

Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях

А.А. Лисаева¹, Я.В. Вишневецкая², Е.М. Рошин¹, Д.В. Комов¹, И.В. Колядина³

¹Отделение диагностики опухолей,

²патологоанатомическое отделение ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

³кафедра онкологии РМАПО, Москва

Контакты: Ирина Владимировна Колядина irinakolyadina@yandex.ru

Патоморфоз — один из важнейших факторов прогноза рака молочной железы. В статье дано понятие патоморфоза и его вариантов, а также представлены наиболее распространенные классификации патоморфологических изменений в опухоли. Рассмотрены отдаленные результаты неoadъювантного лечения в зависимости от патоморфоза.

Ключевые слова: молочная железа, лечебный патоморфоз

Therapeutic pathomorphism of malignancies: Clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors

A.A. Lisayeva¹, Ya. V. Vishnevskaya², E.M. Roshchin¹, D.V. Komov¹, I.V. Kolyadina³

¹Department of Tumor Diagnosis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

²Department of Pathologic Anatomy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

³Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Pathomorphism is one of the most important prognostic factors for breast cancer. The paper gives the notion of pathomorphism and its types and the most commonly used classifications of tumor pathomorphological changes. It also considers the long-term results of neoadjuvant treatment in relation to pathomorphism.

Key words: breast cancer, therapeutic pathomorphism

До середины 1960-х годов морфологическое исследование опухоли при раке молочной железы (РМЖ) проводилось в целях определения ее гистологического строения, а также состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Внедрение неoadъювантного метода в качестве нового подхода при местнораспространенном РМЖ (для уменьшения размеров опухоли, размеров и числа пораженных ЛУ, увеличения шансов на выполнение органосохраняющего лечения, элиминации субклинических микрометастазов) привело к расширению перечня изучаемых гистологических характеристик опухоли, появлению иммуногистохимических показателей и молекулярно-биологических маркеров, а также к обязательному изучению лечебного патоморфоза как показателя чувствительности опухоли к проведенному лечению и важнейшего фактора при планировании адъювантного лечения.

Лечебный патоморфоз — это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения (Я.Л. Раппопорт, 1962 г.; Е.Ф. Лушников, 1977 г.; Н.А. Краевский, 1976 г.) [1].

Эффективность предоперационного лекарственного лечения у больных РМЖ клинически определяется по субъективному и объективному эффектам. Критерием эффекта служит уменьшение размеров опухоли и пораженных ЛУ. Патоморфологический эффект определяется изменениями опухоли на клеточном уровне и проявляется дистрофией и апоптозом клеток, формированием полей некроза, развитием очагов фиброза и склероза. Кроме того, в этих очагах отмечаются вторичные реактивные изменения — кровоизлияние разной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов, очаговой воспалительной инфильтрацией. По данным S.K. Apple и F. Suthar [2], субъективный клинический эффект, оцениваемый физикально (пальпаторно), часто имеет тенденцию к преувеличению. Объективный клинический эффект определяется степенью уменьшения опухоли, числа и размеров патологически измененных ЛУ при инструментальных методах исследования. При сравнении точности данных физикального и ультразвукового исследований, маммографии и магнитно-резонансной томографии, макро-

и микроскопической оценок у становлено, что наиболее точным методом является микроскопическая оценка размеров опухоли. Все прочие методики склонны переоценивать результаты неоадьювантного лечения (преуменьшать размеры остаточной опухоли) либо недооценивать их (преувеличивать размеры опухоли). Макроскопическая оценка размеров опухоли совпадает с микроскопической оценкой только в 19 % случаев, в 56 % наблюдений размеры остаточной опухоли преувеличены, а в 25 % — преуменьшены. Причинами для такой неточной оценки при макроскопическом исследовании размеров опухоли являются диффузный фиброз или разрозненные опухолевые клетки, не видимые и не доступные при пальпации и применении инструментальных методов визуализации опухоли, а также погрешности при секции удаленного материала (интервалы секции ≥ 1 см).

Различные подходы к классификации лечебного патоморфоза в зависимости от степени морфологических изменений были предприняты как отечественными, так и зарубежными авторами. В России основные положения изложены в работах Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковой (1977), Н.А. Краевского (1977).

В Великобритании патологоанатомы используют классификацию I.D. Miller и S. Payne (1999), а во Франции конкурируют классификации В. Chevallier (1993) и D.M. Sataloff (1995). Также известны работы S. Akashi-Tanaka et al. (1996), А.Н. Honkoop et al. (1998), Н.М. Kuerer et al. (1998), I.C. Smith et al. (2000).

Для гистологической оценки степени повреждения опухоли после облучения Г.А. Лавниковой была разработана схема (1973, 1976), применимая к опухолям различной локализации и разных гистологических форм. Согласно данной схеме к IV степени повреждения относят полное исчезновение паренхиматозных элементов опухоли. В этом случае в препаратах иногда могут определяться лишь «следы» бывшей опухоли в виде гранул вокруг роговых масс (при плоскоклеточном раке), очагов некроза, лишенных клеточных элементов, или «озер» слизи (при слизиобразующих опухолях).

При III степени структура опухоли резко нарушена за счет фиброзного замещения, обширного некроза или круглоклеточной инфильтрации, выраженных в разных опухолях в неодинаковой степени; на этом фоне определяют остатки опухоли в виде разрозненных групп паренхиматозных клеток, обычно с резкими дистрофическими изменениями.

Ко II степени относят облученные опухоли, в которых, несмотря на сохранение основной массы паренхимы, отчетливо видны очаги регрессивных изменений различного характера при наличии выраженных дистрофических изменений в клетках.

При I степени повреждения заметных изменений в общей структуре опухоли отметить не удается, име-

ются лишь несвойственные данному новообразованию полиморфизм и дистрофия клеток, а также подавление митозов.

Согласно классификации Е.Ф. Лушниковой выделены 4 степени лечебного патоморфоза:

- I степень — изменения на молекулярном и субклеточном уровне. В тканях, окружающих опухолевые комплексы, изменения не выражены;

- II степень — повреждение в основном паренхиматозных элементов опухоли (дистрофические и некробиотические изменения клеток опухоли, нарушения деления клеток с появлением гигантских форм). В строме опухоли — сосудистые изменения, активация клеток соединительной ткани;

- III степень — нарушение типичной структуры опухоли в результате массовой гибели опухолевых клеток (поля некроза, выраженные сосудистые расстройства, разрастание соединительной ткани). Сохраняются устойчивые к терапии популяции опухолевых клеток без грубых повреждений, которые в дальнейшем могут приводить к развитию рецидива опухоли. Большое число «лучевых гигантов». В окружающих тканях — атрофические и дистрофические изменения;

- IV степень — замещение некротизированной опухолевой ткани соединительной тканью, импрегнация ее солями извести, кистообразование. В окружающих тканях — атрофические, дистрофические и склеротические изменения.

В классификации I.D. Miller и S. Payne (далее Miller–Payne) выделено 5 степеней патоморфоза в ответ на лекарственное лечение. Важно, что в этой классификации учитываются изменения в клеточности опухоли по сравнению с материалом, полученным при выполнении кор-биопсии до начала лечения. Таким образом, морфолог при оценке патоморфологического эффекта имеет возможность детально изучить структуру первичной опухоли и более точно подойти к оценке лечебного патоморфоза. При отсутствии опухолевых клеток в первичной опухоли и в регионарных ЛУ у становливается полный патоморфологический ответ (pathologic Complete Response — pCR, см. таблицу) [3].

В. Chevallier et al. в своей классификации (1993) выделяют 4 класса морфологических изменений, но, в отличие от предыдущих классификаций, классы пронумерованы в обратном порядке:

- класс 1 (Ch1) — полное исчезновение опухолевых клеток в ткани молочной железы и ЛУ;

- класс 2 (Ch2) — наличие рака in situ в молочной железе, в ЛУ опухолевые клетки не определяются;

- класс 3 (Ch3) — инфильтративный рак на фоне повреждения стромы (склероз, фиброз стромы);

- класс 4 (Ch4) — отсутствие изменений или незначительные изменения в опухоли [4].

Классификация по Chevallier представляется наиболее лаконичной, отражающей основные этапы де-

Классификация степеней лечебного патоморфоза по Miller–Payne

Степень патоморфоза	Характеристика изменений в опухоли
I	Малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа
II	Незначительное уменьшение клеточности ($\leq 30\%$ опухоли)
III	Сокращение числа опухолевых клеток от 30 до 90%
IV	Выраженное исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток ($> 90\%$ клеточных потерь)
V (pCR)	Опухолевые клетки в секционных срезах из места расположения первичной опухоли не определяются

градации опухолевой ткани. Так же как и для любого подобного исследования, значение этой классификации и достоверность выделения отдельных классов будут определяться различиями в отдаленных результатах, полученными для каждой отдельной группы пациенток со своим достигнутым классом лечебного патоморфоза.

В классификации D.M. Sataloff et al. (1995) полное исчезновение опухолевых клеток и рак *in situ* объединены в одну группу — полного или почти полного морфологического эффекта. В этой классификации учтены изменения, выявленные в ткани молочной железы, а также в ЛУ. В связи с тем что в работе проводили сравнение лечебных (клинических) изменений с морфологическими изменениями в опухоли и ЛУ, в классификации представлены данные клинического и морфологического эффектов [5].

В ткани молочной железы:

- T–A — полный или почти полный лечебный эффект, свидетельствующий о наличии минимальной остаточной опухоли (рассеянные опухолевые клетки на площади $< 5\%$ ложа опухоли при обязательной оценке всей опухолевой поверхности или оценке > 15 полей зрения). Клетки могут быть рассеяны или сгруппированы;
- T–B — субъективно лечебный эффект $> 50\%$;
- T–C — субъективно лечебный эффект $< 50\%$;
- T–D — отсутствие лечебного эффекта.

В ЛУ:

- N–A — отсутствие признаков метастатического поражения ЛУ, выраженный лечебный эффект;
- N–B — отсутствие признаков метастатического поражения ЛУ и лечебного эффекта;
- N–C — наличие признаков метастатического поражения ЛУ, лечебный эффект не выражен;
- N–D — метастазы в ЛУ без признаков лечебного патоморфоза.

Сравнение классификаций D.M. Sataloff и B. Chevallier было проведено в работе F. Penault-Llorca et al. [6] на примере 710 больных, получивших неоадьювантную полихимиотерапию по поводу РМЖ II–III стадий. Внутри каждой классификации осуществляли сравнение отдаленных результатов между группой с полным и почти полным морфологическими эффектами (Ch 1 + 2 и Sa A) и группой с неполным морфологическим эффектом или с незначительными изменениями в опухоли (Ch 3 + 4 и Sa B + C + D). Продемонстрированы значительные различия в показателях общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости (рис. 1, 2). Однако при сравнении отдаленных показателей внутри группы больных (Ch 1 + 2

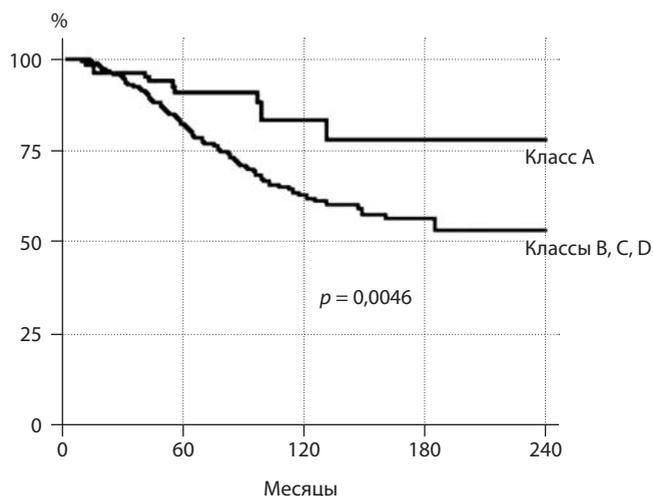


Рис. 1. ОВ в зависимости от патоморфологического эффекта по D.M. Sataloff et al.

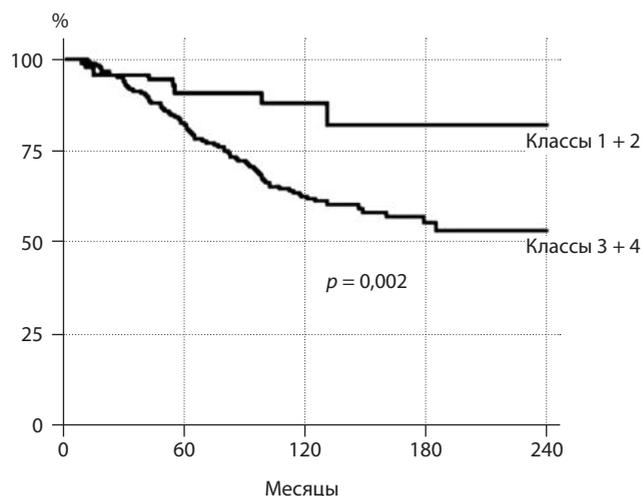


Рис. 2. ОВ в зависимости от патоморфологического эффекта по B. Chevallier et al.

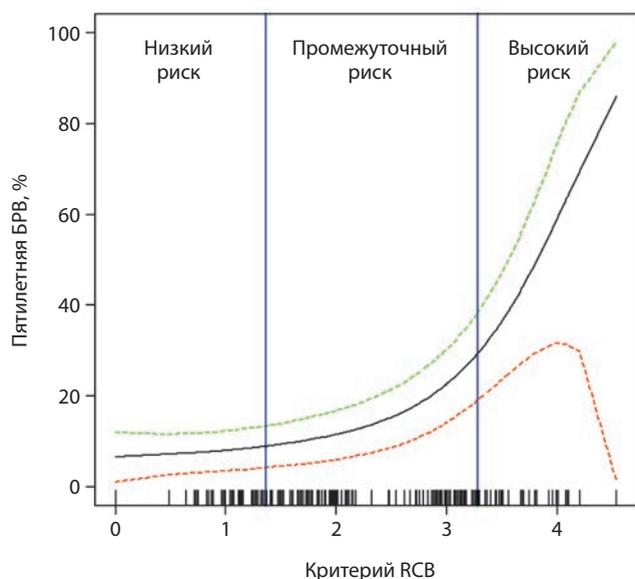


Рис. 3. БРВ в зависимости от критерия RCB

и Sa A), где был достигнут полный морфологический эффект (pCR — без опухолевых клеток в молочной железе и ЛУ), и группой, у которой был получен почти полный морфологический эффект (рак *in situ* в опухоли и ЛУ), значимых различий в показателях ОВ и БРВ не обнаружено. Таким образом, по данным этих авторов, наличие рака *in situ* после неoadьювантного лечения при условии проведения адекватного адьювантного лечения не влияет на отдаленные результаты.

Согласно классификации А.Н. Nonkoop et al. (1998) выделяют 3 варианта морфологического ответа [7]:

- полный (pCR) — при макро- и микроскопическом изучении ткани молочной железы и ЛУ не выявлено признаков остаточной инвазивной опухоли;
- частичный — макроскопически опухоль не определяется, но при микроскопии обнаружены рассеянные фокусы клеток;
- диффузный — микроскопически опухоль не определяется, но имеет место обширная инфильтрация ткани.

R. Burcombe et al. [8] вообще отказались от указанных выше классификаций, мотивируя это отсутствием общепринятой схемы, и предложили свой вариант оценки патоморфологического ответа опухоли:

- полный ответ — отсутствие остаточной инвазивной опухоли;
- частичный ответ — остаточная инвазивная опухоль с явлениями патоморфоза (увеличенные клетки с вакуолизированной цитоплазмой, увеличенные пористые ядра с выступающим эозинофильным ядрышком, увеличенные гиперхромные ядра с неровными контурами);
- стабилизация болезни — инвазивная опухоль без признаков морфологических изменений.

Однако из этой классификации неясно, к какой группе следует отнести рак *in situ*.

Таким образом, несмотря на сходства и различия в предложенных классификациях, одним из наиболее обсуждаемых вопросов остается определение полного лечебного патоморфоза (полное отсутствие опухолевых клеток или наличие рака *in situ*). Этот вопрос актуален прежде всего потому, что неизвестно, какое влияние оказывает наличие рака *in situ* или разрозненных опухолевых клеток на отдаленные результаты лечения.

В 2006 г. Международной экспертной группой (International Expert Panel) было рекомендовано определять полный морфологический эффект как отсутствие инфильтративного рака и рака *in situ* как в опухоли, так и в ЛУ.

W. Symmans et al. [9] предложили искусственный критерий — RCB (Residual Cancer Burden — ложе остаточной опухоли), позволяющий предсказывать БРВ на основании измерения остаточной опухоли (двухмерные показатели с учетом возможной асимметрии опухоли), клеточности опухоли (по классификации Miller–Payne), наличия рака *in situ*, а также числа и размера пораженных ЛУ. Критерий RCB рассчитывается по формуле с помощью калькулятора (Residual Burden Calculator) на сайте M.D. Anderson Cancer Center, где также можно отнести полученный результат к одной из 3 групп (RCB I, II, III), каждая из которых соответствует низкому, промежуточному и высокому риску развития отдаленных метастазов (рис. 3) [10, 11].

Связь патоморфоза с отдаленными результатами показана во многих исследованиях. Объективный клинический ответ традиционно считается значимым фактором прогноза РМЖ, хотя в исследовании NSABP-B18, посвященном изучению неoadьювантной ХТ, было продемонстрировано, что объективный ответ предсказывает БРВ, но не ОВ [12, 13]. В работе Н.А. Огнерубова [14] получены результаты относительно ОВ и БРВ в зависимости от патоморфоза. Полная регрессия опухоли (IV степень по Г.И. Лавниковой) сопровождалась максимальными показателями ОВ: 3-, 5-, 10- и 15-летняя выживаемость у пациенток этой группы составила 100; 92,3; 83,1 и 83,1 % соответственно. Напротив, при слабовыраженном патоморфозе ОВ на аналогичных сроках достигала 57,8; 42,3; 28,7 и 28,7 % соответственно. Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении БРВ: при полном патоморфозе показатели 3-, 5- и 10-летней выживаемости составили 85,6; 76,1 и 76,1 %, при слабом — 42,9; 33,7 и 28,7 %. Различия в показателях между полной регрессией опухоли и слабым, а также умеренным патоморфозом были статистически значимы. Медиана ОВ при отсутствии опухоли в препарате не определялась, при слабом патоморфозе она достигала всего 44,9 мес.

Таким образом, несмотря на большое сходство представленных классификаций, в патоморфологичес-

кой оценке эффекта от лечения нет общепринятых международных стандартов, позволяющих патологоанатомам общаться между собой на одном языке и вносить в принятую схему обновления соответственно последним данным о лечении онкологических боль-

ных. Разногласия в определении полного патоморфологического эффекта не позволяют сделать окончательные выводы в отношении интенсивности неoadъювантного и адъювантного лечения больных РМЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Руководство в двух томах. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова. М.: Медицина, 1993. Т1; с. 130–58.
2. Apple S.K., Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *Breast* 2006;15(1):370–6.
3. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. *Int J Oncol* 2002;20(4):791–6.
4. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16:223–8.
5. Sataloff D.M., Mason B.A., Prestipino A.J. et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995;180:297–306.
6. Penault-Llorca F., Abrial C., Raoelfils I. et al. Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol* 2008;39:1221–8.
7. Honkoop A.H., Pinedo H.M., De Jong J.S. et al. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:211–8.
8. Burcombe R.J., Makris A., Richman P.I. et al. Evaluation of ER, PgR, Her-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Cancer* 2005;92(1):147–55.
9. 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;25:4414–22.
10. Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940–9.
11. www.mdanderson.org/breastcancer_RCB
12. Fisher E.R., Wang J., Bryant J. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18. *Cancer* 2002;95:681–95.
13. Fisher B., Brown A., Mamounas E. et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483–93.
14. Огнерубов Н.А. Неoadъювантная терапия местно-распространенного рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.