

# DIAGNOSTYKA MORFOLOGICZNA W CHOROBYCH PŁUC. RODZAJE MATERIAŁÓW I ZASADY ICH PRZYGOTOWANIA DO BADANIA HISTOLOGICZNEGO

RENATA LANGFORT

Diagnostyka morfologiczna jest istotnym elementem rozpoznawania chorób płuc, zmierzającym do wyjaśnienia nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach: klinicznym, radiologicznym i czynnościowym.

Mimo wprowadzania coraz doskonalszych i dokładniejszych metod obrazowych, jakimi są tomografia komputerowa (TK), tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (TKWR), pozytronowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET), często dopiero badanie histologiczne pozwala na ustalenie rozpoznania [1]. Wybór metody zwykle zależy od umiejscowienia i charakteru zmian, od możliwości diagnostycznych oraz stopnia inwazyjności badania. W każdym przypadku interpretacja wyników mikroskopowych wymaga ścisłej współpracy pomiędzy patologiem, klinicystą i radiologiem. Dopiero korelacja danych klinicznych z obrazem histopatologicznym pozwala na postawienie właściwej diagnozy i zmniejsza ryzyko błędnych rozpoznań [1].

Metody morfologiczne wykorzystywane w rozpoznawaniu chorób płuc opierają się na badaniach cytologicznych i histologicznych [2] (tab. I).

## 1. Badania cytologiczne w diagnostyce chorób płuc

Badania cytologiczne są bardzo rozpowszechnione ze względu na małą inwazyjność, szybką możliwość uzyskania rozpoznania i niskie koszty, chociaż w wielu choro-

bach płuc, zwłaszcza śródmiąższowych, przydatność tej metody jest niewielka [1].

Właściwa interpretacja badania zależy zarówno od jakości rozmazów, jak i od informacji dotyczących danych klinicznych. Niektóre z chorób nienowotworowych płuc wywołują istotne zmiany cytologiczne imitujące raka lub inne rozrosty złośliwe nienabłonkowe [3]. Komórki z cechami atypii pojawiają się najczęściej w zawałach i zatorowości płucnej, zakażeniach grzybiczych, wirusowych, w gruźlicy oraz mikobakteriozach, powodujących martwicę i uszkodzenie ściany oskrzeli. Komórki z cechami atypii można również znaleźć w chorobach płuc przebiegających z włóknieniem, przebudową miąższu, z rozrostem pneumocytów typu II i metaplastją okołoskrzelikową, polegającą na rozprzestrzenianiu się nabłonka typu oskrzelikowego wzdłuż ścian pęcherzyków otaczających oskrzeliki końcowe i oddechowe (tzw. bronchiolizacja, *lambertosis*) [1, 3].

Ponadto dla każdego rodzaju badania cytologicznego charakterystyczna jest inna konstelacja komórek [3]. W związku z tym informacja dotycząca miejsca pobrania materiału ma istotne znaczenie dla patologa oceniającego rozmazy cytologiczne.

Materiał cytologiczny (najczęściej płwocina, płyn z jamy opłucnowej) może być również utrwalony, zatopiony w bloczki parafinowe, a następnie wykorzystany do badań histologicznych, do diagnostyki histochemicznej oraz immunohistochemicznej (IHC) [4].

### 1.1. Płwocina

Podstawą badania jest ocena cytologiczna materiału wykrztuszonego samoistnie lub w sposób wymuszony (indukowany inhalacją 3–5-procentowym roztworem NaCl). Badanie jest najmniej obciążające dla chorego, jednak ma bardzo ograniczoną przydatność [3, 4]. W dobie rozwoju dokładniejszych technik bardzo straciło na znaczeniu. Przede wszystkim pozwala na wykrycie komórek raka płuca zajmującego duże oskrzelka, na sklasyfikowanie raka jako drobnokomórkowego lub niedrobnokomórkowego, czasem ze wskazaniem podtypu raka niedrobnokomórkowego (NDRP) [2–4]. Jednak nawet w przypadku dodatniego wyniku, w zależności od planowanego sposobu postępowania, wskazana jest dalsza diagnostyka, której celem jest określenie stopnia zaawansowania nowotworu, pobranie

Tabela I. Badania morfologiczne w diagnostyce chorób płuc

BADANIA	
CYTOLOGICZNE	HISTOLOGICZNE
płwocina	bronchoskopia (BF):
popłuczyny oskrzelowe	•biopsja wewnątrzoskrzelowa
wydzielina oskrzelowa	•biopsja przezoskrzelowa
wymazy szczoteczkowe	biopsja przezskórna płuca
BAL	biopsja przezskórna opłucnej
płyn z jamy opłucnowej	mediastinoskopia
biopsje aspiracyjne	mediastinotomia
cienkoigłowe:	torakoskopia (VATS)
•przezoskrzelowa	torakotomia:
(TBNA)	•biopsja otwarta płuca (BOP)
•transtorakalna	•segmentektomia
(TTNA)	•lobektomia
	•pulmonektomia

Tabela II. Popłuczyny oskrzelowe, wydzielina oskrzelowa

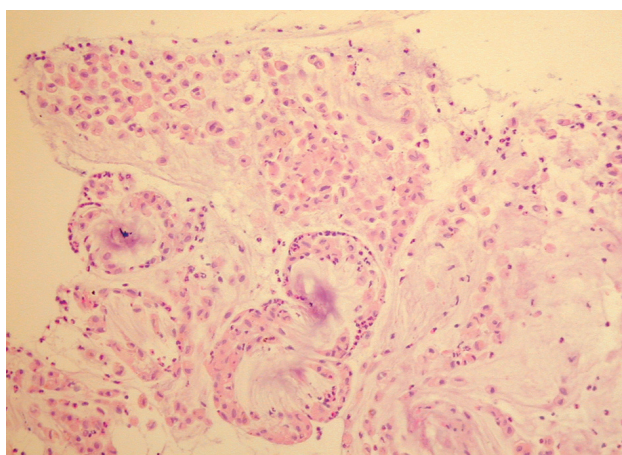
Material	popłuczyny oskrzelowe	wydzielina oskrzelowa
Obraz mikroskopowy	materiał ubogokomórkowy (nabłonki oskrzelowe, makrofagi, dleukocyty, śluz)	materiał obfity, bogatokomórkowy (nabłonki oskrzelowe, makrofagi, leukocyty, śluz)
Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatni wynik badania cytologicznego płwociny</li> <li>• w badaniach obrazowych widoczne zmiany (lub zmiana), zwłaszcza budzące podejrzenie nowotworowych</li> </ul>	
Skuteczność metod	wysoka, ok. 76–90%, głównie dla zmian zlokalizowanych śródoskrzelowo, zwłaszcza w skojarzeniu z rozmazami szczoteczkowymi	

wycinków, często koniecznych do dalszych badań histochemicznych i IHC pozwalających na dokładniejsze ustalenie typu raka lub do badań molekularnych.

Badanie płwociny stosowane jest również jako badanie przesiewowe u osób ze szczególnie wysokim ryzykiem rozwoju raka płuca lub wykorzystywane w celu określenia etiologii zakażenia. Ocena cytologiczna indukowanej płwociny jest uważana za dobry test wspomagający diagnostykę przewlekłych chorób zapalnych dróg oddechowych, przede wszystkim związanych z eozynofilią [5].

Materiał diagnostyczny zawiera mieszaninę komórek jamy ustnej (nabłonki płaskie) i pochodzących z dolnych dróg oddechowych, głównie makrofagów, niezbyt licznych nabłonek oskrzelowych oraz leukocytów, śluzu, u palaczy papierosów również komórek nabłonka metaplastycznego płaskiego [3, 4, 6]. W stanach zapalnych czy zakażeniach mogą się pojawiać liczne granulocyty obojętnochłonne, natomiast eozynofile, niekiedy z rozproszonymi kryształami Charcota-Leydena powstającymi z rozpadu granulocytów kwasochłonnych, są charakterystyczne dla astmy oskrzelowej, kwasochłonnego zapalenia płuc, alergicznej postaci grzybicy kropidlakowej [3, 6]. Znalezienie komórek raka w płwocinie, bez współistnienia makrofagów, może sugerować istnienie nowotworu w górnych drogach oddechowych (jama ustna, krtań, tchawica, gardło) [4]. Materiał, w którym stwierdza się komórki nabłonka płaskiego, zwłaszcza warstw powierzchniowych, liczne komórki zapalne, krew, zanieczyszczenie resztkami pokarmowymi, uważa się za niediagnostyczny.

Dawne standardy zalecające wielokrotne badanie płwociny obecnie nie znajdują uzasadnienia. Zwykle



Rycina 1. Spirale Curschmanna. Wydzielina oskrzelowa z widocznymi makrofagami i śluzem. Barwienie HE

badanie wykonuje się 3-krotnie, rzadko jest powtarzane więcej razy, przeważnie u chorych, u których nie ma możliwości zastosowania metod inwazyjnych. Skuteczność diagnostyczna oceny mikroskopowej płwociny zależy od prawidłowego odkrztuszenia treści pochodzącej z dróg oddechowych. Często najbardziej wartościowy materiał uzyskuje się po badaniu bronchoskopowym (*bronchofiberoscopy* – BF) [4]. Nieprawidłowe rozpoznania mogą być spowodowane złą jakością preparatów, niewłaściwą oceną materiału, zwłaszcza przy niedostatecznych danych klinicznych [6]. Szczególnie ostrożnej oceny wymagają rozmazy zawierające duży komponent zapalny, głównie ropny. Aktywne zapalenie może w istotny sposób zmieniać cytologię komórek nabłonka, makrofagów, budząc podejrzenie rozrostu nowotworowego. Zdarzają się również przypadki, w których stwierdza się komórki atypowe lub rakowe, bez potwierdzenia radiologicznego, a nawet bronchoskopowego istnienia guza w świetle oskrzela (tzw. postać utajona raka, *carcinoma occultum*) [2, 7, 8]. Wówczas konieczne jest poszerzenie diagnostyki. Dysplazja nabłonka może bowiem nawet o kilka lat wyprzedzać pojawienie się zmiany nowotworowej widocznej w BF (od 6 do 36 miesięcy) [7].

## 1.2. Popłuczyny oskrzelowe, wydzielina oskrzelowa, wymazy szczoteczkowe

### 1.2.1. Popłuczyny oskrzelowe, wydzielina oskrzelowa

Pobranie wydzieliny lub popłuczyn do badania cytologicznego odbywa się w trakcie wykonywania BF (tab. II). Materiał często jest wykorzystywany również do badań mikrobiologicznych [3, 6].

U chorych z nowotworami płuca, ciężkimi zapaleniami i zakażeniami, poza nabłonekami oskrzelowymi, makrofagami, mogą pojawiać się nabłonki metaplastyczne, a nawet dysplastyczne, różnie obfite komórki zapalne, przede wszystkim granulocyty obojętnochłonne, rzadziej kwasochłonne, czasami także kolonie bakterii, strzępki i nici grzybnie oraz śluz [4, 6]. Niekiedy śluz występuje w postaci tzw. spiral Curschmanna, charakteryzujących się kwasochłonnym rdzeniem otoczonym jaśniejszą obwódką. Na ogół świadczą one o obturacji drzewa oskrzelowego (ryc. 1.) [4, 6]. W przypadkach podejrzenia zakażenia możliwe, a nawet konieczne, jest wykonanie barwień dodatkowych, przede wszystkim w kierunku zakażeń grzybiczych (kropidlaka, kryptokokozy), promienicy, prątków, *Pneumocystis jiroveci* (PCJ), wirusa cytomegalii (CMV) [3].

### 1.2.2. Wymazy szczoteczkowe

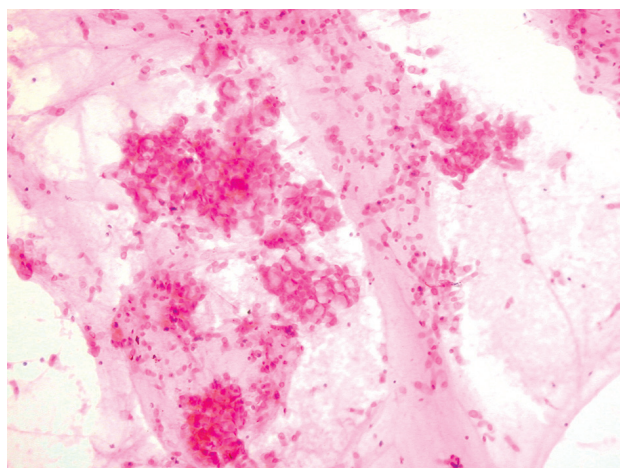
Wymazy szczoteczkowe są wykonywane w trakcie BF, specjalną szczoteczką, także z części obwodowych oskrzeli. Materiał może być również wykorzystany do badań mikrobiologicznych [9, 10]. Wymazy szczoteczkowe są szczególnie przydatne w diagnostyce guzów wewnątrzoskrzelowych, zlokalizowanych w oskrzelach obwodowych [3, 4]. Pozwalają nie tylko na rozpoznanie raka, określenie typu: drobnokomórkowy, niedrobnokomórkowy, ale także sugestię podtypu NDRP [4].

W wymazach stwierdza się nabłonki oskrzelowe, czasami komórki śluzowe, liczniejsze zwłaszcza u chorych na astmę oskrzelową, przewlekłe zapalenie oskrzeli (ryc. 2.). Ponadto występują makrofagi, komórki zapalne, niekiedy metaplastyczne i dysplastyczne, które mogą świadczyć o znacznym uszkodzeniu drzewa oskrzelowego przez przewlekłe procesy zapalne, jak również sygnalizować możliwość istnienia raka płuca [4, 6]. Najczęściej komórki metaplastyczne i dysplastyczne pojawiają się w gruźlicy oskrzeli, grzybicach dróg oddechowych, ziarniniakowatości Wegenera, u chorych po rentgenoterapii okolicy klatki piersiowej, z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Niekiedy zmiany bywają bardzo nasilone, niepokojące, z atypią komórkową, co może stać się przyczyną fałszywych rozpoznań raka płuca. Wykrycie komórek metaplastycznych i/lub dysplastycznych u wieloletnich palaczy tytoniu jest niezwykle niepokojącym sygnałem, wskazującym na konieczność pogłębienia diagnostyki [6].

### 1.3. Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe

Materiał uzyskany z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (*bronchoalveolar lavage* – BAL) pobiera się w trakcie BF. Badanie ma charakter jakościowy i ilościowy. Polega na ocenie składu komórek oraz pomiarze ich liczby, odsetka poszczególnych populacji i subpopulacji (np. limfocytów CD4/CD8) [4]. U zdrowych, niepalących papierosów dorosłych stwierdza się 80–90% makrofagów, 5–15% limfocytów, 1–3% granulocytów obojętnochłonnych, poniżej 1% granulocytów kwasochłonnych i poniżej 1% komórek tłuszcznych, u palaczy papierosów można również wykryć komórki Langerhansa w ilości ok. 4% [11].

Zwiększenie współczynnika limfocytów CD4 do CD8 jest charakterystyczne dla sarkoidozy, natomiast przewaga limfocytów CD8 nad limfocytami CD4 dla alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP). Wzrost odsetka komórek Langerhansa (> 5%) może świadczyć o histocytozie z komórek Langerhansa, natomiast eozynofili powyżej 20% o kwasochłonnym zapaleniu płuc. Zwiększona liczba granulocytów obojętnochłonnych często towarzyszy samoistnemu włóknieniu płuc. Również morfologia makrofagów występujących w BAL stanowi wskazówkę w rozpoznaniu. Liczne, jasne komórki o piankowatej cytoplazmie pojawiają się w AZPP, makrofagi zawierające ziarnistości pylicze są związane z ekspozycją zawodową, natomiast wykrycie złogów hemosyderyny – z krwawieniami śród-pęcherzykowymi. Komórki o PAS (*periodic acid Schiff*) dodatniej cytoplazmie są charakterystyczne dla proteinozy [11–14].



Rycina 2. Wymaz szczoteczkowy. Widoczne są liczne, rozproszone nabłonki oskrzelowe, skupienia komórek śluzowych (kubkowych). Barwienie HE

Najczęściej BAL jest wykorzystywany w diagnostyce i monitorowaniu chorób śródmiąższowych płuc, głównie sarkoidozy, AZPP, zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (*usual interstitial pneumonia* – UIP), zakażeń, zwłaszcza oportunistycznych, chorób nowotworowych, przede wszystkim raka płuca o obwodowej lokalizacji, w ocenie zmian po przeszczepie płuca, a także w leczeniu proteinozy [3, 4, 10, 13, 14].

### 1.4. Płyn z jamy opłucnowej

Celem badania jest ocena składu komórkowego płynu, co pozwala na zasugerowanie tła choroby (przebiegu, wysiękowy, nowotworowy) [3, 12, 15].

W płynie z jamy opłucnowej stwierdza się różne rodzaje komórek, w zależności od przyczyny jego powstania. Obok komórek zapalnych: limfocytów, granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych, pojawiają się makrofagi, komórki międzybłonka, komórki nowotworowe, zarówno pierwotnego nowotworu opłucnej – międzybłoniaka, jak również nowotworów przerzutowych i pierwotnego raka płuca zajmującego opłucną [3, 12, 15].

Płyny bogate w komórki limfoidalne mogą być związane z zakażeniem gruźliczym, mikobakteriozą, chłoniakami pierwotnymi opłucnej, płuca lub wtórnie zajmującymi narządy klatki piersiowej. Liczne neutrofile zwykle świadczą o procesie zapalnym, bakteryjnym, nieswoistym, natomiast eozynofile towarzyszą różnym postaciom kwasochłonnego zapalenia płuc [16].

Diagnostyka nowotworu na podstawie badania płynu z jamy opłucnowej jest bardzo trudna, zarówno ze względu na różnorodność morfologiczną komórek mezotelialnych, które mogą wykazywać nasilone, często niepokojące zmiany cytologiczne imitujące rozrost nowotworowy opłucnej (międzybłoniaka), jak i z powodu problemów ze zróżnicowaniem komórek nowotworowych, zwłaszcza pomiędzy międzybłoniakiem a rakiem gruczołowym płuca [17].

Skuteczność badania w diagnostyce choroby nowotworowej waha się w granicach od 45% do 50% i zależy od jakości pobranego materiału. Na ogół nieprawidłowa interpretacja cytologiczna zdarza się w przypadkach długo utrzymującego się i powoli narastającego płynu, wie-

Tabela III. Biopsje cienkoigłowe aspiracyjne

BIOPSJA PRZEZOSKRZELOWA (TBNA)	BIOPSJA PRZEZ ŚCIANĘ KLATKI PIERSIOWEJ (TTNA)
wykonuje się w trakcie bronchoskopii	wykonuje się pod kontrolą TK, RTG, USG
wskazania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostyka powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia, wnęki płuca</li> <li>• diagnostyka zmian śródśluzówkowych</li> <li>• diagnostyka zmian okołoskrzelowych</li> </ul>	wskazania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostyka zmian obwodowych płuc, pojedynczych guzków</li> <li>• diagnostyka zmian guzkowych wielogniskowych znajdujących się poza zasięgiem bronchoskopu</li> </ul>
Skuteczność metody przy prawidłowym obrazie bronchoskopowym wynosi 38%, w przypadku poszerzenia ostróg lub ucięcia ściany oskrzela z zewnątrz – 88%.	Skuteczność metody zależy od wielkości zmiany, dla guzów poniżej 3 cm wynosi 67%, dla zmian większych wzrasta do 81%.

lokrotnie punktowanego, co sprzyja zmianom zwyrodnieniowym komórek międzybłonka, upodabiając je do komórek nowotworowych [9, 17].

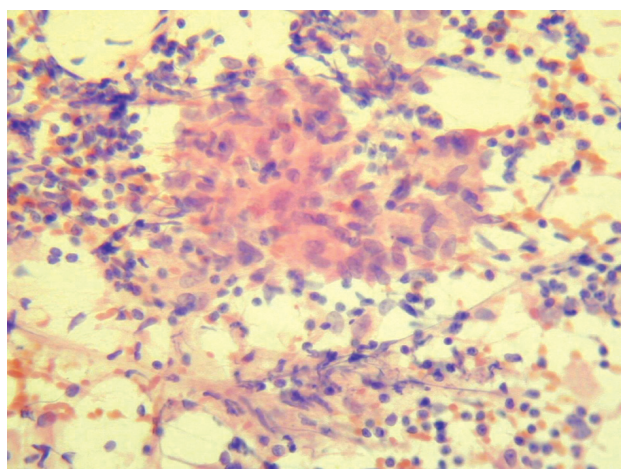
W różnicowaniu komórek międzybłonka i raka pomocna jest diagnostyka IHC. Nie ma natomiast możliwości odróżnienia reaktywnych komórek mezotelium od nowotworowych międzybłonka [3, 17]. W przypadkach wątpliwych, budzących podejrzenie nowotworu, wymagających zastosowania panelu przeciwciał IHC lub innych technik dodatkowych, konieczne jest pobranie wycinków z opłucnej [12, 15, 17].

### 1.5. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa przezoskrzelowa i przez ścianę klatki piersiowej

Materiał stanowi zawiesina komórek, z której wykonuje się rozmazy cytologiczne (tab. III).

W diagnostyce zmian w płucach wykonuje się biopsję cienkoigłową przezoskrzelową (*transbronchial fine needle aspiration biopsy* – TBNA) oraz przez ścianę klatki piersiowej (*transthoracic fine needle aspiration biopsy* – TTNA).

Głównymi wskazaniami do wykonania biopsji przezoskrzelowej są: guz w ścianie oskrzela, przylegający do oskrzela, i powiększenie węzłów chłonnych okołoskrzelowych [2–4].



Rycina 3. Biopsja cienkoigłowa przezoskrzelowa węzłów okołoskrzelowych (EBUS). Widoczne skupienie komórek nabłonkowych tworzące ziarniniaka, limfocyty. Barwienie HE

W ostatnim czasie biopsja aspiracyjna TBNA, a zwłaszcza jej ulepszona forma, jaką jest przezoskrzelowa ultrasonograficzna biopsja cienkoigłowa (*ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* – EBUS-TBNA), która umożliwia dotarcie do zmian położonych w większej odległości od ściany oskrzeli, są coraz częściej wykorzystywane do oceny stopnia zaawansowania raka płuca [18, 19]. Tą drogą pobiera się aspiraty z węzłów chłonnych śródpiersia i wnęki płuca, co pozwala na uniknięcie bardziej inwazyjnych metod, w tym zwłaszcza mediastinoskopii. Metoda EBUS-TBNA stosowana jest również w rozpoznawaniu przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia, wznowy raka płuca, przy podejrzeniu zajęcia węzłów przez rozrosty limfoproliferacyjne oraz sarkoidozę [18, 19].

W badaniu mikroskopowym stwierdza się rozproszone i/lub w grupach komórki limfoidalne, nieliczne makrofagi, strzępki podścieliska węzła chłonnego, często ze złoгами pyliczymi, niekiedy także nabłonki oskrzelowe, drobne fragmenty chrząstki oskrzelowej, jak również – w zależności od choroby – komórki nowotworowe lub nabłonkowe, olbrzymie, a nawet drobne ziarniniaki [19] (ryc. 3.).

Uzupełnieniem EBUS-TBNA, pozwalającym na pobranie materiału z węzłów niedostępnych w trakcie EBUS, jest przezprzełykowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą USG, tzw. EUS-FNA – *endoscopic ultrasound-fine needle aspiration*, przydatna przede wszystkim w ocenie stopnia zaawansowania raka płuca [18, 21].

Biopsja przez ścianę klatki piersiowej jest stosowana w diagnostyce zmian litych obwodowych w płucu, przy podejrzeniu nowotworu lub przerzutu nowotworowego niedostępnego metodą BF [2–4, 20]. Badanie pozwala również na ustalenie podtypu NDRP [4] (patrz rozdział *Diagnostyka cytologiczna raka płuca*).

Otrzymany materiał nie jest wystarczający do rozpoznania chorób śródmiąższowych płuc (ChŚP), z wyjątkiem chorób przebiegających z wytworzeniem ziarniników zbudowanych z komórek nabłonkowych i olbrzymich. Ponadto jest wykorzystywany do wykonania posiewów mikrobiologicznych [3, 4, 20]. Biopsję przez ścianę klatki piersiowej zwykle wykonuje się pod kontrolą RTG lub TK klatki piersiowej, rzadziej USG.

W badaniu mikroskopowym TTNA można znaleźć nieliczne makrofagi, zwykle zawierające ziarnistości pylicze, nieco obfitsze wśród osób palących papierosy, rzadziej makrofagi o jasnej, piankowej cytoplazmie, świadczące o obturacji drzewa oskrzelowego, nabłonki

oskrzelowe, różnie zmienione pneumocyty typu II, komórki zapalne, zwykle neutrofile, rzadziej eozynofile. Bogatokomórkowe rozmazy, w których występują rozproszone i w płatach komórki o cechach różnie zaznaczonej atypii, zawsze budzą podejrzenie rozrostu nowotworowego. Rozmazy mogą również zawierać prawidłowe elementy strukturalne mięszu płuca, elementy prawidłowej opłucnej: pasma podścieliska łącznotkankowego, tkanki tłuszczowej, włókien mięśniowych poprzecznie prążkowanych oraz płynną treść białkową i płyty komórek mezotelium [3, 4, 6, 20]. Hiperplastyczne pneumocyty typu II i komórki mezotelium, zwłaszcza reaktywnie zmienione, niekiedy są mylnie rozpoznawane jako komórki nowotworowe [3]. Biopsja przez ścianę klatki piersiowej wykonana z ognisk położonych w dolnych partiach płuca czasami zawiera komponent komórek pozapłucnych, m.in. wątrobowych, limfoidalnych pochodzących ze śledziony. Przy braku dokładnych danych o lokalizacji zmiany, rodzaju materiału, rozmaz może być rozpoznany jako rak lub chłoniak [3].

Biopsja aspiracyjna jest metodą tanią i szybką, a w przypadku zdiagnozowania zmiany łagodnej pozwala na odstąpienie od bardziej inwazyjnych działań. Nadmiar aspiratu można utrwalić i przeznaczyć do badań histologicznych, stosując technikę bloczków parafinowych (*cell blocks*).

## 2. Badania histologiczne w diagnostyce chorób płuc

W diagnostyce chorób płuc najczęściej wykonuje się badanie bronchoskopowe z możliwością biopsji wewnętrznej lub przezoskrzelowej (transbronchialnej).

W związku z ogromnym postępowaniem, jaki dokonał się w technikach obrazowych, rzadziej sięga się do bardziej inwazyjnych metod. Nadal jednak są one niezastąpione w wielu chorobach zapalnych i śródmiąższowych płuc, chorobach powodujących powiększenie węzłów chłonnych śródpiersia, gromadzenie płynu w opłucnej, w guzach śródpiersia.

Wybór i skuteczność badania zależą od rodzaju i lokalizacji zmian. W chorobach śródmiąższowych najbardziej przydatna jest biopsja płuca, otwarta lub metodą torakoskopową. Mediastinoskopia lub mediastinotomia stosuje się w celu pobrania zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia lub wycinków z guza śródpiersia, natomiast biopsję opłucnej w chorobach powodujących nawracające gromadzenie się płynu lub zmiany opłucnej widoczne w obrazie radiologicznym. Segmentektomia, lobektomia, podobnie jak pneumonektomia, najczęściej są wykonywane w przypadkach raka płuca [1, 2].

### 2.1. Badanie bronchoskopowe

Badanie bronchoskopowe pozwala na dokładną ocenę drzewa oskrzelowego, pobranie materiału do badań cytologicznych i mikrobiologicznych oraz wycinków do badania histologicznego [22]. Badanie bronchoskopowe (BF) jest najbardziej skuteczne w diagnostyce zmian zarówno nowotworowych, jak i zapalnych umiejscowionych w ścianie oskrzeli, głównie dużego i średniego kalibru, natomiast jest mało przydatne w chorobach lokalizujących się podopłuc-

nowo, śródzrazikowo, zwłaszcza połączonych z włóknieniem i przebudową mięszu [2, 3, 10, 23].

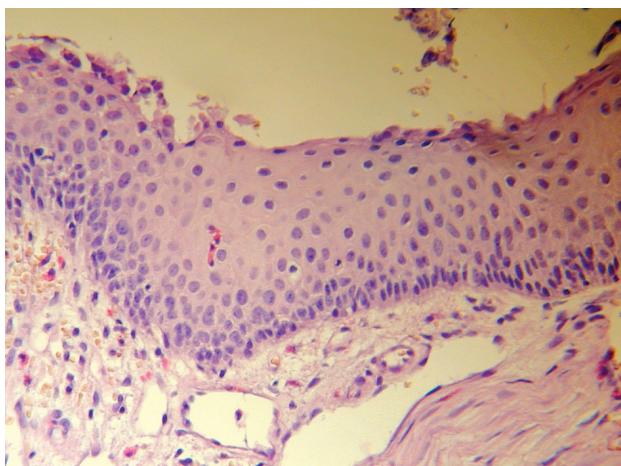
Skuteczność BF w guzach położonych centralnie wynosi ok. 92% i wzrasta wraz z liczbą pobranych wycinków [2]. Badanie pozwala nie tylko na rozpoznanie raka, ale także ustalenie typu: drobnokomórkowy (DRP) lub niedrobnokomórkowy (NDRP), oraz określenie podtypu NDRP. Materiał otrzymany drogą BF może być wykorzystywany do badań histochemicznych, IHC i molekularnych. Wycinki mają średnicę 2–3 mm, zawierają błonę śluzową oskrzela, czasami z fragmentami zrazików gruczołowych, a nawet chrząstki, niekiedy również naczyń limfatycznych i krwionośnych okołooskrzelowych [2, 10, 17, 23, 24].

W badaniu mikroskopowym ocenia się wygląd nabłonka, który może wykazywać cechy rozrostu różnych komórek, najczęściej warstwy podstawnej, śluzowych, co zwykle związane jest z przewlekłymi stanami zapalnymi, paleniem papierosów, towarzyszy astmie oskrzelowej. Pojawienie się metaplastji płaskonabłonkowej często jest przejawem zmian odczynowych, reakcji na zapalenie lub zakażenie, wyrazem gojenia się owrzodzenia [2, 6, 25]. Na ogół ten rodzaj metaplastji nie stanowi zagrożenia rozwojem raka płuca i zwykle jest procesem odwracalnym (ryc. 4.). Metaplastja związana z długotrwałym uszkodzeniem nabłonka przez substancje drażniące, przede wszystkim zawarte w dymie papierosowym, stanowi natomiast pierwszy krok na drodze do rozwoju raka płaskonabłonkowego płuca, którego kolejnym etapem jest pojawienie się dysplastji [2, 7, 17, 25, 26].

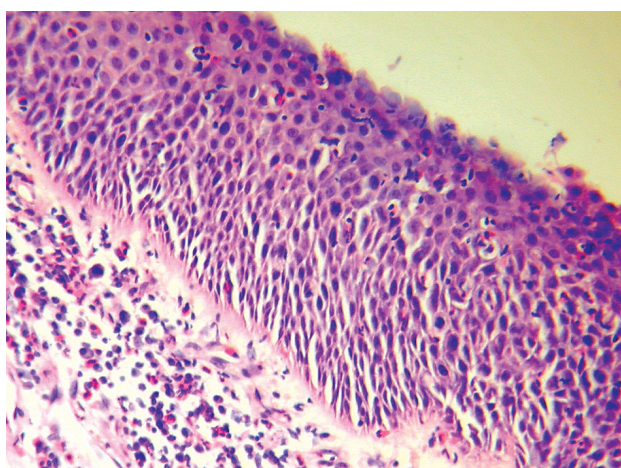
Wyodrębnione trzy stopnie dysplastji: mała, średnia i duża, mają ściśle określone kryteria cytologiczne, zawarte w ostatniej klasyfikacji guzów płuca i opłucnej przedstawionej przez WHO w 2004 r. [27]. Dysplastja małego stopnia zwykle jest odwracalna, natomiast średniego, a zwłaszcza dużego stopnia często doprowadza do powstania raka płaskonabłonkowego [17] (ryc. 5.). Średni czas upływający od momentu rozpoznania dysplastji średniego, dużego stopnia i raka *in situ* (CIS) do rozwoju naciekającego raka płaskonabłonkowego wynosi odpowiednio 4,8; 2,9 i 2,5 roku [17]. Mimo precyzyjnych kryteriów cytologicznych, odróżnienie dysplastji dużego stopnia od CIS jest bardzo trudne [8, 17, 24, 25]. Rozróżnienie obu typów tych zmian nie ma wpływu na postępowanie z chorymi, gdyż leczenie w przypadku dysplastji dużego stopnia jest takie samo jak w przypadku CIS. Wycinki, w których stwierdza się dysplastję dużego stopnia lub CIS, nie wykluczają możliwości inwazyjnego raka, przede wszystkim płaskonabłonkowego, mogą bowiem pochodzić z obrzeża zasadniczego guza [8, 17, 26, 27].

W różnicowaniu pomiędzy dysplastją dużego stopnia a CIS pomocna jest ocena proliferacji oznaczana reakcją IHC z zastosowaniem Ki67/MiB1. Współczynnik proliferacji powyżej 40% przemawia za CIS [30].

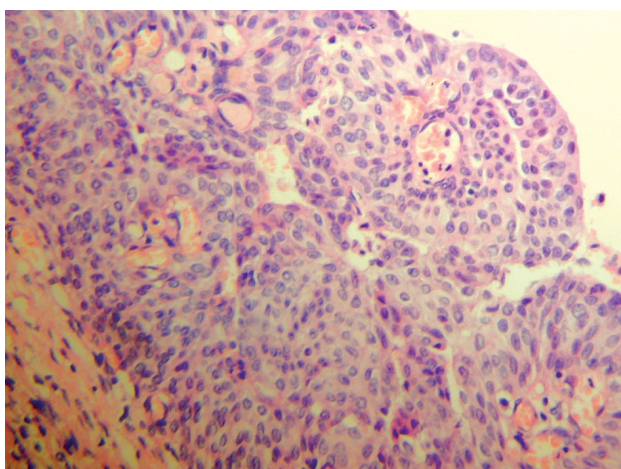
Znalezienie zmian o typie dysplastji dużego stopnia lub CIS wymaga seryjnego skrawania wycinków w celu oceny podścieliska. W przypadkach, w których nie można ocenić ewentualnego naciekania, gdy materiał zawiera wyłącznie pasma zmienionego nabłonka, należy używać określenia „co najmniej rak *in situ*” dla podkreślenia, że materiał może nie być reprezentatywny dla całej zmiany [17].



Rycina 4. Bronchofiberoskopia. Wycinek z błony śluzowej oskrzela pokryty nabłonkiem metaplastycznym płaskim. Barwienie HE, duże powiększenie



Rycina 5. Bronchofiberoskopia. Wycinek z błony śluzowej oskrzela pokryty nabłonkiem o cechach dysplazji dużego stopnia. Barwienie HE, duże powiększenie



Rycina 6. Bronchofiberoskopia. Wycinek z błony śluzowej oskrzela pokryty nabłonkiem o cechach dysplazji płaskonabłonkowej z wrastaniem naczyń krwionośnych (*angiogenic squamous dysplasia*, tzw. *micro-papillomatosis*). Barwienie HE, duże powiększenie

Szczególnym rodzajem dysplazji jest tzw. dysplazja płaskonabłonkowa z wrastaniem naczyń krwionośnych (*angiogenic squamous dysplasia*), zwana również *micro-papillomatosis*, charakteryzująca się rozrostem licznych, drobnych naczyń krwionośnych w obrębie dysplastycznego nabłonka oskrzelowego [8, 17, 26, 27] (ryc. 6.).

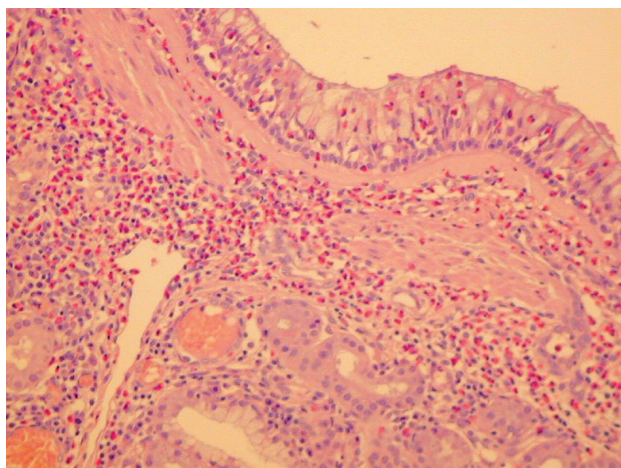
Dysplazja i CIS często nie powodują zmian dostrzegalnych w klasycznej BF lub mają niecharakterystyczny wygląd o cechach obrzęku, pogrubienia, zaczerwienienia lub nierówności błony śluzowej. Zwykle są nieduże. Przeciętna wielkość ogniska dysplazji wynosi 1–3 mm, CIS zaś 4–12 mm [17, 26, 27]. W wykryciu wczesnych zmian niezwykle pomocna okazała się BF fluorescencyjna, w której zastosowanie lasera kadmowo-helowego powoduje odmienne świecenie nieprawidłowego nabłonka. Zdrowe tkanki mają barwę zieloną, a nowotworowe i uszkodzone zapalnie – czerwoną [5, 7, 8, 26].

Charakter nacieków komórkowych stwierdzanych w wycinkach pobranych drogą BF może być wskazówką w rozpoznaniu typu schorzenia [3]. Liczne eozynofile zwykle towarzyszą astmie oskrzelowej, chorobie Churgina-Straussa, kwasochłonnemu zapaleniu płuc i zakażeniom grzybiczym (ryc. 7.). Rozlane nacieki limfocytarne są związane z przewlekłymi chorobami infekcyjnymi, ale mogą również towarzyszyć przewlekłemu lub grudkowemu zapaleniu oskrzeli (*bronchitis follicularis*), chorobie Sjögrena, limfocytaernemu zapaleniu śródmiąższowemu płuc (LIP) i rozrostom limfoproliferacyjnym [1, 2, 12].

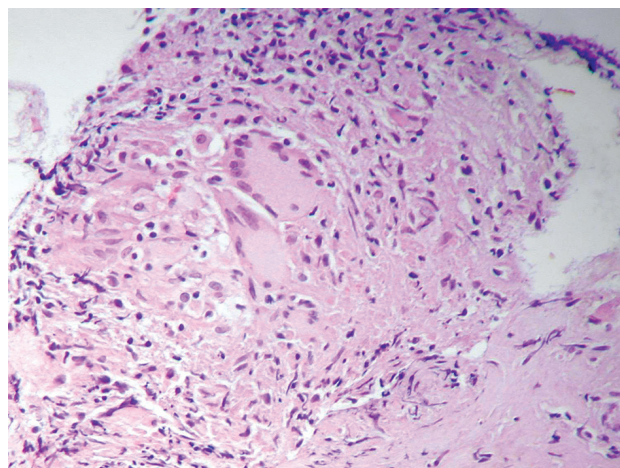
Wykrycie ziarniniaków zbudowanych z komórek nabłonkowatych i olbrzymich, dobrze uformowanych, bez martwicy – zwykle przemawia za sarkoidozą (ryc. 8.). Pojawienie się martwicy kwasochłonnej wymaga wykluczenia podłoża zakaźnego zmian, przede wszystkim gruźlicy, mikobakteriozy, jak również zakażeń grzybiczych (kropidlakiem, kryptokokiem). Stwierdzenie ziarniniaków z martwicą może także odpowiadać rzadkim postaciom ChŚP: martwiczej ziarniniakowości sarkoidalnej, czy ziarniniakowości okołoskrzelowej [1, 2, 12, 28]. Rozległa martwica z owrzodzeniem błony śluzowej, z mieszanokomórkowymi naciekami zapalnymi, z obfitym komponentem granulocytów obojętnochłonnych, czasami z pojedynczymi komórkami olbrzymimi, tworzeniem się mikroropni i zajęciem szczelin naczyniowych wymaga różnicowania z ziarniniakowością Wegenera [1, 2, 12].

W każdym przypadku wykrycia ziarniniaków, zwłaszcza z martwicą, konieczne jest wykonanie barwień dodatkowych w kierunku zakażenia prątkami i zakażenia grzybiczego [1, 12].

Problemy diagnostyczne pojawiają się, gdy komórki ulegają całkowitemu zgnieceniu, tworząc hiperchromatyczny naciek w błonie śluzowej [29] (ryc. 9.). Ustalenie rozpoznania wymaga wówczas wykonania reakcji IHC, które pozwalają na zróżnicowanie charakteru komórek (patrz rozdział *Techniki specjalne w diagnostyce patomorfologicznej chorób płuc*). Przede wszystkim należy uwzględnić DRP, nisko zróżnicowanego NDRP, najczęściej płaskonabłonkowego z tzw. małych komórek, rakowiaka, chłoniaka, a także przewlekły proces zapalny [29]. Bez diagnostyki IHC, zwłaszcza przy niedostatecznych danych



Rycina 7. Bronchofiberoskopia. Wycinek z błony śluzowej oskrzela pokryty nabłonkiem z licznymi komórkami śluzowymi, w podścielisku widoczne są obfite nacieki eozynofilowe. Obraz mikroskopowy może sugerować zmiany towarzyszące astmie oskrzelowej. Barwienie HE, duże powiększenie



Rycina 8. Bronchofiberoskopia. Wycinek z widocznym ziarniniakiem zawierającym komórki olbrzymie, bez martwicy. Barwienie HE, duże powiększenie

klinicznych, braku opisu BF, prawidłowa diagnoza jest bardzo trudna lub wręcz niemożliwa.

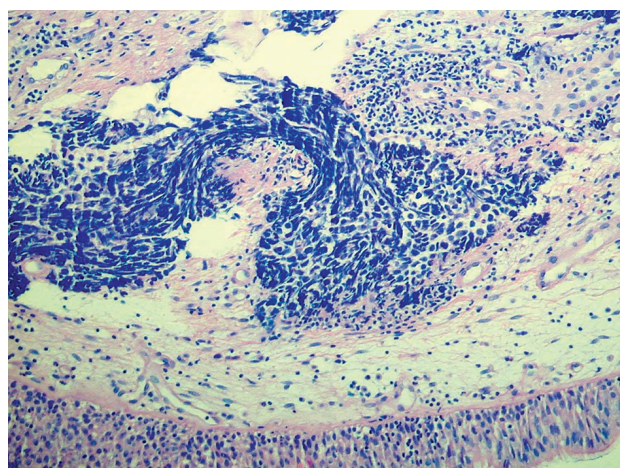
W podścielisku błony śluzowej oskrzela, zwłaszcza u ludzi starszych, pojawia się włóknienie zawierające liczne włókna sprężyste (tzw. włóknienie elastotyczne). Zmiany mogą towarzyszyć procesowi starzenia się i przewlekłym zapaleniom. Wymagają różnicowania z amyloidozą dróg oddechowych. W amyloidozie drzewa oskrzelowego stwierdza się kwasochłonne masy w podścielisku błony śluzowej, czasami ze zwapnieniami, z domieszką nielicznych komórek olbrzymich. Rozstrzygające są barwienia histochemiczne (czerwień Kongo, Saturna), ocena w mikroskopie polaryzacyjnym [1, 2, 25].

Zmiany chrząstki oskrzelowej połączone z jej destrukcją, pojawianiem się metaplastji kostnej i tworzeniem się guzków uwypuklających powierzchnię błony śluzowej są widywane w tracheobronchopatii osteochondroplastycznej. Z kolei niszczenie chrząstki oskrzelowej z naciekami zapalnymi, z komponentem granulocytów obojętno-chłonnych i z włóknieniem sugeruje bronchomalację [2]. Skupienia złogów pyliczych i włóknienie podścieliska błony śluzowej oskrzela, niekiedy z niewielkimi zwapnieniami, mogą świadczyć o pylicy, zwłaszcza krzemowej czy krzemowo-węglowej, o przebytych procesie zapalnym, przede wszystkim gruźliczym [2, 12, 25].

W każdym przypadku oceny mikroskopowej wycinków z BF konieczna jest korelacja zmian z danymi klinicznymi i z opisem badania bronchoskopowego.

## 2.2. Przezoskrzelowa (transbronchialna) biopsja płuca

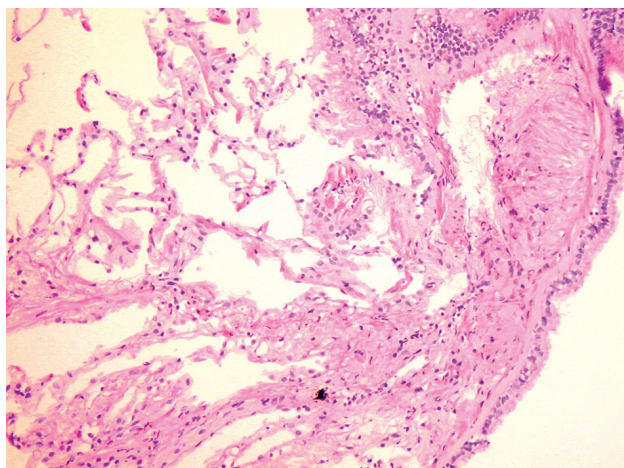
Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa przezoskrzelowa płuca (*transbronchial fine needle aspiration biopsy* – TBNA) jest przydatna w diagnostyce chorób, które zajmują oskrzela i otaczający mięsz płuca [1, 21, 28]. Skuteczność metody zwiększa się wraz z liczbą pobranych wycinków, zależy od wielkości i lokalizacji zmian, rodzaju choroby, a w połączeniu z innymi metodami cytologicznymi, zwłaszcza rozma-



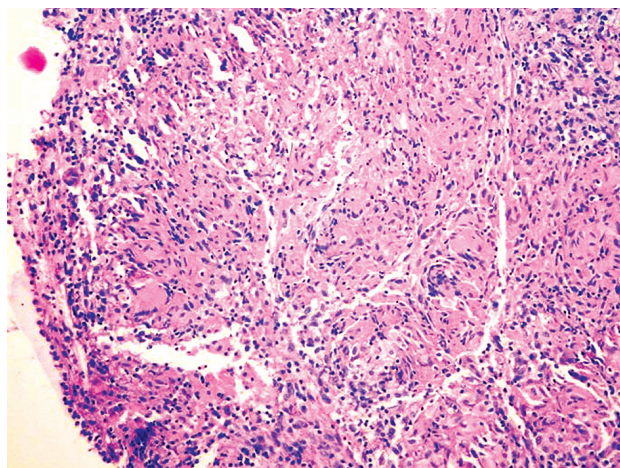
Rycina 9. Bronchofiberoskopia. Wycinek błony śluzowej oskrzela z widocznym hiperchromatycznym, częściowo zgniecionym naciekiem komórkowym. Barwienie HE, duże powiększenie

zami szczoteczkowymi, wydzieliną oskrzelową, BAL, sięga nawet 50–70% [23, 31]. Pobrany wycinek ma średnicę 2–3 mm, zawiera fragment ściany oskrzela z przylegającym mięszem płuca, niekiedy również pasmami opłucnej płucnej (ryc. 10.). Materiał diagnostyczny obejmuje co najmniej 20 pęcherzyków i powinien być skrawany seryjnie. Na ogół pierwsze trzy skrawki są barwione hematoksyliną i eozyną (HE), natomiast kolejne w zależności od wyniku wstępnej oceny i potrzeb – histochemicznie i IHC [1, 2, 10, 23, 31]. W pobranych wycinkach mogą się pojawiać artefakty związane z techniką pobierania materiału (zgniecenie, zmiany niedomowe), co niekiedy utrudnia rozpoznanie [1, 28, 32].

Przezoskrzelowa (transbronchialna) biopsja płuca jest bardzo skuteczna w rozpoznaniu sarkoidozy (ryc. 11.) (85–97%), raka płuca, rozsiewu nowotworowego, a także chorób infekcyjnych, w monitorowaniu zmian u chorych po przeszczepie płuca, płuca i serca, zarówno w kontekście reakcji immunologicznych (odrzućanie przeszczepu), jak i zakażeń rozwijających się w przebiegu leczenia immunosupresyjnego [1, 23, 28]. Zastosowanie TBNA bywa przy-



Rycina 10. Wycinek otrzymany drogą biopsji przezoskrzelowej (TBNA) zawierający fragment niezmienionej ściany oskrzela i przylegającego mięszu płuca. Barwienie HE



Rycina 11. Przezoskrzelowa biopsja płuca. Zmiany ziarniniakowe, bez martwicy. Barwienie HE

datne w diagnostyce proteinozy, kwasochłonnego zapalenia płuc, pylic, rzadziej histiocytozy z komórek Langerhansa. Czasami pozwala na sugestię organizującego się zapalenia płuc (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia* – BOOP), AZPP, złuszczonego zapalenia śródmiąższowego (*desquamative interstitial pneumonia* – DIP), o ile patolog dysponuje danymi klinicznymi i radiologicznymi [1, 28, 33]. Rozpoznanie ChŚP przebiegających z włóknieniem mięszu, przebudową, przede wszystkim UIP, jest natomiast niemożliwe [1, 28, 31, 33, 34], gdyż wymaga oceny większego wycinka, umożliwiającego dokładne prześledzenie rozmieszczenia i aktywności zmian.

### 2.3. Biopsja gruboigłowa przez ścianę klatki piersiowej

Najczęściej wskazaniem do biopsji gruboigłowej przez ścianę klatki piersiowej (transtorakalna, *core needle biopsy*) są zmiany lub pojedyncza zmiana zlokalizowana obwodowo, niedostępna w badaniu BF, zmiany w opłucnej lub w ścianie klatki piersiowej. Materiał jest drobny, o długości ok. 1–2 cm, średnicy poniżej 1 mm i powinien być seryjnie skrawany. Część wycinków barwi się HE, część – w zależności od potrzeb – może być wykorzystywana również do innych badań dodatkowych, m.in. histochemicznych, IHC, molekularnych [1, 3, 20].

### 2.4. Biopsja przezskórna opłucnej

Biopsja przezskórna opłucnej często jest uzupełnieniem badania cytologicznego płynu, zwłaszcza uporczywie utrzymującego się lub nawracającego. Stosowana jest również w diagnostyce zmian opłucnej. Pobrany wycinek ma średnicę ok. 1–2 mm, zawiera pasma podścieliska łącznotkankowego, tkanki tłuszczowej i mięśni poprzecznie prążkowanych, z naczyniami limfatycznymi i krwionośnymi, często również z fragmentami komórek mezotelium [10, 24]. Badanie pozwala na rozpoznanie procesu zapalnego, zwłaszcza gruźliczego, zmian odczynowych i nowotworowych. Materiał może być zbyt drobny do wykonania większej liczby technik lub barwień dodatko-

wych, które są niezbędne m.in. w różnicowaniu pomiędzy rakiem gruczolowym a międzybłoniakiem opłucnej [10, 24]. Konieczne jest wówczas pobranie większych wycinków, zwykle drogą torakoskopii, rzadziej torakotomii.

### 2.5. Mediastinoskopia, mediastinotomia przymostkowa

Obydwie metody stosowane są w celu pobrania fragmentów zmienionych węzłów chłonnych śródpiersia i wycinków z guza śródpiersia. Mediastinoskopia najczęściej wykonywana jest w celu określenia stopnia zaawansowania raka płuca, co wpływa na wybór dalszego leczenia. Pozwala na ustalenie innej przyczyny powiększenia węzłów chłonnych, m.in. sarkoidozy, pylicy krzemowej, berylowej, zakażeń, zwłaszcza prątkami gruźlicy, wreszcie rozrostów limfoproliferacyjnych i przerzutów nowotworowych [35, 36].

### 2.6. Biopsja torakoskopowa i biopsja otwarta płuca

Biopsję torakoskopową (wideotorakoskopia – VATS) i biopsję otwartą płuca (BOP) wykonuje się w przypadkach, w których nie udało się ustalić rozpoznania innymi, mniej inwazyjnymi metodami [1, 31, 33]. Materiał pobiera się z 2 lub 3 miejsc wybranych na podstawie aktualnego badania TKWR, z miejsc o różnym stopniu aktywności choroby, które w obrazie radiologicznym mają cechy czynnego procesu, unikając fragmentów objętych zaawansowanym włóknieniem i przebudową o typie tzw. plastra miodu [28, 31, 32, 34]. Zmiany o charakterze dokonanego włóknienia często nie pozwalają na ustalenie przyczyny destrukcji mięszu płuca [1, 28, 33].

Podobnie wycinki pobrane z okolic szczytów płuca mogą zawierać niespecyficzne zmiany zapalno-włókniste, zlokalizowane podopłucnowo, z rozrostem włókien elastycznych, z niewielkimi skupieniami nacieków zapalnych limfoidalnych, złogów pyliczych, czasami również ze zwapnieniami i metaplazją kostną [1, 2, 33]. Proces określany jest mianem blizny szczytu płuca (*apical scar*)



i wydaje się, że ma związek z gorszym utlenowaniem i słabszym drenażem naczyniowym okolic szczytów płuc, z chorobami układowymi, zwłaszcza z niektórymi kolagenozami, z pylicami, jak również przebytymi zakażeniami, zwłaszcza swoistymi [2].

Wycinki uzyskane drogą VATS mają wielkość 2–3 cm i często zawierają uszkodzenia związane z procedurą chirurgiczną, przede wszystkim o charakterze niedodmy lub zgniecenia, co może utrudniać diagnostykę mikroskopową. Z kolei BOP pozwala na pobranie nieco większych fragmentów płuca, wielkości 3–5 cm, na ogół bez istotnych artefaktów poza niedodmą (ryc. 12.) [10, 22, 24, 31].

Obydwa typy biopsji – VATS, a zwłaszcza BOP – są niezastąpionymi metodami w diagnostyce zmian rozsianych. Skuteczność VATS wynosi 86–95%, BOP 93–100% i zależy od ścisłej współpracy patologa z klinicystą oraz radiologiem. Bez tej współpracy ustalenie rozpoznania często jest bardzo trudne lub niemożliwe [33, 37]. Do niedawna BOP była uznawana za „złoty standard” w diagnostyce zmian rozsianych, przede wszystkim ChŚP [31]. W ostatnim czasie, w związku z rozwojem niezwykle czułych metod obrazowych, zwłaszcza TKWR, wskazania do BOP uległy ograniczeniu. Wykonuje się ją głównie w ChŚP, gdy nie można ustalić rozpoznania na podstawie obrazu kliniczno-radiologicznego, gdy przebieg choroby wydaje się nietypowy lub gdy zostaną wyczerpane mniej inwazyjne metody badania [35]. Dokładne badania kliniczne i TKWR pozwalają na ustalenie rozpoznania, odpowiednio w 62% i 76% przypadków.

Obecnie „złotym standardem” rozpoznania zmian rozsianych i ChŚP jest współpraca grupy specjalistów z zakresu pulmonologii, radiologii, torakochirurgii oraz patologii. Korelacja danych klinicznych z aktualnym obrazem radiologicznym umożliwia pobranie wycinków z najbardziej miarodajnych fragmentów mięszu płuca i ułatwia ustalenie rozpoznania histologicznego [31, 37].

Wycinki otrzymane drogą VATS i BOP zawierają obwodowy mięsz płuca wraz z opłucną, często w części

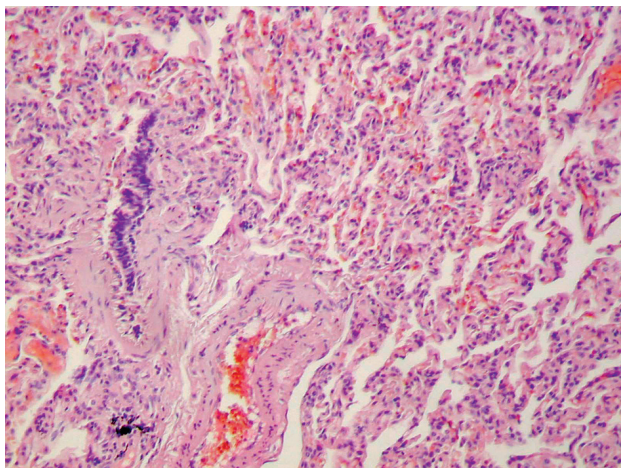
obwodowej zaopatrzonej metalowymi szwami. Pobrany materiał wymaga odpowiedniego przygotowania histologicznego [10, 38]. Przede wszystkim powinien zostać rozprężony standardowym roztworem formaliny, w ilości 5–10 ml, podanym cienką igłą, pod niewielkim ciśnieniem, aż do wygładzenia opłucnej. Igłę z utrwalaczem wkłwa się w kilku miejscach, przez opłucną lub przez otwarty brzeg chirurgiczny. O właściwym rozprężeniu świadczy utrzymywanie się wycinka na powierzchni płynu utrwalającego. Materiał przykrywa się warstwą waty, bibuły lub ligniny w celu zabezpieczenia przed wyschnięciem niezanurzonych powierzchni [10, 22, 38].

Rozprężenie płuca ułatwia późniejszą ocenę lokalizacji i charakteru zmian (ryc. 13.).

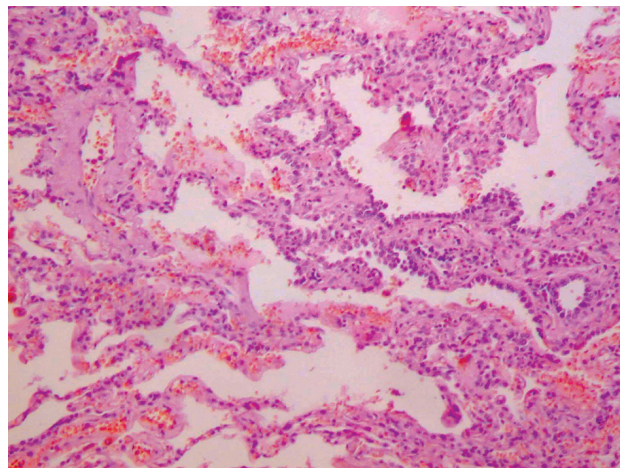
Przed przystąpieniem do pobrania wycinków należy odciąć brzeg spięty metalowym szwem, starając się zaoszczędzić jak najwięcej mięszu, następnie zaznaczyć brzegi chirurgiczne niezmywalnym tuszem. Ocenia się rozmiary nadesłanego materiału, jego sprężystość, spistość, barwę, wygląd opłucnej oraz wyczuwalne lub widoczne zmiany, podając ich wielkość, kolor, liczbę, ograniczenie w stosunku do otaczającego mięszu, kształt i – jeśli to możliwe – lokalizację w odniesieniu do struktur anatomicznych. Następnie materiał nacina się prostopadle do powierzchni opłucnej, wykonując równoległe przekroje, w odległości 1–2 cm, jeśli materiał jest duży, bądź w mniejszych – co 0,3–0,5 cm – gdy jest mniejszy [10, 22, 38].

Najwłaściwszym sposobem postępowania jest ocena mikroskopowa całego nadesłanego materiału lub jak największej liczby wycinków, co pozwala na uchwycenie rozmieszczenia, typu i aktywności procesu [22].

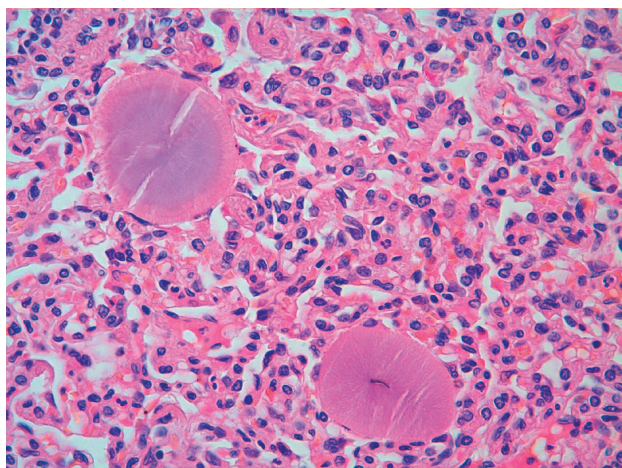
W opisie mikroskopowym należy uwzględnić rodzaj zmian morfologicznych, lokalizację, występowanie i charakter nacieków zapalnych oraz włóknienia, aktywność i odwracalność, czasowość zmian, z ewentualną sugestią kręgu różnicowego chorób, w których pojawia się podobny obraz morfologiczny.



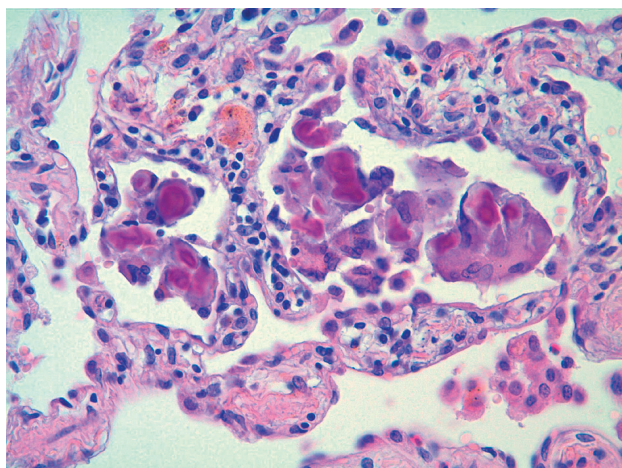
Rycina 12. Biopsja otwarta płuca. nierozprężony fragment mięszu płuca. Barwienie HE



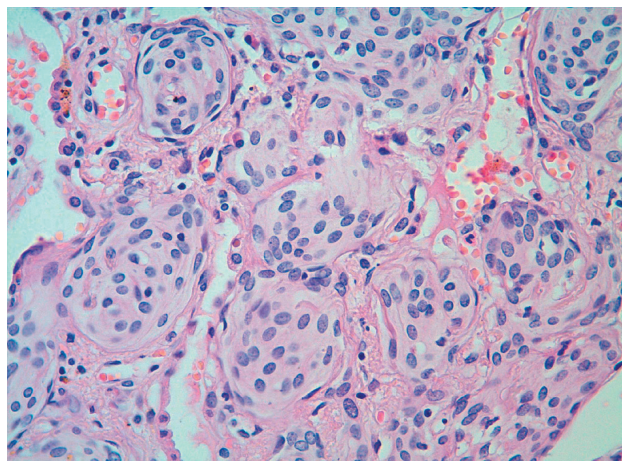
Rycina 13. Biopsja otwarta płuca. Fragment mięszu płuca po rozprężeniu. Barwienie HE



Rycina 14. Ciała amyloidowe. Owalne, kwasochłonne struktury widoczne w świetle pęcherzyków mięszu płuca. Barwienie HE



Rycina 15. *Blue bodies*. Nieregularne, drobne zwapnienia widoczne w świetle pęcherzyków płucnych, z towarzyszącymi komórkami olbrzymimi. Barwienie HE



Rycina 16. *Minute meningothelial-like nodule*. Owalne komórki, bez cech atypii, tworzące małe gniazda. Barwienie HE

### 3. Niespecyficzne zmiany morfologiczne stwierdzone w badaniach diagnostycznych w chorobach płuc

Niekiedy w wycinkach z oskrzeli lub mięszu płuca występują zmiany morfologiczne, które nie mają istotnego znaczenia dla rozpoznania, a mogą sprawiać trudności diagnostyczne, budząc nawet podejrzenie rozrostu nowotworowego.

Nadmierne rozprężenie mięszu wywołuje destrukcję przegród międzypęcherzykowych i rozpoznawane jest niewłaściwie jako rozedma. Nierozprężenie płuca powoduje natomiast zmiany o charakterze niedodmy, które mogą uniemożliwiać właściwą interpretację mikroskopową [1].

Pojawiające się w pęcherzykach płucnych ciała amyloidowe przypominają ciała piaszczakowate występujące w prostatie (ryc. 14.). Nie mają one znaczenia klinicznego, często towarzyszą procesom zapalnym, rozedmie płuc, niedodmie oraz zastojowi w układzie krążenia płucnego [1, 6, 32].

Owalne lub nieregularne, drobne zwapnienia w cytoplazmie makrofagów wypełniających światło pęcherzyków płucnych, z komórkami wielojądrowymi, są określane mianem *blue bodies* (ryc. 15.). Można je znaleźć przede wszystkim w przewlekłych schorzeniach płuc, w których stwierdza się liczne makrofagi w pęcherzykach i drogach oddechowych [1, 6, 32].

*Minute meningothelial-like nodule*, dawniej nazywany płucnym *chamodectoma*, zbudowany z komórek epitelioidnych lub wrzecionowatych, o obfitej kwasochłonnej cytoplazmie, bez cech atypii, lokalizuje się głównie wokół szczelin naczyniowych, rzadziej w podścielisku przegród międzypęcherzykowych. Może występować pojedynczo lub wielogniskowo, w postaci drobnych nieregularnych ognisk, wykrywanych przypadkowo w badaniu mikroskopowym. Zmiana bywa mylna z rozrostem komórek neuroendokrynych o typie *tumorlet*. Wydaje się, że nie ma istotnego znaczenia klinicznego. Najczęściej pojawia się w ChŚP, zatorowości i zawale płuca, ale również w niezmiennym mięszu (ryc. 16.). Rozstrzygające są reakcje IHC. *Minute meningothelial-like nodule* wykazuje negatywną reakcję z CK i markerami NE, dodatnią z wimentyną i EMA [1, 39].

W wycinkach pobranych z BF lub TBNA można znaleźć fragmenty opłucnej, płyty komórek mezotelium, natomiast w wydzielinie lub popłuczynach oskrzelowych fragmenty utkania migdałka, budzące podejrzenie rozrostu limfoproliferacyjnego [1, 3, 32]. Makrofagi płucne, podobnie jak komórki mezotelium, często przybierają różne formy morfologiczne w zależności od procesu chorobowego i niekiedy wykazują tak duże zmiany, że bywają mylnie interpretowane jako komórki nowotworowe [1, 3].

### 4. Barwienia dodatkowe stosowane w diagnostyce mikroskopowej chorób płuc

Barwienia dodatkowe w diagnostyce histopatologicznej ułatwiają wykrycie czynników zakaźnych, umożliwiając ocenę stanu naczyń krwionośnych, zachowania ciągłości

opłucnej, stopnia nasilenia włóknienia mięszu płuca, przebudowy, pozwalają wykryć nieprawidłowo występujące substancje chemiczne, obecność śluzu śródcytoplazmatycznego w komórkach raków gruczołowych [2] (patrz rozdział *Techniki specjalne w diagnostyce patomorfologicznej chorób płuc*).

## 5. Diagnostyka immunohistochemiczna (IHC) w chorobach płuc

Metody IHC polegają na wykrywaniu antygenów tkankowych za pomocą specyficznych przeciwciał [41]. Głównymi wskazaniami do wykonania reakcji IHC są: rozpoznawanie chorób nowotworowych, zwłaszcza chłoniaków, mięsaków, wykrywanie czynności neuroendokrynnej w nowotworach pierwotnych płuca, różnicowanie podtypów raka pierwotnego płuca i różnicowanie przerzutów do płuc (patrz rozdział *Techniki specjalne w diagnostyce patomorfologicznej chorób płuc*). Diagnostyka IHC jest konieczna w rozpoznaniu niektórych chorób śródmiąższowych, np. histiocytozy z komórek Langerhansa, *limfangioleiomyomatosis*, chorób o podłożu zakaźnym [2, 40].

## 6. Dodatkowe techniki w diagnostyce mikroskopowej chorób płuc

Wśród dodatkowych metod morfologicznych wykorzystywanych w diagnostyce chorób płuc zastosowanie znalazła hybrydyzacja *in situ*, a ostatnio jej bardziej udoskonalone formy, przede wszystkim fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (*fluorescence in situ hybridization* – FISH), a także chromogenna hybrydyzacja *in situ* (*chromogenic in situ hybridization* – CISH), SISH (*silver in situ hybridization*) oraz szereg innych: reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), mikroskopia polaryzacyjna, elektronowa, cytometria przepływowa (patrz rozdział *Techniki specjalne w diagnostyce patomorfologicznej chorób płuc*). Metody te nie należą do standardowych i dostępne są wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach [41, 42].

## 7. Podsumowanie

Badanie histologiczne jest jednym z elementów diagnostyki klinicznej i należy traktować je jako kolejne badanie dodatkowe, które zwłaszcza w zmianach rozsiaanych i ChŚP wymaga korelacji z danymi klinicznymi i z obrazem radiologicznym. Trudności w ustaleniu rozpoznania mogą wynikać nie tylko z braku lub niedostatecznych informacji klinicznych, ale także ze zbyt małej ilości pobranego materiału, z niewłaściwie zastosowanej metody, z nieadekwatnego w stosunku do zmian miejsca pobrania wycinka, wreszcie z nieodpowiedniego jego przygotowania lub pobrania, które powoduje artefakty utrudniające prawidłową ocenę mikroskopową.

W sytuacjach, w których nie jest możliwe ustalenie jednoznacznego rozpoznania, zwłaszcza w ChŚP, korzystniejsze jest posługiwanie się opisem dominujących zmian morfologicznych, diagnostyką różnicową. W niejednoznacznych, trudnych przypadkach dopiero współ-

praca klinicysty pulmonologa, radiologa i patologa pozwala na postawienie diagnozy [1, 34].

## Piśmiennictwo

- Katzenstein A-L. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Saunders Elsevier 2006; 1-16, 477-494.
- Corrin B, Nicholson AG. Pathology of the lungs. Churchill Livingstone 2006; 87-130, 401-457, 735-745.
- Geisinger KR, Stanley MW, Raab SS i wsp. Thorax. W: Modern cytopathology. Churchill Livingstone 2004; 361-398, 399-432.
- Young J. Cytopathology. W: Hasleton PS. (red.). Spencer's pathology of the lung. Mc Graw-Hill 1996, 1221-1244.
- Sozańska E, Barczyk A, Biedroń-Machura M, Pierzchała W. Przydatność badania płwociny indukowanej w diagnostyce niektórych przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 349-356.
- Kini SR. Color atlas of pulmonary cytopathology. Springer-Verlag New York 2002; 27-37.
- Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol*, 2001; 54: 257-271.
- Franklin WA. Premalignant evolution of lung cancer. *Chest* 2004; 125: 90S-94S.
- Greenstreet P, Purslow J, Kini RK. Respiratory specimen types for cytologic diagnoses specimen procurement, collection methods, specimen submission, cytopreparation, and staining. W: Color atlas of pulmonary cytopathology. Springer-Verlag New York 2002; 6-26.
- Leslie KO, Helmers RA, Lanza LA, Colby TV. Processing and evaluation of lung biopsy specimens. *Eur Respir Mon* 2000; 14: 55-62.
- Travis WD, Colby ThV, Koss MN i wsp. (red.). Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. AFIP, ARP, Washington, Bethesda 2002; 17-48, 901-921.
- Rowińska-Zakrzewska E. Inne metody w rozpoznawaniu chorób układu oddechowego. W: Rowińska-Zakrzewska E, Kuś J (red.). Choroby układu oddechowego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 148-153.
- Meyer KC. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic tool. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 546-560.
- Costabell U, Guzman J, Bonella F, Oshimo S. Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 514-524.
- Kerr KM, Fraire AE. Preinvasive disease. W: Tomaszewski JF, Cagle PT i wsp. (red.). Dail and Hammars's pulmonary pathology. Volume II: Neoplastic lung disease. Springer 2008; 158-215.
- Hammar S. Nonneoplastic pleural disease. W: Tomaszewski JF, Cagle PT i wsp. (red.). Dail and Hammars's pulmonary pathology. Volume I. Nonneoplastic lung disease. Third edition. Springer 2008; 1139-1173.
- Light RW. Update: Management of the difficult to diagnose pleural effusion. *Clin Pulm Med* 2003; 10: 39-46.
- Szłubowski A, Kuździał J, Pankowski J i wsp. Przeszkresłowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia i wnęk płuca pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzszkresłowej w czasie rzeczywistym w diagnostyce raka płuca i sarkoidozy. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 76: 229-236.
- Alsharif M, Andrade RS, Groth SS i wsp. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration. The University of Minnesota Experience, with emphasis on usefulness, adequacy assessment, and diagnostic difficulties. *Am J Clin Pathol* 2008; 130: 434-443.
- Gong Y, Sneige N, Guo M i wsp. Transthoracic fine-needle aspiration vs concurrent core needle biopsy in diagnosis of intrathoracic lesions. A retrospective comparison of diagnostic accuracy. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 438-444.

21. Szlubowski A, Zieliński M, Figura J i wsp. Przeprzekowa biopsja węzłów chłonnych śródpiersia pod kontrolą ultrasonografii wewnątrzprzełykowej w czasie rzeczywistym w diagnostyce raka płuca. *Pneumonol Alergol Pol* 2009; 77: 357-362.
22. Gibbs AR, Attanoos RL. Examination of lung specimens. *J Clin Pathol* 2000; 53: 507-512.
23. Allen TC, Cagle PhT. Overview of transbronchial and endobronchial biopsies. W: Cagle PhT, Allen TC, Kerr KM (red): *Transbronchial and endobronchial biopsies*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009; 1-2.
24. Leslie KO, Viggiano RW, Trastek VF. Optimal processing of diagnostic lung specimens. W: Leslie KO, Wick MR. *Practical pulmonary pathology. A diagnostic approach*. Churchill Livingstone 2005; 19-32.
25. Cagle PT, Allen TC, Barrios R i wsp. (red.). *Color atlas and text of pulmonary pathology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005; 129-142.
26. Greenberg AK, Yee H, Rom WN. Preneoplastic lesions of the lung. *Resp Res* 2002, 3: 1-10.
27. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC (red.). *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2004; 9-124.
28. Gal W, Zander DS, Farver CF (red.). *Pulmonary pathology*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2008; 15-43.
29. Danila E, Žurauskas E, Loskutoviene G i wsp. Significance of bronchoscopic lung biopsy in clinical practice. *Adv Med Scien* 2008; 53; 11-16.
30. Meert A-P, Feoli F, Martin B i wsp. Ki67 expression in bronchial preneoplastic lesions and carcinoma in situ defined according to the new 1999 WHO/IASLC criteria: a preliminary study. *Histopathology* 2004; 44: 47-53.
31. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 (Suppl V): V1-V58.
32. Allen TC, Cagle PhT. Artifacts and nonspecific changes. W: Cagle PhT, Allen TC, Kerr KM (red.). *Transbronchial and endobronchial biopsies*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009; 3-6.
33. Mukherjee S, Van Pittus DG, Spiteri M. Diffuse parenchymal lung disease: a practical overview. Is a lung biopsy necessary for management? *Breathe* 2008; 4: 233-239.
34. Fishbein MC. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy. *Chest* 2005; 128: 520S-525S.
35. Pawełczyk K, Marciniak M, Kołodziej J. Diagnostyka inwazyjna w nowotworach klatki piersiowej. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13: 1067-1072.
36. Szczeklik W, Jankowski M, Grzanka P i wsp. *Badania diagnostyczne*. W: Szczeklik A (red.). *Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005; 13-114.
37. Wells AU. Histopathologic diagnosis in diffuse lung disease. An ailing gold standard. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 828-829.
38. Westra WW, Hruban RH, Phelps TH, Isacson C. *Surgical Pathology Dissection 2004*; Springer-Verlag, New York, Inc., 102-109.
39. Mukhopadhyay S, El-Zammar OA, Katzenstein A-LA. Pulmonary Meningothelial-like Nodule. New insights into a common but poorly understood entity. *Am J Surg Pathol*, 2009; 33: 487-495.
40. Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE. Biomarkers of response to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol* 2008; 26: 983-993.
41. Kasprzak A, Zabel M. *Hybrydyzacja in situ*. W: Zabel M (red.). *Immunocytochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1999; 198-217.
42. Gaiser T, Waha A, Moessler F i wsp. Comparison of automated silver enhanced in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization for evaluation of epidermal growth factor receptor status in human glioblastoma. *Mod Pathol* 2009; 1-9.
43. Kowalczyk A, Szutowicz-Zielińska E, Dziadziuszko R, Jassem J. Znaczenie inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2005; 1: 217-224.