

ZASADY DIAGNOSTYKI MORFOLOGICZNEJ U CHORYCH NA RAKA PIERSI. PRZEGLĄD PROCEDUR DIAGNOSTYCZNYCH

WOJCIECH P. OLSZEWSKI

1. Wstęp

Z klinicznego punktu widzenia wyróżnia się dwie odrębne grupy chorych na raka piersi – z klinicznymi cechami choroby nowotworowej oraz bez objawów klinicznych.

Chore z klinicznymi objawami raka piersi charakteryzują się obecnością palpacyjnie wyczuwalnego guza, zaciągnięciem skóry ponad guzem, zaczerwienieniem brodawki (rak Pageta), wciągnięciem brodawki lub krwistym wyciekaniem z brodawki.

Zmiany bezobjawowe są wykrywane przypadkowo w trakcie badań obrazowych (badanie ultrasonograficzne lub mammograficzne), m.in. o charakterze przesiewowym.

Dzięki badaniom obrazowym wykrywa się inwazyjne raki piersi o niewielkich rozmiarach, tzw. wczesne raki piersi, oraz znaczącą część zmian przedinwazyjnych, w tym raków *in situ*.

2. Diagnostyka patomorfologiczna raka piersi

Diagnostyka patomorfologiczna raka piersi polega na określeniu grupy parametrów, które odgrywają rolę w postępowaniu leczniczym. Obecnie zdefiniowano następujące parametry wymagane do raportu patomorfologicznego naciekającego raka piersi:

1. Typ histologiczny.
2. Stopień złośliwości histologicznej.
3. Określenie stopnia zaawansowania wg AJCC (pTNM):
 - a) wielkość guza,
 - b) ocena obecności nacieku w obrębie skóry i ściany klatki piersiowej,
 - c) ocena wieloogniskowości nowotworu,
 - d) liczba przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych.
4. Ocena obecności zatorów nowotworowych w naczyniach wokół guza.
5. Ocena radykalności zabiegu.
6. Ocena stanu receptorów steroidowych.
7. Ocena stanu receptora HER2.

Większość z wymienionych parametrów można określić, stosując tradycyjne metody diagnostyczne: ocenę makroskopową i ocenę mikroskopową w rutynowym barwieniu histopatologicznym hematoksyliną i eozyną (HE). Ocena receptorów steroidowych i HER2 wymaga zastosowania metod immunopatologicznych lub – w przypadku receptora HER2 w wyselekcjonowanych przypadkach – metod biologii molekularnej (np. FISH – fluorescencyj-

nej hybrydyzacji *in situ*, lub CISH – chromogenicznej hybrydyzacji *in situ*). W niewielkiej części przypadków określenie parametrów, takich jak obecność zatorów nowotworowych, przerzutów w węzłach chłonnych czy precyzyjne określenie wielkości nacieku, wymaga – poza rutynową oceną mikroskopową – zastosowania dodatkowych badań immunopatologicznych.

Raport patomorfologiczny z oceny naciekającego raka piersi powinien zawierać precyzyjne dane dotyczące pacjenta, lekarza kierującego i lekarza lub lekarzy dokonujących oceny patomorfologicznej, a także pozwalających na identyfikację zakładu patomorfologii.

W części diagnostycznej powinien zawierać opis makroskopowy materiału i informację o pobranych wycinkach – ich liczbie i miejscu, z których zostały pobrane.

Najważniejszą częścią raportu są informacje dotyczące nowotworu wyszczególnione powyżej.

Mimo że istnieją przepisy dotyczące dokumentacji medycznej na temat informacji, które powinny być w niej zawarte, mają one charakter ogólny. Zaproponowany wzór kompleksowego raportu patomorfologicznej oceny raka piersi (załącznik nr 1) opiera się na zaleceniach *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*.

2.1. Typy materiału diagnostycznego – ich zalety i ograniczenia

Przedstawione powyżej ogólne informacje dotyczące raportu patomorfologicznego formują zakres informacji, które odgrywają rolę w postępowaniu onkologicznym w raku piersi i które są nazywane metodami patomorfologicznymi.

W praktyce istnieją sytuacje, dla których zaprezentowany zestaw informacji wymaganych w raporcie patomorfologicznym musi ulec modyfikacji. Typ materiału diagnostycznego stanowi podstawowe ograniczenie w wykonaniu pełnego raportu patomorfologicznego.

Materiał patomorfologiczny w raku piersi można podzielić na diagnostyczny i pooperacyjny.

Materiał diagnostyczny to materiał pobrany w wyniku:

- biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC),
- biopsji gruboigłowej (BG) (*core biopsy* – CB, *needle core biopsy* – NCB),
- biopsji gruboigłowej wspomaganą próżnią (BGWP) (*vacuum assisted biopsy* – VAB, *vacuum assisted needle core biopsy* – VANCB),
- biopsji chirurgicznej (*open biopsy*).

2.1.1. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC) to metoda diagnostyczna oparta na analizie materiału cytologicznego. Zawiera on najczęściej komórki i grupy komórek pochodzące z guza lub przerzutu do węzła chłonnego. Pozwala na określenie obecności komórek rakowych lub atypowych w rozmazie, jednak bez możliwości jednoznacznej oceny obecności nacieku nowotworowego. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa umożliwia również określenie statusu receptorów steroidowych i w mniejszym stopniu statusu HER2. Możliwa jest ocena HER2 metodami immunohistochemicznymi (IHC), ale w praktyce stosowanie tej metody w materiale cytologicznym ma ograniczone znaczenie. Należy więc przyjąć, że w przypadku dodatniego statusu receptorowego wynik można uznać za wiarygodny. W przypadku ujemnego należy przyjąć, że konieczna jest dodatkowa ocena po uzyskaniu materiału histologicznego (z innej biopsji lub pooperacyjnego). Stwierdzenie obecności komórek raka w materiale z węzła chłonnego pozwala na ocenę zaawansowania naciekającego raka piersi.

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa odgrywa również rolę przy monitorowaniu przebiegu choroby nowotworowej. Materiał może pochodzić ze wznowy lub przerzutu.

Tabela I. Wartość diagnostyczna biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC)

stwierdzenie obecności komórek raka
ocena receptorów steroidowych (z ograniczeniami)
ocena receptora HER2 (z ograniczeniami)

Należy pamiętać o ograniczeniach BAC w diagnostyce zmian, w których histopatologiczne układy architektoniczne mają znaczenie różnicujące. Dysponując jedynie materiałem cytologicznym z diagnozowanej zmiany, nie można odróżnić atypowych rozrostów wewnątrzprzewodowych od raka *in situ*, raka *in situ* od raka naciekającego, a w niektórych przypadkach także wysoko zróżnicowanego raka naciekającego od zmiany łagodnej, zmian popromiennych od wznowy, przerzutu od zmiany pierwotnej, raka metaplastycznego od mięsaka, czy też ustalić stopnia złośliwości guza liściastego.

2.1.2. Biopsja gruboigłowa

Biopsja gruboigłowa jest metodą diagnostyczną polegającą na pobraniu i mikroskopowej ocenie wycinków tkankowych w formie 1–3 drobnych walczków (oligobiopatów). Pozwala ona na rozróżnienie raka naciekającego i raka przedinwazyjnego *in situ*, a także na określenie jego typu histologicznego i stopnia złośliwości histologicznej. Ustalenie tych dwóch ostatnich parametrów obarczone jest pewnym błędem, ze względu na możliwość pobrania nie w pełni reprezentatywnego fragmentu tkanki nowotworu i nie zawsze jest formułowane w raporcie z tego typu badania. Na podstawie materiału tkankowego uzyskanego drogą biopsji gruboigłowej możliwa jest dodatkowo ocena stanu receptorów steroidowych i receptora HER2.

Rodzaje badań diagnostycznych u chorych na raka sutka:

- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa (BAC),
- biopsja gruboigłowa (BG) (*core biopsy* – CB, *needle core biopsy* – NCB),
- biopsja gruboigłowa wspomaganą próżnią (BGWP) (*vacuum assisted biopsy* – VAB, *vacuum assisted needle core biopsy* – VANCB),
- biopsja chirurgiczna (*open biopsy*).

Oceniając materiał typu raka *in situ*, można również określić stopień jego zróżnicowania, typ rozrostu, obecność mikrozwapnień i martwicy.

Tabela II. Wartość diagnostyczna biopsji gruboigłowej (BG)

stwierdzenie obecności raka naciekającego lub <i>in situ</i>
ocena stopnia złośliwości histologicznej (z ograniczeniami)
ocena receptorów steroidowych
ocena receptora HER2

2.1.3. Biopsja gruboigłowa wspomaganą próżnią

Biopsja gruboigłowa wspomaganą próżnią polega na pobraniu i mikroskopowej ocenie 10–30 walczków tkankowych pochodzących z podejrzanego radiologicznie obszaru piersi (mikrozwapnienia widoczne w mammografii lub guz widoczny w USG). Jakkolwiek podejrzenie raka naciekającego stanowi przeciwwskazanie do wykonania biopsji mammotomicznej, to zdarza się, że pobrany materiał zawiera utkanie raka naciekającego.

Informacje, których dostarcza biopsja mammotomiczna, pokrywają się z tymi, które można uzyskać drogą biopsji gruboigłowej. Materiał jest jednak bardziej obfity. Oceniając materiał typu raka *in situ*, można również określić stopień jego zróżnicowania, typ rozrostu, obecność mikrozwapnień i martwicy. Niemożliwa jest ocena marginesów chirurgicznych i wielkości zmiany.

Tabela III. Wartość diagnostyczna biopsji gruboigłowej wspomaganą próżnią

stwierdzenie obecności raka naciekającego lub <i>in situ</i>
ocena stopnia złośliwości histologicznej (z ograniczeniami)
ocena receptorów steroidowych
ocena receptora HER2

2.1.4. Biopsja chirurgiczna

Biopsja chirurgiczna w przypadku zmian piersi dotyczy zmian w obrębie skóry piersi i brodawki piersiowej (nie rozważamy w tym miejscu diagnostycznego wycięcia guza).

W przypadku zmian brodawki piersiowej istotne jest różnicowanie raka Pageta (szczególnej postaci raka przewodowego *in situ*), raka skóry i czerniaka złośliwego, a tak-

że łagodnych rozrostów nabłonkowych okolicy zabrodawkowej i raka. W diagnostyce zmian brodawki piersiowej istotne są dodatkowe badania immunopatologiczne oraz dane kliniczne wnoszące informacje do diagnostyki różnicowej wymienionych powyżej zmian.

Biopsja skóry w diagnostyce raka piersi wykonywana jest w przypadku owrzodzenia skóry, raka zapalnego oraz w przypadkach podejrzenia wznów. Jeżeli materiał zawiera zachowane utkanie nowotworowe, pozwala na uzyskanie informacji, tak jak w przypadku innych biopsji piersi. W przypadku raka zapalnego najczęściej mikroskopowo stwierdza się obecność zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych skóry. Komórki raka są często nieliczne i nie pozwalają na wiarygodną ocenę takich parametrów, jak typ histologiczny, stopień złośliwości czy ocena stanu receptorów. Obecność zatorów z komórek raka w skórze jest jednoznaczna z obecnością raka naciekającego (pT4).

Tabela IV. Wartość diagnostyczna biopsji chirurgicznej

stwierdzenie obecności raka naciekającego lub <i>in situ</i>
ocena stopnia złośliwości histologicznej (z ograniczeniami)
ocena receptorów steroidowych
ocena receptora HER2

2.1.5. Inne typy materiałów diagnostycznych

W diagnostyce i leczeniu zmian piersi stosowane są również urządzenia pozwalające na usunięcie zmian guzowatych, jak np. ABBI (*Advanced Breast Biopsy Instrumentation*). Mimo że podejrzenie raka naciekającego jest przeciwskazaniem do stosowania tego typu urządzeń, prezentacja kliniczna zmian piersi nie zawsze pozwala jednoznacznie określić ewentualne cechy złośliwości, toteż tak pobrany materiał nierzadko zawiera utkanie raka naciekającego lub *in situ*. W takich sytuacjach możliwe jest określenie większości parametrów z wyjątkiem oceny radykalności.

2.2. Kategorie diagnostyczne

Ocena materiału diagnostycznego zgodnie z wytycznymi Komisji Unii Europejskiej wymaga określenia kategorii diagnostycznych. W tabelach V i VI przedstawiono kategorie diagnostyczne dla materiału cytologicznego. Kategorie diagnostyczne dla materiału histologicznego przedstawiono osobno (patrz *Biopsja gruboigłowa piersi – wytyczne diagnostyczne*).

2.2.1. Definicje kategorii diagnostycznych dla materiału cytologicznego

Definicje kategorii diagnostycznych dla materiału cytologicznego oraz podstawową interpretację kategorii przedstawiono w tabelach V i VI.

Tabela V. Cytologia diagnostyczna zmian piersi

KATEGORIE DIAGNOSTYCZNE W WYKRYWANIU ZMIAN W PIERSI	
C1	rozmaz nie jest diagnostyczny
C2	łagodne komórki nabłonkowe
C3	atypia – prawdopodobnie łagodna
C4	podejrzenie zmiany złośliwej
C5	cechy złośliwości

Tabela VI. Kwalifikacja obrazów mikroskopowych do poszczególnych kategorii diagnostycznych

CYTOLOGIA DIAGNOSTYCZNA ZMIAN PIERSI	
C1 – materiał nie jest diagnostyczny:	<ul style="list-style-type: none"> • ubogokomórkowy • źle pobrany, źle rozprowadzony, źle zabarwiony • z nadmiarem krwi w rozmazie • zgnieciony • przesuszony
C2 – łagodny:	<ul style="list-style-type: none"> • regularne komórki nabłonkowe, komórki zrębu i komórki żerne • rozpoznanie: np. włókniakoguczolak, martwica tkanki tłuszczowej, ropień, węzeł chłonny
C3 – atypia – prawdopodobnie łagodna: rozmaz jak w C2 i dodatkowo każda z poniższych cech pojedynczo lub w dowolnej kombinacji:	<ul style="list-style-type: none"> • pleomorfizm jądrowy • częściowa utrata kohezji komórek • jądrowe i cytoplazmatyczne zmiany spowodowane zmianami proliferacyjnymi, zanikowymi, ciężką i leczeniem • zwiększona komórkowość towarzysząca powyższym <p>Uwaga: Ostateczne postępowanie chirurgiczne nie może być następstwem ustalenia diagnostycznego C3</p>
C4 – podejrzenie zmiany złośliwej – wysoce atypowe komórki w rozmazie; patolog ma jednak pewne wątpliwości z poniższych powodów:	<ul style="list-style-type: none"> • rozmaz ma niedostatki jakościowe: mało komórek, źle utrwalenie • pewne, ale nie wszystkie cechy złośliwości • jedynie pojedyncze komórki w bogatokomórkowym rozmazie wykazują cechy złośliwości <p>Uwaga: Ostateczne postępowanie chirurgiczne nie może być następstwem ustalenia diagnostycznego C4</p>
C5 – zmiana złośliwa – rozpoznanie na podstawie komórek niebudzących wątpliwości co do ustalonego rozpoznania zmiany złośliwej (raka)	