



RAPORT PATOMORFOLOGICZNY TO PODSTAWA LECZENIA ONKOLOGICZNEGO

The pathomorphology report is
the basis of oncological treatment



Szczepan Cierniak¹, Zuzanna Chodzeńska²

1. Zakład Patomorfologii CSK MON WIM, Polska
2. Redakcja „Lekarza Wojskowego”, Biuro Zastępcy Dyrektora ds. Naukowych WIM, Polska

Streszczenie: Współczesna patomorfologia jest kluczową dziedziną medycyny, bez której leczenie chorób nowotworowych byłoby praktycznie niemożliwe. Ma wpływ nie tylko na ratowanie, ale również na jakość życia pacjentów. Formalną podstawą rozpoczęcia jakiegokolwiek leczenia onkologicznego jest raport patomorfologiczny zawierający wiele informacji koniecznych do ustalenia leczenia, które będzie skuteczne i jednocześnie bezpieczne dla danego pacjenta. Aby to było możliwe, patomorfolog musi mieć dostęp do kompletnych danych medycznych pacjenta, jego przeszłości onkologicznej oraz typu zastosowanego wcześniej leczenia. Niestety dość często otrzymuje dalece niekompletne dane, co skutkuje zarówno wydłużeniem czasu, jak i zwiększonymi kosztami takich badań. Dlatego niezbędna jest właściwa komunikacja między patologami i klinicystami oraz wystandaryzowanie każdego elementu postępowania z materiałem tkankowym bądź cytologicznym pobieranym do badania patomorfologicznego.

Abstract: Modern pathomorphology is a key medical field, and treating neoplastic diseases would hardly be possible without it. It has an impact not only on saving patients, but also affects their quality of life. A pathomorphology report provides a formal basis for initiating oncological treatment, as it contains the information necessary to plan a therapy that is both safe and effective for the individual patient. To make this possible, a pathomorphologist needs access to the complete medical data, oncological history and type of treatment the patient received previously. Unfortunately, quite often the data pathologists receive is incomplete, which prolongs the tests and increases their cost. Therefore, adequate communication between pathologists and clinicians is necessary, as well as standard procedures for each step in the processing of tissue or cytology samples collected for pathomorphological testing.

Słowa kluczowe: patomorfologia, raport patomorfologiczny, diagnostyka molekularna, badania immunohistochemiczne

Key words: pathomorphology, pathomorphology report, molecular diagnostics, immunohistochemical testing

DOI: 10.53301/lw/154867

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.09.2022

Zaakceptowano do druku: 09.09.2022

Autor do korespondencji:

Zuzanna Chodzeńska
Biuro Zastępcy Dyrektora ds. Naukowych, Redakcja
„Lekarza Wojskowego”, Wojskowy Instytut Medyczny
e-mail: zchodzenska@wim.mil.pl

**Rozmowa z płk. dr. n. med. Szczepanem Cierniakiem,
kierownikiem Zakładu Patomorfologii CSK MON WIM.**

*Patomorfologia to dość młoda dziedzina nauk medycznych.
Na kiedy datujemy jej początki?*

Jej początki pojawiły się dopiero w XVIII wieku jako tzw. anatomia patologiczna, która ewoluowała ze starszej o kilka wieków anatomii. Początkowo podstawowym zakresem badań w patomorfologii była konfrontacja zażyciowych diagnoz klinicznych z rozpoznaniem sekcyjnym, co zachowało się do dziś w postaci tzw. sekcji naukowych (lecarskich), gdy mimo zastosowania nowoczesnych technik diagnostycznych nie udaje się jednoznacznie ustalić przyczyny śmierci pacjenta zmarłego w szpitalu. Badanie sekcyjne miało ogromny wpływ na postęp medycyny, a także edukacyjny wkład w doświadczenia kliniczne lekarzy wielu dyscyplin medycznych. Dalszy postęp patomorfologii pozwolił uruchomić badania nad tkankami pobranymi zażyciowo. Początkowo były to mikroskopowe opisy zmienionych



Płk dr. n. med. Szczepan Cierniak, kierownik Zakładu Patomorfologii CSK MON WIM.



Rycina 1. Artisan Link Pro – aparat do barwień specjalnych.

chorobowo tkanek, ponieważ nie było żadnych klasyfikacji chorób. Dopiero w XIX w. powstały pierwsze klasyfikacje, które początkowo dotyczyły jedynie przyczyn zgonów. Zasadniczy postęp w zakresie klasyfikacji chorób, urazów i przyczyn zgonów dokonano dopiero w II połowie XX wieku, gdy powstały pierwsze Międzynarodowe Klasyfikacje Chorób (ang. ICD) przygotowywane przez WHO. Co ciekawe, zaczęto je tworzyć także na podstawie badań patomorfologicznych.

Jakie były główne przełomy w rozwoju patomorfologii?

W ciągu kilkudziesięciu ostatnich lat rozwój patomorfologii związany był głównie z rozwojem technik endoskopowych, które umożliwiły uzyskanie z miejsca zmienionego chorobowo bardzo małych fragmentów tkanek bez potrzeby przeprowadzania obciążających zabiegów chirurgicznych. Pozyskuje się je przy wsparciu nowoczesnych narzędzi radiologicznych, co znacznie przyspiesza postawienie diagnozy. Obecnie w patomorfologii weszliśmy już w erę badań genetycznych, jednak nadal podstawą rozpoczęcia leczenia onkologicznego jest diagnoza patomorfologa.

Nie da się przecenić udziału patomorfologii w leczeniu onkologicznym. Co sprawia, że jest ona tak ważna?

Formalną podstawą leczenia chorób nowotworowych jest raport patomorfologiczny. Wraz ze wzrostem złożoności diagnostyki patomorfologicznej oraz wprowadzaniem nowych technik diagnostycznych raporty te stają się coraz bardziej skomplikowane. Oprócz opisu podstawowych zmian makroskopowych i mikroskopowych raport patomorfologiczny zawiera szereg dodatkowych informacji, m.in.: na temat stadium zaawansowania choroby, stopnia dojrzałości histologicznej nowotworu oraz obecności wielu markerów prognostycznych i predykcyjnych, określanymi metodami immunohistochemicznymi i molekularnymi. Nacisk na te ostatnie sprawia, że raporty patomorfologiczne stają w rzeczywistości raportami terapeutycznymi (termin powstał z połączenia słów terapia i diagnostyka), zawierającymi bardzo wiele niezwykle istotnych informacji, aby dla danego pacjenta dobrać skuteczne, a jednocześnie bezpieczne leczenie celowane. To jest przyszłość medycyny.

W leczeniu których raków udział tych metod jest najbardziej zaawansowany?

Klasycznym przykładem wykorzystania takich biomarkerów w onkologii jest leczenie raka piersi. Z materiału tkankowego, w którym patomorfolog rozpoznał wcześniej raka sutka, obligatoryjnie wykonuje się dziś dodatkowe badania immunohistochemiczne. Dzięki nim określa się molekularny podtyp nowotworu w postaci ekspresji receptorów steroidowych tj. estrogenowego i progesteronowego oraz receptora HER2. W sytuacji, gdy wynik tego receptora jest niejednoznaczny, wykonuje się przesądzające o statusie klinicznym badanie FISH (Fluorescent In Situ Hybridization). W ten sposób patomorfolog może wyselekcjonować pacjentki, które odniosą korzyść z leczenia systemowego uzupełniającego anty-HER2.

Jeszcze innym przykładem jest diagnostyka raka płuca, gdzie oprócz klasycznego badania patomorfologicznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem innym niż rak płaskonabłonkowy, standardem jest obecnie przeprowadzenie oceny genów EGFR i ALK oraz ROS1 w celu wykrycia mutacji w genie EGFR i translokacji w genach ALK i ROS1. Jest to istotne dla selekcji pacjentów do leczenia ukierunkowanego inhibitorami kinazy tyrozynowej. Gdy onkolog planuje leczenie inhibitorami punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej, w laboratorium patomorfologicznym przeprowadza się badania w kierunku oceny ekspresji białka PD-L1. Diagnostyka biomarkerów molekularnych to także standard w leczeniu między innymi czerniaka, raka jelita grubego, trzonu macicy, glejaków, GIST-ów czy chorób hematologicznych, takich jak chłoniaki i białaczki. To wszystko sprawia, że dzisiejsza patomorfologia jest kluczową dziedziną medycyny, bez której leczenie chorób nowotworowych byłoby praktycznie niemożliwe. Nawet w zaawansowanych klinicznie przypadkach z licznymi zmianami przerzutowymi, kiedy rozsiana choroba nowotworowa jest bezdyskusyjna, pobiera się wycinki w celu oceny typu nowotworu i jego punktu wyjścia. Niezwykle istotne jest bowiem to, czy mamy do czynienia z rozsianą chorobą nowotworową spowodowaną rakiem nerki, czerniakiem, chłoniakiem czy rakiem płuc. Poznając typ nowotworu jednocześnie poznajemy jego biologię i wrażliwość na potencjalne leczenie systemowe.

Należy jednak pamiętać, że każda tkanka, usuwana z jakichkolwiek powodów, powinna być zbadana przez patomorfologa. Zdarza się, że przy operacjach przeprowadzanych z zupełnie



Rycina 2. Autostainer Link48 – aparat do badań immunohistochemicznych.



Rycina 3. System BenchMark ULTRA – zautomatyzowany system do badań immunohistochemicznych i hybrydyzacji *in situ*.

innych przyczyn np. w chirurgicznym leczeniu otyłości w bariatrii czy też operacjach z powodu urazów, przypadkowo dostrzeżona i pobrana do badania histopatologicznego zmiana okazuje się nowotworem złośliwym. W niektórych przypadkach pozwala to na wykrycie choroby nowotworowej na bardzo wczesnym etapie.

Można powiedzieć, że dzięki temu patomorfologia nie tylko ratuje ludzkie życie, ale wpływa także na jego jakość?

Nie sposób się z tym nie zgodzić, pomimo starego dowcipu o chirurgu, internście i patologu, gdzie ten ostatni „wie wszystko i może zrobić wszystko, ale o 24 godziny za późno”. Na szczęście to już zamierzchna przeszłość. Widzimy to na co dzień, odbierając prośby pacjentów o wydanie „wyniku” kilka dni po zabiegu. Niestety nie jest to możliwe ze względu na konieczność odpowiedniego utrwalenia materiału oraz wykonania dodatkowych badań immunohistochemicznych, co niezwykle ciężko wytłumaczyć pacjentom, ale także niektórym lekarzom. Co ważne, efektem naszej pracy nie jest „wynik”, a „raport patomorfologiczny” oparty na intelektualnej interpretacji obrazu mikroskopowego i ocenie wykonanych dodatkowych badań histo- i immunohistochemicznych. To w zasadniczy sposób odróżnia wynik badania laboratoryjnego od raportu patomorfologicznego. Rozpoznanie patomorfologiczne jest rodzajem konsultacji lekarskiej, podobnej do tych przeprowadzanych w klinikach przez lekarzy innych specjalności. Patomorfolog musi więc mieć dostęp do kompletnych danych medycznych pacjenta, jego przeszłości onkologicznej, zastosowanego leczenia (chemioterapia, radioterapia, leczenie hormonalne itp.). Niestety dość często otrzymujemy na skierowaniach dalece niekompletne dane, co związane jest ze żmudnym poszukiwaniem takowych w systemach szpitalnych i ostatecznie wpływa na wydłużenie czasu, jak i ostateczny koszt badania patomorfologicznego. Dlatego cały czas pracujemy nad właściwą komunikacją z klinicystami i mamy w tym względzie duże postępy.

Czy pamięta Pan jakiś szczególny przypadek patomorfologiczny?

Praca patomorfologa, pomimo braku kontaktu osobistego z pacjentem, daje mi dużo satysfakcji. Dla mnie patomorfologia jest niezwykle ciekawą dyscypliną, w której niemal każdy przypadek jest inny, czasami zdarzają się zaskakujące – wręcz spektakularne diagnozy. Przychodzi mi na myśl przypadek młodego męż-

czynny z rozpoznaniem poza WIM rakiem żołądka z materiału oligobiopsyjnego, czyli z małego skrawka żołądka pobranego w trakcie gastrokopii. Pacjenta przyjęto do naszego szpitala na przedoperacyjną chemioterapię neoadiuwantową przed planowaną operacją usunięcia żołądka. Jednocześnie lekarz klinicysta przed planowanym rozległym zabiegiem poprosił nas o ponowną ocenę histopatologiczną preparatów. W badaniu mikroskopowym uwagę zwracał bardzo mały fragment tkanki raka – na jego podstawie postawiono diagnozę choroby nowotworowej, choć znajdował się on pośród znacznie większych fragmentów prawidłowej błony śluzowej. Mając odpowiednie możliwości diagnostyczne postanowiliśmy zbadać czy oba fragmenty tkankowe (zdrowej błony śluzowej i fragmentu raka) pochodzą od jednej osoby. Dokonaliśmy identyfikacji genetycznej obu fragmentów i okazało się, że pochodzą one od dwóch różnych osób. W tym przypadku doszło więc do kontaminacji obcego materiału w trakcie jego obróbki technicznej, co zdarza się bardzo rzadko, ale na obecnym etapie technologii nie można tego niestety wyeliminować. Na zawsze już zapamiętam chwilę, kiedy po raporcie z wykonanych badań zgłosił się pacjent wraz z żoną i małym dzieckiem. Pamiętam ogromne emocje pacjenta i jego rodziny, gdy okazało się, że nie musi poddawać się okaleczającej operacji usunięcia żołądka, ponieważ *de facto* wykluczyliśmy obecność choroby nowotworowej.

Co z Pana perspektywy jest najistotniejsze w pracy patomorfologa?

Na końcowy efekt pracy patomorfologa ma wpływ bardzo wiele czynników. Za początek diagnostyki patomorfologicznej uznaje się prawidłowe pobranie i utrwalenie materiału. To kluczowy moment w przypadku badań oligobiopsyjnych (pobieranie małych fragmentów tkanek metodami endoskopowymi). To od doświadczenia endoskopisty zależy jakość materiału do-



Rycina 4. System Idylla do wykrywania mutacji genetycznych m.in. w raku jelita grubego, czerniaku oraz raku płuca.

starczonego do badania. Zbyt skąpy, bądź uszkodzony materiał (wysuszony czy uszkodzony mechanicznie) jest często niewystarczający do postawienia rozpoznania patomorfologicznego. W takich przypadkach konieczne jest ponowne pobranie materiału, co wiąże się z koniecznością ponawiania czasem bardzo kosztownych procedur medycznych. Po dostarczeniu materiału do Zakładu Patomorfologii istotny jest niemal każdy element obróbki technicznej. Materiał nie może przebywać w formalnie dłużej niż 72 godziny, ponieważ dłuższe utrwalanie niekorzystnie wpływa na możliwości diagnostyki immunohistochemicznej i molekularnej, obniżając wiarygodność takich badań.

To wszystko sprawia, że każdy element postępowania z materiałem tkankowym bądź cytologicznym wraz z obróbką techniczną powinien być wystandaryzowany na każdym etapie postępowania. Właśnie temu służy trwający obecnie w Polsce proces akredytacji Zakładów Patomorfologii, nadzorowany m.in. przez Polskie Towarzystwo Patologów (PTP). W ramach projektu zostały opracowane tzw. standardy organizacyjne oraz standardy postępowania. Jedynie zakłady ściśle przestrzegające tych standardów otrzymują akredytację PTP, co zagwarantuje, że badania patomorfologiczne w tych jednostkach będą wykonywane na jednakowym poziomie referencyjności, w sposób powtarzalny i wiarygodny. W planach ministerialnych jest wprowadzenie refinansowania badań jedynie w tych jednostkach, które otrzymają odpowiednie certyfikaty jakości w ramach PTP.

Zakład Patomorfologii CSK MON WIM jest kompletnym i nowoczesnym laboratorium patomorfologicznym. Jakim zapleczem dysponuje?

Nasz zespół zajmujący się diagnostyką patomorfologiczną to 12 doświadczonych specjalistów patomorfologów, 5 lekarzy rezydentów oraz 4 diagnostów laboratoryjnych, na rzecz których pracuje grupa doświadczonych techników.

W strukturze Zakładu mamy wszystkie wymagane w standardach organizacyjnych pracownie, łącznie z Pracownią Histopatologiczno-Cytologiczną, Pracownią Immunohistochemiczną i Barwień Specjalnych oraz Pracownią Patologii Molekularnej. Posiadamy nowoczesne zaplecze prosektoryjne, gdzie przeprowadzamy badania autopsyjne, także o profilu sądowo-lekarskim dla potrzeb Wojskowej Prokuratury Garnizonowej. Od ponad 4 lat w Zakładzie funkcjonuje zakupiony w ramach grantu sprzętowego ze środków MON i w pełni zintegrowany ze szpitalnym systemem informatycznym system kompleksowej obsługi informatycznej w zakresie: rejestracji, obróbki technicznej, zlecenia badań immunohistochemicznych i genetycznych, wykonywania dokumentacji wirtualnej preparatów mikroskopowych z możliwością ich zdalnej analizy oraz przeprowadzania konsultacji on-line przypadków trudnych. Oprócz aparatury do bieżącej diagnostyki histopatologicznej nasz Zakład wyposażony jest w szybki skaner preparatów mikroskopowych z możliwością transferu wirtualnych preparatów do systemu PATARCH oraz w mikroskop mikrodysekcyjny, który daje możliwość pozyskania przy użyciu energii wiązki laserowej – pojedynczych komórek, bądź ich jednorodnych populacji z heterogenego chorobowo zmienionego materiału tkankowego. Pozwala to na pozyskiwanie do dalszych badań ściśle zdefiniowanych na poziomie mikroskopowym struktur komórkowych. Pracownia Patologii Molekularnej Zakładu Patomorfologii wyposażona jest m.in. w aparat Cobas pozwalający na diagnostykę mutacji w genie EGFR, BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CA, aparat Idylla z panelami pozwalającymi na wykrywanie muta-

cji w raku jelita grubego, czerniaku, raku płuca oraz sekwenator firmy Applied Biosystems pozwalający na sekwencjonowanie de novo, sekwencjonowanie porównawcze, resekwencjonowanie, detekcję SNP oraz identyfikację osobniczą.

Jak widać z tego dość pobieżnego wyliczenia możliwości sprzętowych i diagnostycznych, czasy rozpoznań jedynie na obrazie mikroskopowym definitywnie się skończyły – współcześnie patomorfologia to bardzo złożona dziedzina, wymagająca ogromnej wiedzy interdyscyplinarnej, obejmująca patofizjologię, genetykę, immunologię, histologię, analitykę lekarską (np. w hematopatologii) i przynajmniej częściowo także klinikę, dlatego bardzo się cieszę z tego, że w naszym Zakładzie mamy aż tylu chętnych do tej trudnej i czasami niewdzięcznej pracy.