

Московская Городская Онкологическая больница №62
Патологоанатомическое отделение

**Гистологические прогностические
и предиктивные факторы при
аденокарциноме толстой кишки**

Савёлов Н.А.

2018

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 наслонившихся друг на друга картин.

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

Общие положения

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

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

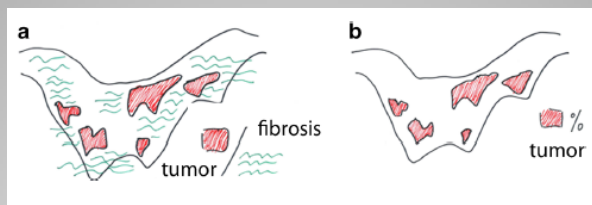
Лечебный патоморфоз

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



Пищевод	Mandard (1994)	Becker (2003)	Желудок
Кишка	Dworak (1997)	Rödel (2005)	Кишка
Кишка	AJCC (2017)	RCPRG (2009)	Кишка

R Langer & K Becker *Virchows Arch* 2017

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:

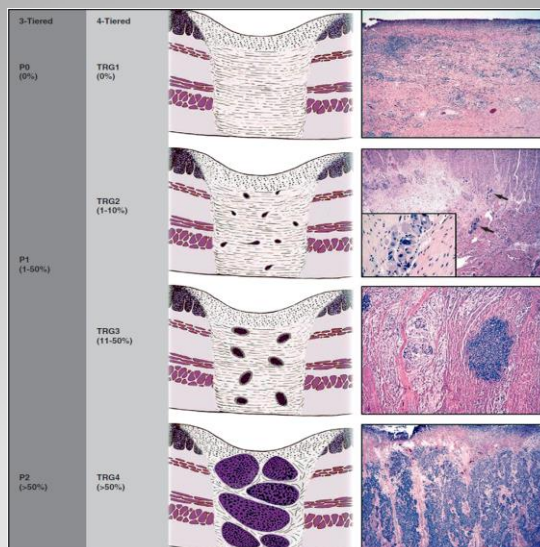
Аденокарцинома прямой кишки со слабым регрессом опухоли на фоне лечения (2 степень по CAP'18).

Рекомендации CAP'18/AJCC'17/ERCCC

Полный ответ

Слабый ответ

Нет ответа



F Chang et al. *Am J Clin Pathol* 2008

Оценка ответа на лечение опухолей ЖКТ

Table 4 Overall agreement statistics between 17 observers

Statistic	Mandard	Dworak	m-RCRG
κ	0.28	0.35	0.38
KCC	0.80	0.82	0.62
KCC <i>P</i> value	<.001	<.001	<.001
Overall % agreement between all observers	0%	0%	10% (1 case)

←

<0.20 = poor
 0.21-0.4 = fair
 0.41-0.6 = moderate
 0.61-0.8 = good
 0.81-1.00 = very good

Mandard 2 vs 3: “наличие редких резидуальных клеток рака” vs “увеличение количества раковых клеток, но фиброз преобладает”!

Dworak 3 vs 2: “клетки рака сложно найти микроскопически” vs “легко найти микроскопически”!

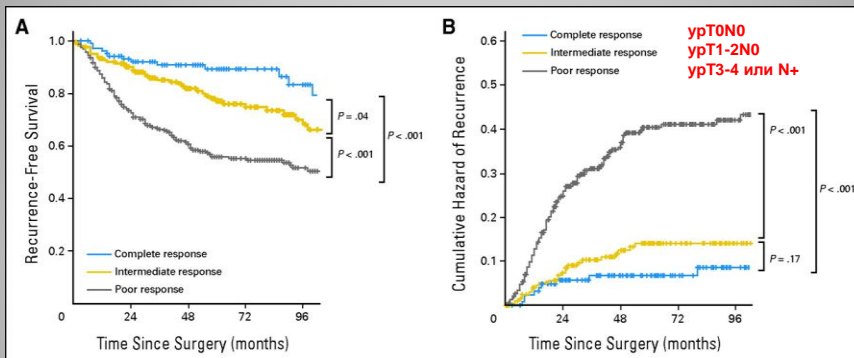
Три причины фиброза: десмопластическая реакция стромы в следствии инвазии опухоли; фиброз окружающих опухоль тканей в следствие ХТ/ЛТ; фиброз, ассоциированный с регрессом опухоли.

R Chetty et al. *Human Pathology* 2012

Сложности оценка ответа на лечение рака прямой кишки

725 пациентов с cT3-4 или cN+ (стадия II-III)

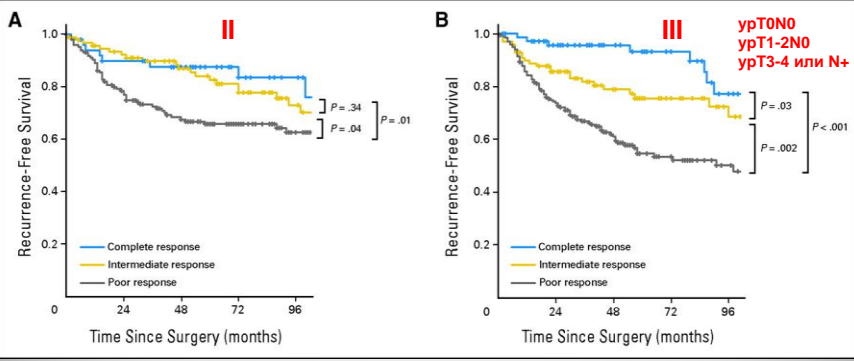
Химиолучевая терапия: ~50.4 Гр + 5-ФУ 42.1%, капецитабин 37.9%, экспериментальные режимы 20%



Ja Park et al. *JCO* 2012;30:1770-1776

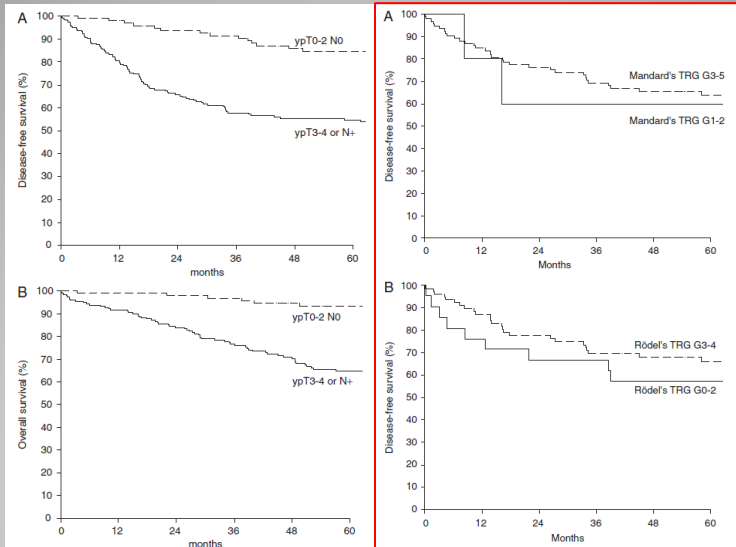
Безрецидивная выживаемость

725 пациентов с T3-4 или cN+ (стадия II-III)
Химиолучевая терапия: ~50.4 Гр + 5-ФУ 42.1%, капецитабин 37.9%,
экспериментальные режимы 20%



Ja Park et al. JCO 2012;30:1770-1776

Безрецидивная выживаемость



A Rullier et al. Am J Surg Pathol 2010; 30: 532-568

ypTNM vs клеточный ответ

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	< .001	2.44	1.92 to 3.10	< .001	2.50	1.95 to 3.22	< .001
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	.035	0.76	0.52 to 1.11	.039
Distance from anal verge	0.50	0.23 to 1.10	.057	—	—	—	—	—	—
Lymphatic invasion	4.00	1.16 to 13.82	.026	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

- Различные временные промежутки между началом предоперационной терапии и хирургией
 - Пищевод: Платина + 5-ФУ + ЛТ ➔ Операция ➔ pCR
 - Прямая кишка:
 - ЛТ с классич. фракционированием ➔ Операция
 - ЛТ с классич. фракционированием + 5-ФУ ➔ Операция
 - ЛТ 5x5 ➔ Операция через 1 нед. после ЛТ
 - ЛТ 5x5 ➔ ХТ ➔ Операция через 5 нед. после ЛТ

Сложности оценка ответа на лечение рака прямой кишки

- Различные **временные промежутки** между началом предоперационной терапии и хирургией
- Существование укороченной и «длинной» схем лучевой терапии
- Определение степени морфологического регресса отражает **моментальный снимок ответа**, а не объективный ответ опухоли
- Морфологический регресс не отражает **изменение размера** опухоли на фоне терапии и не помогает в оценке **экзофитной** опухоли
- Для корректной оценки ответа рака прямой кишки на терапию нужен **мультидисциплинарный подход**, включающий ПЭТ-КТ, эндоскопическое исследование и гистологическое исследование (л/у и мезоректальная фасция – обязательно!)

по R Langer & K Becker *Virchows Arch* 2017

Сложности оценки ответа на лечение рака прямой кишки