

PATOMORFOLOGICZNA SELEKCJA CHORYCH DO TERAPII SYSTEMOWEJ

WOJCIECH P. OLSZEWSKI, EWA CHMIELIK, JANUSZ RYŚ

1. Wstęp

Decyzję o zastosowaniu terapii systemowej w leczeniu chorych na naciekającego raka piersi oraz jej rodzaju podejmuje się na podstawie analizy licznych parametrów, w tym zaawansowania klinicznego choroby, wieku, towarzyszących chorób, nastawienia pacjenta do leczenia oraz patomorfologicznych czynników predykcyjnych. Leczenie systemowe w raku piersi można podzielić na hormonoterapię i chemioterapię. Szczególną rolę w chemioterapii, ze względu na możliwość indywidualizacji leczenia, odgrywa terapia celowana uwzględniająca ocenę parametrów swoistych dla nowotworu. Istotna jest tu ocena patomorfologiczna wspomagana metodami immunopatologicznymi i biologii molekularnej. Zasadnicze znaczenie ma ocena stanu receptorów steroidowych i HER2. Obecność lub brak ekspresji wspomnianych receptorów może, zgodnie z zaleceniami z St. Gallen z roku 2011, mieć także wpływ na wybór tradycyjnego leczenia chemicznego, zarówno pooperacyjnego, jak i neoadiuwantowego. Dodatkowymi czynnikami morfologicznymi, rozpatrywanymi przy selekcji do terapii systemowej są: stopień złośliwości histologicznej guza (*grade*), indeks proliferacyjny Ki67, największy wymiar składowej naciekającej oraz stan węzłów chłonnych pachy.

Dodatkowo, należy wspomnieć o ocenie podpisów genowych, które są dostępne komercyjnie i których wynik również może być brany pod uwagę w podjęciu lub rezygnacji z leczenia systemowego.

2. Immunopatologiczne określanie czynników predykcyjnych w raku piersi

2.1. Ocena receptorów steroidowych

Ocena immunopatologiczna receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) należy do rutynowego postępowania przy opracowaniu patomorfologicznym naciekającego raka piersi i ma znaczenie predykcyjne.

2.1.1. Sposoby oceny receptorów steroidowych i ich interpretacja

Określenie stanu receptorów ER i PgR (ujemnego bądź dodatniego) polega na interpretacji wyniku barwienia immunopatologicznego jąder komórek naciekającego raka piersi. Istnieje kilka systemów przedstawiania wyników reakcji barwnej. W ostatniej dekadzie najczęściej zalecany systemem była skala wg Allreda, w której oceniano odsetek wybarwionych jąder komórkowych (*proportion score* – PS) oraz intensywność ich wybarwienia (*intensity score* – IS). Wynik (*total score* – TS) w tym systemie jest przedstawiany jako suma PS i IS. Szczegółowe progi dla poszczególnych stopni PS i IS w skali Allreda przedstawiono w tabeli I.

Stosowane są również inne systemy (skale) opisujące reakcję barwną w ocenie receptorów steroidowych uwzględniające odsetek wybarwionych komórek i siłę wybarwienia, np. *Histocore* (pod tą nazwą stosowane były różniące się systemy) (tab. II).

W praktyce klinicznej w interpretacji wyniku oceny receptorów steroidowych uwzględniany jest odsetek wy-

Tabela I. Skala oceny barwienia immunopatologicznego receptorów steroidowych wg Allreda

LICZBA WYBARWIONYCH JĄDER KOMÓRKOWYCH		INTENSYWNOŚĆ REAKCJI IMMUNOHISTOCHEMICZNEJ	
SKALA PUNKTOWA (<i>PROPORTION SCORE</i> – PS)	ODSETEK WYBARWIONYCH JĄDER KOMÓRKOWYCH (W %)	SKALA PUNKTOWA (<i>INTENSITY SCORE</i> – IS)	INTENSYWNOŚĆ WYBARWIENIA JĄDER KOMÓRKOWYCH
PS0	0	IS0	brak
PS1	< 1	IS1	słaba
PS2	1–10	IS2	średnia
PS3	11–33	IS3	silna
PS4	34–66	interpretacja wyniku – <i>total score</i> TS = PS + IS	
PS5	> 66	status ujemny TS = 0, 2 status dodatni TS = 3, 4, 5, 6, 7, 8	

Tabela II. Ocena receptorów steroidowych

TYP METODY	SPOSÓB OCENY	INTERPRETACJA WYNIKU
<i>Histoscore</i> wg McCarty 1985 (immunopatologicznie)	$E (i + 1) \times Pi$ i – intensywność wybarwienia (0–4) Pi – procent wybarwionych komórek	100 pkt lub więcej – status dodatni
<i>Histoscore</i> wg Jonat 1986 (immunopatologicznie)	$HS = Pi \text{ (słabo)} + 2 \times Pi \text{ (średnio)} + 3 \times Pi \text{ (silnie)}$	0–100 – status ujemny 101–200 – status słabo dodatni 201–250 – status średnio dodatni 251–300 – status silnie dodatni stosowane są również inne interpretacje
skala wg Remmele	$score = IS \times PS$ IS (intensywność) (0, 1, 2, 3) PS (0% – 0; 1–9% – 1; 10–49% – 2, 50–79% – 3, 80–100% – 4)	wartości iloczynu 0–12; różna interpretacja
<i>Immunoassay</i>	ocena poziomu ER i PgR w fmol/mg	ER > 30 fmol/mg PgR > 27 fmol/mg

Tabela III. Interpretacja statusu receptorów steroidowych (ER i PgR) zgodnie z zaleceniami z St. Gallen z lat 2009 i 2011

brak wybarwionych jąder komórek raka naciekającego	stan ujemny
mikroskopowo widoczne wybarwienie jąder komórek raka naciekającego (niezależnie od siły wybarwienia) w każdym odsetku (w praktyce $\geq 1\%$ komórek)	stan dodatni

Tabela IV. Raport oceny receptorów steroidowych

receptor estrogenowy (ER)	ER: ...% wybarwionych jąder komórek raka
receptor progesteronowy (PgR)	PgR: ...% wybarwionych jąder komórek raka
jeżeli ocena receptorów steroidowych jest niemożliwa ze względów technicznych	ze względów technicznych, materiał niediagnostyczny po wykonaniu badania metodą immunopatologiczną
jeżeli ocena receptorów steroidowych jest niemożliwa ze względu na niewystarczającą liczbę komórek raka naciekającego	ze względu na zbyt małą liczbę komórek raka odstąpiono od badania metodą immunopatologiczną

barwionych jąder komórkowych. Nasilenie odczynu nie jest brane pod uwagę.

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w konsensusie z St. Gallen z roku 2009, każda swoista reakcja barwna interpretowana jest jako dodatni stan receptorów steroidowych (tab. III).

2.1.2. Raport oceny receptorów steroidowych

Wynik oceny receptorów steroidowych powinien zawierać odsetek wybarwionych jąder komórek naciekającego raka piersi dla badania immunopatologicznego receptorów ER i PgR. Przedstawienie w postaci jednej ze stosowanych skal oceny ma jedynie znaczenie dodatkowe i nie jest konieczne (tab. IV).

2.2. Ocena receptora HER2

Ocena immunopatologiczna receptora HER2 należy do rutynowego postępowania przy opracowaniu patomorfologicznym naciekającego raka piersi i ma znaczenie predykcyjne, podobnie jak receptory steroidowe.

Powszechnie stosowana jest czterostopniowa skala oceny reakcji barwnej przedstawiona w tabeli V.

Raport oceny immunopatologicznej receptora HER2

Raport oceny receptora HER2 powinien zawierać wynik (*score*) zgodnie z kryteriami AJCC z 2007 r. oraz określenie statusu (tab. VI).

3. Dalsze postępowanie diagnostyczne w przypadkach statusu granicznego HER2

W przypadkach o stanie granicznym receptora HER2 (2+) zalecana jest ocena metodą hybrydyzacji *in situ* (np. FISH, CISH) w celu rozstrzygnięcia stanu receptora. Około 15–20% przypadków naciekającego raka piersi wykazuje stan graniczny HER2 w ocenie metodą immunohistochemiczną. Z tej grupy w badaniu metodą hybrydyzacji *in situ* ok. 10–15% przypadków wykazuje amplifikację, co jest interpretowane jako stan pozytywny receptora HER2. Pozostałe 85–90% przypadków nie wykazuje amplifikacji genu *HER2*, co interpretuje się jako stan negatywny receptora HER2.

Istotą oceny amplifikacji jest policzenie kopii genu *HER2* i – w przypadku metody FISH – liczby centromerów chromosomu 17, na którym gen *HER2* jest położony. Proporcja pomiędzy tymi liczbami, tzw. wskaź-

Tabela V. Czterostopniowa skala oceny reakcji barwnej

SKALA OCENY BARWIENIA IMMUNOPATOLOGICZNEGO RECEPTORA HER2 I KRYTERIA OCENY WG AJCC Z 2007 R.	
WYNIK (SCORE)	KRYTERIA OCENY
0	brak odczynu lub reakcja barwna co najwyżej w 10% komórek raka naciekającego
1+	<ul style="list-style-type: none"> wybarwienie o charakterze nieciągłym (punktowe i odcinkowe) całkowite wybarwienie błonowe co najwyżej w 10% komórek raka naciekającego
2+	słabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w ponad 10% komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie błonowe w $\leq 30\%$ komórek raka naciekającego
3+	silne całkowite wybarwienie błonowe w ponad 30% komórek raka naciekającego
INTERPRETACJA WYNIKU (SCORE) OCENY RECEPTORA HER2 ZGODNIE Z ZALECENIAMI Z ST. GALLEN Z 2009 R. I AJCC Z 2007 R.	
WYNIK (SCORE)	INTERPRETACJA
0	stan negatywny
1+	
2+	stan graniczny (wymaga dalszego postępowania diagnostycznego)
3+	stan pozytywny

Uwaga – wg M. Elizabeth Hammond i wsp. chore na raka piersi z silną błonową ekspresją HER2 w ponad 10%, lecz nie więcej niż w 30%, komórek guza mogą także być kwalifikowane do badań klinicznych z zastosowaniem trastuzumabu (Hammond ME i wsp. (Journal Clinical Oncology 2011 – <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2011.35.2245>).

Tabela VI. Raport oceny receptora HER2 po ocenie immunopatologicznej

receptor HER2 oceniony immunopatologicznie	HER2: (0) status ujemny
	HER2: (1+) status ujemny
	HER2: (2+) status graniczny
	HER2: (3+) status dodatni
jeżeli ocena receptora HER2 jest niemożliwa ze względów technicznych	ze względów technicznych, materiał niediagnostyczny po wykonaniu badania metodą immunopatologiczną
jeżeli ocena receptora HER2 jest niemożliwa ze względu na niewystarczającą liczbę komórek raka naciekającego	ze względu na zbyt małą liczbę komórek raka odstąpiono od badania metodą immunopatologiczną

nik (*ratio*), decyduje o wykazaniu obecności amplifikacji genu *HER2* lub jej braku. Sposób interpretacji przedstawiono w tabeli VII.

W metodzie CISH (chromogenicznej hybrydyzacji *in situ*) możliwe jest tylko określenie liczby kopii genu. W tej metodzie średnia liczba kopii genu *HER2* powyżej 6 oznacza dodatni status HER2.

Raport oceny amplifikacji genu *HER2*

Raport oceny amplifikacji genu *HER2* metodą FISH powinien zawierać wartość wskaźnika (*ratio*), interpretację wskaźnika – obecność lub brak amplifikacji oraz określenie stanu HER2 (tab. VIII). Dodatkowo można umieścić informację o ewentualnej polisomii chromosomu 17.

4. Inne parametry w kontekście selekcji do leczenia systemowego

Przedstawione poniżej parametry stanowią względne kryteria do wdrożenia chemioterapii i hormonoterapii lub samej hormonoterapii u chorych z rakami steroidododatnimi i HER2-ujemnymi.

4.1. Stopień złośliwości histologicznej

Stopień 3. złośliwości histologicznej (*grade 3*) stanowi względne wskazanie do włączenia chemioterapii, zwłaszcza w przypadku raka przewodowego naciekającego. Należy pamiętać, że stopień 3. złośliwości histologicznej nie jest jednoznaczny z wysokim indeksem mitotycznym, dlatego przy raportowaniu stopnia złośliwości histologicznej, wskazane jest podanie wszystkich trzech składowych punktowych oceny, zgodnie z klasyfikacją Blooma-Richardsona, w modyfikacji Elstona-Ellisa, w tym indeksu mitotycznego.

Stopień 1. złośliwości histologicznej stanowi względne przeciwwskazanie do włączenia chemioterapii (sama hormonoterapia).

4.2. Indeks proliferacyjny mierzony ekspresją antygenu Ki67¹

Wysoki indeks proliferacyjny (tj. indeks Ki67 $\geq 14\%$ lub 3 pkt w skali Nottingham) stanowi względne wskazanie do włączenia chemioterapii i hormonoterapii.

Niski indeks (tj. indeks Ki67 $< 14\%$ lub 1 pkt w skali Nottingham) stanowi względne przeciwwskazanie do włączenia chemioterapii (sama hormonoterapia).

Stopień 3. złośliwości histologicznej nie jest jednoznaczny z wysokim indeksem mitotycznym. Przy raportowaniu stopnia złośliwości histologicznej wskazane jest podanie składowych punktowych oceny, zgodnie z klasyfikacją Blooma-Richardsona, w modyfikacji Elstona-Ellisa, w tym indeksu mitotycznego.

4.3. Obecność zatorów nowotworowych w naczyniach limfatycznych i żylnych wokół guza pierwotnego

Obecność zatorów nowotworowych wokół guza pierwotnego może stanowić względne wskazanie do włączenia chemioterapii. Dlatego powinna być ona raportowana w każdym przypadku. Można zastosować skrótową formę raportowania zaproponowaną przez AJCC: L/V 0 dla braku zatorów, L/V 1 dla obecności zatorów. Panel ekspertów orzekających na konferencji w St. Gallen w 2011 r. nie podtrzymał zaleceń do wdrażania leczenia systemowego w zależności od omawianego parametru.

4.4. Średnica guza

Największy wymiar guza powyżej 5 cm stanowi względne wskazanie do wdrożenia chemioterapii z hormonoterapią.

Największy wymiar guza 2 cm lub mniejszy stanowi względne przeciwwskazanie do włączenia chemioterapii (sama hormonoterapia).

4.5. Przerzuty do węzłów chłonnych

Stwierdzenie przerzutów w co najmniej czterech węzłach chłonnych dołu pachowego (pN2a) stanowi względne wskazanie do włączenia chemioterapii.

Brak przerzutów w węzłach chłonnych (pN0) stanowi względne przeciwwskazanie do włączenia chemioterapii (sama hormonoterapia).

5. Złożone (wielogenowe) czynniki rokownicze

Złożoność szlaków sygnałowych występujących w komórkach, w tym nowotworowych, powoduje, że ocena pojedynczych czynników rokowniczych, nawet takich jak ER, PgR czy HER2, nie zawsze daje wgląd w funkcjonalną aktywność badanych receptorów. Inne szlaki sygnałowe mogą wpływać na funkcjonowanie komórek nowotworowych i na skuteczność stosowanych terapii. Jednym z proponowanych rozwiązań jest jednoczesna ocena wielu parametrów (przede wszystkim genów) i na jej podstawie ustalenie ryzyka wy-

Tabela VII. Ocena amplifikacji genu *HER2* i jej interpretacja

WSKAŹNIK	OBECNOŚĆ AMPLIFIKACJI	INTERPRETACJA
< 1,8	brak amplifikacji genu <i>HER2</i>	stan negatywny
1,8–2,2	amplifikacja wątpliwa	stan graniczny (wymaga powtórzenia oceny amplifikacji)
> 2,2	amplifikacja genu <i>HER2</i>	stan pozytywny
w badaniu powtórnym metodą FISH 2,0 lub więcej	amplifikacja genu <i>HER2</i>	stan pozytywny

Tabela VIII. Raport oceny receptora *HER2* po ocenie metodą FISH

HER2 (FISH)	w ocenionym materiale nie stwierdzono amplifikacji genu <i>HER2</i> wskaźnik (<i>ratio</i>) stan <i>HER2</i> -ujemny
	w ocenionym materiale stwierdzono amplifikację genu <i>HER2</i> wskaźnik (<i>ratio</i>) stan <i>HER2</i> -dodatni
	w ocenionym materiale nie stwierdzono amplifikacji genu <i>HER2</i> po wcześniejszym wyniku granicznym wskaźnik (<i>ratio</i>) stan <i>HER2</i> -ujemny
	w ocenionym materiale nie stwierdzono amplifikacji genu <i>HER2</i> po wcześniejszym wyniku granicznym wskaźnik (<i>ratio</i>) stan <i>HER2</i> -dodatni
jeżeli ocena amplifikacji genu <i>HER2</i> jest niemożliwa ze względów technicznych	ze względów technicznych, materiał niediagnostyczny po wykonaniu badania metodą FISH
jeżeli ocena amplifikacji genu <i>HER2</i> jest niemożliwa ze względu na zbyt małą liczbę komórek raka	ze względu na zbyt małą liczbę komórek raka odstąpiono od badania metodą FISH

¹ Zalecane jest oznaczanie indeksu proliferacyjnego antygenu Ki67 przy użyciu monoklonalnego przeciwciała MiB1.

stąpienia wznowy i korzyści ze stosowania odpowiednich typów terapii. Dotychczasowe ograniczenie stosowania metod wielogenowych wynika z trudności w doborze odpowiedniego panelu genów, które w sposób wiarygodny spełniałyby pokładane nadzieje, kosztów (ok. 4 tys. dolarów za pojedyncze badanie) i ograniczeń technicznych (łańcuchowa reakcja polimerazy – PCR, techniki mikromacierzowe).

Obecnie w praktyce stosowane są dwa wielogenowe testy rokownicze:

- Oncotype DX,
- MammaPrint.

Śród wymienionych testów molekularnych jedynie Oncotype DX został uznany przez większość (84%) ekspertów Panelu Orzekającego na konferencji w St. Gallen w roku 2011 za test, który w sposób wiarygodny może służyć do kwalifikacji chorych do leczenia systemowego.

Oncotype DX opracowany przez Genomic Health jest testem wielogenowym określającym prawdopodobieństwo wznowy raka piersi u pacjentek bez przerzutów z dodatnim stanem receptora ER. Skuteczność testu została potwierdzona w grupie leczonej hormonalnie tamoksyfenem. Oncotype DX ocenia panel 21 genów komórek rakowych, na podstawie którego określany jest tzw. *recurrence score*. Wartości *recurrence score* zawierające się w przedziale 0–100 odpowiadają prawdopodobieństwu wznowy w ciągu 10 lat od pierwotnego rozpoznania. Oceny dokonuje się w tkance pobranej dla rutynowej oceny histopatologicznej, utrwalonej i zatopionej w parafinie. W laboratoriach Genomic Health materiał genetyczny zawarty w tak przygotowanym materiale tkankowym z utkania raka ocenia się metodą łańcuchowej reakcji polimerazy na matrycy RNA w czasie rzeczywistym (*real time reverse transcriptase – polymerase chain reaction – real time*, RT-PCR). Ostateczny wynik jest analizowany wraz z innymi rutynowymi informacjami o nowotworze.

MammaPrint to test wielogenowy, pozwalający ocenić ryzyko wystąpienia przerzutów. Jest oparty na panelu genów opracowanym w Holandii i opublikowanym w 2002 r. Test ten został w 2007 r. zaaprobowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) do stosowania u pacjentek poniżej 61. roku życia z rakiem piersi do 5 cm średnicy bez przerzutów do węzłów chłonnych. MammaPrint wymaga świeżej (nieutrwalonej) tkanki do badania. Tkanka taka pobierana jest za pomocą odpowiedniego zestawu i przesyłana do laboratoriów firmy Agendia, gdzie test jest przeprowadzany.

W kontekście opisanych poniżej podtypów biologicznych ważną rolę może odegrać test wielogenowy Pam50 (*Breast Cancer Intrinsic Classifier*). W teście tym RNA jest pozyskiwane z tkanki z bloczka parafinowego i konwertowane na cDNA. RT-qPCR jest następnie wykonywany na 50 genach klasyfikujących i 5 kontrolnych na przygotowanych przez ARUP Laboratories płytkach w celu ustalenia poziomów ekspresji RNA. Metoda ta może być stosowana we wszystkich naciekających rakach piersi bez

względu na stopień zaawansowania i stan receptorów steroidowych.

6. Molekularne podtypy raka piersi (zgodnie z zaleceniami z St. Gallen z roku 2011)

Analiza profilu ekspresji genów na platformach macierzowych doprowadziła do wyodrębnienia kilku odmiennych, molekularnych podtypów raka piersi (luminalny A, luminalny B, HER2(+)/ErbB2(+), podtyp podstawny oraz podtyp z ekspresją genów charakterystycznych dla komórek „prawidłowego miększu gruczołu piersiowego”). Zdaniem grupy ekspertów zebranych na konferencji w St. Gallen w roku 2011 podtypy te można także zidentyfikować, opierając się na badaniach immuno histochemicznych, wykonanych zarówno w materiale z biopsji gruboigłowej poprzedzającej leczenie, jak i w materiale pooperacyjnym. Parametry potrzebne do ustalenia podtypów biologicznych naciekającego raka piersi to: typ histologiczny raka piersi, stan receptorów steroidowych i receptora HER2 oraz indeks proliferacyjny Ki67 (MiB1). W zależności od wyników wspomnianych badań morfologicznych grupa ekspertów z St. Gallen z roku 2011 proponuje podzielić wszystkie naciekające raki piersi na 5 zasadniczych grup (tab. IX), tj. na raki:

- luminalne A,
- luminalne B (HER2-ujemne),
- luminalne B (HER2-dodatnie),
- HER2-dodatnie (nieluminalne),
- trójujemne (nieluminalne), raki typu podstawnego.

Dodatkowo eksperci wyróżnili dwa tzw. specjalne typy raków piersi (tab. X):

- STH-hormonozależne (STH – specjalny typ histologiczny),
- STH-hormononiezależne².

Typ luminalny A

Raki tego typu są zwykle wysoko zróżnicowane i wiążą się z doskonałą prognozą. Wykazują one ekspresję ER i/lub PgR oraz niską aktywność proliferacyjną (indeks Ki67 < 14%). W tej grupie raków prawie nigdy nie stwierdza się amplifikacji genu *HER2*. Terapia hormonalna u chorych na raka typu luminalnego A jest z reguły skuteczna. Tylko u niektórych pacjentek z licznymi przerzutami do węzłów chłonnych (czyli przerzutami do więcej niż 3 węzłów chłonnych) zasadne jest zastosowanie chemioterapii.

Typ luminalny B

Do raków luminalnych typu B zalicza się guzy z ekspresją receptorów steroidowych, o wysokim indeksie proliferacyjnym, lub guzy, które cechują się koekspresją receptorów hormonalnych i receptora HER2. W przypadku raków bez nadekspresji HER2 i z wysokim indeksem proliferacyjnym (Ki67 ≥ 14%) stosuje się terapię hormonalną i/lub chemioterapię. Natomiast u chorych z typem luminalnym B

²Podział na podtypy biologiczne zaproponowany w St. Gallen 2011 częściowo różni się pod względem nazewnictwa od podziału opartego na badaniach molekularnych (np. Pam50).

z nadekspresją i/lub amplifikacją HER2 zalecane jest skojarzone leczenie hormonalne i leczenie trastuzumabem. Chore na ten typ raka również mogą odnieść korzyść z zastosowania chemioterapii.

Typ HER-2

Raki typu HER2 stanowią ok. 15% wszystkich raków piersi i charakteryzują się nadekspresją lub amplifikacją HER2 przy braku ekspresji receptorów steroidowych (ER i PgR). Zwykle są to guzy nisko zróżnicowane, którym towarzyszą przerzuty do węzłów chłonnych. Rokowanie jest niekorzystne. U chorych z tym typem raka zaleca się trastuzumab i chemioterapię opartą na antracyklinach.

Typ podstawny

Do tego typu zalicza się 10–20% ogółu raków piersi. W tym podtypie nie stwierdza się reakcji na obecność ER, PgR i HER2; immunofenotyp tych raków charakteryzuje się natomiast ekspresją CK5/6, EGFR i wimentyny, najczęściej przy braku ekspresji cytokeratyn luminalnych CK8/CK18. Aktywność proliferacyjna komórek raka podstawnego jest wysoka. Raki typu bazalnego dają przerzuty zwykle drogą krwionośną, głównie do mózgu i płuc, a rzadziej do węzłów

chłonnych i kości. Grupa raków typu podstawnego nie jest jednorodna; w tej grupie mieszczą się zarówno raki z mutacją BRCA-1, jak i raki rdzeniaste oraz raki typu *adenoid cystic carcinoma*, w których ryzyko przerzutów odległych jest niskie. W przeciwieństwie do raków luminalnych większość raków bazalnych jest chemiowrażliwa; nawet w 76% przypadków stwierdza się cechy całkowitej klinicznej i patomorfologicznej odpowiedzi na zastosowane leczenie chemiczne. Jednak ze względu na wysoki odsetek wznów przebieg kliniczny u chorych na tę postać raka jest niekorzystny.

Należy podkreślić, że w oryginalnym tekście uzgodnień z konferencji w St. Gallen (2011) wymieniono z nazwy jedynie najczęstsze typy histologiczne raka piersi spośród uwzględnionych w klasyfikacji WHO. Biorąc również pod uwagę, że niektóre spośród typów specjalnych są stosunkowo często błędnie diagnozowane (np. rak rdzeniasty), a inne występują rzadziej niż w 0,5% przypadków, co utrudnia ustalenie znaczenia klinicznego takich typów, algorytm postępowania powinien uwzględniać ocenę trzech receptorów (ER, PgR i HER2) we wszystkich przypadkach naciekającego raka piersi. Tym bardziej że ocena receptorów w raku piersi odbywa się obecnie w większości przypadków w materiale z biopsji gruboigłowej, gdzie precyzyjna ocena typu histologicznego jest utrudniona.

Tabela IX. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi

PODTYP BIOLOGICZNY	KRYTERIA KWALIFIKACJI (WG KLINICZNO-PATOLOGICZNYCH ZALECEŃ ST. GALLEN 2011)			ZALECANY SPOSÓB LECZENIA SYSTEMOWEGO*
	RECEPTORY STEROIDOWE	HER2	INDEKS PROLIFERACYJNY (Ki67)	
luminalny A	dodatnie	ujemny	niski (poniżej 14%)	HTH
luminalny B (HER2-ujemny)	dodatnie	ujemny	wysoki (14% lub więcej)	HTH + CHTH ^
luminalny B (HER2-dodatni)	dodatnie	dodatni	każdy	HTH + CHTH ^ + antyHER2
HER2-dodatni (nieluminalny)	ujemne	dodatni	każdy	CHTH ^ + antyHER2
trójujemny (przewodowy)	ujemne	ujemny	każdy	CHTH#

*stan zaawansowania klinicznego i stan pacjenta modyfikują proponowane sposoby leczenia systemowego, CHTH ^ – antracykliny i taksany, CHTH# – zalecane środki alkilujące (głównie cyklofosfamid, dopuszczalne antracykliny i taksany), HTH – terapia hormonalna

Tabela X. Specjalne typy raka piersi

SPECJALNE TYPY RAKA PIERSI	RECEPTORY STEROIDOWE	SPOSÓB LECZENIA SYSTEMOWEGO	UWAGI
hormonozależne (sitowaty, cewkowy i śluzowy)	dodatnie	HTH	raki należące do grupy specjalnych typów raka są z najczęściej HER2-ujemne*
hormononiezależne (apokrynowy, rdzeniasty, <i>adenoid cystic carcinoma</i> , metaplastyczny)	ujemne	CHTH (raki rdzeniaste i <i>adenoid cystic carcinoma</i> bez przerzutów mogą nie wymagać leczenia systemowego)	