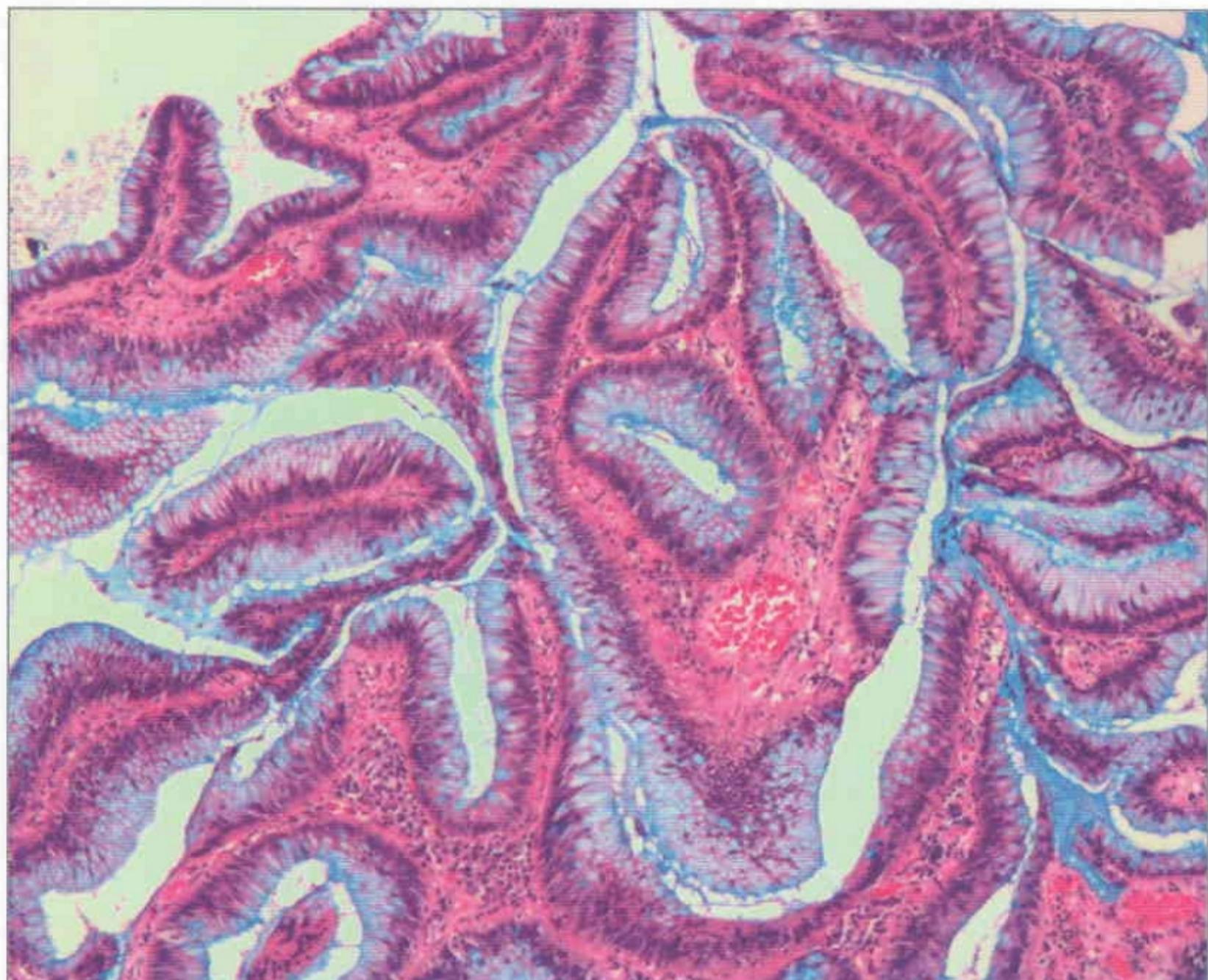


АРХИВ ПАТОЛОГИИ

ARKHIV PATHOLOGII



2

2016 Том 78

Основан в 1935 г.

doi: 10.17116/patol201678241-46

УДК 618.19-006.6-089.168-091.8

Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неоадьювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB)

Ю.Ю. АНДРЕЕВА^{1,2}, Л.В. МОСКВИНА^{1,2}, Т.А. БЕРЕЗИНА², Ю.Л. ПОДБЕРЕЗИНА³, С.С. ЛОКТЕВ³, Г.А. ФРАНК^{1,2}

¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, кафедра патологической анатомии, Москва, Россия; ²ФГБУ «Клиническая больница №1», отделение патологической анатомии; ³ФГБУ «Клиническая больница №1», 2-е хирургическое отделение (Центр маммологии), Москва, Россия

В последнее время показана высокая эффективность неоадьювантной терапии HER2-позитивного рака молочной железы, продолжается разработка и оценка новых препаратов и терапевтических схем. Ответ опухоли на лечение является важнейшим фактором при планировании адьювантной терапии. Использование различных систем оценки лечебного эффекта приводит к значительным отличиям в определении частоты полного морфологического регресса по результатам проведенной терапии. В статье описана методика определения остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB. Данная методика является высоковоспроизводимой, рекомендована клиническим руководством лечения первичного рака молочной железы 2015 г. Европейского общества онкологов.

Ключевые слова: рак молочной железы, неоадьювантная терапия, морфологический регресс опухоли, полный патоморфологический ответ, остаточная опухолевая нагрузка, химиотерапия.

Procedure for intraoperative material examination in breast cancer after neoadjuvant therapy to estimate residual cancer burden using the RCB system

YU.YU. ANDREEVA^{1,2}, L.V. MOSKVINA^{1,2}, T.A. BEREZINA², YU.L. PODBEREZINA³, S.S. LOKTEV³, G.A. FRANK^{1,2}

¹Department of Pathology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Department of Pathology, Clinical Hospital One, Moscow, Russia; ³Surgery Department Two (Mammology Center), Clinical Hospital One, Moscow, Russia

Currently, neoadjuvant therapy has been shown to be effective in treating HER2-positive breast cancer; the development and assessment of novel medications and therapy regimens are being continued. A tumor response to the treatment is the most important factor in planning adjuvant therapy. The use of different systems to evaluate a therapeutic effect gives rise to significant differences in estimating the rate of complete morphological regression according to the results of performed therapy. The paper describes a procedure to estimate cancer burden using the RCB system. This procedure is highly reproducible and recommended by the 2015 European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines for the management of primary breast cancer.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant therapy, tumor morphological regression, pathologic complete response, residual cancer burden, chemotherapy.

Выраженность ответа опухоли молочной железы на неоадьювантную терапию является ключевым фактором для оценки прогноза заболевания. Для определения эффекта лечения в разное время было предложено несколько критериев, объединенных в системы оценки. В настоящее время в лечебных учреждениях приняты разные подходы к оценке лечебного патоморфоза при раке молочной железы. Показано, что использование разнообразных систем приводит к значительным отличиям в оценке частоты полного морфологического регресса, что приводит к трудностям прогнозирования эффективности лечения [1]. В клинических рекомендациях Европейского общества онкологов (ESMO) для определения выраженности лечебного эффекта первичного рака молочной железы при-

водится система «ложа остаточной опухоли» (Residual Cancer Burden — RCB), позволяющая ранжировать изменения от полного патоморфологического ответа (pCR) до выраженной остаточной опухоли [2]. Согласно данным FDA, такая система оценки лечебного эффекта является наиболее объективной и воспроизводимой [3]. По результатам проведенных исследований, степень конкордантности методики составляет 0,90—0,94, при оценке лимфатических узлов — 0,95—0,99 [4].

Система RCB — математическая модель, предложенная W. Symmans и соавт. [5] в 2007 г. на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости больных. В результате про-

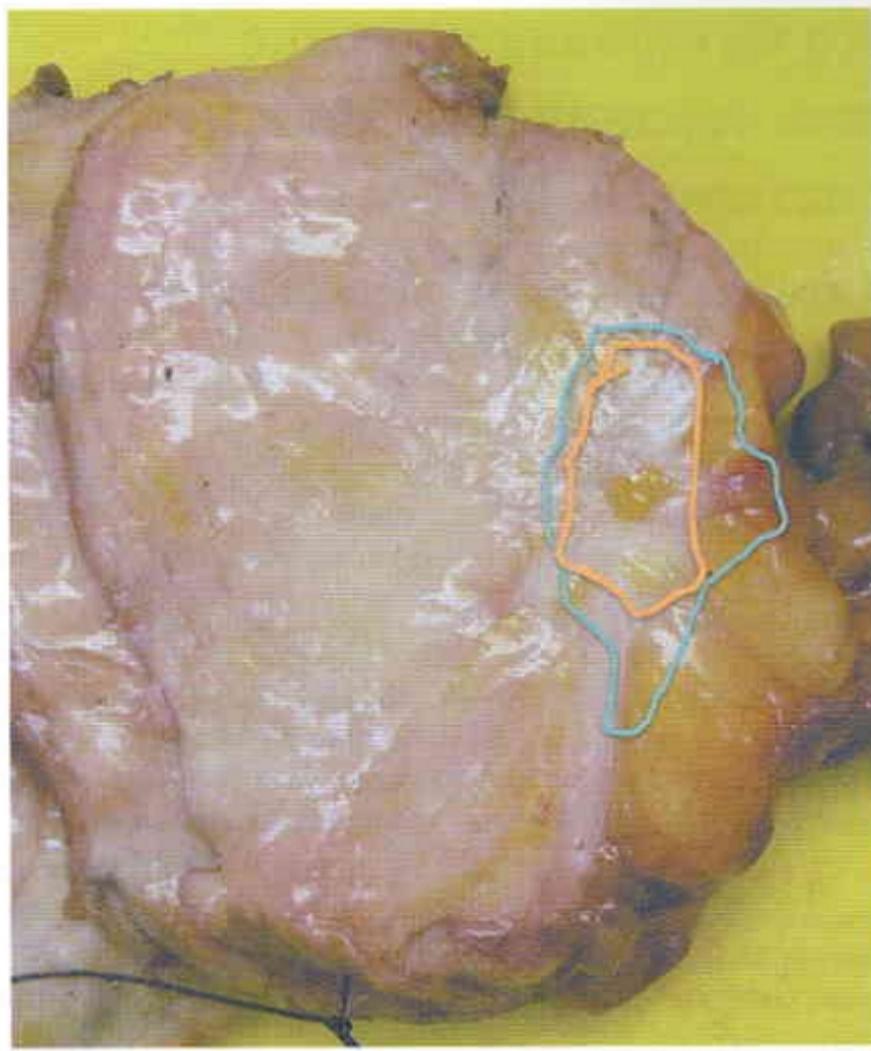


Рис. 1. Макроскопическое исследование ткани молочной железы после неоадьювантной химиотерапии (нижний край препарата маркирован нитью).

Оранжевая линия — визуальные границы опухоли, голубая — пальпаторные границы опухоли.

веденного исследования авторами была предложена формула:

$$RCB = 1,4(f_{inv} d_{prim})^{0,17} + [4(1 - 0,75^{LN})d]^{0,1}$$

$$d_{prim} = \sqrt{d_1 d_2},$$

где d_1 , d_2 — микроскопические размеры ложа опухоли, $f_{inv} = (1 - (\%CIS/100)) \cdot (\%CA/100)$ — выраженность инва-

зивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы *in situ* (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли, LN — число лимфатических узлов с метастазами, d_{max} — наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле.

Результатом вычислений является класс остаточной опухоли (остаточная опухолевая нагрузка), ранжированный от 0 до III:

- RCB — 0 (pCR, полный патоморфологический ответ) — значение индекса 0;
- RCB — I (минимальная остаточная опухоль) менее 1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;
- RCB — II (умеренная остаточная опухоль) — 1,36—3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;
- RCB — III (выраженная остаточная опухоль) более 3,28, высокий риск прогрессирования заболевания [5].

Для расчета критерия RCB можно использовать бесплатный онлайн калькулятор, доступный на сайте www.mdanderson.org/breastcancer_RCB [6].

Полный морфологический регресс означает отсутствие опухоли и ее элементов в молочной железе и лимфатических узлах. В терминологии 7-го издания AJCC pCR определяют как уpT0/isypN0 или уpT0ypN0. Устанавливая полный патоморфологический регресс опухоли (RBC-0), патологоанатом должен быть уверен, что материал исследован в достаточном объеме, а выбранные фрагменты соответствуют локализации первичной опухоли, для этого необходимы подробные клинические данные (см. таблицу), без них достоверное исследование препарата невозможно.

Методика оценки препарата молочной железы мало отличается от рутинного исследования: после измерения удаленного фрагмента ткани, кожного лоскута (если есть) и маркировки краев краской материал нарезается в сагиттальной плоскости на пластины с шагом в 5—7 мм. Наиболее сложной задачей является определение размера ложа опухоли, так как критерии его недостаточно четкие. При неполном лечебном регрессе и наличии остаточного опухолевого узла можно отметить нечеткий фиброз вокруг поражения, неравномерную зернистость, участки уплотнения ткани, нарушение структурности, соответствующие размеру первичного очага. При выраженному

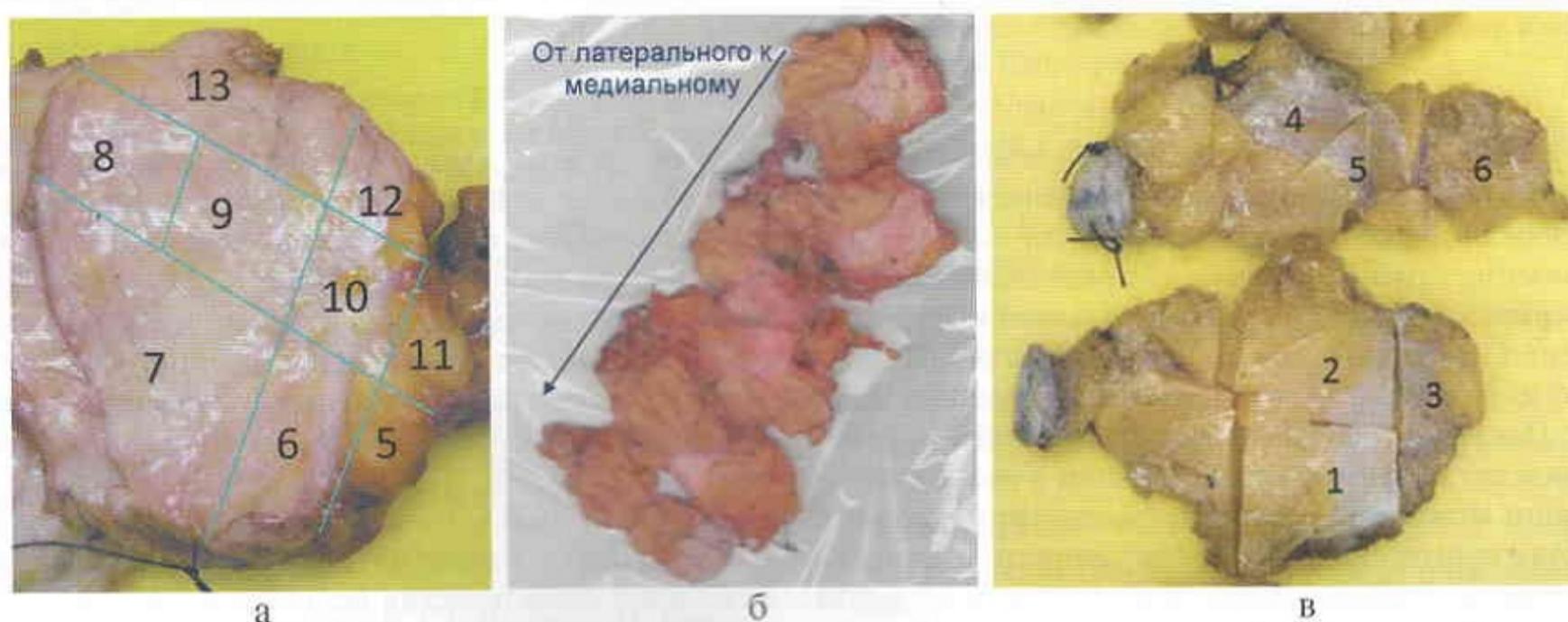


Рис. 2. Варианты составления схемы вырезов.

а — перенос маркировки с рисованной схемы на фотографию; б — ксерокс макропрепарата; в — фотография фиксированного препарата с сопоставленными фрагментами.

Пример учетной карточки пациента до и после проведения неоадьювантной полихимиотерапии [цит. по 7]

Примечание. ММГ – маммография. МР – магнитно-резонансное изображение.



Рис. 3. Соотношение микропрепаратов с макроскопической картиной, определение микроскопических размеров ложа опухоли.

а — ксерокс препаратов с пометками; б — реконструированное сканированное изображение макропрепарата; в — обозначение истинного размера ложа опухоли, на выносках — границы поражения.

лечебном эффекте необходимо не только внимательно осмотреть материал, но и тщательно его пропальпировать для выявления мелких уплотнений (рис. 1) [8]. При обнаружении подозрительных участков в препарате необходимо сопоставить результат исследования с клиническими данными о локализации узла.

В клинических руководствах по лечению первичного рака молочной железы рекомендовано клипирование опухоли на этапе диагностической биопсии или непосред-

ственно перед началом лечения [2]. Наличие металлической скобки упрощает сопоставление выявленных патологоанатомом и радиологом изменений с первичными данными, при выполнении резекции опухоли позволяет про-контролировать точность предоперационной разметки.

После определения ложа опухоли его измеряют в трех проекциях и оценивают (в мм) удаленность от краев ре-зекции, выбирают наиболее репрезентативную пластину и производят вырезку кусков для блоков. При этом важно

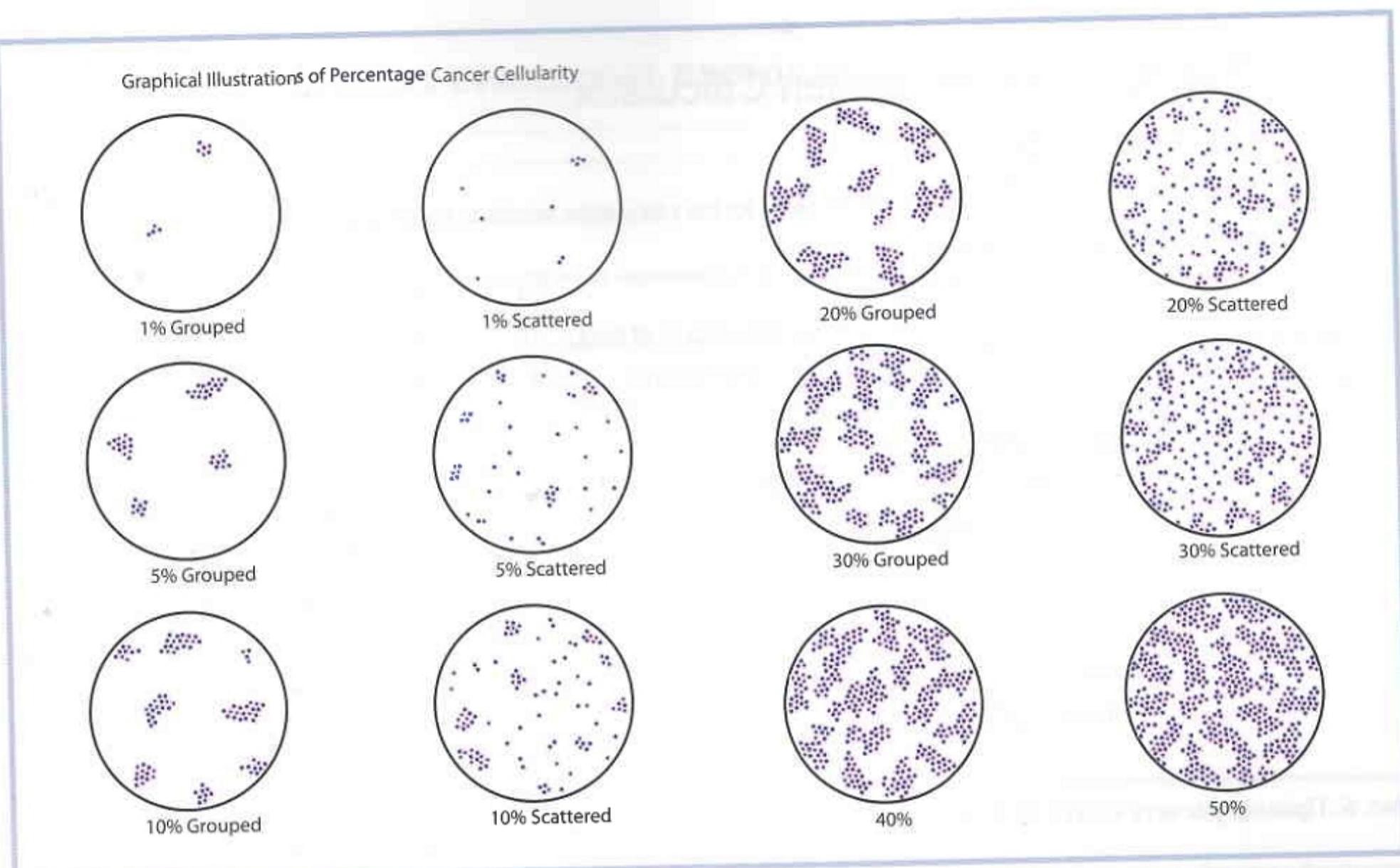


Рис. 4. Примеры компьютерных моделей для оценки клеточности остаточного рака молочной железы.

Доступно на сайте <http://www.mdanderson.org/education-and-research/resources-for-professionals/clinical-tools-and-resources/clinical-calculators/calculators-cellularity-guide.pdf>

сохранить соотношение фрагментов, промаркировав их последовательно, чтобы по микропрепарата можно было реконструировать макроскопическую картину. На этом этапе удобно сделать фотографию выбранной пластины, нарисовать схему от руки или сделать ксерокс препарата, расположив его в канцелярском файле, и нанести соответствующие пометки (рис. 2).

При оценке микропрепаратов необходимо измерить микроскопические размеры опухоли. Это удобно делать при помощи линейки препараторов, расположенной на всех современных микроскопах. Для определения размера остаточной опухоли необходимо сопоставить препараты с макроскопической схемой вырезки. Достаточно установить соответствие сторон и последовательность препаратов по схеме, чтобы получить непрерывный размер. При наличии возможности удобно использовать сканер микропрепаратов, однако в связи с большим количеством фрагментов при значительном размере площади поражения точно реконструировать пластину крайне сложно (рис. 3).

Следующим параметром является определение средней клеточности опухоли. Этот критерий рассчитывается как среднее арифметическое по всем очагам опухоли. При этом фокусы некроза, кровоизлияния, регенерация ткани не являются остаточной опухолью и не учитываются. При оценке клеточности определяется соотношение количества опухолевых клеток (отдельных или кластеров) и стромы. На сайте онлайн RCB калькулятора приведены компьютерные модели для оценки этого параметра (рис. 4).

Следующим этапом исследования является определение процента инвазивного и неинвазивного компонентов

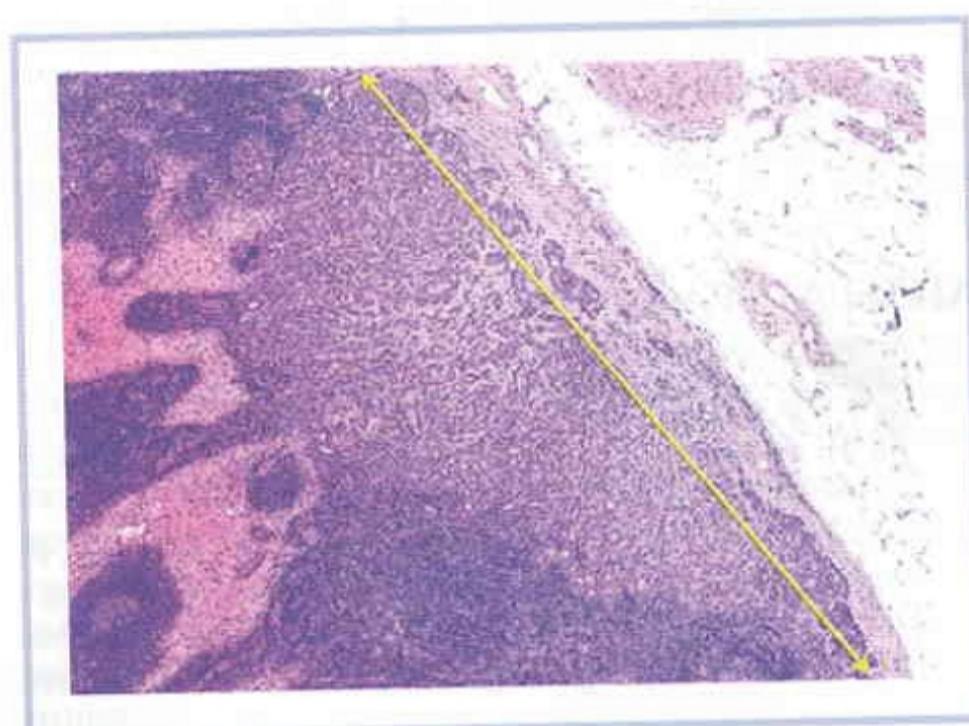


Рис. 5. Определение размеров метастаза в лимфатическом узле.

опухоли. Критерий также является средним арифметическим всех исследованных фрагментов опухоли.

При оценке лимфатических узлов необходимо учитывать метастаз любого размера. Даже наличие единичных опухолевых клеток (Nm1c по TNM) в данном случае расценивается как пораженный лимфатический узел. В большинстве случаев полный срез лимфатического узла помещается на предметное стекло, что значительно упрощает процесс измерения (рис. 5). При этом несколько небольших участков поражения, расположенных в одной плоскости и разделенных фиброзированной или гиалинизированной

Residual Cancer Burden Calculator

All values must be entered into all fields for the calculation results to be accurate.

(1) Primary Tumor Bed

Primary Tumor Bed Area:

24 (mm) X 16 (mm)

Overall Cancer Cellularity (as percentage of area): (%)

10 (%)

Percentage of Cancer That Is *in situ* Disease:

g (%)

(2) Lymph Nodes

Number of Positive Lymph Nodes:

1

Diameter of Largest Metastasis:

3 (mm)

Reset

Residual Cancer Burden:

275

Residual Cancer Burden Class:

RCB-II

Рис. 6. Пример расчета класса RCB [6].

рованной стромой, расценивается как один непрерывный
шагац и фиксируется общий размер.

На основании выявленных параметров на сайте онлайн калькулятора проводится расчет класса остаточной спухости по RCB (рис. 6).

Определение остаточной опухолевой нагрузки после неоадъювантной терапии дает возможность прогнозировать вероятность благоприятного исхода лечения пациентов: общей и безрецидивной выживаемости в долговременной перспективе. Предложенная методика характеризуется

хорошой воспроизводимостью, не требует специальных навыков и оборудования. В целом определение категории RCB и прогностическая ценность не страдают от отсутствия опыта, однако определение размера ложа опухоли и клеточности требует тренировки [4]. Единственным обязательным условием является доступность полноценной клинической информации и взаимодействие патолога-анатома и клинициста на всех этапах диагностики и лечения.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Франк Г.А., Илатовская М.Е., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э. Роль и критерии оценки морфологического регресса рака молочной железы после неоадьювантной терапии. *Современная онкология*. 2015;17(2):30-34.
 - Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v8-30. PMID: 26314782.
doi:10.1093/annonc/mdv298.
 - Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, MacGrogan G, Penault-Llorca F, Boughey J, Curigliano G, Dixon JM, Esserman L, Fastner G, Kuehn T, Peintinger F, von Minckwitz G, White J, Yang W, Symmans WF; Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of post-neoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015;28(9):1185-1201. PMID: 26205180.
doi:10.1038/modpathol.2015.74.
 - Peintinger F, Sinn B, Hatzis C, Albarracin C, Downs-Kelly E, Morkowski J, Gould R, Symmans WF. Reproducibility of residual cancer burden for prognostic assessment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Mod Pathol*. 2015;28(7):913-920.
doi:10.1038/modpathol.2015.53.
 - Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-4422. PMID: 17785706.
 - Материалы сайта свободно доступны по ссылке без регистрации <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>
 - Подберезина Ю.Л. *МР-маммография в планировании объема хирургического лечения рака молочной железы*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2011. Доступно по: dlib.rsl.ru/loader/view/01005004329?get=pdf. Ссылка активна на 10.11.2015.
 - Cohen DA, Dabbs DJ, Cooper KL, Amin M, Jones TE, Jones MW, Chivukula M, Trucco GA, Bhargava R. Interobserver agreement among pathologists for semiquantitative hormone receptor scoring in breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(6):796-802. PMID: 23161712.
doi:10.1309/AJCP6DKRND5CKVDD.

Поступила 11.11.2015

АРХИВ ПАТОЛОГИИ. 2, 2016