

МОСКВИНА Л. В., АНДРЕЕВА Ю. Ю., ИЛАТОВСКАЯ М. Е., МАЦИОНИС А. Э.,
ФРАНК Г. А., ЗАВАЛИШИНА Л. Э., ПОДБЕРЕЗИНА Ю. Л.
MOSKVINA L. V., ANDREEVA Y. Y., ILATOVSKAIA M. E., MATSIONIS A. E.,
FRANK G. A., ZAVALISHINA L. E., PODBEREZINA Y. L.

Современный подход к диагностике и оценке лечебного эффекта неоадьювантной терапии при раке молочной железы

A modern approach to the diagnosis and evaluation of
regression after neoadjuvant therapy in breast cancer patients

Цитирование: Moskvina L. V., Andreeva Y. Y., Ilatovskaia M. E., Matsionis A. E., Frank G. A. et al. A modern approach to the diagnosis and evaluation of regression after neoadjuvant therapy in breast cancer patients. *Malignant Tumours* 2017; 1: 38–41.

DOI: 10.18027/2224–5057–2017–1–38–41

Резюме

Одним из основных методов оценки эффективности неоадьювантной терапии сегодня считается анализ полного патоморфологического ответа опухоли. Этот показатель имеет важное прогностическое значение. В работе рассмотрен современный подход к определению остаточной опухолевой нагрузки рака молочной железы после неоадьювантной химиотерапии, приведены критерии полного морфологического регресса согласно последним клиническим рекомендациям.

Abstract

Complete pathological tumor response is now considered the main criterion of effectiveness of neoadjuvant therapy and has great prognostic value. The paper describes the modern approach to the definition of residual tumor in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy, the criteria of a full morphological regression according to the latest clinical guidelines.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, таргетная терапия, неоадьювантная терапия, полный патоморфологический ответ

KEY WORDS

breast cancer, target therapy, neoadjuvant therapy, pathomorphological complete response

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Москвина Лариса Вячеславовна – к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии Российской Медицинской Академии Последипломного Образования (РМАПО), врач-патологоанатом ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, г. Москва, e-mail: md.moskvina@gmail.com

Андреева Юлия Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАПО, г. Москва

CONTACT INFORMATION

Moskvina Larisa Vjacheslavovna – MD, PhD, assistant of pathology department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; pathologist at Clinical Hospital One, Moscow, e-mail: md.moskvina@gmail.com

Andreeva Yulia Jur'evna – MD, PhD, DSc, professor at the Department of Pathology at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Илатовская Мария Евгеньевна – к.б.н., ассистент кафедры патологической анатомии РМАПО, г. Москва

Мационис Александр Эдуардович – д.м.н., академик РАЕН, заведующий лабораторией иммуноморфологии ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону

Франк Георгий Авраамович – академик РАН, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии РМАПО, г. Москва

Завалишина Лариса Эдуардовна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии РМАПО, г. Москва

Подбerezina Юлия Львовна – к.м.н., заведующая отделением онкологии, пластической и реконструктивной хирургии ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, г. Москва

Ilatovskaia Maria Evgen'evna – MB, PhD, assistant of pathology department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Matsionis Alexander Jeduardovich – MD, PhD, DSc, academician of RANS, head of the laboratory of immunomorphology, GBU RO "Pathoanatomical Bureau", Rostov-on-Don

Frank George Avraamovich – MD, PhD, DSc, academician of RAS, head of the Department of Pathology at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

Zavalishina Larisa Jeduardovna – MD, PhD, DSc, professor at the Department of Pathology at Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Podberezina Yulia L'vovna – MD, PhD, head of the division of oncology, plastic and reconstructive Surgery at Clinical Hospital One, Moscow

Расширение показаний применения неоадъювантной терапии при лечении рака молочной железы позволило увеличить число органосохраняющих операций и повысить выживаемость больных. За последние годы достигнут заметный успех в неоадъювантной терапии рака молочной железы, продолжается поиск и оценка эффективности новых препаратов и терапевтических схем [1, 2]. Несмотря на многочисленные попытки найти молекулярно-биологические маркеры, позволяющие предсказать ответ опухоли на лечение, единственным доказательным способом является морфологическая оценка выраженности регресса опухоли и класса остаточной опухолевой нагрузки. Проведенные исследования показали, что оценка частоты полного морфологического регресса (mpCR) имеет большую прогностическую ценность: полный морфологический ответ ассоциирован с высокой безрецидивной и общей выживаемостью. Ассоциация наиболее выражена в группе тройного негативного рака, в меньшей степени – в HER2+ опухолях, менее всего – в группе ER+ карцином [3]. В 2014 году FDA одобрила оценку частоты mpCR в качестве суррогатного маркера эффективности неоадъювантной химиотерапии ранних стадий агрессивных подтипов рака молочной железы для ускорения оценки эффективности новых терапевтических схем [4]. За период изучения морфологического регресса рака молочной железы было предложено более десятка методик

оценки ответа опухоли на лечение, каждая из которых выдвигала свои критерии определения mpCR: в некоторых шкалах допускается наличие микрофокусов инвазивного рака, карциномы in situ, не учитывается статус лимфатических узлов [5].

В классификации опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года приведено восемь различных систем для оценки pCR: B-18, Chevallier, Sataloff, Miller-Payne, RCB (residual cancer burden), AJCC(y), MNPI (Modified Nottingham Prognostic Index), Pinder [6]. Системы отличаются набором факторов, которые учитываются при подтверждении полного патологического ответа (размер и клеточность опухоли, статус лимфатических узлов, наличие/отсутствие CIS), критериями их оценки и вариантами группировки. Помимо показателя pCR, многие системы позволяют стратифицировать пациентов по группам в зависимости от степени выраженности терапевтических изменений. Использование различных систем оценки морфологического регресса приводит к значительным вариациям регистрации частоты mpCR, недостоверному прогнозу и анализу эффективности терапии. В связи с этим в мае 2015 года были изданы рекомендации международного экспертного сообщества по молочной железе BIG-NABCG (Breast International Group-North American Breast Cancer Group), посвященные стандартизации оценки лечебного эффекта и mpCR в клинических испытаниях схем неоадъювантной химиотерапии

рака молочной железы. Согласно им полный морфологический регресс подразумевает отсутствие опухоли и ее элементов в молочной железе и лимфатических узлах, что соответствует категории ypT0/isypN0 или ypT0ypN0 по терминологии седьмого издания AJCC [7]. В клинических рекомендациях 2016 года Европейского общества онкологов (ESMO) для определения выраженности лечебного эффекта неoadъювантной химиотерапии при раке молочной железы рекомендуется использовать систему оценки ложа остаточной опухоли, Residual Cancer Burden – RCB, и ypTNM.

Система RCB была разработана в клинике M.D. Anderson Cancer Center [8] на основании оценки некоторых характеристик остаточной опухоли и кривых безрецидивной выживаемости больных. В результате проведенного исследования авторами была предложена формула:

$$RCB = 1.49(f_{inv} d_{prim})^{0.17} + [4(1 - 0.75^{LN})d_{met}], \text{ где}$$

$d_{prim} = \sqrt{d_1 d_2}$, d_1 , d_2 – микроскопические размеры ложа опухоли; $f_{inv} = (1 - (\%CIS/100)) \times (\%CA/100)$ – выраженность инвазивного компонента, рассчитанная на основании процента карциномы in situ (CIS) и инвазивного рака (CA) в опухоли; LN – число лимфатических узлов с метастазами; d_{met} – наибольший диаметр метастаза в лимфатическом узле. Для расчета критерия RCB можно использовать бесплатный он-лайн калькулятор, доступный на сайте www.mdanderson.org/breastcancer_RCB.

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

RCB-0 (pCR, полный морфологический регресс) – значение индекса 0;

RCB-I (минимальная остаточная опухоль) – <1,36, низкий риск прогрессирования заболевания;

RCB-II (умеренная остаточная опухоль) – 1,36–3,28, промежуточный риск прогрессирования заболевания;

RCB-III (выраженная остаточная опухоль) – >3,28, высокий риск прогрессирования заболевания.

Показано, что такое стадирование коррелирует с исходом заболевания [8]. Для правильной оценки по данной системе и получения всех необходимых данных патологоанатому необходимо провести кропотливую измерительную работу. Точность результата гистологического исследования напрямую зависит от полноты предоставленной клинической информации, поэтому крайне важно тесное сотрудничество врачей смежных специальностей. В исследовании, проведенном F. Renault-Llorca с соавт., отмечено, что наибольшее число ошибок и сложностей при исследовании препаратов рака молочной железы после неoadъювантной химиотерапии на макроскопическом этапе связано с отсутствием данных о проведенной химиотерапии и локализации первичной опухоли, что приводит к неполному

исследованию ложа опухоли и неверной трактовке выявленных изменений. Отсутствие данных о вовлечении лимфатических узлов до лечения и выраженный фиброз регионарной клетчатки после терапии может явиться причиной ошибок оценки статуса лимфатических узлов [9]. Таким образом, для адекватного исследования и оценки регресса РМЖ патологоанатом должен иметь полную информацию о первичной опухоли, ее локализации и размерах по данным доступных методов исследования и пальпации до и после лечения, виде и сроках проведенной терапии.

По принятым стандартам, на диагностическом этапе до начала лечения под контролем УЗИ выполняется толстоигольная биопсия. Количество биоптатов необходимо соотносить с размером первичного очага: крупные опухоли могут быть гетерогенны. При подтверждении рака морфологическое заключение должно отражать наличие инвазии, гистологический и молекулярно-биологический тип, степень дифференцировки. Кроме этого при биопсии желательно установить металлическую метку, которая позволит достоверно определить локализацию опухоли после лечения.

В результате терапии границы опухоли нередко размываются, структура ее становится менее плотной, иногда опухоль вообще не визуализируется, особенно при выраженном клиническом эффекте. Критерии определения ложа опухоли недостаточно четко описаны: часто можно выявить участки неравномерного фиброза, уплотнения ткани железы в месте предшествующего поражения. Если узел невозможно определить визуально, зона, маркированная хирургом на препарате и указанная в направлении, исследуется тотально. Только в этом случае можно достоверно подтвердить полную резорбцию опухоли [10]. Кроме параметров, требуемых для определения класса остаточной опухоли по RCB, при исследовании операционного материала после неoadъювантной химиотерапии необходимо оценить края резекции. Хирургический край в соответствии с лигатурной маркировкой окрашивается специальной краской, по возможности лучше использовать несколько цветов – это значительно упростит микроскопическое исследование и вырезку. При макроскопическом исследовании морфолог оценивает полноту резекции, описывает обнаруженные изменения в зоне локализации первичного очага, тщательно измеряет остаточную опухоль, берет для микроскопического исследования адекватное размеру опухоли количество фрагментов. Образцы из края резекции нужно выбирать так, чтобы обеспечить возможность оценки расстояния от опухоли до края. Необходимо микроскопически исследовать все доставленные лимфатические узлы, независимо от их размера и макроскопических признаков метастатического поражения. Кроме общего количества и числа метастазов в лимфатических узлах, важно указать микроскопический размер наибольшего метастаза.

Прогностическая значимость и целесообразность определения степени дифференцировки опухоли после неоадъювантной терапии не доказана: лечение может усиливать гиперхромия, полиморфизм ядер, влиять на пролиферативную активность. При гистологическом исследовании следует обращать внимание на характерные изменения ткани после «ухода» опухоли: участки фиброза, некроза и гиалиноза, очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации с наличием ксантомных и многоядерных гигантских клеток [11, 12]. Оценка средней клеточности остаточной опухоли является наиболее сложным и варибельным параметром в системе RCB, что подтверждается данными F. Penault-Llorca с соавт. Для стандартизации этого показателя рекомендовано ориентироваться на компьютерную модель – визуально-аналоговую шкалу, отражающую клеточность опухоли. Проведенные исследования отмеча-

ют высокую сходимость результатов оценки остаточной опухолевой нагрузки по RCB среди специалистов разного уровня подготовки.

Таким образом, оценка выраженности морфологического ответа и определение полного морфологического регресса является важным прогностическим признаком и способом оценки эффективности терапевтических схем для лечения рака молочной железы. Исследование препаратов рака молочной железы после неоадъювантной химиотерапии требует большого внимания со стороны патологоанатома и тесного сотрудничества врачей всех специальностей, участвующих в процессе диагностики и лечения. Несмотря на технические особенности, принятая методика оценки ложа остаточной опухоли (RCB) зарекомендовала себя как объективный метод исследования с низкой варибельностью результатов.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Колядина И. В., Поддубная И. В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). Современная онкология. 2014; № 4: 10–20
I. V. Kolyadina, I. V. Poddubnaya. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). Sovremennaya oncol. 2014; № 4: 10–20.
2. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M., Moliterni A. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet Oncol. 2014; 15(6): 640–7.
3. NCCN Guidelines Version 1.2016. Invasive Breast Cancer.
4. Bossuyt V., Provenzano E., Symmans W. F. et al. Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. Ann Oncol. 2015; 26(7): 1280–91.
5. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J. U. et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2012; 30: 1796–804.
6. Lakhani S. R., Ellis I. O., Schnitt S. J., Tan P. H., van de Vijver M. J. (Ed.): WHO Classification of Tumours of the Breast. IARC: Lyon 2012.
7. E. Senkus et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v8–v30.
8. Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2007; 25(28): 4414–22.
9. Penault-Llorca F., Radošević-Robin N. Nature reviews, clinical oncology 2016.
10. Андреева Ю. Ю., Москвина Л. В., Березина Т. А., Подберезина Ю. Л., Локтев С. С., Франк Г. А. Методика исследования операционного материала при раке молочной железы после неоадъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB). Архив патологии, 2016. – №2. – С. 41–46.
Andreeva Y. Y., Moskvina L. V., Berezina T. A., Podberезina Y. L., Loktev S. S., Frank G. A. Procedure for intraoperative material examination in breast cancer after neoadjuvant therapy to estimate residual cancer burden using the RCB system. Arkh Patol. 2016 Mar-Apr; 78(2): 41–46.
11. Андреева Ю. Ю. и др. Рак молочной железы. Практическое руководство для врачей. Под ред. Г. А. Франка, Л. Э. Завалишиной, К. М. Пожарисского. М.: Практическая медицина, 2014.
Andreeva Yu. Yu. i dr. Rak molochnoi zhelezy. Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. G. A. Franka, L. E. Zavalishinoi, K. M. Pozharisskogo. M.: Prakticheskaja meditsina, 2014.
12. Sahoo S., Dabbs D. J., Bhargava R. Pathology of Neoadjuvant Therapeutic Response of Breast Carcinoma. Breast pathology. Philadelphia: Elsevier, 2012; p. 519–33.