

# Kontroverze v onkologické diagnostice: limity a výhody core cut biopsie v diagnostice lézí prsu

Alena Skálová<sup>1,2</sup>, Alena Skálová, jr.<sup>3</sup>, Jindřich Fínek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Šiklův ústav patologie, Lékařská fakulta UK v Plzni

<sup>2</sup>Bioptická laboratoř, s.r.o. Plzeň

<sup>3</sup>Onkologická a radioterapeutická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Plzni

Core cut biopsie je nyní nejpoužívanější diagnostickou předoperační metodou u lézí prsu. Na rozdíl od tenkojehlové punkční cytologie, poskytuje core cut biopsie dostatečné množství tkáně pro spolehlivou diagnostiku, umožňuje vyšetření histologické struktury, klasifikaci karcinomu, grading i imunohistochemické vyšetření markerů prediktivní onkologické diagnostiky. Tento přehledový článek popisuje nejčastější diagnostické problémy.

**Klíčová slova:** prs, mléčná žláza, punkční biopsie, core cut biopsie.

## Core cut biopsy in diagnosis of breast lesions: advantages and pitfalls

Core cut biopsies are now widely used for non-operative diagnosis of breast lesions. In contrast to fine needle aspiration cytology, core cut biopsy provides sufficient amount of tissue for reliable diagnosis. Histologic structure, classification of carcinoma, grading and markers of predictive oncology can be assessed. The review article deals with some commonly encountered diagnostic problems.

**Key words:** breast, mammary gland, needle biopsy, core cut biopsy.

## Úvod

Core cut biopsie (jehlová punkční biopsie) prsu byla vyvinuta se dvěma cíli: eliminovat potřebu otevřené excize u pacientek s benigní lézí prsu a poskytnout rychlou a přesnou diagnózu karcinomu prsu bez nutnosti otevřené excize (1). Na rozdíl od tenkojehlové punkční cytologie (FNAC – fine needle aspiration cytology), poskytuje core cut biopsie zpravidla dostatečné množství tkáně pro spolehlivou diagnostiku, umožňuje vyšetření histologické struktury, klasifikaci karcinomu, grading i imunohistochemické vyšetření markerů prediktivní onkologické diagnostiky.

Vyšetření patologa musí být komplexní s cílem poskytnout maximum možných informací. V případě maligní diagnózy pak musí být výsledkem vyšetření nález patologa, který diferencuje pacientky podle prediktivních a prognostických faktorů. Z pohledu patologa není použití core cut biopsie v diagnostice lézí prsu kontroverzní, pokud respektujeme limity tohoto typu vyšetření a jsme schopni komunikovat tyto limity onkologovi a chirurgovi. Dle recentních literárních údajů má core cut biopsie, ve srovnání s diagnózou v otevřené biopsii, respektive chirurgické excizi či resekátu, excelentní pozitivní prediktivní hodnotu s vysokou senzitivitou detekce a přijatelným procentem falešně negativních výsledků. Diagnostická shoda patologů vyšetřujících core cut prsní biopsie je extrémně vysoká. Například v reprezentativní studii více než 2 000 core cut biopsií prsu z 22 amerických nemocnic byly

porovnány s výsledky punkční biopsie s nálezy v otevřené biopsii celkem u 550 pacientek s konkordantními výsledky v 96 % (2).

## Výhody core cut biopsie prsu

Diagnóza benigní léze prsu v core cut biopsii ve většině případů eliminuje nutnost otevřené chirurgické excize (1). Nicméně je třeba mít na paměti, že některé benigní léze (atypická duktální hyperplazie, nejasné papilární léze, benigní fibroepiteliální nádory, radiální jizva, atd.) mohou být asociovány s malignitou, která není v core cut biopsii zachycena.

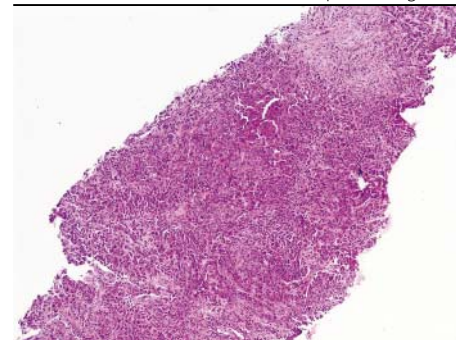
Pro diagnostiku maligních lézí prsu, v naprosté většině případů poskytuje core cut biopsie dostatek tkáňového materiálu ke komplexní diagnóze (obrázky 1 a 2). Diagnóza je přesnější než ze zmrazeného řezu při peroperačním vyšetření. Výsledek je k dispozici rychle, nejpozději do 24 hodin po doručení materiálu do laboratoře, výsledky detekce prediktivních a prognostických markerů jsou v Bioptické laboratoři, s.r.o. v Plzni dostupné nejpozději do 48 hodin. Pokud je vzorek nevhodný či nedostatečný, lze odběr opakovat.

Z pohledu onkologa, respektive onkochirurga, poskytuje diagnóza z core cut biopsie luxus možnosti provést stagingová vyšetření ještě před operací. Dovoluje především časně zahájení léčby. Tato metoda umožňuje snížit počet primárních výkonů na velkých tumorech a dává možnost zahájit cílenou a individuální terapii. Operatér přistupuje k operaci s detailní znalostí

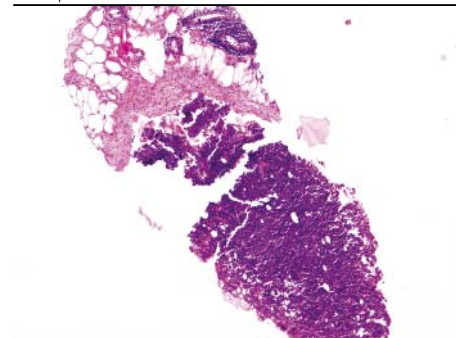
nádoru, má k dispozici přesné údaje, především histologický typ nádoru, grade (stupeň diferenciace), proliferační a hormonální status, status HER-2/neu a expresi dalších genů/proteinů.

Velkou výhodou core cut biopsií prsu je možnost diferencovat mezi invazivním a in situ (neinvazivním) karcinodem prsu (3). Ve většině případů

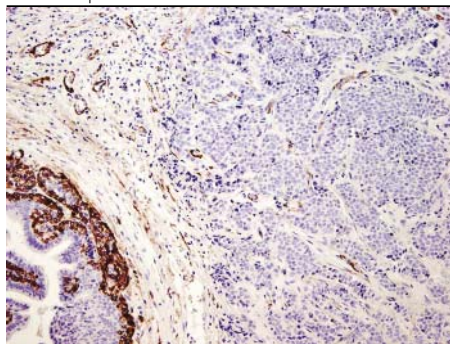
**Obrázek 1.** Core cut biopsie prsu většinou poskytuje dostatek tkáňového materiálu ke komplexní diagnóze



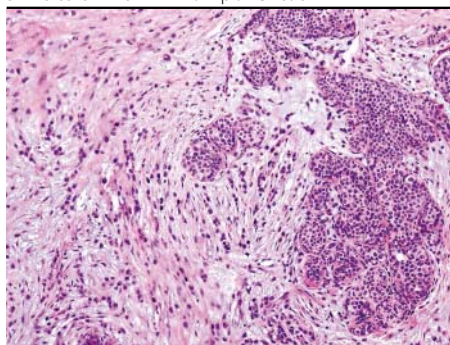
**Obrázek 2.** Core cut biopsie fragmentovaná s vazivově tukovou tkání prsu představuje limitovaný suboptimální vzorek



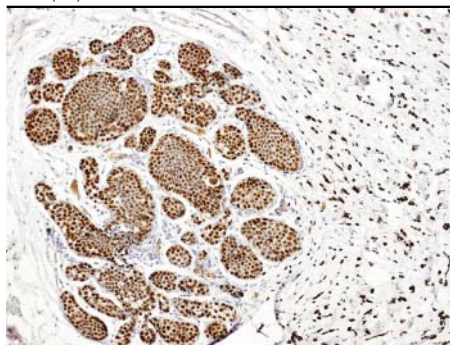
**Obrázek 3.** Imunohistochemické detekce intaktní periferní vrstvy myoepiteliálních buněk kolem struktur in situ karcinomu a absence této vrstvy kolem čepů invazivního karcinomu



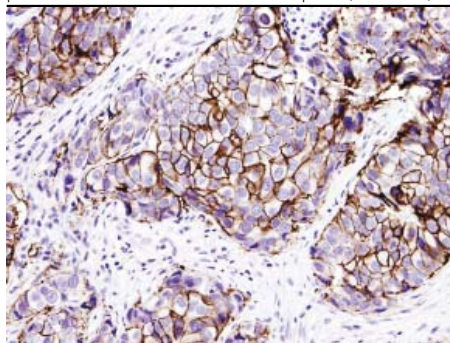
**Obrázek 4a.** Lobulární karcinom mléčné žlázy s in situ a invazivní komponentou



**Obrázek 4b.** Jaderná exprese estrogenních receptorů (ER) v buňkách karcinomu



**Obrázek 5.** Membránová over-exprese HER-2/neu proteinu v ductálním karcinomu prsu (skóre 3+)



dovolí samotná histologická struktura přesnou diagnózu, ale v obtížných případech lze s výhodou využít imunohistochemické detekce intaktní periferní vrstvy myoepiteliálních buněk kolem struktur in situ karcinomu a absence této vrstvy kolem čepů invazivního karcinomu (obrázek

3). K této detekci je možné využít řady markerů myoepiteliálních buněk, ale v diagnostice lézí prsu využíváme nejčastěji detekci p63 proteinu a calponinu (4). Odlišení lobulárního a ductálního karcinomu, ať už jen na základě histomorfologie nebo s pomocí imunohistochemické detekce E-cadherinu, je v core cut biopsii zcela spolehlivé (5). E-cadherin je transmembranový protein, který má funkci v buněčné adhezi. Ztráta exprese E-cadherinu podporuje diagnózu lobulární neoplazie, zachovaná membránová exprese svědčí pro ductální diferenciaci karcinomu.

### Prediktivní faktory v core cut biopsii

V core cut biopsii prsu lze s velkou senzitivitou a přesností (zpravidla lepší než v resekátu) stanovit status hormonálních receptorů (obrázky 4a, b). Proliferační aktivita v karcinomu prsu je důležitým prognostickým indikátorem. Hodnocení imunohistochemické exprese proliferačních markerů ve většině případů v core cut biopsii nepřináší problémy, protože Ki67 pozitivní proliferující nádorové buňky jsou rovnoměrně rozmístěny v celém nádoru, a tak omezený tkáňový vzorek v core cut nepředstavuje většinou riziko nepřesného samplingu. V části nádorů má však proliferace zonální charakter a distribuce Ki67 pozitivních buněk není zcela rovnoměrná. V literatuře se uvádí až 12% diskordance proliferační aktivity stanovené v core cut biopsii a následném resekátu (6). Navíc se zdá, že pro relevantní zařazení karcinomu z hlediska proliferace je důležitější proliferace v „hot spots“ než v „cold spots“, což nemusí core biopsie zachytit. V praxi proto hrozí u části případů podcenění Ki67 indexu z core biopsie, zejména v oblasti rozhraní mezi nízkou a středně vysokou proliferací kolem 20% a tím i nepřesný grading (7). Hodnocení proliferačního indexu v core cut biopsii je kontroverzní, protože v jiných studiích se uvádí dobrá korelace nálezů v core cut biopsii a resekátu (8, 9). V core cut biopsii lze vyšetřit jak over-expresi HER-2/neu proteinu (obrázek 5) tak amplifikaci genu HER-2/neu pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) s dobrou korelací s následným resekátem (9).

### Diagnostické limity v core cut biopsii prsu

Většina diagnostických problémů vzniká z malé velikosti vzorku nebo pokud odběrem není zastížena diagnostická část léze. Kriticky důležitým momentem je správný odběr tkáně jehlou s dostatečným kalibrem. Platí přímá úměra mezi průměrem odběrové jehly a přesností histologické diagnózy. Nezbytností je dobrá spolupráce radiologa a patologa, v případě diskrepantních

nálezů je nutná opakovaná biopsie a klinicko-patologická korelace, nebo v nejhorším případě odklad definitivní diagnózy až do resekátu.

Diagnostické problémy v core cut biopsii vznikají také z důvodů, které nesouvisí s velikostí vyšetřovaného vzorku a jsou identické s problémy, které řeší patolog i v resekátu či velké chirurgické excizi. Taková situace nastává například při odlišení atypické ductální hyperplazie versus ductální in situ karcinom, tzv. kolumnární léze versus low grade ductální in situ karcinom, v obtížných případech papilárních lézí nejisté biologické povahy, v diagnóze radiální jizvy či sklerozující benigní adenózy versus low grade tubulární invazivní karcinom prsu, u fibroepiteliálních a vřetenobuněčných lézí. Například spolehlivé odlišení celulárního fibroadenomu a fyloidního tumoru je v core cut biopsii téměř nemožné. Zcela speciální problematiku mají mezenchymální vřetenobuněčné léze různé biologické povahy a především jejich odlišení od low grade metaplastického invazivního karcinomu podobného benigní fibromatóze (10). Ve všech těchto diagnosticky problematických případech je nezbytná klinicko-patologická spolupráce a často též podpůrná imunohistochemická vyšetření bioptované tkáně.

### Atypická ductální hyperplazie versus ductální in situ karcinom

Spektrum proliferativních epiteliálních ductálních lézí prsu zahrnuje prostou ductální hyperplazii, atypickou ductální hyperplazii (ADH) a ductální in situ karcinom (DCIS) (11). Přestože molekulární data ukazují, že všechny tyto léze jsou patogene- ticky příbuzné, přesná diagnóza je důležitá pro diametrálně odlišné riziko progresu do invazivního karcinomu (12). Zatímco diagnóza core cut biopsií neúplně odstraněného DCIS znamená více než 10krát vyšší relativní riziko progresu do invazivního karcinomu, atypická ductální hyperplazie je spojena s rizikem 4–5krát vyšším a prostá hyperplazie riziko nezvyšuje pravděpodobně vůbec (12). Odlišení DCIS od prosté a atypické ductální hyperplazie je v core cut vzorku obtížné, ale ve většině případů možné buď morfolo- gicky nebo s použitím detekce vysokomolekulárních cyto- keratinů (CK5/6). Heterogenita intraluminální populace v cytokeratinu 5/6 odlišuje prostou ductální hyperplazii od ADH, žádný z těchto markerů však spolehlivě nerozliší okrajově v malém rozsahu zachycený DCIS grade 1 od ADH v limitovaném punkčním vzorku, protože rozdíl je zde definován velikostí léze (12). Právě proto výše uvedená studie definuje kategorii „borderline ADH/DCIS léze“ a doporučuje jejich řešení širokou lokální excizí (12). Diagnostickou past představuje limitované

množství odebrané tkáně, které nemusí postihnout vždy nejpokročilejší tkáňové změny.

### Kolumnární léze versus low grade duktální in situ karcinom

Kolumnární léze jsou relativně častým nálezem především v core cut biopsiích vzorcích odebraných pro mikrokalcifikace detekované v mamografickém screeningu (13). Tyto léze jsou charakterizovány vysokým cylindrickým epitelem v terminálním lalůčku a mohou obsahovat atypie. Mohou být předstupněm in situ a invazivního low-grade duktálního karcinomu. Přestože toto riziko není vysoké, doporučuje se po nálezů kolumnární léze s atypii v core cut biopsii, celé patologické ložisko odstranit excizí (11).

### Papilární léze nejisté biologické povahy

Papilární léze představují diagnostické dilema v patologii prsu. Morfologicky představují tyto léze spektrum od benigního papilomu, přes atypický papilom, in situ (intracistický) papilokarcinom až po invazivní papilokarcinom (14). Léčba papilárních lézí detekovaných v core cut biopsii je kontroverzním tématem, někteří autoři doporučují kompletní excize (11). Podle nové literatury, benigní papilární léze prsu v biopsii odebrané jehlou nebo mamotomem nevyžaduje akutní otevřenou biopsii, ale postačuje sledování pacientky (15).

### Lobulární neoplazie

V core cut biopsii může být spolehlivě diagnostikována lobulární neoplazie, jak in situ tak invazivní. Lobulární léze nebývají spojeny s mikrokalcifikacemi, nejsou proto častým nálezem v mamografickém materiálu, spíše představují náhodný nález v biopsii odebrané z jiného důvodu. Léčba pacientek s lobulární neoplazií v core cut biopsii je stále kontroverzní téma. Někteří doporučují strategii „watch and wait“, ale většinou se doporučuje excize patologického ložiska (11).

### Radiální jizva a komplexní sklerozující léze

Radiálně uspořádaná proliferující sklerozující epiteliální léze neboli tzv. radiální jizva radiologicky a klinicky napodobuje infiltrující karcinom. Histologicky je léze charakterizovaná centrální fibroelastickou sklerózou s periferní hvězdicovitě uspořádanou epiteliální proliferací. Imunohistochemická detekce intaktní myoepiteliální vrstvy je často nezbytná k odlišení tubulárního invazivního karcinomu. Diagnóza je v core cut biopsii obtížná, ale možná, pokud je odběr ložiska optimální (11).

### Fibroepiteliální léze

Pokud je v core cut biopsii diagnostikován benigní fibroadenom a klinický a radiologický obraz je souhlasný s diagnózou, není potřeba další terapie. Problém nastane, pokud stroma fibroepiteliálního nádoru vykazuje výraznou celularitu a diferenciatně diagnosticky by měl být odlišen fyloidní tumor. Takové léze musí být úplně odstraněny širokou otevřenou chirurgickou excizí (11).

### Benigní vřetenobuněčné léze versus metaplastický karcinom

Léze prsu složené pouze z vřetenitých buněk mohou představovat spektrum benigních mezenchymálních lézí, např. desmoidní fibromatózu, nodulární fasciitidu, fibrohistiocytární benigní nádory, čerstvé jizvy, leiomyom, myofibroblastom (16). Tyto benigní mezenchymální léze jsou však v prsu vzácné a před jejich diagnózou musí být vždy spolehlivě odlišen metaplastický karcinom (17). Imunohistochemický průkaz cytokeratinů je nezbytný.

### Arteficiální pseudoinvaze

Po tenkojehlové punkci a core cut biopsii prsu může vzniknout ve tkáni arteficiální přešun epiteliální tkáně do intersticia, napodobující pravou maligní invazi. Takový nález nesmí být pak mylně interpretován v následné excizi (18).

### Závěr

Punkční biopsie prsu pod ultrazvukovou nebo stereotaktickou kontrolou, tzv. core cut biopsie prsu, je s rozvojem radiodiagnostiky nejčastěji prováděným výkonem ke zjištění přesné histologické diagnózy u nejednoznačného nebo podezřelého ložiska v prsu. V naprosté většině případů, core cut biopsie umožňuje spolehlivou diagnostiku, včetně zhodnocení histologické struktury a odlišení benigní a maligní léze. Pro většinu pacientek s benigní lézí výkon eliminuje potřebu otevřené excize. V případě maligní léze, je možná v core cut biopsii nejen přesně určit histologický typ karcinomu, ale i grading a provést imunohistochemickou detekci markerů prediktivní onkologické diagnostiky. Tkáňový materiál dokonce poskytuje možnost vyšetření amplifikace genu HER-2/neu metodou fluorescenční in situ hybridizace (FISH).

### Literatura

1. Johnson NB, Collins LC. Update on percutaneous needle biopsy of nonmalignant breast lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 183–195.
2. Collins LC, Connolly JL, Page DI, et al. Diagnostic agreement in the evaluation of image-guided breast core needle biopsies: results from randomized clinical trial. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 126–131.

3. Shousha S. Issues in the interpretation of breast core biopsies. *Int J Surg Pathol* 2003; 11: 167–176.
4. Werling RW, Hwang H, Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical distinction of invasive from noninvasive breast lesions. A comparative study of p63 versus calponin and smooth muscle myosin heavy chain. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 82–90.
5. Engstrom MJ, Opdahl S, Vatten LJ, Haugen OA, Bofin AM. Invasive lobular breast cancer: the prognostic impact of histopathological grade, E-cadherin and molecular subtypes. *Histopathology* 2015; 66: 409–419.
6. Obermann EC, Eppenberger-Castori S, Tapia C. Assessment of proliferation: core biopsy or resection specimen? Discrepancies in breast cancer with low and high proliferation. *Pathologie* 2012; 33: 245–250.
7. Knutsvik G, Stefansson IM, Aziz S, Arnes J, Eide J, Collet K, Akslen LA. Evaluation of Ki67 expression across distinct categories of breast cancer specimens: a population-based study of matched surgical specimens, core needle biopsies and tissue microarrays. *PLoS ONE* 2014; 9 (11): e112121. Doi: 10.1371/journal.pone.0112121.
8. Kwok TC, Rakha EA, Lee AH, Grainge M, Green AR, et al. Histological grading of breast cancer on needle core biopsy: the role of immunohistochemical assessment of proliferation. *Histopathology* 2010; 57: 212–219.
9. Badoul C, Maruani A, Ghorra C, Lebas P, Avigdor S, et al. Pathological prognostic factors of invasive breast carcinoma in ultrasound-guided large core biopsies- correlation with subsequent surgical excisions. *Breast* 2005; 14: 22–27.
10. Sneige N, Yaziji H, Mandavilli SR, et al. Low-grade (fibromatosis-like) spindle cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1009–1016.
11. Masood S, Rosa M. Borderline breast lesions: Diagnostic challenges and clinical implications. *Adv Anat Pathol* 2011; 18: 190–198.
12. VandenBussche CJ, Khouri N, Sbaity E, Tsangaris TN, Vang R, Tatsas A, et al. Borderline atypical ductal hyperplasia/low-grade ductal carcinoma in situ on breast needle core biopsy should be managed conservatively. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 913–923.
13. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions. A spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1521–1527.
14. Carder PJ, Garvican J, Haigh I, Liston JC. Needle core biopsy can reliably distinguish between benign and malignant papillary lesions of the breast. *Histopathology* 2005; 46: 320–327.
15. Yamaguchi R, Tanaka M, Tse GM, Yamaguchi M, Terasaki H, Hirai Y, et al. Management of breast papillary lesions diagnosed in ultrasound-guided vacuum-assisted and core needle biopsies. *Histopathology* 2015; 66: 565–576.
16. Brogi E. Benign and malignant spindle cell lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 57–64.
17. Reis-Filho JS, Lakhani SR, Gobbi H, Sneige N. Metaplastic carcinoma. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. *World Health Organization Classification of Tumours*, 4th edition. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press; 2012: 48–54.
18. Phelan S, O'Doherty A, Hill A, Quinn CM. Epithelial displacement during breast needle core biopsy causes diagnostic difficulties in subsequent surgical excision specimens. *J Clin Pathol* 2007; 60: 373–376.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 3. 3. 2015

**prof. MUDr. Alena Skálová, CSc.**

Šiklův ústav patologie, Fakultní nemocnice Plzeň  
Ed. Beneše 13, 305 99 Plzeň  
skalova@fnplzen.cz