

*НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург*

ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В КЛИНИКЕ

А.О. Иванцов, М.А. Клещёв

*Узкий профессионализм,
лишённый осознания
междисциплинарных
взаимосвязей, способен
повлечь череду негативных
последствий на всех
этапах деятельности
мультидисциплинарной
команды.*

Современные медицинские науки предстают изолированными научными дисциплинами, разделёнными «междисциплинарными пропастями». В науке это явление в общем виде получило название «кризис фрагментации знания». Но разрыв междисциплинарных связей в практической деятельности влечёт за собой множество неприятностей. Это стало возможным вследствие вытеснения из системы образования изучения канонов наук научными методами обеспечения профессиональной деятельности. Узкий профессионализм, лишённый осознания междисциплинарных взаимосвязей, способен повлечь череду негативных последствий на всех этапах деятельности мультидисциплинарной команды.

Внутренний контроль качества медицинской помощи является одним из её обязательных этапов. Поэтому консультация («пересмотр») гистологических микропрепаратов патологоанатомических бюро, крупных областных и городских прозектур в профильных патологоанатомических лабораториях – одно из звеньев заключительного контроля деятельности патологоанатомической службы.

Воспроизводимость результатов патоморфологического исследования операционно-биопсийного материала в прижизненной диагностике врача-патологоанатома – предмет оживлённых дискуссий. Особенную актуальность приобретает межнаблюдательное согласие в онкоморфологии в тех ситуациях, когда результат исследования станет основой выбора мультидисциплинарной командой. Так, для анализа воспроизводимости среди статистических методов непараметрических критериев независимости широко используется метод оценки согласия экспертов (каппа Коэна – мера согласованности между двумя категориальными переменными X и Y), который на сегодняшний день является основополагающим методом для оценки согласованности между двумя оценщиками. Согласно рекомендуемым критериям: менее 0,2 – плохая степень согласованности; от 0,21 до 0,4 – удовлетворительная степень согласованности; от 0,41 до 0,6 – умеренная степень согласованности; от 0,61 до 0,8 – хорошая степень согласованности; более 0,81 – очень хорошая степень согласованности [15]. Логическое сопоставление значений каппы Коэна со значениями процента совпадений приведено в табл. 1 [9].

Воспроизводимость результатов патоморфологических исследований предопухоловой патологии в клинике

Атрофический гастрит остаётся сложным гистологическим диагнозом с низким межнаблюдательным согласием. Isajevs et al. проанализировали воспроизводимость оценки разных критериев, среди которых были атрофия и кишечная

Таблица 1.
Интерпретация каппы Коэна [9]

Значение к	Степень согласия	% совпадений
0-0,20	нет	0-4
0,21-0,39	минимальная	4-15
0,40-0,59	слабая	15-35
0,60-0,79	умеренная	35-63
0,80- 0,89	сильная	64-81
выше 0,90	почти отличная	82-100

метаплазия эпителия желёз. Для исследования отобрали 280 образцов слизистой желудка с гастритом, 25 из которых имели 3-4 степень атрофии по классификации OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment). Межнаблюдательное согласие между экспертами относительно атрофии в антруме, угле, теле желудка было умеренным и составило $k = 0,53, 0,57, 0,41$ соответственно, а согласие в оценке кишечной метаплазии $k = 0,82, 0,80, 0,81$ соответственно [5]. В другом исследовании подобного рода Leja et al. продемонстрировали аналогичные результаты [7].

В проспективном многоцентровом исследовании патологи экспертного и базового уровня анализировали биопсийный материал, полученный от 793 больных с пищеводом Барретта. Межнаблюдательное согласие о дисплазии («нет дисплазии» vs «дисплазия low grade» vs «дисплазия high grade/аденокарцинома») между экспертами и не экспертами составило $k = 0,24$, а между экспертами и экспертами-«организаторами» $k = 0,27$. В это же время межнаблюдательное согласие в дифференцировке «дисплазия high grade/аденокарцинома» vs «нет дисплазии/дисплазия low grade» между экспертами и не-экспертами составило $k = 0,62$, а между экспертами и экспертами-«организаторами» $k = 0,58$ [6].

Воспроизводимость результатов патоморфологических исследований пограничных состояний в онкоморфологии

В исследовании Gerami et al. оценена степень согласия между специалистами при постановке диагноза 13 экспертами дерматопатологами атипических Спитц опухолей ($n=75$), клиническое поведение которых остаётся неясным. В исследовании определены гистологические особенности, которые обладали диагностической значимостью для патолога, и морфологические критерии со статистически значимой корреляцией с клиническим исходом. Было выявлено низкое межнаблюдательное согласие среди экспертов в определении потенциала злокачественности (злокачественная опухоль/доброкачественная опухоль) ($k = 0,30$). По мнению экспертов наибольшей диагностической значимостью являются наличие истончения эпидермиса, атипические митозы, цитологическая атипия high grade, митотическая активность, в то время как с прогрессированием заболевания коррелировали: частые митозы, «глубоко расположенные» митозы, асимметрия опухоли, изъязвление, цитологическая атипия high grade. Наличие педжетоидного распространения, истончение эпидермиса, скопления лимфоцитов не влияли на клиническое течение. Результат исследования оценен авторами как отсутствие консенсуса между экспертами. Важно, что многие гистологические нюансы, способные отличить меланому от невуса, непригодны для оценки потенциала злокачественности атипических Спитц опухолей [1].

В исследовании Iczkowski et al. проведено анкетирование 39 уропатологов, в котором предлагалось определить 9 гистологических критериев, характерных

для внутрипротоковой карциномы предстательной железы в 38 случаях с картиной протоковой пролиферации [4]. Для исследования были отобраны 14 случаев простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени злокачественности (high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN)), 17 внутрипротоковых карцином (ВК), 7 инвазивных крибриформных/дуктальных карцином (ИК). Респондентам требовалось распределить увиденные изображения по категориям: 1. доброкачественные/реактивные изменения; 2. HGPIN; 3. погранично между HGPIN и ВК; 4. ВК; 5. ИК. Полное согласие экспертов с HGPIN было выявлено в 70%, ВК – 43%; ИК – 73%. Несмотря на то, что критериями являлись опухолевые клетки, проникающие через мембрану, 2-кратное увеличение диаметра просвета в сравнении с типичным, контуры протока (круглый, неправильный, ветвящийся, папиллярный рост, плотный крибриформный или солидный рост, комедонекрозы, центральное ядерное созревание) только 1 из 9 критериев (наличие солидных зон) продемонстрировал значительную корреляцию с консенсусным диагнозом ВК ($p = 0,038$) [4].

Внутрипротоковые поражения молочной железы: атипическая дуктальная гиперплазия, дуктальная карцинома in situ и дуктальная карцинома in situ с микроинвазией – могут быть по-разному интерпретированы, что может повлечь ошибочные клинические решения. Perez et al. сравнили собственные результаты 209 консультаций микропрепаратов пролиферативных поражений молочной железы с диагнозами направления. Степень согласия между исходным гистологическим диагнозом и вторым мнением составила $k = 0,5$, конкордантность 83%. По результатам консультаций диагноз злокачественного новообразования был подтверждён в 140/163 случаях (86%) и диагноз доброкачественного поражения в 34/46 случаев (74%). Самое высокое несогласие наблюдалось в случаях дуктальной карциномы in situ с микроинвазией (6/6, 100%). Также дискордантность наблюдалась в случаях атипической дуктальной гиперплазии (16/30, 53%) и дуктальной карциномы in situ (25/75, 33%) [12].

Воспроизводимость результатов патоморфологических исследований опухолевой патологии в клинике

В исследовании Thunnissen E. et al. проведена оценка воспроизводимости гистотипов и инвазии рака лёгких интернациональной группой, состоящей из 26 «лёгочных» патологов. На первом этапе они оценивали репрезентативные микрофотографии типичных ($n = 94$) и «сложных» ($n = 21$) гистологических вариантов. Значение каппа для пяти типичных гистотипов и «сложных» случаев составило 0,77 (хорошее согласие) и 0,38 (удовлетворительное согласие) соответственно. На втором этапе патологи анализировали 64 изображения с типичными и «сложными» случаями. Каппа Коэна для типичных и сложных случаев составила 0,55 (умеренное согласие) и 0,08 (плохое согласие) соответственно со стой-

ким разделением на инвазивные и неинвазивные группы из-за различий в интерпретации термина «инвазия». Авторы делают вывод о хорошей воспроизводимости результатов гистологического исследования рака лёгких с типичной морфологией и низкой воспроизводимостью определения инвазивного и неинвазивного лепидического (lepidic) гистотипа [14].

Steinfort et al. исследовали воспроизводимость тремя цитологами результатов цитологического исследования материала, полученного при трансбронхиальной игольной аспирации с эндобронхиальным ультразвуковым наведением от 60 пациентов раком лёгких. Согласие между цитологами в определении подтипа опухоли на смывах, окрашенных по Папаниколу, составило $k = 0,095$ (плохое согласие) [13].

В обзоре Raech et al. приводят совокупные факты воспроизводимости результатов патологами в дифференцировке плоскоклеточного рака от иных подтипов РЛ. Согласие между патологами колебалось от 77,0 до 94,2% ($k = 0,48-0,88$), что означало умеренное и превосходное согласие [10].

Grilley-Olson et al. пришли к выводу, что наилучшее согласие между патологами возникает в случае высокой дифференцировки опухолей, высокого качества микропрепаратов, высокой диагностической уверенности, сходного по времени опыта работы в профессии [3].

В исследовании Gilks et al. оценивали межнаблюдательное согласие 3 патологов в оценке карцином эндометрия высокой степени злокачественности. Критериями оценки выбраны гистологический подтип и процент каждого подтипа в смешанных опухолях. Авторы выделили 3 типа согласия: крупное несогласие – А – нет консенсуса в определении low grade и high grade карцином эндометрия с любым гистологическим подтипом, Б – нет консенсуса в признании преобладающего гистологического компонента опухоли с высокой степенью злокачественности. Малое несогласие (В): консенсус достигнет в определении преобладающего компонента в смешанной опухоли, но имелось расхождение в определении второго компонента смешанной опухоли. В 35 из 56 (62,5%) случаев было полное согласие между 3 патологами относительно преобладающего компонента в опухолях. Малое несогласие относительно второго компонента опухоли было в 4 случаях (4/56, 7,1%). В 20 из 56 (35,8%) случаев отмечено большое несогласие, в 17 (30,4 %) не было консенсуса относительно гистотипа преобладающего компонента опухоли. Наиболее часто несогласие выражалось в определении серозной vs светлоклеточной карциномы (7 случаев) и серозной vs низкодифференцированной эндометриоидной карциномы (6 случаев). Низкая воспроизводимость результатов, по мнению авторов, не свидетельствует о низкой квалификации участников, а отсутствие согласия целесообразно разрешать при помощи дополнительных методов (иммуногистохимических, молекулярных) [2].

Воспроизводимость результатов патоморфологических исследований и их соответствие с результатами молекулярных тестов

С недавнего времени поиск суррогатных клинико-патологических маркеров стал перспективным направлением в онкоморфологии. Так, в практических рекомендациях по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии предлагается использовать суррогатные клинико-патологические маркеры (рецепторы эстрогена, прогестерона, HER2, Ki-67) для определения биологического подтипа рака молочной железы в повседневной практике.

В исследовании Virk et al. установлено, что папиллярные карциномы щитовидной железы (ПКЩЖ) с мутацией BRAF (V600E) имеют характерные морфологические признаки: классический вариант или вариант с высокими клетками (tall cell), инфильтративные края, псаммомные тельца, ассоциация с десмоплазией/фиброзом, призматическими клетками и хорошо выраженные изменения ядер ПКЩЖ. Дизайн исследования включал 26 ПКЩЖ с мутацией BRAF и 24 без мутации. Предикция мутационного статуса BRAF (V600E) в ПКЩЖ произведена верно в 42 из 50 случаев (точность 84%, 96% чувствительность, 71% специфичность, 78% положительная и 94% негативная предсказательная ценность). Межнаблюдательная воспроизводимость морфологической оценки мутационного статуса BRAF в ПКЩЖ двумя патологами после курса самообучения со случаями с известным мутационным статусом составила $k = 0,79$, точность 83%. Авторы полагают, что мутационный статус BRAF в ПКЩЖ может быть предсказан на морфологическом уровне с достаточной точностью и межнаблюдательным согласием [16]. Возможно, это утверждение требует углубленного анализа.

Оценка мутационного статуса гена BRAF V600E необходима в лечении больных метастатической меланомой. Marin et al. определили межнаблюдательную воспроизводимость оценки мутационного статуса BRAF иммуногистохимическим методом в меланоме. Иммуногистохимическое окрашивание меланом производили VE 1 антителом, оценка статуса производилась 7 патологами 3 Европейских лабораторий. В 30 случаях была мутация V600E, в 4 – V600K, в 1 – 600-601delinsE. В 53 из 67 случаев (79,1%) 7 патологов выражали полное согласие. Межнаблюдательное согласие составило $k = 0,81$, что, по мнению авторов, расценено как почти отличный результат [8].

Важность оценки HER2 статуса в лечении рака молочной железы не вызывает сомнений. В ряде случаев тактика лечения зависит от статуса амплификации гена HER2. Parouchado et al. сравнили FISH (fluorescence in situ hybridization) тест и SISH (silver-enhanced in situ hybridization) тест в оценке статуса амплификации HER2 в группе 298 больных инвазивным раком молочной железы, а также оценили межнаблюдательную воспроизводимость SISH теста среди 10 патологов. Конкордантность результатов между SISH и FISH тестами составила 96,6%

(288/298). Полное согласие патологов наблюдалось в 98,9% (282/285) [11].

Таким образом, добросовестное заблуждение в практической деятельности врача-патолога возможно вследствие неизбежной субъективности интерпретации казалось бы статичного объекта исследования. Подобное заблуждение не всегда является свидетельством уровня квалификации. Для обеспечения максимальной воспроизводимости результатов патоморфологических исследований ($k = 1$) в лаборатории необходимо учитывать: обеспеченность ресурсами (доступность актуальной профессиональной литературы, состояние приборно-технической базы и т.д.), наличие личной мотивации (в т.ч. мотивации к самообразованию - наиболее эффективной фор-

ме обучения), состояние оргштатной структуры патологоанатомических лабораторий (подбор кадров, наделение полномочий, распределение персональной единой ответственности и т.д.).

Практическая онкоморфология претерпевает значительные преобразования, которые выражаются, в частности, в постепенном переходе от индивидуального к коммиссионному принятию конечного суждения о сущности патологического процесса. Возможно, это наилучший способ свести к нулю ошибки патолога, способные повлечь череду негативных последствий. Очевидно, что существующие экономические принципы системы здравоохранения и позиция отдельных врачей существенно замедляют сроки этого неизбежного перехода.

Список литературы

1. Gerami P, Busam K, Cochran A, Cook M, Duncan L, Elder D, Fullen D, Guitart J, LeBoit P, Mihm M, Prieto V, Rabkin M, Scolyer R, Xu X, Yun S, Obregon R, Yazdan P, Cooper C, Weitner B, Rademaker A, Barnhill R. Histomorphologic assessment and interobserver diagnostic reproducibility of atypical spitzoid melanocytic neoplasms with long-term follow-up // *Am. J. Surg Pathol.* 2014. – Vol. 38(7). – P934-940.
2. Gilks C, Oliva E, Soslow R. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma // *Am. J. Surg Pathol.* – 2013. – Vol.37(6). – P874-881.
3. Grilley-Olson J, Hayes D, Moore D, Leslie K, Wilkerson M, Qaqisb B, Hayward M, Cabanski C, Yin X, Socinski M, Stinchcombe T, Thorne L, Allen T, Banks P, Beasley M, Borczuk A, Cagle P, Christensen R, Colby T, Deblois G, Elmberger G, Graziano P, Hart C, Jones K, Maia D, Miller C, Nance K, Travis W, Funkhouser W. Validation of interobserver agreement in lung cancer assessment: hematoxylin-eosin diagnostic reproducibility for non-small cell lung cancer: the 2004 World Health Organization classification and therapeutically relevant subsets // *Arch. Pathol Lab Med.* – 2013. – Vol.137(1). – P32-40.
4. Iczkowski K, Egevad L, Ma J, Harding-Jackson N, Algaba F, Billis A, Camparo P, Cheng L, Clouston D, Comperat E, Datta M, Evans A, Griffiths D, Guo C, Hailemariam S, Huang W, Humphrey P, Jiang Z, Kabane H, Kristiansen G, La Rosa F, Lopez-Beltran A, MacLennan G, Magi-Galluzzi C, Merrimen J, Montironi R, Osumkoya A, Picken M, Rao N, Shah R, Shanks J, Shen S, Taufik O, True L, Van der Kwast T, Varma M, Wheeler T, Zynger D, Sabr N, Bostwick D. Intraductal carcinoma of the prostate: interobserver reproducibility survey of 39 urologic pathologists // *Ann Diagn Pathol.* – 2014. – Vol.18(6). – P333-342.
5. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Putnins V, Funka K, Kikuste I, Vanags A, Tolmanis I, Leja M. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems // *Virchows Arch.* – 2014. – Vol. 464(4). – P403-407.
6. Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg E, Meijer G, Mulder A, de Brunne A, Driessen A, ten Kate F, Kusters J, Kuipers E, Siersema P, CYBAR study group. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists // *Histopathology.* – 2007. – Vol.50(7). – P920-927.
7. Leja M, Funka K, Janciauskas D, Putnins V, Ruskule A, Kikuste I, Kojalo U, Tolmanis I, Misins J, Purmalis K, Pimanov S, Makarenko J, Kupcinskas L, Vikmanis U. Interobserver variation in assessment of gastric premalignant lesions: higher agreement for intestinal metaplasia than for atrophy // *Europ. J. Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol.25(6). – P694-699.
8. Marin C, Beauchet A, Capper D, Zimmermann U, Julié C, Ilie M, Saiag P, von Deimling A, Hofman P, Emile J. Detection of BRAF p.V600E Mutations in Melanoma by Immunohistochemistry Has a Good Interobserver Reproducibility // *Arch Pathol Lab Med.* – 2014. – Vol.138(1). – P71-75.
9. McHugh M. Interrater reliability: the kappa statistic // *Biochemia Medica.* – 2012. – Vol.22(3). – P. 276-282.
10. Paech D, Weston A, Pavlakis N, Gill A, Rajan N, Barraclough H, Fitzgerald B, Van Kooten M. A systematic review of the interobserver variability for histology in the differentiation between squamous and nonsquamous non-small cell lung cancer // *J. Thorac Oncol.* – 2011. – Vol.6(1). – P55-63.
11. Papouchado B, Myles J, Lloyd R, Stoler M, Oliveira A, Downs-Kelly E, Morey A, Bilous M, Nagle R, Prescott N, Wang L, Dragovich L, McElbinny A, Garcia C, Ranger-Moore J, Free H, Powell W, Loftus M, Pettay J, Gaire F, Roberts C, Dietel M, Roche P, Grogan T, Tubbs R. Silver in situ hybridization (SISH) for determination of HER2 gene status in breast carcinoma: comparison with FISH and assessment of interobserver reproducibility // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010. – Vol.34(6). – P767-776.
12. Perez A, Balabram D, Salles M, Gobbi H. Consultation in breast surgical pathology: interobserver diagnostic variability of atypical intraductal proliferative lesions // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2013. – Vol.35(4). – P164-70.
13. Steinfert D, Russell P, Tsui A, White G, Wright G, Irving L. Interobserver agreement in determining non-small cell lung cancer subtype in specimens acquired by EBUS-TBNA // *Europ. Respir J.* – 2012. – Vol.40(3). – P699-705.

14. Thunnissen E, Beasley M, Borczuk A, Brambilla E, Chirieac L, Dacic S, Flieder D, Gazdar A, Geisinger K, Hasleton P, Ishikawa Y, Kerr K, Lantéjoul S, Matsuno Y, Minami Y, Moreira A, Motoi N, Nicholson A, Noguchi M, Nonaka D, Pelosi G, Petersen I, Rekhtman N, Roggli V, Travis W, Tsao M, Wistuba I, Xu H, Yatabe Y, Zakowski M, Witte B, Kuik D. Reproducibility of histopathological subtypes and invasion in pulmonary adenocarcinoma. An international interobserver study // *Mod Pathol.* - 2012. - Vol.25(12). - P.1574-1583.
15. Viera A, Garrett J. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic // *Fam Med.* - 2005. - Vol.37(5). - P.360-363.
16. Virk R, Theoharis C, Prasad A, Chbieng D, Prasad M. Morphology predicts BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma: an interobserver reproducibility study // *Virchows Arch.* - 2014. - Vol.464(4). - P.435-442.