

BIOPSJA GRUBOIGŁOWA PIERSI – WYTYCZNE DIAGNOSTYCZNE

EWA CHMIELIK, ELŻBIETA ŁUCZYŃSKA

1. Biopsja cienkoigłowa a biopsja gruboigłowa

Leczenie neoadiuwantowe raka piersi, badania kliniczne wymagające diagnozy histopatologicznej oraz konieczność zróżnicowania raka *in situ* i inwazyjnego raka piersi przyczyniły się do utraty dominującej roli biopsji cienkoigłowej (BAC) w diagnostyce zmian piersi. Wskazaniami do BAC nadal pozostają: ewakuacja płynu z torbieli, podejrzenie zmiany niezłośliwej w badaniach obrazowych, wznowa miejscowa raka, ewentualna diagnostyka guzów o zaawansowaniu miejscowym i regionalnym, pozyskanie materiału do oznaczenia stanu receptorów (ER, PgR) w raku piersi.

W przeciwieństwie do BAC, biopsja gruboigłowa pozwala ocenić w większości przypadków typ histologiczny i stopień zróżnicowania raka, heterogenność histopatologiczną zmiany – jeżeli pobrano materiał z różnych miejsc – oraz czynniki prognostyczne i predykcyjne za pomocą dodatkowych badań immunohistochemicznych lub molekularnych.

2. Biopsja gruboigłowa – postępowanie z materiałem

Prawidłowa interpretacja biopsji gruboigłowej piersi (BG) wymaga doświadczenia w histopatologii zmian piersi oraz szczególnej wiedzy na temat cech klinicznych i mammograficznych diagnozowanych zmian. W szczególności patomorfolog winien się zapoznać z terminologią i zasadami opisów zmian w piersi, które stosują radiolodzy (klasyfikacja BIRADS (tab. I) i klasyfikacja Le Gal (tab. II).

Klasyfikacja BIRADS składa się z dwóch głównych grup:

1. Klasyfikacja niekompletna (BIRADS kat. 0) wymaga dodatkowych badań (w przypadku badania mammograficznego wymaga uzupełniającego badania ultrasonograficznego lub badania rezonansu magnetycznego – tomografia rezonansu magnetycznego, a w przypadku badania ultrasonograficznego wymaga dodatkowego badania mammograficznego lub badania rezonansu magnetycznego).
2. Klasyfikacja kompletna zawiera 6 grup zmian.

Wyróżnia się dwa rodzaje biopsji gruboigłowej piersi:

- biopsja gruboigłowa wykonywana pod kontrolą ultrasonografu, mammografii lub rezonansu magnetycznego,
- biopsja gruboigłowa wspomagana rotacyjnym systemem próżniowym.

2.1. Biopsja gruboigłowa

Biopsja gruboigłowa (BG) polega na pobraniu z gruczołu piersiowego (najczęściej przy użyciu igły kalibru 14 GA) 3–6 cienkich wycinków tkankowych o długości 1,5–2 cm (ryc. 7.). W celu ułatwienia ich obróbki technicznej (zwłaszcza na etapie zatapiania materiału w bloczkach pa-

rafinowych i krojenia skrawków) pobrane wycinki można podbarwiać błękitem alcjanu. Nie zaleca się podbarwiania eozyną ze względu na późniejsze badanie FISH, w którym daje ona silny artefaktyczny sygnał.

2.2. Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią

W wyjątkowych przypadkach, gdy wynik badania opierający się na biopsji gruboigłowej jest nieadekwatny (kategoria B1) lub materiał budzi podejrzenie zmiany złośliwej (kategoria B4), można rozważyć wykonanie biopsji gruboigłowej wspomaganej próżnią (BGWP) (ryc. 8.). Umożliwia ona również usunięcie małych zmian w całości. Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią jest procedurą minimalnie inwazyjną, z jednego wkłucia pod kontrolą ultrasonografu, mammografii cyfrowej lub rezonansu magnetycznego przy użyciu igły kalibru 14–7 GA (*gauge*) oraz dzięki systemowi rotacyjnemu wspomaganemu próżnią można pobrać wystarczającą ilość materiału do badania histopatologicznego (10–30 wałeczków tkankowych). System próżniowy jest szczególnie ważny w pozyskiwaniu tkanki do badania histopatologicznego z trudno dostępnych miejsc gruczołu piersiowego. Umożliwia on również natychmiastową ewakuację krwiaka z miejsca biopsji. Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią jest drugą metodą diagnostyczną, kiedy konwencjonalna biopsja gruboigłowa była nieadekwatna (kategoria B1) lub uzyskany materiał budził podejrzenie zmiany złośliwej (kategoria B4).

Ilość materiału tkankowego, który można pobrać za pomocą BG, jest ograniczona, a patolog oceniający biopsję piersi jest odpowiedzialny za dostarczenie istotnych klinicznie informacji wyznaczających dalsze postępowanie z pacjentką, dlatego też bardzo ważne jest odpowiednie podejście do tego zagadnienia od momentu pobrania wałeczków tkankowych z diagnozowanej zmiany.

W przypadku raka inwazyjnego poddanego terapii neoadiuwantowej i całkowitej odpowiedzi guza na leczenie materiał z BG pozostaje jedynym dostępnym materiałem diagnostycznym, dlatego też wymaga on szczególnej troski.

W przypadku, gdy biopsja gruboigłowa była wykonywana z powodu stwierdzenia zwapnień w badaniach obrazowych, ich obecność w pobranych mikrowycinkach winna być potwierdzona radiologicznie jeszcze przed utwórczeniem materiału tkankowego. Poprawna obróbka materiału tkankowego pozwala w 85% przypadków na histologiczne potwierdzenie radiologicznie wykrytych zwapnień.

W celu oceny prawidłowego pobrania materiału tkankowego materiał każdorazowo powinien być oceniony radiologicznie.

Wałeczki tkankowe należy niezwłocznie umieścić w zbuforowanej formalinie. Optymalny czas utrwalania to co najmniej 6 godz. Liczba wałeczków pobranych w trakcie wykonywania biopsji powinna być odnotowana przez

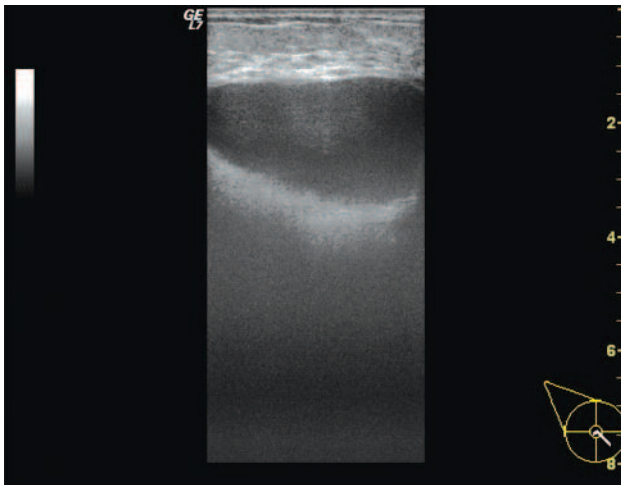
Tabela 1. Klasyfikacja BIRADS

KATEGORIA BIRADS	CHARAKTER ZMIANY	INTERPRETACJA (ZALECANY OKRES OBSERWACJI)	RYZYKO ZŁOŚLIWEGO CHARAKTERU ZMIANY (w %)	RODZAJ ZMIAN W BADANIU MAMMOGRAFICZNYM	RODZAJ ZMIAN W BADANIU ULTRASONOGRAFICZNYM
1	brak	brak jakichkolwiek zmian ogniskowych, zaburzeń architektoniki oraz mikrozwapnień (w badaniu mamмоgraficznym)	0	brak	brak
2	niezłśliwa	zmiana o charakterze niezłśliwym	0	<ul style="list-style-type: none"> • dobrze odgraniczone zmiany z obecnością charakterystycznych kleksowatych zwapnień – inwolucyjny gruczolakowłókniak (ryc. 2a.) • zmiany zawierające tkankę tłuszczową (torbiel olejowa, tłuszczaki, tłuszczakowłóknaki) • węzły własne sutka • zwapnienia naczyniowe • implanty • blizny pooperacyjne 	torbiele proste (ryc. 1), węzeł własny sutka, zweryfikowany gruczolakowłókniak
3	prawdopodobnie niezłśliwa	zmiana prawdopodobnie niezłśliwa (6 mies.)*	≤ 2	<ul style="list-style-type: none"> • dobrze odgraniczone zmiany bez zwapnień • lokalna asymetria tkanki gruczolowej • skupisko punkcikowatych mikrozwapnień 	<ul style="list-style-type: none"> • niezwyfikowane gruczolakowłóknaki • niepalpacyjne złożone torbiele • skupiska mikrotorbieli
4	podejrzana	ryzyko złśliwego charakteru zmiany	3–95	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany źle odgraniczone, o wysyceniu tkanki gruczolowej lub o bardziej wzmózonej konsystencji (ryc. 3.) • zmiany źle odgraniczone, skupiska mikrozwapnień lub mikrozwapnienia niejednorodne, rozgalezające się, układające się wzdłuż przewodów mlecznych 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany hipoechogeniczne, źle odgraniczone, okrągłe owalne lub nieregularne, średnica zmiany w osi „góra–dół”, jest większa niż w osi poprzecznej
4a	niewielkie		3–10		
4b	umiarkowane		11–50		
4c	duże		51–95	<ul style="list-style-type: none"> • skupiska podejrzanych nieregularnych mikrozwapnień (ryc. 4.) 	
5	wysoce podejrzana o złśliwość			<ul style="list-style-type: none"> • silnie wysyciona zmiana z wypustkami (ryc. 5., 6.) • silnie wysyciona zmiana dobrze odgraniczona z obecnością rozgalezających się mikrozwapnień • obecność licznych, silnie rozgalezających się mikrozwapnień o różnym wysyceniu na dużym obszarze 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana, najczęściej silnie hipoechogeniczna z widocznymi wypustkami w miąższ gruczołu pierstowego, z charakterystycznym czarnym cieniem akustycznym za tylną ścianą (tzw. stożek akustyczny); średnicą zmiany w osi „góra–dół” jest większa niż w osi poprzecznej
6	złśliwa, potwierdzona biopsją**			jak wyżej	

* Jeżeli w ciągu 6 mies. nastąpiło powiększenie rozmiarów zmiany, wymaga ona weryfikacji drogą biopsji przeszukowej. Jeżeli przez 2 lata zmiana zachowuje się w sposób stacjonarny, to zostaje przekwalifikowana do kategorii BIRADS 2. Uwaga! Zmian badanych palpacyjnie nie należy kwalifikować do kategorii BIRADS 3, lecz do kategorii 4. ** Autorzy zalecają rozpoznawanie kategorii 6, pod warunkiem że zmiana spełnia również wszystkie radiologiczne kryteria kwalifikujące ją do kategorii 5.

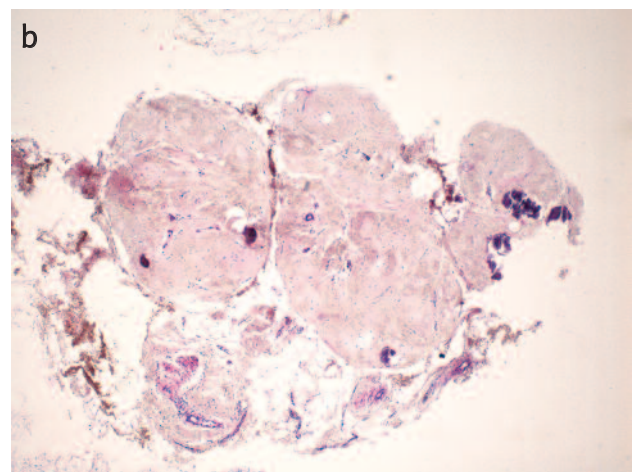
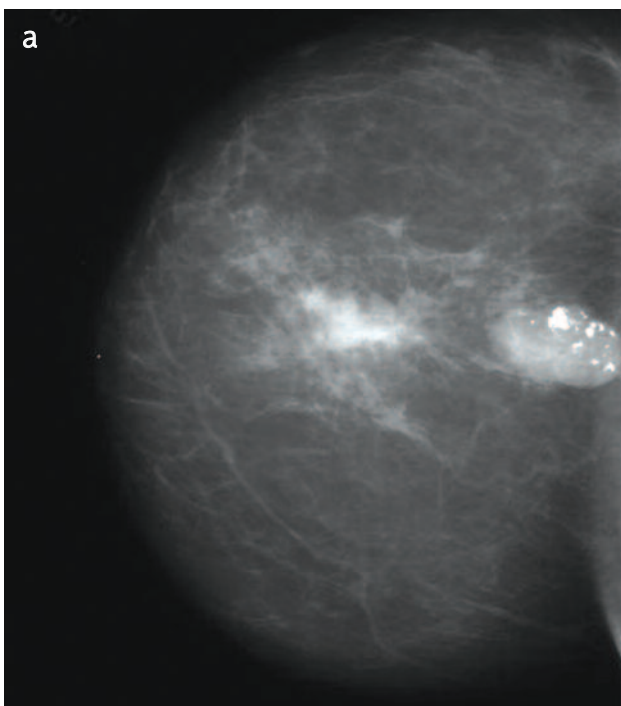
Tabela II. Typy mikrozwapnień wg Le Gal i podejrzenie zmiany o charakter złośliwy (w %)

TYP	RODZAJ MIKROZWAPNIEŃ	ODPOWIADAJĄCA KATEGORIA W KLASYFIKACJI BIRADS	RYZYKO ZŁOŚLIWEGO CHARAKTERU ZMIANY (w %)	ZALECENIA
1	okrągłe, obrączkowate z przejaśnieniem w środku (w projekcji CC), a w projekcji skośnej charakterystyczne miseczkowate	2	0	brak
2	okrągłe, regularne, bez przejaśnienia	3	≤ 2	kontrola co 6 mies. przez 2 lata
3	punkcikowate, bardzo drobne	4a	36	konieczne badanie histopatologiczne
4	nieregularne, ziarniste	4b	56	konieczne badanie histopatologiczne
5	robaczkowate, rozgałęziające się, nieregularne, w kształcie litery X lub Y	4c	ok. 90	konieczne badanie histopatologiczne



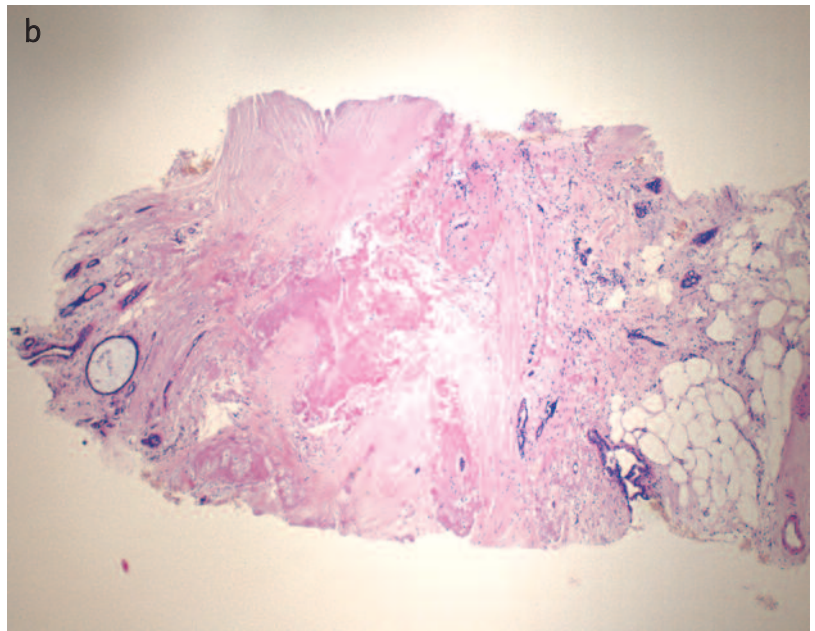
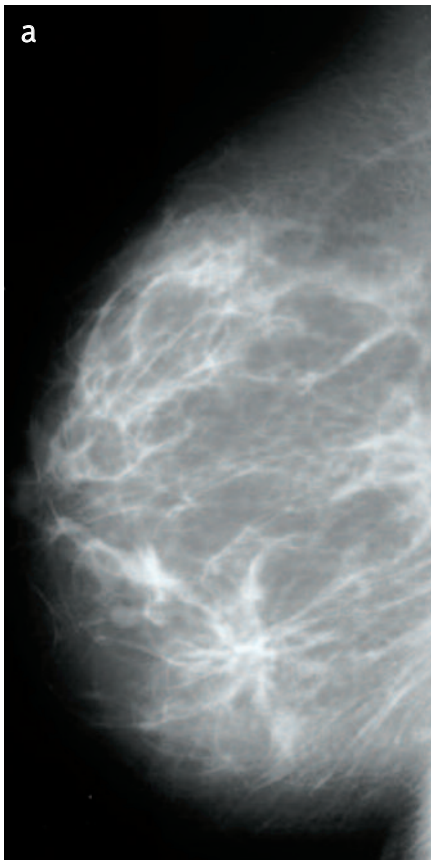
Rycina 1. Badanie USG. Torbiel prosta. BIRADS kategoria 2

radiologa. Ocenę makroskopową badanego materiału tkankowego patolog umieszcza w raporcie histopatologicznym. Opis makroskopowy należy rozpocząć od podania liczby walczków tkankowych i rozpiętości ich długości. Należy zaznaczyć, że liczba walczków może się różnić od liczby podanej przez radiologa, ze względu na samoczynną fragmentację walczków złożonych z heterogennych utkań o różnej gęstości i grubości. Wskazany jest makroskopowy opis dostarczonego materiału z zaznaczeniem tkanki tłuszczowej, zwapnień, martwicy, spoistości. Jeżeli materiał jest rozdzielony przez radiologa ze względu na lokalizację, obecność lub brak mikrozwapnień, powinien być opisywany i traktowany oddzielnie. Wszystkie badane walczki tkankowe umieszcza się w kasetkach, nie przekraczając liczby trzech walczków w jednej kasetce i układając je równoległe względem siebie. Jeżeli materiał pochodzi ze zmiany złośliwej lub podejrzanej, należy pamiętać również o podzieleniu walczków makroskopowo diagnostycz-

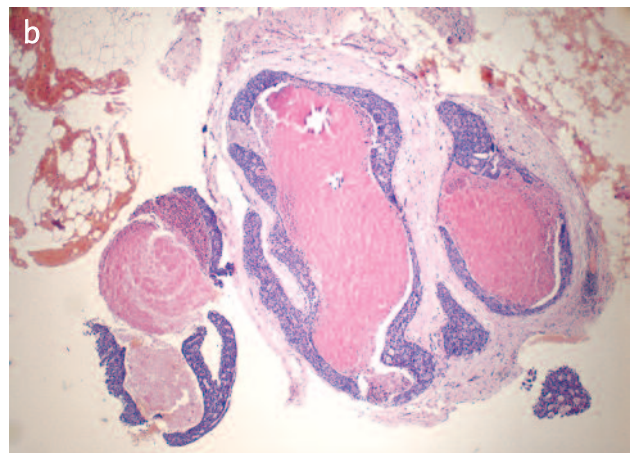
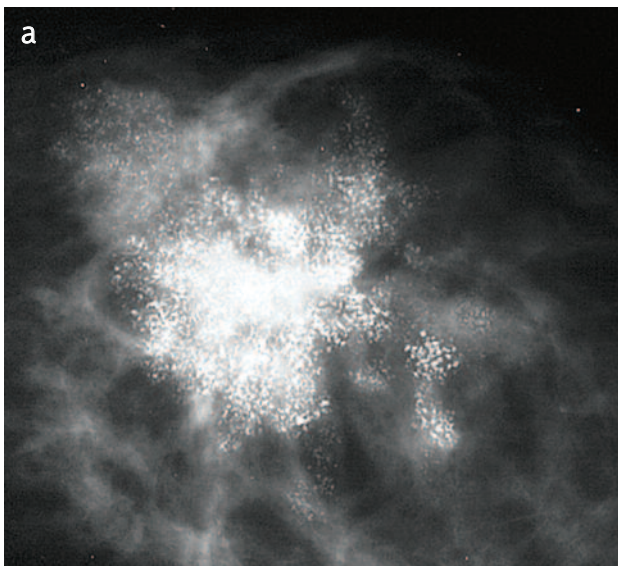


Rycina 2a. Badanie mammograficzne. Wapniejący włókniakogruzolak. BIRADS kategoria 2

Rycina 2b. Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią. Włóknia-kogruzolak ze zwapnieniami. Kategoria B2



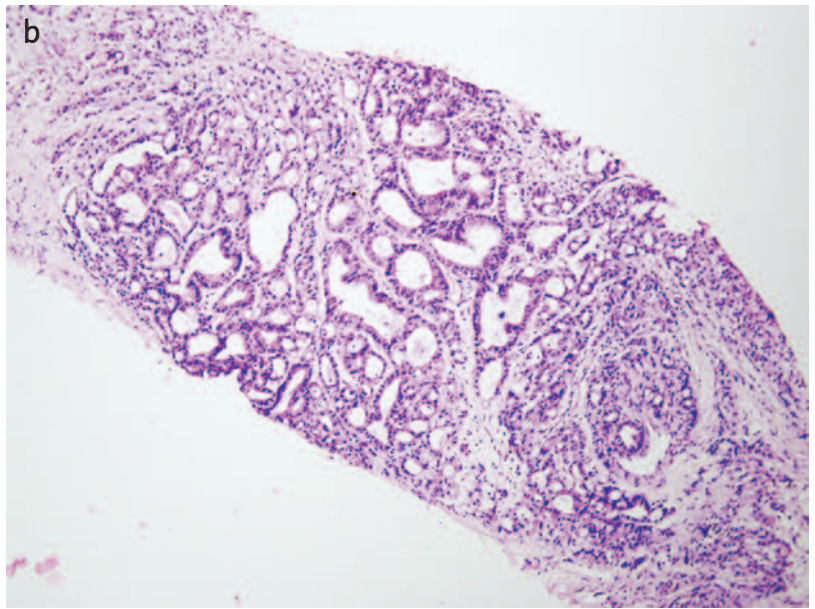
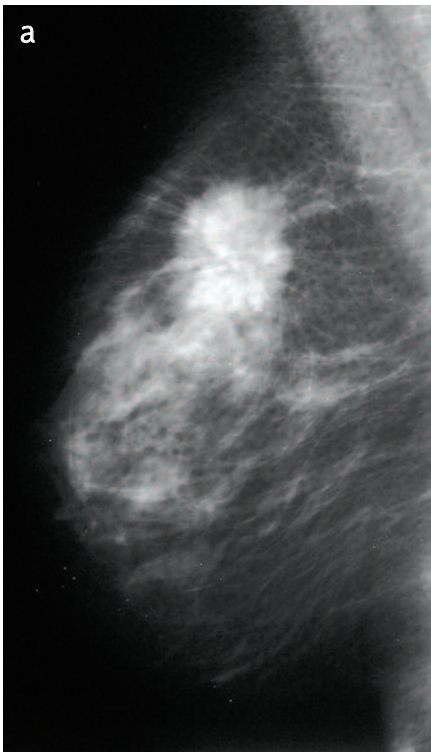
Rycina 3a. Badanie mammograficzne. Asymetryczne zaburzenie architektyki, bez litego centrum, w kwadrancie wewnętrznym piersi prawej (najpewniej złożona zmiana stwardniająca – *complex sclerosing lesion*). BIRADS kategoria 4a
Rycina 3b. Biopsja gruboigłowa. Blizna promienista. Kategoria B3



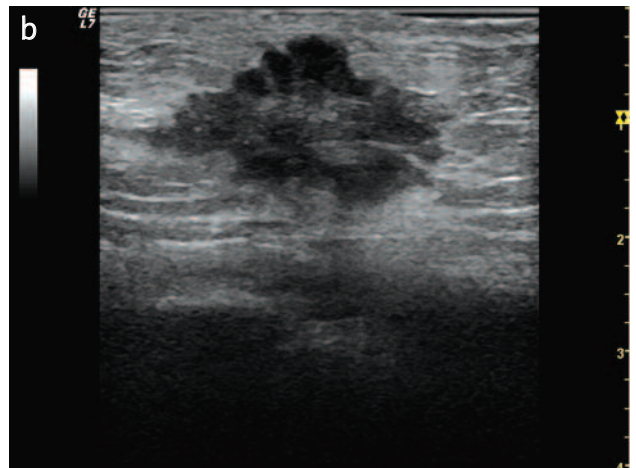
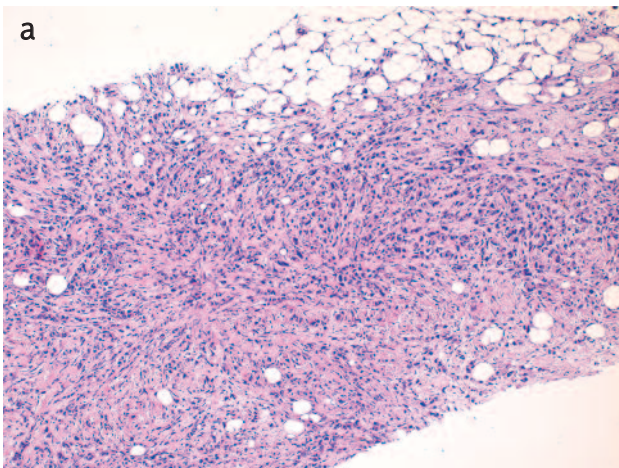
Rycina 4a. Badanie mammograficzne. Skupisko podejrzanych nieregularnych mikrozwapnień. BIRADS kategoria 4c
Rycina 4b. Biopsja gruboigłowa wspomagana próżnią. Rak *in situ* czopkiasty z mikrozwapnieniami. Kategoria B5

nych, czyli o litym białym utkaniu bez tkanki tłuszczowej przynajmniej na dwie kasetki, ze względu na ewentualne wykorzystanie materiału do innych badań. Błoczki powinny być krojone przynajmniej na trzech poziomach, a błoczki z mikrozwapnieniami wymagają niekiedy skrojenia dodatkowych poziomów, żeby uwidocznić mikrozwapnienia w preparatach. W przypadku braku mikrozwapnień

w preparatach należy prześwietlić błoczki i skroić kolejne poziomy z błoczków, które wykazują radiologiczną obecność mikrozwapnień. Do prześwietlania błoczków można użyć urządzenia do mammografii. Część mikrozwapnień (np. o typie *calcium oxalate*) może być niewidoczna w rutynowym barwieniu hematoksyliną-eozyną i można je zidentyfikować dopiero w świetle spolaryzowanym.



Rycina 5a. Badanie mammograficzne. Silnie wysyczone zagęszczenie z litym centrum i wypustkami. BIRADS kategoria 5
 Rycina 5b. Biopsja gruboigłowa. Rak przewodowy inwazyjny. Kategoria B5



Rycina 6a. Badanie USG. Nieregularne silnie hipoechogeniczne zagęszczenie z wypustkami. BIRADS kategoria 5
 Rycina 6b. Biopsja gruboigłowa. Rak zrazikowy inwazyjny (postać pleomorficzna). Kategoria B5



Rycina 7. Materiał z biopsji gruboigłowej



Rycina 8. Materiał z biopsji mammotomicznej

Tabela III. Kategorie diagnostyczne w odniesieniu do materiału tkankowego

KATEGORIA	CHARAKTER ZMIANY	ROZPOZNANIE HISTOLOGICZNE
B1	tkanka prawidłowa	
B2	zmiany niezłośliwe	włókniakogruczolak, zmiany włóknisto-torbielowate, gruczolistość włókniejąca (<i>sclerosing adenosis</i>), rozstrzenia przewodów (<i>duct ectasia</i>), ropień, martwica tkanki tłuszczowej
B3	zmiany o niepewnym biologicznie charakterze	rozrost przewodowy atypowy (<i>atypical ductal hyperplasia/flat epithelial atypia</i>) rozrost zrazikowy (<i>lobular neoplasia</i>) guz liściasty (<i>phyllodes tumour</i>) rozrosty brodawkowe (<i>papillary lesions</i>) gwiazdzista blizna (<i>radial scar/complex sclerosing lesion</i>) inne
B4	podejrzenie zmiany złośliwej	
B5	zmiana złośliwa	rak <i>in situ</i> /rak z mikroinwazją/rak inwazyjny

Tabela IV. Klasyfikacja rozrostów nabłonka gruczołu piersiowego

TYP ROZROSTU	OPIS	KATEGORIA
rozrost zwykły	–	B2
mikroogniskowa atypia nabłonka w zrazikach	minimalna	B2
	średniego stopnia	B3
	dużego stopnia	B4
neoplazja zrazikowa	typowa	B3
	nie do odróżnienia od raka śródprzewodowego (DCIS)	B5
atypowy rozrost nabłonka małego lub średniego stopnia	jeden przewód lub niewielka liczba przewodów zajęta	B3
	zajęte liczniejsze przewody, ale charakter zmian niewystarczający do rozpoznania raka <i>in situ</i>	B4
	liczne przewody, przynajmniej 2 przewody o cechach raka śródprzewodowego (DCIS)	B5
atypowa proliferacja nabłonka dużego stopnia	zajęta część jednego przewodu	B4
	zajęty przynajmniej jeden przewód z martwicą	B5

3. Kategorie rozpoznań mikroskopowych w biopsji gruboigłowej piersi

Mikroskopowa ocena biopsji gruboigłowej piersi wymaga zakwalifikowania obrazu do odpowiedniej kategorii patologicznej (B1–B5), natomiast ustalenie definitywnego rozpoznania histopatologicznego nie jest wymagane, chociaż w większości przypadków jest ono możliwe. Definicje kategorii diagnostycznych dla materiału histologicznego przedstawiono w tabelach III i IV.

Mniej niż 10% biopsji nie można zakwalifikować do kategorii normalnego utkania, zmian łagodnych lub złośliwych. Kategorie rozpoznań biorą pod uwagę jedynie ich naturę histologiczną, nie uwzględniając ich charakterystyki klinicznej lub radiologicznej.

W przypadku mikrozwapnień należy odnotować ich obecność w poszczególnych zmianach. Ich brak należy również zaznaczyć, gdy w oznaczonym materiale mimo uporczywego krojenia kolejnych poziomów bloczka, nie stwierdza się obecności mikrozwapnień.

3.1. B1 – tkanka prawidłowa

W tej kategorii mieszczą się zarówno obrazy dojrzałej tkanki tłuszczowej lub podścieliska, jak i prawidłowych przewodów i zrazików. W przypadku klinicznego podejrzenia zmiany o charakterze niezłośliwym (*hamartoma*, *lipoma*) zakwalifikowanie obrazu mikroskopowego mikrowycinków do kategorii B1 jest uznawane za wiarygodne. Przeciwnie, w przypadku klinicznego podejrzenia zmiany złośliwej, zakwalifikowanie utkania zmiany widocznego w badanych mikrowycinkach do kategorii B1 wskazuje, że materiał tkankowy został pobrany z niewłaściwego miejsca.

Małe zmiany mammograficzne o niewielkich zaburzeniach architektury mogą również histologicznie prezentować się jako kategoria B1. Obraz zanikowych zrazików z mikrozwapnieniami również zalicza się do kategorii B1.

3.2. B2 – zmiany niezłośliwe

Do tej kategorii zalicza się gruczolakowłókniająca, zmiany włóknisto-torbielowate, gruczolistość włókniejąca (*scler-*

rosing adenosis), rozstrzeń przewodów (*duct ectasia*), ropień i martwicę tkanki tłuszczowej. Korelacja z cechami klinicznymi i radiologicznymi pozwala rozstrzygnąć, czy materiał zakwalifikowany jako kategoria B2 jest adekwatny z badaną zmianą.

3.3. B3 – zmiany o niepewnym potencjale złośliwości

Kategoria ta obejmuje zmiany, które chociaż mają łagodną histologię, mogą wykazywać heterogenność lub zwiększone ryzyko związane ze złośliwością: atypowe wewnątrzprzewodowe rozrosty nabłonka, nowotworzenie zrazikowe, guz liściasty, zmiany brodawkowate czy blizna gwiaździsta.

3.4. B4 – zmiany podejrzane

Do tej kategorii zalicza się obrazy podejrzane o raka, które jednak ze względu na ograniczoną liczbę komórek nowotworowych lub jakość techniczną waleczka tkankowego nie mogą być definitywnie zdiagnozowane. Bardzo drobne ognisko raka inwazyjnego niepozwalające na immunohistochemiczne oznaczenie receptorów również spełnia kryteria niniejszej kategorii. Rozrost wewnątrzprzewodowy o dużej atypii zajmujący część przewodu lub apokrynowej morfologii powinien być również sklasyfikowany jako kategoria B4.

3.5. B5 – zmiany złośliwe

Do tej kategorii zalicza się przypadki o definitywnej diagnozie raka *in situ* lub inwazyjnego. Należy dążyć do wykluczenia obecności raka inwazyjnego przy obecności DCIS. Przy rozpoznaniu raka wewnątrzprzewodowego należy podać stopień atypii jądrowej (*nuclear grade*), typ architektoniczny, obecność martwicy oraz obecność mikrozwapnień. Rozpoznanie raka inwazyjnego, o ile ilość diagnostycznego utkania na to pozwala, powinno zawierać stopień zróżnicowania, typ histologiczny i indeks mitotyczny.

Rzadka pierwotna zmiana piersi, jaką jest chłoniak, w większości przypadków z komórek B, powinna być również zaliczana do kategorii B5.

Przerzuty raków do piersi (kategoria B5) od pierwotnych raków gruczołu piersiowego można zróżnicować na podstawie dokładnych danych klinicznych i odpowiedniego panelu przeciwciał.

Pierwotne mięsaki sutka są rzadkie i mieszczą się w kategorii B5. Często wywodzą się one z guzów liściastych, a najczęstsze typy histologiczne to tłuszczakomięsak (*liposarcoma*) i włókniakomięsak (*fibrosarcoma*). W materiale z biopsji nabłonkowy komponent może nie być widoczny.

Postępowanie z materiałem tkankowym – lista zaleceń 1

1. Potwierdź radiologicznie obecność mikrozwapnień w waleczkach tkankowych pobranych do badania.
2. Utrwal waleczki tkankowe w zbuforowanej formalinie, przez co najmniej 6 godz., unikając utrwalania dłuższego niż 24 godz.
3. Opisz makroskopowo badany materiał tkankowy (liczba waleczków, rozpiętość długości, spistość, barwa).
4. Umieść waleczki tkankowe w kasetkach, rozdzielając materiał diagnostyczny makroskopowo na co najmniej 2 kasetki.

Ocena mikroskopowa – lista zaleceń 2

1. Oceń wstępnie mikroskopowo preparaty histopatologiczne skrojone na przynajmniej 3 poziomach.
2. Dokrój w razie potrzeby kolejne poziomy boczka celem potwierdzenia obecności mikrozwapnień.
3. Zleć badania immunohistochemiczne na obecność cytokeratyn: CK5/6, CK17 lub białka P63 celem wyznakowania komórek mioepitelialnych.
4. Zleć badania immunohistochemiczne na obecność receptorów: ER, PgR, HER2 w przypadku raka inwazyjnego, a badanie receptorów: ER i PgR w przypadku raka *in situ*.
5. Opisz mikroskopowo badany materiał z uwzględnieniem badań dodatkowych, podając charakter zmiany, stopień zróżnicowania, indeks mitotyczny i kategorię rozpoznania.