

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)
<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

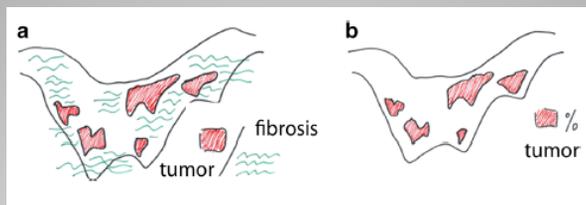
### Лечебный патоморфоз

**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



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:**

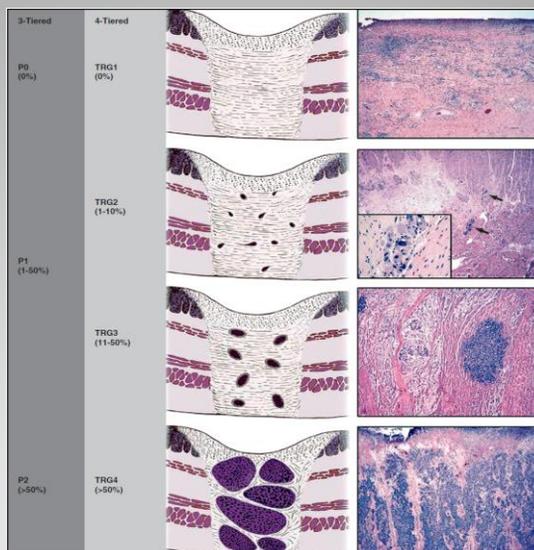
Аденокарцинома прямой кишки со слабым регрессом опухоли на фоне лечения (2 степень по CAP'18).

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
$\kappa$	0.28	0.35	0.38
KCC	0.80	0.82	0.62
KCC P 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”!**

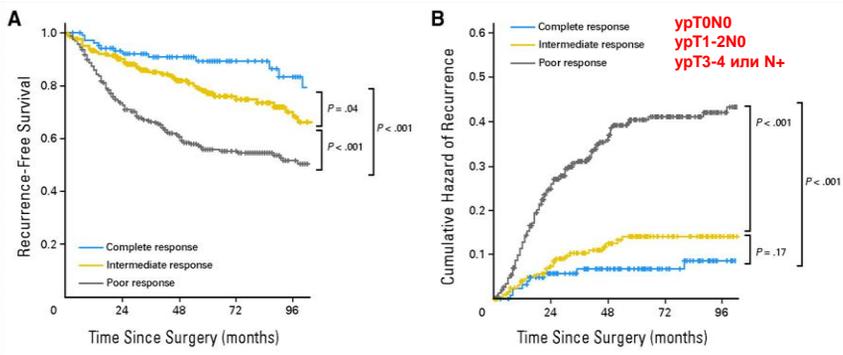
**Dworak 3 vs 2: “клетки рака сложно найти микроскопически” vs “легко найти микроскопически”!**

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

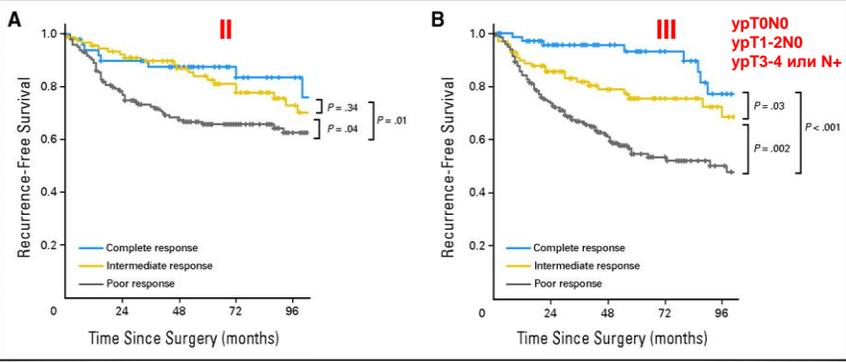
725 пациентов с cT3-4 или cN+ (стадия II-III)  
 Химиолучевая терапия: ~50.4 Гр + 5-ФУ 42.1%, капецитабин 37.9%, экспериментальные режимы 20%



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

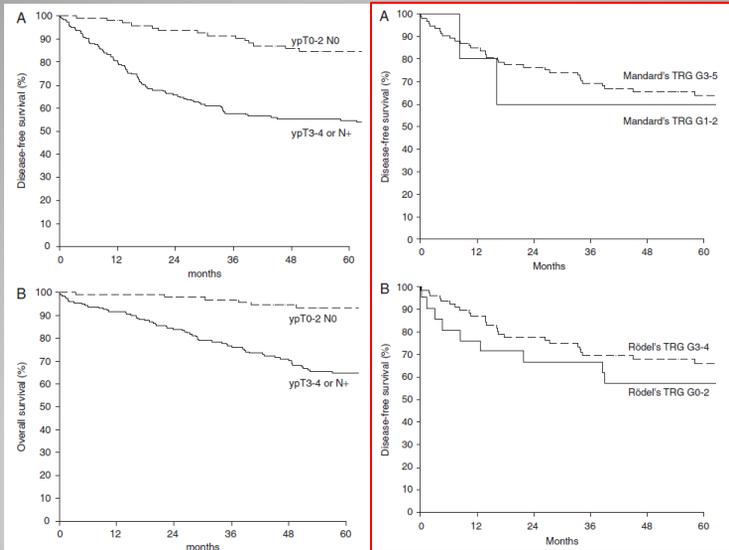
Безрецидивная выживаемость

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	<b>&lt; .001</b>	2.44	1.92 to 3.10	<b>&lt; .001</b>	2.50	1.95 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

- 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 оценка ответа на лечение рака прямой кишки**