

RAPORT PATOLOGICZNY RAKA SUTKA PO PRZEDOPERACYJNEJ CHEMIOTERAPII

EWA CHMIELIK, WOJCIECH P. OLSZEWSKI

Postępowanie lecznicze w naciekającym raku piersi zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby. W przypadkach choroby lokalnie zaawansowanej i uogólnionej (stopień zaawansowania odpowiednio: III i IV wg AJCC/UICC) leczenie rozpoczyna się z wyboru od leczenia systemowego (chemioterapia, leczenie celowane) określanego jako leczenie neoadiuwantowe. W grupie raków będących w stopniu zaawansowania III leczenie neoadiuwantowe poprzedza postępowanie chirurgiczne, którego rozległość zależy m.in. od odpowiedzi na leczenie. W zdecydowanej większości przypadków po leczeniu neoadiuwantowym wykonuje się mastektomię z usunięciem węzłów chłonnych dołu pachowego.

Opracowanie materiału pooperacyjnego gruczołu piersiowego po chemioterapii przedoperacyjnej może być trudne, jeżeli doszło do całkowitej odpowiedzi guza na zastosowane leczenie oraz jeżeli chirurg nie oznaczył lokalizacji guza pierwotnego ani nie określił, czy zmiana była jednoogniskowa czy wielogniskowa. Klips lub tatuaż, wskazujące miejsce przeprowadzonej biopsji gruboigłowej, okazują się bardzo pomocne w identyfikacji kwadrantu i szczegółowej lokalizacji guza. Toteż wskazane jest, żeby u wszystkich pacjentek, które mają planowaną terapię przedoperacyjną, dokonywać oznakowania guza. Patolog powinien mieć dostęp do opisów i ewentualnie obrazów radiologicznych (mammograficznych, ultrasonograficznych, uzyskanych metodą rezonansu magnetycznego), żeby właściwie zlokalizować tzw. guza resztkowego. Powyższe zalecenia odnoszą się w szczególności do postępowania z materiałem tkankowym po operacji oszczędzającej pierś, kiedy to odnalezienie siedliska (łoży) guza piersi, określenie stopnia regresji zmiany i ocena radykalności leczenia mają podstawowe znaczenie.

1. Badanie makroskopowe

Badanie makroskopowe materiału tkankowego po chemioterapii przedoperacyjnej powinno być przeprowadzone w podobny sposób, jaki przewidują ogólne wytyczne postępowania z preparatami makroskopowymi po leczeniu oszczędzającym czy po mastektomii. Jeżeli odpowiedź guza na zastosowane leczenie jest niewielka, wówczas postępowanie z materiałem jest dokładnie takie samo, jak bez uprzedniej terapii. Jeżeli natomiast odpowiedź guza jest dużego stopnia, wówczas makroskopowo guz może być miękki, słabo odgraniczony i podanie jego rozmiarów może być niemożliwe. Jeżeli po guzie pozostała makroskopowo widoczna włóknista blizna, powinna być zmierzona i w całości pobrana do badania. Jeżeli miejsce guza zosta-

ło oznaczone klipsem lub kotwiczka, wówczas miąższ otaczający znacznik winien być całkowicie pobrany do badania mikroskopowego z oznaczeniem kolejności wycinków, żeby można było na podstawie grubości skrawków i ich liczby ustalić rozmiar pozostałego utkania raka inwazyjnego bądź wewnątrzprzewodowego.

Materiały tkankowe po mastektomii powinny być krojone co 1 cm, a po leczeniu oszczędzającym co 0,5 cm. Węzły chłonne powinny być pobierane rutynowo. Należy jednak zaznaczyć, że po chemioterapii może dochodzić do zaniku utkania chłonnego, toteż poszukiwanie węzłów wymaga większej uwagi, żeby nie pominąć drobnych, kilkumilimetrowych zwłókniałych lub stłuszczałych węzłów chłonnych, gdyż mogą one zawierać resztkowe przerzuty raka.

2. Badanie mikroskopowe

Badanie mikroskopowe siedliska guza w przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie często wykazuje włóknienie z depozytami hemosyderyny oraz przewlekły naciek zapalny i makrofagi. Obrzęk i martwica mogą być również obecne w podścielisku. Identyfikacja pojedynczych komórek raka w mikroskopie świetlnym może się okazać bardzo trudna. Zaleca się zastosowanie badania immunohistochemicznego na obecność cytokeratyn o szerokim spektrum, takiego jak AE1/AE3, aby wyznaczyć rozproszone komórki raka inwazyjnego. Komponent wewnątrzprzewodowy raka po chemioterapii neoadiuwantowej może pozostawać niezmienny. W normalnych zrazikach można stwierdzić zmiany apokrynowe lub atypię jako wyraz reakcji na chemioterapię.

3. Raportowanie czynników prognostycznych i predykcyjnych

Wielkość guza, stopień zróżnicowania raka, jego typ histologiczny oraz status receptorów ER, PR i HER2 po chemioterapii mogą być zmienione. Dlatego zaleca się oznaczenie czynników prognostycznych i predykcyjnych w materiale z biopsji gruboigłowej guza przed chemioterapią.

4. Opis mikroskopowy węzłów chłonnych

W opisie mikroskopowym węzłów chłonnych powinno się podać liczbę węzłów zawierających resztkowe utkanie raka oraz liczbę węzłów wykazujących cechy regresji, takie jak włóknienie, makrofagi z hemosyderyną oraz inne

zaburzenia architektury węzła. Węzły zwłókniałe należy przebadać szczególnie dokładnie i wspomagać się badaniem cytokeratyn o szerokim spektrum w poszukiwaniu resztkowych komórek raka.

5. Raportowanie odpowiedzi guza na leczenie

Najbardziej zalecany jest system oceniający odpowiedź guza pierwotnego i odpowiedź węzłów chłonnych. Raport patologiczny materiału tkankowego po chemioterapii przedoperacyjnej powinien uwzględniać:

- 1) obecność lub brak raka inwazyjnego i/lub raka *in situ*,
- 2) obecność lub brak cech mikroskopowych odpowiedzi na leczenie w składowej inwazyjnej i raka *in situ*,
- 3) typ histologiczny raka resztkowego, jeżeli jest możliwy do ustalenia,
- 4) wymiar resztkowego guza i wymiar blizny włóknistej,
- 5) liczbę zajętych węzłów chłonnych przez raka i liczbę węzłów wykazujących cechy odpowiedzi na leczenie,
- 6) obecność pojedynczych lub mnogich guzów,
- 7) obecność włóknienia, martwicy i nacieku zapalnego,
- 8) ocenę stopnia odpowiedzi na leczenie guza pierwotnego i węzłów chłonnych.

Poniżej zaproponowano dwa sposoby oceny odpowiedzi na leczenie, których wartość została poparta badaniami klinicznymi. Istotne w obu proponowanych systemach jest ujęcie zarówno zmian w obrębie guza pierwotnego, jak i w przerzutach w węzłach chłonnych. System proponowany w VII edycji AJCC/UICC (tab. I) nakazuje porównanie wartości parametrów określających średnicę guza pierwotnego (T) i stan węzłów chłonnych (N) z analogicznymi parametrami opisującymi stan przed leczeniem. Parametry T i N przed leczeniem systemowym są ustalane na podstawie badania fizykalnego i badań obrazowych.

System określający resztkowe utkanie raka (*residual cancer burden* – RCB) (tab. II i III) wykorzystuje standardowe parametry, oceniane w trakcie mikroskopowej analizy preparatów barwionych H-E, tj.: dwa wymiary guza pierwotnego, jego komórkowość oraz odsetek utkania raka *in situ* w guzie pierwotnym, a także liczbę przerzutowo zmienionych węzłów chłonnych i średnicę największego z przerzutów. Matematyczny wzór opisujący RCB jest skomplikowany (tab. III). Znacznie łatwiej obliczyć wielkość RCB, posługując się kalkulatorem internetowym (*RCB calculator*), który znajduje się na stronie: www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm.

Tabela I. Klasyfikacja raka piersi po leczeniu neoadiuwantowym wg AJCC/UICC*

KATEGORIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE	DEFINICJA	PRZYKŁADOWY ZAPIS
CR (<i>complete response</i>) całkowita odpowiedź	brak raka naciekającego i przerzutu	ypTisypN0cM0CR
PR (<i>partial response</i>) częściowa odpowiedź	obniżenie T i/lub N i brak podwyższenia T i/lub N	ypT1ypN0cM0PR
NR (<i>no response</i>) brak odpowiedzi	zachowane T i/lub N lub podwyższenie T i/lub N	ypT2ypN1cM0NR

*wg VII edycji klasyfikacji AJCC (2010)

Tabela II. Obciążenie resztkowym rakiem *residual cancer burden* (RCB)

RCB 0	brak raka w piersi oraz w węzłach chłonnych	RCB = 0
RCB 1	częściowa odpowiedź, minimalny resztkowy rak	0 < RCB ≤ 1,36
RCB 2	częściowa odpowiedź, umiarkowany resztkowy rak	1,36 < RCB ≤ 3,28
RCB 3	chemiooporność, rozległy resztkowy rak	RCB > 3,28

Legenda: www.mdanderson.org/breast-cancer_RCB

Tabela III. Sposób obliczenia indeksu RCB

ELEMENTY NIEZBĘDNE DO OCENY RESZTKOWEGO OBCIĄŻENIA RAKIEM (RCB)		
Guz	obszar pierwotnego guza (dwa wymiary) – a w przypadku wielogniskowych raków piersi wymiar największego ogniska (mm)	$d_{prim} = \sqrt{d_1 d_2}$
	komórkowość nowotworu po leczeniu (odsetek obszaru zajętego przez komórki nowotworowe) (%)	$f_{inv} = (1 - CIS/100) \times (\%CA/100)$
	odsetek utkania <i>in situ</i> w guzie po leczeniu (%)	%CIS
Węzły chłonne	liczba przerzutowych węzłów chłonnych	LN
	średnica (największy wymiar) największego z przerzutów (mm)	d_{met}
WZÓR NA OBLICZANIE INDEKSU RCB I OKREŚLENIE KATEGORII RCB		
Indeks RCB	$RCB = 1,4 (f_{inv} d_{prim})^{0,17} + [4(1 - 0,75LN) d_{met}]^{0,17}$	