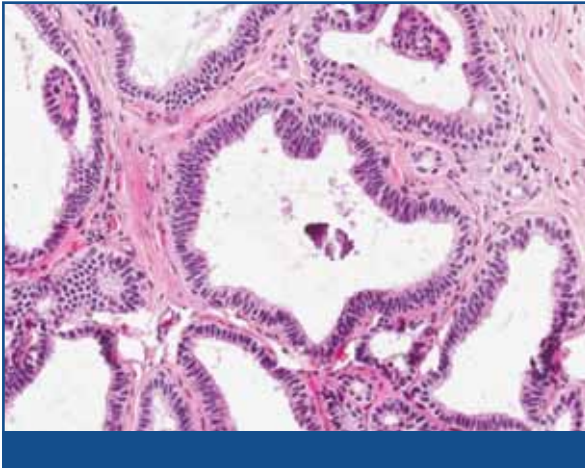
Columnar cell lesions (CCLs) of the breast are possible precursor lesions of breast cancer. CCLs are cystically dilated ducts lined by columnar cell epithelium, with or without atypia. Intraluminal secretions and microcalcifications are frequently seen and they characterize the CCLs at mammography. On the 31<sup>st</sup> of January, 2012, resident in pathology A.H.J. Verschuur-Maes defended her PhD-thesis, entitled 'Columnar cell lesions of the breast: clinical significance and molecular background', at University Utrecht under supervision of promotor P.J. van Diest, MD, PhD. In this thesis, the clinical significance as well as the molecular background of CCLs were studied to contribute to the understanding of the pathogenesis and to provide recommendations for the management of CCLs. Data showed that CCLs are more often diagnosed since the introduction of digital mammography compared to screen-film mammography. For CCLs with atypia, a surgical resection is advised since CCLs with atypia have high breast cancer underestimation risk, and a high risk to progress to breast cancer. Moreover, methylation seems to have a role in the development of CCLs and related breast cancer. CCLs with atypia therefore seem to play an important role in breast carcinogenesis in women and deserve to be treated. However, it seems that CCLs do not exist in the male breast and therefore play no role in male breast carcinogenesis.

**Auteur:** mw. dr. A.H.J. Verschuur-Maes, arts-assistent Pathologie, afdeling Pathologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 65 65, e-mailadres: a.maes@umcutrecht.nl

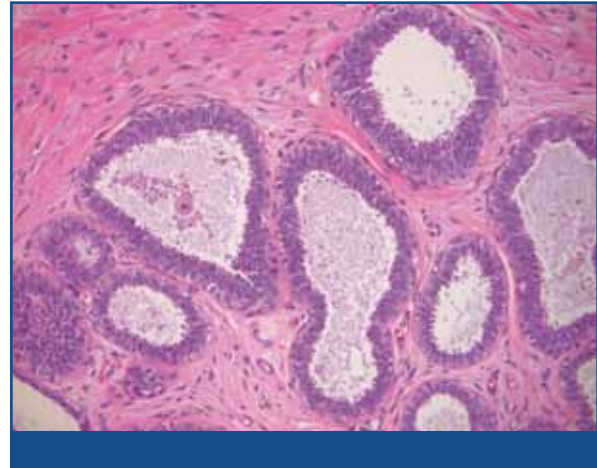
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: beurs van Oncologiecentrum St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein

**Trefwoorden:** borst, cilindercellaesie, mamma, mannelijke borst, methylering, progressie

**Key words:** breast, columnar cell lesion, flat epithelial atypia, male breast, methylation, prognosis



**Figuur 1.** Cilindercellaesie van de borst met hyperplasie zonder atypie.



**Figuur 2.** Cilindercellaesie van de borst met hyperplasie en atypie.

### Inleiding

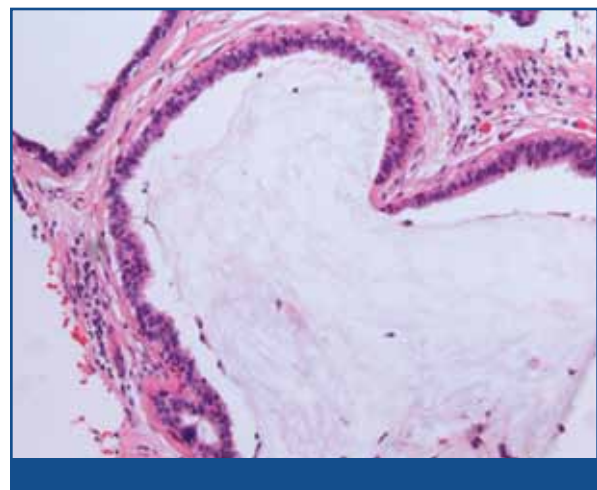
De ontwikkeling van borstkanker is een complex proces waarbij de tumor ontstaat vanuit normaal borstweefsel, via voorloperafwijkingen zoals atypische ductale hyperplasie (ADH), atypische lobulaire neoplasie en ductaal carcinoma in situ (DCIS). In de laatste jaren zijn ook cilindercellaesies (CCL's) geïdentificeerd als mogelijke voorloperafwijkingen van met name de minder agressieve soort borstkanker. CCL's zijn verwijde klierbuisjes van de borst die aan de binnenzijde worden bekleed door cilindrisch gevormde cellen (met of zonder atypie) (zie *Figuur 1* en *2*) met vaak secreet en/of microcalcificaties in de lumina. In dit proefschrift zijn het klinische belang en de moleculaire achtergrond van CCL's onderzocht om een beter begrip van de afwijkingen te krijgen en te komen tot goed onderbouwde adviezen voor de beste behandeling.

### Resultaten

In de radiologie worden technieken voor het in beeld brengen van borstafwijkingen steeds beter. Zo heeft een paar jaar geleden in de meeste ziekenhuizen de digitale mammografie de plaats ingenomen van analoge mammografie met als voordeel de hogere resolutie en betere beeldkwaliteit, zodat onder andere microcalcificaties beter kunnen worden gezien. Net als ADH en DCIS, worden ook CCL's op een mammogram vaak herkend als microcalcificaties. Bij een vergelijking tussen de digitale versus de analoge mammografie op basis van naaldbipten van de borst (respectievelijk 2.013 en 1.424 naaldbipten),

bleken significant meer CCL's in de bipten (10,8% versus 4,9%) aanwezig te zijn en dit was gerelateerd aan het hogere aantal naaldbipten dat was verricht vanwege microcalcificaties.<sup>1</sup>

Voor het bepalen van het onderschattingrisico van een ernstigere afwijking in de nabijheid van een CCL en het progressierisico van CCL's op borstkanker, werd een studie verricht naar naaldbipten met de diagnose 'CCL' (n=311) en de daarna volgende chirurgische excisiebipten (n=52) en/of follow-up (gemiddelde duur 3,5 jaar).<sup>2</sup> Tevens werd een 'systematic review' gemaakt met dit onderwerp om een beter 'evidence-based' advies te kunnen geven voor de behandeling van CCL's. Het gepoolde risico voor patiënten gediagnosticeerd met CCL zonder atypie, CCL met atypie en ADH-CCL (een verdere stap in de progressieroute van CCL naar ADH) was respec-



**Figuur 3.** Mucineuze variant van een cilindercellaesie.

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Geadviseerd wordt om een mamma-excisie te verrichten na de diagnose cilindercellaësie (CCL) met atypie aan de hand van een naaldbiopt van de borst.
2. Voor CCL zonder atypie hoeft geen resectie plaats te vinden.

tievelijk 1,5%, 9% en 20%.<sup>3</sup> Vanwege de relatief hoge risico's op tumor voor alle patiënten gediagnosticeerd met CCL met atypie of ADH-CCL op basis van een naaldbiopt, werd een chirurgische resectie geadviseerd. Om niet overbodig te opereren, zou complete verwijdering van alle microcalcificaties door grote biopten, zoals met 'vacuum assisted biopsies' of de 'breast lesion excision system'-procedure, een alternatief zijn, alhoewel meer onderzoek naar de resultaten hiervan gewenst is. Voor CCL's zonder atypie wordt alleen follow-up geadviseerd, aangezien de kans op latere tumorvorming beperkt lijkt te zijn.

Naast de inactivering van tumorsuppressorgen en het activeren van oncogenen kan ook methylering een rol spelen bij het ontstaan en de groei van kanker. Als een gen gemethyleerd is, kan normale transcriptie en eiwitproductie niet plaatsvinden en daarom zijn functie niet uitoefenen. Door middel van 'methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification' werden 50 verschillende genen onderzocht in normaal borstweefsel (n=10), CCL (n=30), DCIS (n=12) en invasief carcinoom (n=14). De methylering nam significant toe van normaal borstweefsel naar CCL, naar DCIS en borstkanker.<sup>4</sup> Ook een aantal afzonderlijke genen toonde een stapsgewijze toename in methylering, zodat methylering een rol lijkt te spelen in de progressie naar kanker.

Daarnaast werd voor het eerst de prevalentie van de slijmvormende variant van CCL's (zie Figuur 3, pagina 189) beschreven in naaldbiopten van de borst: in totaal 0,5% van alle 4.164 bestudeerde borstnaaldbiopten.<sup>5</sup> Daarnaast waren significant meer slijmvormende CCL's bij de slijmvormende kankers aanwezig dan in de 'gewone' borstkankers. Het lijkt er daarom op dat de slijmvormende CCL een voorloperafwijking van slijmvormend borstkanker kan zijn.

Ten slotte werd bestudeerd of CCL's aanwezig zijn in de mannelijke borst door 89 borstkankers te be-

studeren, 20 gynaecomastiecasus en 5 keer normaal borstweefsel verkregen bij autopsie.<sup>6</sup> Hierbij zijn geen afwijkingen met overtuigend CCL-aspect gevonden, wel buisstructuren passend bij gynaecomastie. Het lijkt erop dat CCL's dus niet voorkomen in mannelijk borstweefsel en dus geen rol spelen in de ontwikkeling van borstkanker bij mannen.

## Conclusie

Met dit promotieonderzoek is meer bewijs geleverd voor de rol van CCL's als eventuele voorloperafwijking van borstkanker bij vrouwen, maar niet bij mannen. CCL's met atypie kunnen het beste compleet worden verwijderd om naastgelegen borstkanker op te sporen, dan wel ontstaan van borstkanker te voorkomen.

## Referenties

1. Verschuur-Maes AH, Van Gils CH, Van den Bosch MA, et al. Digital mammography: more microcalcifications, more columnar cell lesions without atypia. *Mod Pathol* 2011;24:1191-7.
2. Verschuur-Maes AH, Witkamp AJ, De Bruin PC, et al. Progression risk of columnar cell lesions of the breast diagnosed in core needle biopsies. *Int J Cancer* 2011;129:2674-80.
3. Verschuur-Maes AH, Van Deurzen CH, Monnikhof EM, et al. Columnar cell lesions on breast needle biopsies: is surgical excision necessary? A systematic review. *Ann Surg* 2012;255(2):259-65.
4. Verschuur-Maes AH, De Bruin PC, Van Diest PJ. Epigenetic progression of columnar cell lesions of the breast to ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. Submitted.
5. Verschuur-Maes AH, Van Diest PJ. The mucinous variant of columnar cell lesions. *Histopathology* 2011;58:847-53.
6. Verschuur-Maes AH, Kornegoor R, De Bruin PC, et al. Do columnar cell lesions exist in male breasts? In preparation.

Ontvangen 24 november 2011, geaccepteerd 25 januari 2012.