

Московская Городская Онкологическая больница №62  
Патологоанатомическое отделение

**Современные подходы к оценке  
регресса опухоли после  
неoadъювантной химиотерапии**

Савёлов Н.А.  
Гриневич В.Н.

2016

Я не имею финансовой заинтересованности в отношении  
темы доклада

Ограничение ответственности

Патоморфоз – изменение клинко-морфологических свойств болезни под воздействием различных факторов:

**А. Истинное изменение картины (формы) болезни,**

**I. Спонтанное изменение картины болезни,**

- 1) Вследствие изменения внешних причин болезни, изменения внешней среды человека, его экологии,
- 2) Вследствие изменения внутренних причин болезни, изменения конституции человека,

**II. Терапевтически обусловленное изменение картины болезни,**

**Б. Ложное изменение картины болезни. Эта форма является выражением новой диагностической трактовки ранее известных болезней, демаскирования наслоившихся друг на друга картин.**

W Доег, цит. по Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов *Арх. Патол.* 2013

### Общие положения

Степень	Лушников Е.Ф. (1976)
<b>I (слабая)</b>	Дистрофические изменения части опухолевых клеток
<b>II (умеренная)</b>	Мелкие очаги некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток
<b>III (выраженная)</b>	Обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток
<b>IV (полный патоморфоз)</b>	Отсутствие опухолевых клеток в зоне локализации первичной опухоли

- Схема разработана для лучевой терапии
- Схема носит чисто описательный характер
- Воспроизводимость схемы оценки не исследована

### Лечебный патоморфоз

**Лечебный патоморфоз** – любые изменения в опухоли на фоне любого вида лечения. Часто оценивается без использования пороговых значений при определении степени патоморфоза.

**Регресс опухоли на фоне лечения** – изменения в опухоли на фоне специфического противоопухолевого лечения. Большинство систем оценки содержит пороговые значения для степени регресса. Регресс опухоли на фоне лечения позволяет:

- быстрее оценить эффект терапии,
- раньше прекратить неэффективное лечение,
- индивидуализировать лечебную тактику,
- получать образцы ткани до, в процессе и после, лечения для исследований.

#### Определения понятий

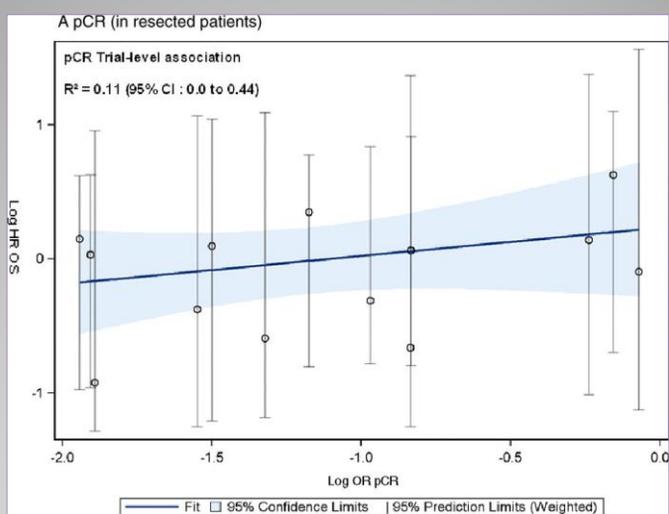
Морфологический регресс эпителиальных опухолей в ответ на лечение изучен хорошо и неполно для:

- Рак прямой кишки и пищевода (аденокарцинома и плоскоклеточный рак)
- Рак молочной железы
- Аденокарцинома толстой кишки
- Рак желудка (<10% или >10% клеток)
- Немелкоклеточный рак лёгкого (<10% или >10% клеток)
- Серозный рак яичников/маточных труб/брюшины высокой степени злокачественности

Системы оценки ответа на лечение для большинства опухолей валидизированы только для унифокальных опухолей!

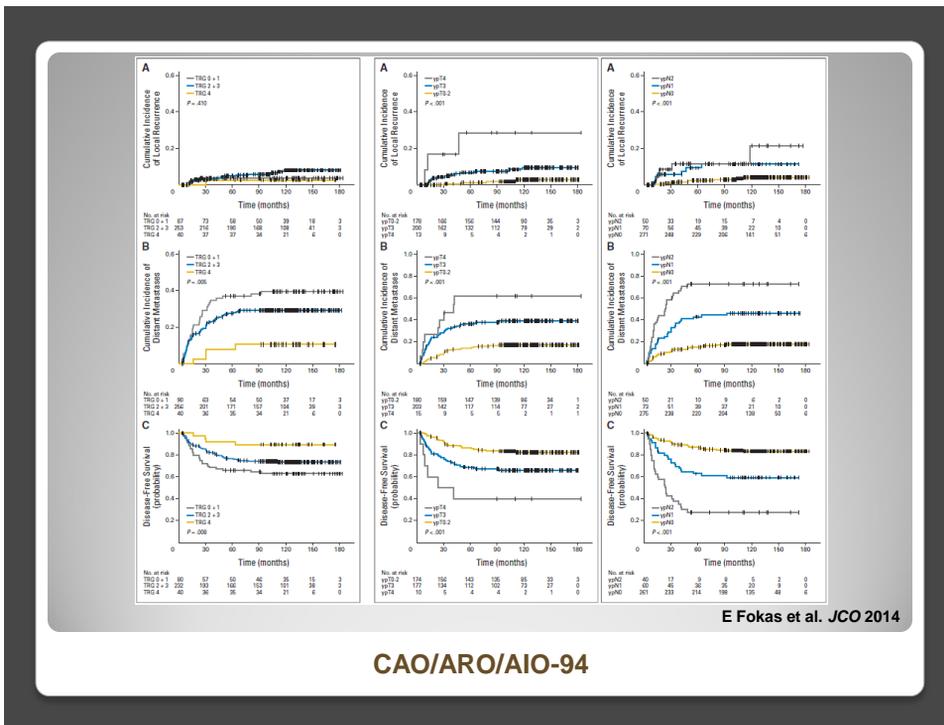
#### Оценка степени морфологического регресса

## Рак прямой кишки



F Bonnetain et al. *Eur J Cancer* 2012

**EORTC 22921 & FFCD 9203**



**Table 2.** Multivariable Analysis of Different Covariables on 10-Year Cumulative Incidence of Local Recurrence, Cumulative Incidence of Distant Metastasis, and DFS After Neoadjuvant Chemoradiotherapy

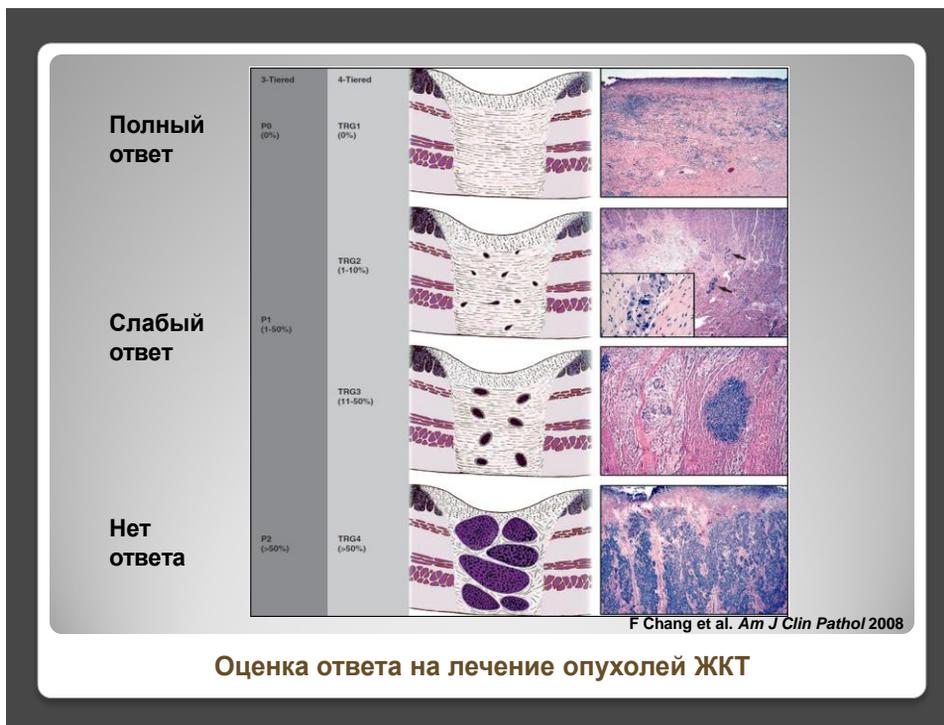
Variable Significant in Univariable Analysis	10-Year Cumulative Incidence of Local Recurrence			10-Year Cumulative Incidence of Distant Metastasis			10-Year DFS		
	HR	95% CI	P*	HR	95% CI	P*	HR	95% CI	P*
ypN category	2.07	1.04 to 4.1	<b>&lt;.001</b>	2.44	1.92 to 3.10	<b>&lt;.001</b>	2.50	1.96 to 3.22	<b>&lt;.001</b>
Preoperative T category	2.13	0.61 to 7.41	.091	—	—	—	—	—	—
ypT category	0.78	0.48 to 1.27	.132	0.90	0.79 to 1.03	.129	0.93	0.81 to 1.08	.391
TRG	—	—	—	0.74	0.52 to 1.06	<b>.035</b>	0.76	0.52 to 1.11	<b>.039</b>
Distance from anal verge	0.50	0.23 to 1.10	.057	—	—	—	—	—	—
Lymphatic invasion	4.00	1.16 to 13.82	<b>.026</b>	1.29	0.83 to 2.00	.121	1.29	0.81 to 2.05	.115
Venous invasion	—	—	—	1.52	0.76 to 3.03	.216	1.89	0.93 to 3.82	.093
Local resection	0.00	0.00 to infinity	.648	1.25	0.57 to 2.75	.595	—	—	—

NOTE: Bold font indicates significance.  
Abbreviations: DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; TRG, tumor regression grade.  
\*Analysis of variance.

- Степень регресса опухоль на фоне лечения можно использовать при построении прогностической модели у пациентов со схожей схемой терапии.
- Степень регресса опухоли предсказывает риск отдалённых метастазов и безрецидивную выживаемость при многофакторном анализе.

E Fokas et al. JCO 2014

**CAO/ARO/AIO-94**



Оценка ответа на лечение опухолей ЖКТ

	Степень ответа	Морфологические признаки
Полный ответ	0	Жизнеспособные опухолевые клетки отсутствуют
Умеренный ответ	1	Остались единичные опухолевые клетки или мелкие группы клеток
Слабый ответ	2	Фиброз преобладает над опухолевыми структурами
Ответ достоверно не определяется	3	Опухолевые структуры преобладают над фиброзом

**Пример формулировки диагноза:**

Аденокарцинома прямой кишки со слабым регрессом опухоли на фоне лечения (2 степень по CAP'13).

Рекомендации CAP'13/AJCC/ERCC

## Рак яичников

Рак яичников – не единая нозология, а **группа заболеваний**. Результаты лечения следует изучать на основании терапии гомогенной группы опухолей, а не на смеси гистологически и биологически разных новообразований.

Lars Santesson & Hans Ludwig Kottmeier, 1968

## Evolution of ovarian carcinoma diagnosis

Table 1

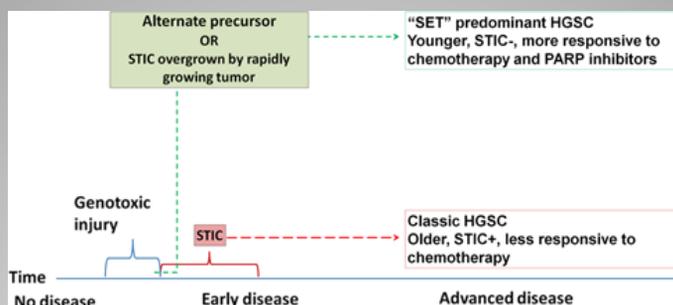
Pathologist A 2002 / WHO 1999			Pathologist A 2014 / WHO 2014			Pathologist B 2014 / WHO 2014		
Serous:	n=131	46%	HGSC:	n=229	80%	HGSC:	n=233	81%
Endometrioid	n=52	18%	LGSC:	n=21	7%	LGSC:	n=21	7%
Clear Cell:	n=35	12%	Endometrioid:	n=14	5%	Endometrioid:	n=10	4%
Undifferentiated:	n=31	11%	Clear Cell:	n=13	5%	Clear Cell:	n=13	5%
Mucinous:	n=23	8%	Mucinous:	n=9	3%	Mucinous:	n=9	3%
Transitional:	n=14	5%						

52%

98%

по Blake Gilks 2016 с изм.

Воспроизводимость морфологического диагноза



- “Классический” серозный рак high grade. Наблюдается медленная эволюция из рака in situ (STIC). Пожилые больные. Часто **BRCA-**.
- “SET”\* вариант серозного рака high grade. Быстрое развитие без известного предшественника. Более молодой возраст. Часто **BRCA+**. Генетическое сходство с TNBC.

\* SET – solid, endometrioid, transitional.

Brooke Howitt et al. *Am J Surg Pathol* 2015

Серозный рак high grade – 2 типа

### Серозный рак яичников/маточных труб/брюшины высокой степени злокачественности

	Степень ответа	Морфологические признаки
<b>Ответ достоверно не определяется</b>	<b>1</b>	Воспалительные и десмопластические изменения невозможно отличить от стромы опухоли без терапии
<b>Умеренный ответ</b>	<b>2</b>	Архитектура опухоли существенно нарушена за счёт фиброзной реакции с воспалительной инфильтрацией. Множественные очаги жизнеспособной опухолевой ткани
<b>Полный или почти полный ответ</b>	<b>3</b>	Опухолевые клетки отсутствуют или обнаруживаются мелкие фокусы опухолевых клеток или узелки <2 мм в диаметре

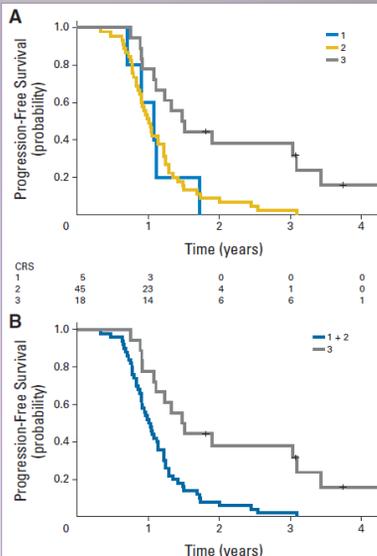
S Bohm et al. JCO 2015; 33: 2457-63

### International Collaboration on Cancer Reporting

**Table 1.** Baseline Characteristics of the Test and Validation Cohorts

Characteristic	Test Cohort (n = 62) No. (%)	Validation Cohort (n = 71) No. (%)
Median age, years (range)	63 (34-82)	60 (25-77)
Origin of cancer		
Fallopian tube/ovary	45 (73)	54 (76)
Primary peritoneal	17 (27)	17 (24)
High-grade serous histology	62 (100)	71 (100)
FIGO stage		
IIIC	43 (69)	57 (80)
IV	19 (31)	13 (20)
Outcome of debulking surgery		
Residual disease		
None	45 (73)	34 (48)
> 0 but ≤ 1 cm	8 (13)	29 (41)
> 1 cm	9 (14)	6 (8)
Not known	0 (0)	2 (3)
Cycles of neoadjuvant chemotherapy		
Three or four	59 (95)	66 (93)
> Four	3 (5)	5 (7)
Regimen of neoadjuvant chemotherapy		
Carboplatin + paclitaxel	55 (89)	71 (100)
Carboplatin	7 (11)	0 (0)
Total of six or more cycles of chemotherapy (neoadjuvant + adjuvant)	59* (95)	68 (96)
Intraperitoneal chemotherapy	4 (6)	6 (8)

Abbreviation: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics. \*In eight patients, bevacizumab was part of the chemotherapeutic regimen.



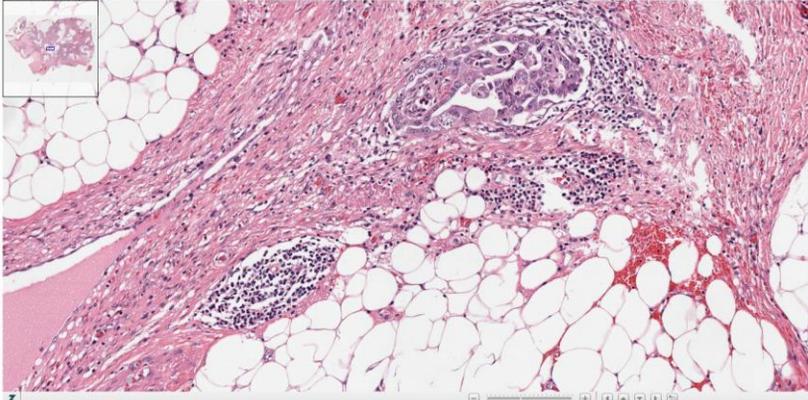
S Bohm et al. JCO 2015; 33: 2457-63

### Оценка ответа серозного рака яичников/брюшины

HOME - TRAINING SET - SHOW IMAGE

**case 2**

navigation: **1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**... TEST SET  
[previous case](#) | [next case](#)



[previous case](#) | [next case](#)

Adobe Flash Player is required to view images. <http://www.gpecimage.ubc.ca/aperio/images/crs/index.html>

© 2015 Genetic Pathology Evaluation Centre

**Genetic Pathology Evaluation Centre**

**Рак молочной железы**

## Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group

Elena Provenzano<sup>1</sup>, Veerle Bossuyt<sup>2</sup>, Giuseppe Viale<sup>3</sup>, David Cameron<sup>4</sup>, Sunil Badve<sup>5</sup>, Carsten Denkert<sup>6</sup>, Gaëtan MacGrogan<sup>7</sup>, Frédérique Penault-Llorca<sup>8</sup>, Judy Boughey<sup>9</sup>, Giuseppe Curigliano<sup>10</sup>, J Michael Dixon<sup>11</sup>, Laura Esserman<sup>12</sup>, Gerd Fastner<sup>13</sup>, Thorsten Kuehn<sup>14</sup>, Florentia Peintinger<sup>15,16</sup>, Gunter von Minckwitz<sup>17</sup>, Julia White<sup>18</sup>, Wei Yang<sup>19</sup> and W Fraser Symmans<sup>20</sup> on behalf of the Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group (BIG-NABCG) collaboration

**BIG-NABCG 2015**

- **Индекс RCB** является наиболее предпочтительным методом для детальной количественной оценки резидуальной болезни. В описании следует отражать размер и клеточность опухоли, долю рака *situ* в опухоли, а так же количество поражённых лимфатических узлов и размер наибольшего метастаза. В заключении следует указать значение индекса RCB.
- **ypTN**. В заключении следует указывать ypT и ypN. Патологоанатому следует использовать текущую редакцию рекомендаций AJCC для определения стадирования при установлении размера опухоли после неoadъювантной химиотерапии.

**BIG-NABCG 2015**

**A**

No. of patients at risk					
STAGE 0	21	19	17	15	14
STAGE I	20	17	14	11	9
STAGE II	37	30	26	15	13
STAGE III	48	36	29	22	12

**B**

At Risk					
STAGE 0	22	19	17	15	14
STAGE I	20	18	15	12	9
STAGE II	37	33	29	18	14
STAGE III	51	41	34	29	19

- Система ypTNM учитывает морфологический регресс как **первичной опухоли**, так и **метастазов в л/у**.
- Она хорошо дискриминирует отдельные стадии как в отношении общей, так и в отношении безрецидивной выживаемости.
- Для определения стадии достаточно данных, отражаемых в рутинном патологоанатомическом описании.
- Однако, система ypTNM плохо предсказывает прогноз при слабом лечебном ответе на терапию.

Carey L et al. *J Natl Cancer Inst* 2005

ypTNM

**Event-free survival**

HR 0.48 (95% CI 0.43-0.54)

**Overall survival**

HR 0.36 (95% CI 0.31-0.42)

Number at risk		Time since randomisation (years)						
		0	3	6	9	12	15	18
Pathological complete response	2131	1513	583	337	124	35	2	
No pathological complete response	9824	6169	2674	1523	525	165	1	

**Event-free survival**

ypT0/ypN0 (n=1554); HR 0.44 (95% CI 0.39-0.51)  
ypT0/is (n=2131); HR 0.48 (95% CI 0.43-0.54)

**Overall survival**

ypT0/ypN0 (n=1554); HR 0.36 (95% CI 0.30-0.44)  
ypT0/is (n=2131); HR 0.51 (95% CI 0.45-0.58)

Helena Earl et al. *BMC Medicine* 2015

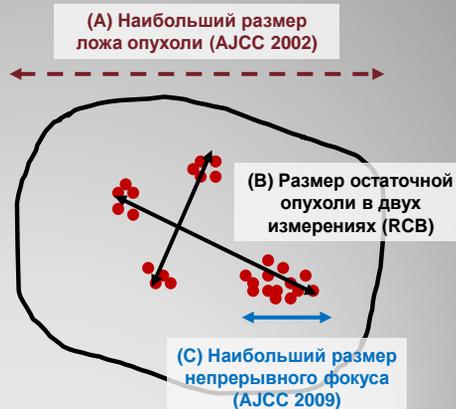
Выбор критериев pCR

### Индекс объёма остаточной опухоли (RCB):

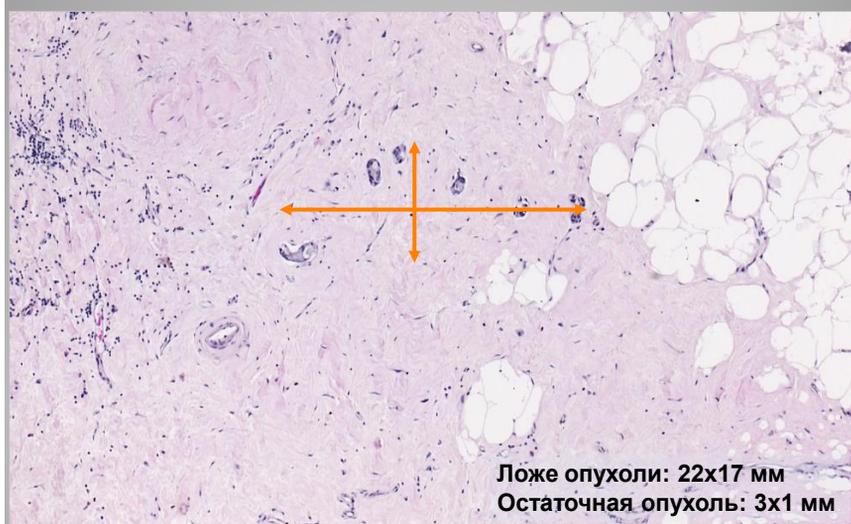
- размер наибольшего опухолевого узла в двух измерениях (мм);
- клеточность остаточной опухоли (%);
- доля рака in situ в остаточной опухоли (%);
- количество лимфатических узлов с метастазами (шт);
- диаметр наибольшего метастаза (мм).

Онлайн-калькулятор:

<http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=isconvert3>



### Индекс RCB



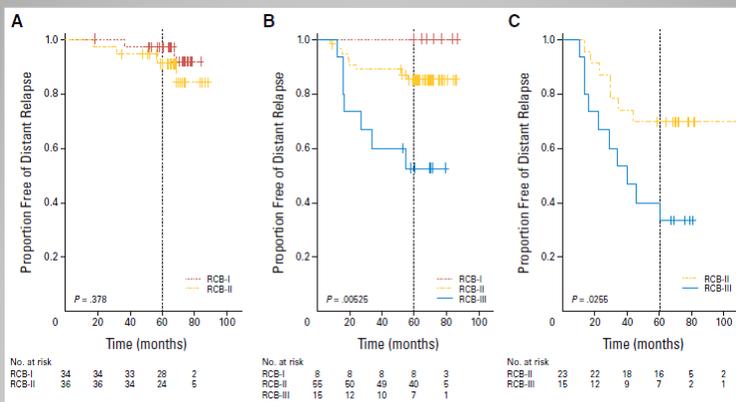
из личного архива Савёлова Н.А.

### Loже опухоли vs. остаточная опухолевая ткань

ypTNM: I

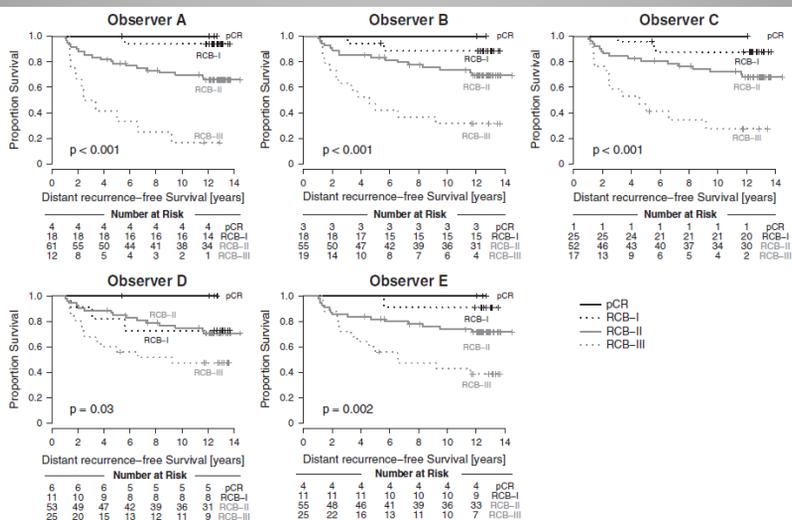
II

III



Symmans F et al. *J Clin Oncol* 2007

Индекс RCB vs. ypTNM



F Peintinger et al. *Mod Pathol* 2015

Воспроизводимость RCB

### Заключение:

- Распространённость болезни (т.е. весь **объём остаточной опухолевой ткани**) после неoadъювантной системной терапии определяет последующее течение болезни.
- Полный морфологический регресс (**pCR**) является тем вариантом ответа опухоли на терапию, который ассоциирован с наибольшей общей и безрецидивной выживаемостью.
- При оценке pCR должны учитываться изменения не только первичной опухоли, но и метастазов.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**