

Wojciech P. Olszewski¹, Andrzej Marszałek²¹Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie²Katedra i Zakład Patologii i Profilaktyki Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu i Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

Ocena patomorfologiczna materiału tkankowego raka piersi po przedoperacyjnym leczeniu systemowym (neoadiuwantowym)

Pathomorphological assessment of tissue material after pre-operative systemic therapy (neoadjuvant therapy) in patients with breast cancer

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:Olszewski WP, Marszałek A. Pathomorphological assessment of tissue material after pre-operative systemic therapy (neoadjuvant therapy) in patients with breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 297–302. DOI: 10.5603/OCP.2019.0022.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Wojciech P. Olszewski
Zakład Patologii i Diagnostyki
Laboratoryjnej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
e-mail: wppodgn@icloud.com

STRESZCZENIE

W postępowaniu onkologicznym u chorych na raka piersi leczenie systemowe przedoperacyjne w ostatniej dekadzie zwiększyło w sposób istotny swoją skuteczność. Większa liczba przypadków z całkowitą lub bliską całkowitą odpowiedzią patomorfologiczną powoduje, że pobranie odpowiedniego materiału do oceny histopatologicznej pooperacyjnej jest coraz trudniejsze. Ponadto wykazana korelacja całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (pCR) z odległymi efektami leczenia (w podtypach HER2-dodatnich i trójujemnych raka piersi) powoduje, że wystandaryzowanie badania patomorfologicznego materiału pooperacyjnego, zarówno na etapie pobrania materiału, jak i oceny mikroskopowej, jest koniecznością. W prezentowanym artykule przedstawiono zalecane zasady przygotowania takiego materiału i sposób jego raportowania odpowiadający potrzebom współczesnej onkologii.

Słowa kluczowe: patomorfologia, pobieranie materiału tkankowego, leczenie neoadiuwantowe, raport patomorfologiczny

ABSTRACT

Oncological management of patients with breast cancer, with pre-operative systemic therapy in the last decade presented significant increase in its effectiveness. The greater the number of cases with complete or close to the total pathomorphical response causes that getting the right material for postoperative histopathological assessment is becoming more and more difficult. In addition, the demonstrated correlation of the total pathomorphological response (pCR) with long-term treatment effects (in HER2-positive and triple-negative subtypes of breast carcinoma), makes the standardization of the pathomorphological examination of the postoperative material both at the gross and microscopic level a necessity. The presented article presents the recommended rules for the preparation of such material and the method of its reporting, corresponding to the needs of contemporary oncology.

Key words: pathology, gross pathology, neoadjuvant therapy, pathology report

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Oncol Prakt Klin Edu 2019; 5: 386–392**Wstęp**

Ze względu na coraz powszechniejsze wprowadzanie terapii neoadiuwantowej modyfikacji wymaga sposób oceny materiału pooperacyjnego. W ostatnio opublikowanych pracach dowiedziono, że stopień odpowiedzi na leczenie hormonalne i/lub chemioterapię przed leczeniem

chirurgicznym jest istotnym czynnikiem prognostycznym w zakresie przewidywania czasu przeżycia bez choroby (DFS, *disease-free survival*) [notabene, obecnie amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) preferuje określenie „czas przeżycia wolny od zdarzeń” (EFS, *event-free survival*)] oraz całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*). Zostało

to zauważone w nowych, aktualnie obowiązujących, ogólnie dostępnych materiałach, jak na przykład wzorce oceny materiału według *College of American Pathologists* (potocznie znane jako protokoły CAP [1]). W najnowszych materiałach, opublikowanych w lutym bieżącego roku, wskazano, że ze względu na leczenie systemowe zastosowane przed usunięciem piersi kategorii pT0 oraz pTis (rak przewodowy *in situ*; DCIS, *ductal carcinoma in situ*) są zarezerwowane wyłącznie dla wspomnianego sposobu leczenia (tj. terapii neoadiuwantowej). Oznacza to, że w przypadkach rozpoznanego raka piersi, który został następnie poddany leczeniu systemowemu, a w ostatecznie dostarczonym materiale pooperacyjnym nie można go stwierdzić (pCR, *pathologic complete response*), dla opisu tego stanu rzeczy należy używać kategorii ypT0N0 lub ypTisN0. Przedstawiony zapis jest obecnie przeznaczony dla nowotworów, które po terapii neoadiuwantowej uległy całkowitej remisji, i nie można stwierdzić obecności inwazyjnego raka zarówno w piersi, jak i w węzłach chłonnych. Według obecnej interpretacji zapisów w omówionym przypadku NIE WOLNO stosować opisu ypTX.

Potrzeba stworzenia ujednoczonego protokołu oceny materiału pooperacyjnego chorych z rakiem piersi poddanych leczeniu neoadiuwantowemu wynikała z wielu wcześniejszych publikacji (metaanaliza — [2]). Ponadto, obecnie próbuje się pożytkować nowe technologie (wykorzystując narzędzia informatyczne i statystyczne pod postacią „uczenia maszynowego”) w celu połączenia wielu zmiennych ocenianych na pierwotnych obrazach rezonansu magnetycznego z cechami zawartymi w materiale pooperacyjnym — szczególnie u pacjentek z całkowitą remisją choroby w badaniu patomorfologicznym materiału chirurgicznego (pCR) [3]. Niemniej jednak najbardziej precyzyjne i spójne zalecenia dotyczące opisu patomorfologicznego w przypadku pCR zostały przedstawione w pracy Bossuyt [4].

Zasady postępowania

Materiał po leczeniu systemowym (po chemioterapii albo hormonoterapii) stanowi obecnie tumorektomia (w postaci tzw. małej lub dużej lumpektomii) bądź mastektomia z procedurą węzła wartowniczego lub limfadenektomią. W przypadkach stwierdzenia po leczeniu — na podstawie badań obrazowych — zmniejszenia wielkości guza, a tym samym obniżenia stopnia zaawansowania (zmniejszenie guza, zmniejszenie węzłów chłonnych), zabieg chirurgiczny może być wykonany zgodnie z „nowym” stopniem zaawansowania. Stąd coraz częściej po leczeniu systemowym (tumorektomia i procedura węzła wartowniczego) stosuje się zabiegi oszczędzające.

Przypadki poddane systemowemu leczeniu przedoperacyjnemu należą do kilku grup raków piersi:

- naciekające raki piersi lokalnie zaawansowane:
 - raki piersi z przerzutami do węzłów chłonnych,
 - raki zapalne,
 - raki z naciekaniem skóry piersi;
- raki należące do podtypów o znanym agresywnym przebiegu:
 - raki trójjumne,
 - raki HER2-dodatnie (nieluminalne),
 - raki luminalne B (HER2-dodatnie).

W powyższych sytuacjach stosuje się chemioterapię oraz — o ile jest to uzasadnione — leczenie celowane. W ostatnich latach w wybranych przypadkach raków luminalnych stosowana jest również hormonoterapia.

Stosowanie leczenia przedoperacyjnego wynika z trzech przyczyn. Pierwszą stanowi udowodniona w badaniach klinicznych korzyść w postaci dłuższych okresów DFS i OS w przypadkach lokalnie zaawansowanego raka piersi i wybranych podtypów raka piersi niezależnie od stopnia zaawansowania. Drugą przyczyną jest uzyskanie możliwości zastosowania leczenia operacyjnego w przypadkach pierwotnie nieoperacyjnych. Trzecią to uzyskanie możliwości zastosowania leczenia oszczędzającego w przypadkach pierwotnie wymagających mastektomii.

Efektom leczenia systemowego (w tym chemioterapii, leczenia celowanego i hormonoterapii) może być:

- całkowita odpowiedź patomorfologiczna (cPR, *complete pathologic response*);
- częściowa odpowiedź patomorfologiczna (pPR, *partial pathologic response*);
- brak odpowiedzi lub progresja choroby nowotworowej (nPR, *no pathologic response*).

Obraz makroskopowy po leczeniu może się więc prezentować w postaci:

- całkowitej regresji makroskopowej guza, w przypadku której niemożliwe jest nawet znalezienie miejsca po guzie;
- nieobecności guza (utkania raka) z bardziej lub mniej widocznymi zmianami resztkowymi (np. włóknienie, ogniska martwicy);
- guza (utkania raka) z towarzyszącymi zmianami resztkowymi;
- guza (utkania raka) bez jakichkolwiek cech zmian po leczeniu.

Taka sytuacja powoduje, że konieczne jest, aby lekarz patolog pobierający materiał dysponował informacjami o cechach guza sprzed leczenia [wielkość guza i lokalizacja (np. kwadrant)]. Pierwotny obszar guza określany jest mianem łoża guza. Informacje takie są możliwe do uzyskania jedynie w przypadku ścisłej współpracy zespołów radiologów, chirurgów, patomorfologów i onkologów klinicznych. Bez odpowiedniego udokumentowania (oznaczenia) wielkości guza przed leczeniem po zakończeniu terapii neoadiuwantowej nie ma możliwości określenia stopnia reakcji zmiany na leczenie i ewentualnego prognozowania dalszego przebiegu choroby. Obecność nowotworu musi być potwierdzona

przed leczeniem badaniem materiału tkankowego (np. biopsją gruboigłową) z pełnym panelem wymaganych czynników (ER, PgR, HER2, Ki67), a w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych należy potwierdzić ich obecność biopsją cienkoigłową. Dlatego istotne znaczenie ma zrozumienie zasad oceny przez wszystkich wyżej wymienionych specjalistów.

W ostatniej dekadzie ukazały się wyniki badań klinicznych wskazujące, że patomorfologiczne nasilenie efektów przedoperacyjnego leczenia systemowego koreluje z odległymi efektami klinicznymi leczenia. W przypadkach raka piersi typów trójujemnego i HER2-dodatniego u chorych z cPR występują dłuższe okresy przeżycia bezobjawowego i całkowitego. Konsekwencją takiej sytuacji jest uznanie cPR za zastępczy punkt końcowy badań klinicznych. Oznacza to, że przy porównywaniu wybranego nowego leku ze starym według obecnie stosowanych zasad oceny skuteczności terapii nie jest niezbędna wieloletnia obserwacja pacjentów w badaniu klinicznym w celu określenia wyższości zastosowania nowego leku. Porównanie odsetków cPR może zastąpić taką wieloletnią obserwację. Efektami takiego stanu rzeczy mogą być szybsza rejestracja leków i niższe koszty badań klinicznych.

Wiarygodna ocena odpowiedzi na leczenie systemowe jest obecnie jednym z głównych kryteriów jego skuteczności u chorych, w tym w badaniach klinicznych.

Postępowanie patomorfologiczne dotyczące materiału po leczeniu systemowym w przypadkach naciekającego raka piersi

Przygotowanie i pobranie materiału tkankowego

Materiał z biopsji

Przygotowanie i pobranie materiału tkankowego nie różni się od stosowanych w innych przypadkach biopsji gruboigłowej lub chirurgicznej. Ocena mikroskopowa powinna być przeprowadzana tak, jak to opisano w dalszej części pracy. Pobieranie materiału z raka piersi w trakcie leczenia systemowego jest jedną z wprowadzanych metod oceny odpowiedzi na leczenie, dającą możliwość modyfikacji bądź zmiany programu leczenia w przypadkach stwierdzonego histopatologicznie braku cech odpowiedzi na stosowaną terapię. Ocena taka pozwala na porównanie odpowiedzi na leczenie u konkretnych pacjentów. Wskazania do stosowania określonego leczenia nie zawsze przekładają się na zmniejszenie guza, jego komórkowości, a także na zmniejszenie indeksu mitotycznego lub indeksu proliferacyjnego Ki67 w komórkach nowotworowych. Porównanie tych klinicznych i patomorfologicznych wskaźników umożliwia wskazanie pacjentów, u których zasadna byłaby zmiana programu leczenia.

Materiał pooperacyjny

Ogólne zalecenia dotyczące materiału pooperacyjnego

1. W przypadkach naciekającego raka piersi na skierowaniu należy wyraźnie zaznaczyć, że materiał po leczeniu systemowym należy do tej grupy.
2. Utrwalenie materiału i jego wstępne przygotowanie (przekrojenie) przebiegają według rutynowej procedury.
3. Po utrwaleniu materiału (24–72 h po zabiegu operacyjnym) zaleca się pobranie i opisanie wycinków:
 - z całego największego przekroju łoża guza (łożo guza to pierwotny obszar zajęty przez raka piersi przed leczeniem systemowym);
 - z guza po leczeniu — o ile jest wyraźnie widoczny makroskopowo — typowo zaleca się pobrać przynajmniej 1 wycinek na każdy centymetr największego wymiaru guza — co najmniej 2 (do 5).

Obszar łoża guza może, ale nie musi się pokrywać z obszarem guza po leczeniu. Utkanie raka może zmniejszyć swoją średnicę lub rozrzedzić komórkowość przy zachowanej średnicy, ewentualnie może dojść do nierównomiernego zaniku utkania raka przejawiającego się pseudowielogniskowością w obrazie pooperacyjnym.

W przypadku pobierania węzłów chłonnych po leczeniu systemowym stosuje się zasadę pobrania wszystkich węzłów chłonnych według ogólnych zasad. To znaczy, że pobierane są wszystkie węzły chłonne znalezione podczas opracowywania patomorfologicznego. Są one umieszczane w osobnych koszykach, po wcześniejszym pokrojeniu ich na plastry o grubości 2–3 mm (dla węzłów chłonnych). Wyjątek stanowią ponadcentymetrowe węzły chłonne z widocznymi makroskopowo makroprzerzutami, które mogą być opisane makroskopowo, a pobrane jedynie w części. Ten schemat pobierania dotyczy zarówno węzłów chłonnych wartowniczych (pobieranych przed leczeniem systemowym i po nim), jak i węzłów po limfadenektomii. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na ogniska włóknienia i obecność zmian resorpcyjnych w tkance tłuszczowej dołu pachowego towarzyszącej węzłom i pobrać wycinki z takich miejsc.

Zróznicowany stopień odpowiedzi na leczenie powoduje, że precyzyjne określenie łoża guza jest w części przypadków trudne. W takich sytuacjach należy:

- dotrzeć do opisu lub obrazu radiologicznego (lokalizacja zmiany, jej wielkość przed leczeniem, liczba guzów, ich kształt);
- znaleźć metalowy znacznik, o ile został założony podczas biopsji diagnostycznej — pozwala to zlokalizować miejsce, gdzie pierwotnie znajdował się guz.

Szczegółowe zalecenia dotyczące materiału pooperacyjnego

1. Ocena wielkości łoża guza i pobranie wycinków z łoża guza

Po leczeniu neoadiuwantowym łożo guza makroskopowo jest zwykle niewyraźnie odgraniczonym,

włóknistym, często elastycznym obszarem, a nie wyraźnym twardym guzem. Łoże guza może być łatwo zidentyfikowane przez łączne zastosowanie oceny wzrokowej i badania palpacyjnego plastrów tkanki niż przez samą kontrolę wzrokową. Dlatego ważne jest, aby patolog przeprowadził staranne badanie makroskopowe tkanek i skorelował te wyniki z obrazami radiologicznymi (lub ich opisami) oraz historią choroby w celu lokalizacji miejsca po guzie pierwotnym.

Makroskopowo łoże guza powinno zostać zmierzone i opisane w trzech wymiarach. Wszelkie dodatkowe guzy w piersi również powinny być zmierzone i opisane w trzech wymiarach, z szacowaną lokalizacją i pomiarem ich odległości od głównego łoża guza. Należy też podać odległość każdego łoża guza od marginesów chirurgicznych.

Trzeba zauważyć, że resztkowe łoże guza może mieć słabo widoczne granice, i raczej uznać sąsiednie „guzy satelitarne” za część guza głównego, chyba że są one od niego oddalone o więcej niż 0,5 cm lub tworzą wyraźnie oddzielny guz. Nawet wówczas jednak wycinki do badania histopatologicznego powinny być pobierane z tkanek oddzielających guzy, aby wykluczyć ich łączność z głównym guzem.

Badania obrazowe (np. zdjęcia mammograficzne) lub fotografie cyfrowe materiału stanowią ważną dokumentację wyników makroskopowych oraz zwiększają dokładność pobierania wycinków do oceny histopatologicznej. Mogą być bardzo pomocne dla patologa, jeśli są używane jako „mapa” dla opisu makroskopowego i wskazują miejsce pochodzenia każdego wycinka przygotowanego do badania histopatologicznego. Co więcej, efektami dokładnego mapowania są dokładniejsze badanie obecności choroby resztkowej, dokładniejszy pomiar wielkości guza, dokładniejsza ocena guza resztkowego, w tym ocena komórkowości nowotworowej.

Materiał pooperacyjny należy kroić tak cienko, jak to możliwe, na plastry o grubości 3–5 mm (materiał z gruczołu piersiowego).

Uwaga: W niektórych zaleceniach międzynarodowych wskazuje się, że pokrojony materiał powinien być następnie poddany badaniu radiologicznemu (mammografii) z oceną radiologiczną zdjęć w celu określenia obecności/rozległości choroby resztkowej. Patolog powinien zbadać próbkę wzrokowo i palpacyjnie w celu zidentyfikowania podejrzanych obszarów i bliskości marginesów oraz skorelować te wyniki z wynikami radiologicznymi. Rezultat badania patologicznego i radiologicznego należy omówić z chirurgiem w odniesieniu do radykalności usunięcia tkanki i ewentualnej potrzeby dodatkowej resekcji chirurgicznej. Najlepiej jest wykonać to w warunkach śródoperacyjnych, aby ułatwić pojedynczy zabieg. W praktyce krajowej zorganizowanie takiego schematu wymaga dobrej współpracy chirurga

patologa i radiologa oraz pełnej dostępności sprzętu radiologicznego dla materiału pooperacyjnego.

W przypadku braku guza makroskopowo wyraźne zmiany resztkowe raka mogą być nadal obecne w obrazie mikroskopowym. Należy pobierać wycinki z całego obszaru łoża, aby potwierdzić, że nie ma pozostałości choroby naciekającej.

Resztkowe łoże guza z cechami włóknienia należy makroskopowo zmierzyć i podać w trzech największych wymiarach. Zaleca się przygotowanie mapy dla patologa i opatrzenie jej odpowiednimi pomiarami oraz uwzględnienie miejsca każdego wycinka tkanki uzyskanego do oceny histopatologicznej. Wycinki do badania histopatologicznego powinny być pobrane z podejrzanych obszarów i marginesów. Najlepiej pobrać wycinki uwzględniające całą powierzchnię największego przekroju łoża guza i pozostałych obszarów podejrzanych. Opis makroskopowy powinien opisywać te wycinki z uwzględnieniem ich orientacji.

Liczba pobranych wycinków wynika z dokładnej oceny materiału, cech radiologicznych i ogólnego wymiaru materiału chirurgicznego. Niektórzy patolodzy wykorzystują ocenę cytologiczną świeżo przekrojonego łoża guza (odcisk dotykowy lub delikatne zeszkobanie tkanki i wykonanie z tego rozmazu) w celu potwierdzenia obecności komórek nowotworowych w czasie pobierania materiału, chociaż jest to opcjonalne.

Ocenie histologicznej powinien zostać poddany największy przekrój domniemanego łoża guza. Oczekuje się, że w przypadkach występowania makroskopowo całkowitej odpowiedzi będzie potrzebnych co najmniej 10–15 bloków, aby wykluczyć chorobę resztkową mikroskopowo. Jeśli pierwotny guz i/lub wycięty materiał był duży, zaleca się pobranie co najmniej jednego bloku na 1 cm wielkości guza przed leczeniem i dodatkowych wycinków reprezentujących marginesy materiału. Jeśli te bloki nie zawierają nowotworu, należy przeprowadzić kolejny rzut pobierania materiału. Jeśli resztkowe łoże guza jest małe (< 3 cm) i nie ma wyraźnych cech zachowanego raka, należy je całościowo poddać badaniu histopatologicznemu. Jeśli łoże jest większe niż 3 cm, to należy z niego pobrać przynajmniej 15 bloków.

Aby uniknąć braku resztkowego raka naciekającego, trzeba zwrócić uwagę na dwie kwestie. Po pierwsze, znaczniki (klipsy) są wskaźnikami, a nie rzeczywistymi zmianami. Czasami metalowe klipsy migrują w piersi. Ponadto klipsy są umieszczane jako ogniskowe wskaźniki bardziej rozległego guza. Ważne jest więc, aby dokładnie zbadać makroskopowo i radiograficznie otaczające tkanki, a nie skupiać się wyłącznie na metalowym wskaźniku. Po drugie, mikrozwapnienia pozostają stabilne w leczonej piersi, ale mogą reprezentować jedynie składnik *in situ* guza. Dlatego mikrozwapnienia stanowią pomocny wskaźnik położenia guza, ale niekoniecznie najlepszy wskaźnik jego inwazyjnego komponentu. Ponieważ

HER2-dodatnie raki sutka mogą mieć rozległe i odległe komponenty *in situ*, mikrozwapnienia powinny być pobierane, ale nie zakłada się, że reprezentują one miejsce i zasięg wszystkich resztkowych chorób inwazyjnych.

2. Ocena histopatologiczna

Neoadiuwantowa terapia ogólnoustrojowa może skutkować wieloma rodzajami odpowiedzi — od nie dającej się zidentyfikować do całkowitego braku nowotworu. Łoże guza musi zostać zidentyfikowane, aby móc wiarygodnie określić pCR, który jest definiowany przez wykluczenie, a zatem zależy od odpowiedniego pobrania próbek z właściwego obszaru w piersi.

Charakterystyczne zmiany obejmują obrzękową tkankę włóknistą z resztkowym unaczynieniem i rozproszonymi komórkami tucznyimi oraz naciekiem limfocytarnym, komórki histiocytarne z degeneracyjną wakuolizacją, zhialinizowane podścielisko naczyń, martwicę tłuszczową, makrofagi z hemosyderyną i brak tkanki gruczołowej — wszystko to może wskazywać na łoże guza. Nie ma jednak wątpliwości, że dokładna korelacja kliniczno-patologiczna w czasie badania makroskopowego i pobierania wycinków pozostaje najdokładniejszą metodą identyfikacji łoża guza.

Resztkowe komórki nowotworowe mogą mieć nietypowy, czasem dziwaczny wygląd lub mogą zawierać subtelne zmiany w postaci komórek sygnetowatych, plazmacytoidnych bądź mieć wygląd histiocytoidny. Czasami do wykrycia resztkowych komórek nowotworowych w łożu guza, marginesach chirurgicznych i/lub naczyniach limfatycznych mogą być konieczne barwienia immunohistochemiczne w celu rozróżnienia histiocytów (CD68 +) i komórek nabłonkowych (cytokeratyny AE1/AE3+ lub cytokeratyna 7+).

W przypadku stwierdzenia choroby resztkowej należy odnotować rutynowe parametry histopatologiczne, takie jak typ, wielkość, inwazja naczyniowa i stan marginesów. Zmiana stopnia złośliwości histologicznej występuje jako możliwa reakcja utkania raka na leczenie, ale nie została one potwierdzona jako niezależny czynnik prognostyczny w chorobie resztkowej. Ocena stopnia złośliwości w materiale po leczeniu neoadiuwantowym jest obecnie zalecana (*College of American Pathologist*). Oczywiście nie będzie można jej dokonać w przypadkach całkowitej odpowiedzi na leczenie lub odpowiedzi bliskiej całkowitej (np. zachowane jedynie zatory nowotworowe w naczyniach, obecny tylko rak *in situ* lub komórki raka przetrwały po leczeniu w węzłach chłonnych).

W celu prawidłowego określenia odpowiedzi patologicznej należy odróżnić raka wewnątrzlimfatycznego lub wewnątrznaczyniowego (bez raka inwazyjnego) od raka *in situ* i należy go uznać za resztkową chorobę inwazyjną.

Zmiany w komórkowości mogą prowadzić do fałszywego wrażenia wieloogniskowości. Badanie

immunohistochemiczne może często wykazywać zmienione komórki nowotworowe w tkance włóknistej. Jeśli podejrzewa się wieloogniskowość, zaleca się pobranie próbek z tkanek pomiędzy ogniskami w celu wyszukania niewidocznych makroskopowo „odnóg” głównego guza. Ponadto reprezentatywne fragmenty tkanek przylegających do łoża guza są pomocne w poszukiwaniu resztkowego raka inwazyjnego i zapewnieniu dokładnego pomiaru wielkości guza.

Ocena resztkowej wielkości guza powinna być całkowicie oparta na badaniu histopatologicznym guza po korelacji makroskopowej i mikroskopowej, a nie na wielkości największej pojedynczej zmiany opisanej makroskopowo. Schematyczne mapowanie przekrojów na podstawie opisu makroskopowego jest najdokładniejszą metodą pomiaru i oceny choroby resztkowej. Dlatego też makroskopowe wymiary (trzy) resztkowego łoża guza mogą być zmieniane w górę lub w dół po histopatologicznej ocenie odpowiednich skrawków tkanki z łoża guza i reprezentatywnych tkanek otaczających.

3. Ocena komórkowości

Komórkowość nowotworu to odsetek obszaru badanej tkanki (najczęściej guza lub łoża guza), który jest zajęty przez komórki nowotworu, czyli raka piersi.

Należy podkreślić, że według takiej definicji komórkowość przed leczeniem nie musi wynosić 100% i w większości przypadków jest mniejsza. Definicja ta nie wymaga znajomości komórkowości przed leczeniem. Naturalnie obniżenie komórkowości obserwowane w materiale po leczeniu jest efektem skuteczności terapii. Parametr ten jest wymagany do prawidłowego obliczenia obciążenia rakiem resztkowym (skala *Residual Cancer Burden* — RCB). W praktyce obliczenie komórkowości wymaga jej oceny we wszystkich wycinkach pobranych z łoża guza i/lub guza oraz wyliczenia średniej matematycznej z uzyskanych wartości.

4. Ocena odsetka raka *in situ*

Ocena raka *in situ* w materiale po leczeniu systemowym raka piersi polega na ustaleniu odsetka utkania *in situ* w stosunku do całego utkania raka (*in situ* i naciekającego).

Odsetek raka *in situ* jest jednym z parametrów wymaganych do obliczenia obciążenia rakiem resztkowym (RCB). Teoretycznie rak naciekający reaguje na leczenie systemowe lepiej niż rak *in situ*. Lepsze ukrwienie raka naciekającego oraz wyższy indeks mitotyczny powodują, że często odsetek raka *in situ* rośnie wraz ze skutecznym eliminowaniem raka naciekającego. W praktyce spotykamy się jednak z różnymi kombinacjami w proporcjach raka *in situ* i naciekającego w tkance guza po leczeniu neoadiuwantowym. Najczęściej przy skutecznym leczeniu zmniejsza się obszar zajęty przez oba komponenty (*in situ* i naciekający). Jednak nawet

przy niskiej komórkowości raka po leczeniu (np. 5%), przyjmując zalecaną definicję, możemy stwierdzić 90% odsetka raka *in situ*.

Ocena mikroskopowa materiału po leczeniu systemowym

Ocena mikroskopowa materiału po leczeniu systemowym jest bardziej złożona i czasochłonna niż ocena materiału w przypadku braku takiego leczenia.

Oprócz rutynowych elementów raportu patomorfologicznego należy określić stopień odpowiedzi na leczenie według zalecanych systemów takiej oceny, czyli:

- skali według Pinder;
- skali oceny obciążenia rakiem resztkowym (RCB).

Z praktycznego punktu widzenia preferowanym systemem jest RCB. Patomorfolog może korzystać z wygodnego kalkulatora internetowego zawierającego szczegółowe instrukcje oceny poszczególnych parametrów. Również wyniki w postaci wyliczonej wartości RCB i klasy RCB pozwalają bardziej obiektywnie porównać efekty leczenia u chorych. Nie bez zaznaczenia jest też fakt, że system ten jest częściej wykorzystywany i analizowany w piśmiennictwie, szczególnie amerykańskim, co z kolei zwiększa zainteresowanie nim wśród polskich onkologów.

Oba systemy uwzględniają odpowiedź w obrębie guza pierwotnego i przerzutów do węzłów chłonnych. Uwzględniają także obecność utkania raka *in situ* po leczeniu systemowym.

Ocenę odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według skali Pinder przedstawiono w tabeli 1.

W tekście rozpoznania należy wpisać całą treść odpowiednich punktów, zgodnie z tym, co jest widoczne w obrazie mikroskopowym.

Ocenę według skali RCB przeprowadza się za pomocą kalkulatora internetowego (<http://www3.mdanderson.org>), który pozwala przeliczyć wymagane dane za pomocą skomplikowanego wzoru matematycznego na odpowiedni wynik RCB i przypisaną odpowiednim zakresom wartości klasę RCB.

Wartości wymagane do wyliczenia RCB wymieniono w tabeli 2.

Należy podkreślić, że obecność utkania *in situ* w skali RCB nie wyklucza całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej.

Dodatkowe parametry oceny histopatologicznej materiału po leczeniu systemowym:

- ocena indeksu proliferacyjnego Ki67 po leczeniu lub w trakcie leczenia (materiał z biopsji gruboigłowej) i porównanie go z indeksem proliferacyjnym przedoperacyjnym — wykorzystanie tego parametru wymaga oceny za pomocą barwienia immunohistochemicznego indeksu Ki67 przynajmniej 500 komórek i określenia indeksu z przybliżeniem przynajmniej do 1%;

Tabela 1. Skala według Pinder

Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder	
Pierś	
1. pCR: (1) bez resztkowego raka lub (2) bez resztkowego raka naciekającego, ale z obecnością raka <i>in situ</i>	
2. Częściowa odpowiedź:	
(1) minimalna choroba resztkowa (< 10% nowotworu resztkowego) lub	
(2) odpowiedź z 10–50% przetrwałego utkania raka, lub	
(3) > 50% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu	
3. Bez cech odpowiedzi na leczenie	
Węzły chłonne	
1. Bez przerzutów i bez cech odpowiedzi na leczenie	
2. Przerzuty nieobecne, ale widoczne cechy odpowiedzi na leczenie	
3. Przerzuty obecne, ale z cechami odpowiedzi na leczenie	
4. Przerzuty obecne, bez cech odpowiedzi na leczenie	

Tabela 2. Wartości wymagane do wyliczenia obciążenia rakiem resztkowym

1. Pierwotne łożo guza	Wartości i ich jednostki
Obszar pierwotnego łoża guza	[mm] × [mm]
Całkowita komórkowość raka (jako odsetek obszaru)	(%)
Odsetek raka <i>in situ</i>	(%)
2. Węzły chłonne	
Liczba dodatnich węzłów chłonnych	
Średnica największego przerzutu	[mm]
Powyższe wartości wpisane do odpowiednich pól kalkulatora pozwalają wyliczyć:	
— obciążenie rakiem resztkowym (RCB)	
— klasę obciążenia rakiem resztkowym (<i>Residual Cancer Burden Class</i>) (tab. 3)	

— ocena obecności odsetka martwicy — parametr ten ma mniejsze znaczenie od wymienionych wyżej.

Wymienione dwa dodatkowe parametry oceny histopatologicznej materiału po leczeniu systemowym są obecnie opcjonalne w rutynowej diagnostyce. Stanowią element badań, w tym klinicznych. Ich wartość rokownicza jest jednak potwierdzona naukowo.

Scharakteryzowane powyżej w punktach elementy raportu patomorfologicznego pozwalają onkologowi na uzyskanie informacji na temat odpowiedzi na leczenie. Dane te mogą być wykorzystane do obliczenia RCB, określenia skali Pinder, jak również wskazania

Tabela 3. Kategorie systemu oceny obciążenia rakiem resztkowym (RCB)

Klasa obciążenia rakiem resztkowym	<i>Residual Cancer Burden (RCB)</i>
RCB 0	Bez raka w piersi ani w węzłach chłonnych
RCB 1	Częściowa odpowiedź, minimalny rak resztkowy
RCB 2	Częściowa odpowiedź, umiarkowany rak resztkowy
RCB 3	Chemiooporność, rozległy rak resztkowy

stopnia odpowiedzi patomorfologicznej według AJCC/ /UICC (*American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control*) (TNM, *Tumor, Nodules, Metastases*) i FDA, German Group.

Uwzględnienie powyższych danych pozwala również ocenić całkowitą odpowiedź patomorfologiczną (pCR), niezależnie od jej definicji:

- pCR w postaci nieobecności raka naciekającego (w piersi i węzłach chłonnych) — AJCC/UICC (TNM);
- pCR w postaci nieobecności raka naciekającego (w piersi i węzłach chłonnych) oraz nieobecności raka *in situ* — FDA, German Group.

Podsumowanie

Wprowadzanie terapii neoadiuwantowej wymusza zmianę postępowania z materiałem chirurgicznym. Właściwe zasady na etapie przedanalizycznym, jak również modyfikacje w zintegrowanym rozpoznaniu patomorfologicznym są głównym elementem właści-

wego prognozowania dalszych losów chorego. Zasady przedstawione w niniejszym opracowaniu powinny być stosowane we wszystkich przypadkach chorych z rakiem piersi poddanych leczeniu systemowemu przed zabiegiem operacyjnym.

Piśmiennictwo

1. CAP Protocols (Protocol for the examination of resection specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. Version 4.2.0.0 posted February 2019).
2. Criscitiello C, Golshan M, Barry WT, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy and pathological complete response on eligibility for breast-conserving surgery in patients with early breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018; 97: 1–6, doi: [10.1016/j.ejca.2018.03.023](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.023), indexed in Pubmed: [29734046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734046/).
3. Tahmassebi A, Wengert GJ, Helbich TH, et al. Impact of Machine Learning With Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Breast for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. *Invest Radiol*. 2019; 54(2): 110–117, doi: [10.1097/RLI.0000000000000518](https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000518), indexed in Pubmed: [30358693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30358693/).
4. Bossuyt V. Processing and Reporting of Breast Specimens in the Neoadjuvant Setting. *Surg Pathol Clin*. 2018; 11(1): 213–230, doi: [10.1016/j.path.2017.09.010](https://doi.org/10.1016/j.path.2017.09.010), indexed in Pubmed: [29413658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29413658/).
5. Symman WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25(28): 4414–4422.