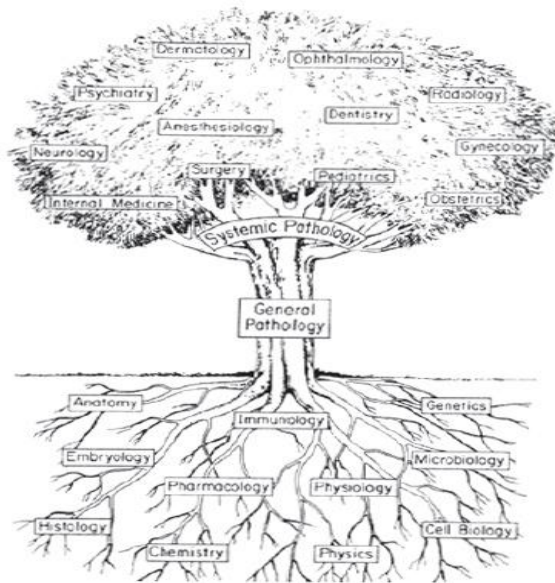


Кафедра онкологии и гематологии ФБКМР РУДН,  
ГБУЗ ГКБ №40 ДЗМ

## Взаимодействие онкохирурга и онкоморфолога на современном этапе

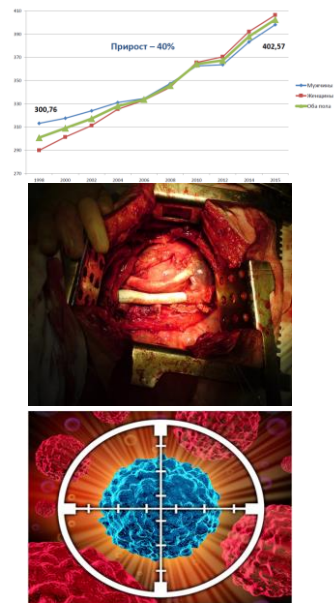
М.Д. Тер-Ованесов, А.В. Левицкий, Е.М. Малышева

## Современная патологическая анатомия с точки зрения клинициста...

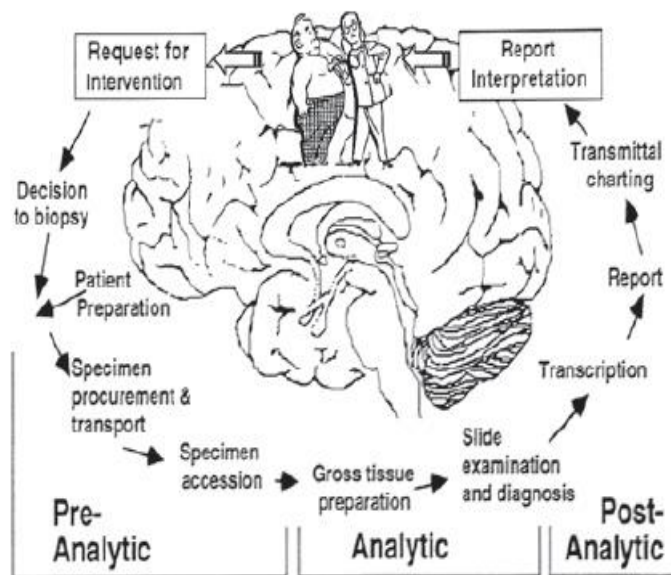


## Чем обусловлено увеличение роли морфологии в онкологии?

- Ростом заболеваемости
- Расширением показаний к хирургическому методу лечения при первичном, рецидивном процессе, метастазах
- Расширением объемов хирургических вмешательств
- Изменением стратегии подходов к лечению местно-распространенных опухолей, расширением показаний к комбинированному и комплексному лечению
- Изменение подходов к химиотерапии, появление таргетной и иммунотерапии



## Морфологический диагноз – сложный многоступенчатый процесс



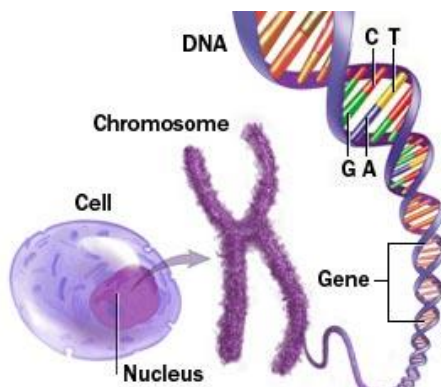
## Мультидисциплинарный подход в выборе рациональной тактики лечения



- Мультидисциплинарное обсуждение (Gr 1C)
  - Онкохирург
  - Химиотерапевт
  - Радиолог
  - *Патологоанатом*
- Коллективное согласованное решение
- Обсуждение результатов лечения – повторный консилиум

## Методы исследования в современной онкоморфологии

- Гистологические и цитологические
- Иммуногистохимия
- Иммуноцитохимия
- Проточная цитометрия
- Молекулярные методы
  - ПЦР (in situ)
  - Fish
  - Молекулярные профили опухолей
  - Молекулярная сигнатура опухолей
  - Сравнительная геномная гибридизация
  - Протеомика
  - Метаболика
- Клеточные технологии
- Эксперимент



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

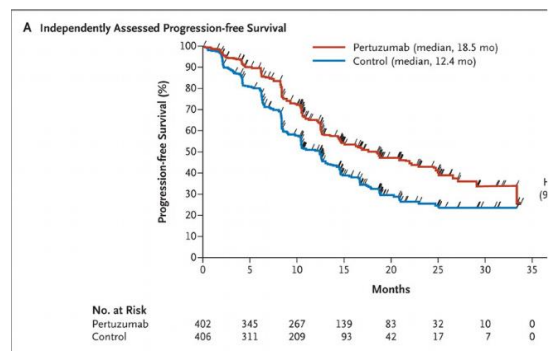
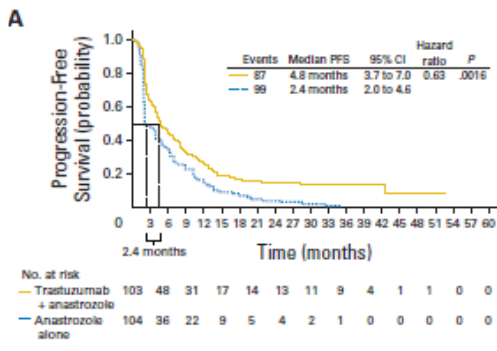
## Клиническое значение достижений онкоморфологии

- Расширение знаний о биологии злокачественных опухолей
- Новая классификация злокачественных опухолей ВОЗ
- Переосмысление некоторых морфологических терминов
- Увеличение количества и значимости опухоль-зависимых факторов прогноза
- Молекулярное профилирование и молекулярная характеристика опухоли
- Оценка первичной и приобретенной опухолевой химиорезистентности
- Персонализация специфического лечения

## Рак молочной железы (молекулярно-биологические подтипы)

Молекулярный подтип	Клинико-патологическое (суррогатное) определение	Примечание
Люминальный А	Наличие всех факторов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PЭ и PП положительные</li> <li>• HER2 отрицательный</li> <li>• Ki67 &lt; 20%</li> <li>• показатель низкого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен)</li> </ul>	Умеренная или высокая экспрессия PП может служить дополнительным суррогатным признаком принадлежности опухоли к люминальному А подтипу
Люминальный В	HER2 отрицательный: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PЭ положительные <b>и</b></li> <li>• HER2 отрицательный <b>и</b>, по крайней мере, наличие одного из следующих факторов:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ki67 ≥ 20%</li> <li>• PП низкие или отрицательные</li> </ul> </li> <li>• показатель высокого риска рецидива при мультигенном анализе (если доступен)</li> </ul> HER2 положительный: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PЭ положительные <b>и</b></li> <li>• HER2 положительный</li> <li>• любой Ki67</li> <li>• любые PП</li> </ul>	Высокие значения Ki67 и низкая экспрессия или отсутствие PП могут свидетельствовать о принадлежности опухоли к люминальному В подтипу
С гиперэкспрессией HER2	HER2 положительный (не люминальный) <ul style="list-style-type: none"> <li>• гиперэкспрессия HER2 и/или амплификация HER2</li> <li>• PЭ и PП отрицательные</li> </ul>	
Базальноподобный	Тройной негативный (протоковый) <ul style="list-style-type: none"> <li>• PЭ, PП и HER2 отрицательные</li> </ul>	В 80% случаев тройные негативные PМЖ являются базальноподобными. Некоторые случаи с низким уровнем PЭ могут относиться к нелюминальным подтипам по данным генно-экспрессионного анализа. Тройной негативный PМЖ включает также некоторые особые гистологические подтипы.

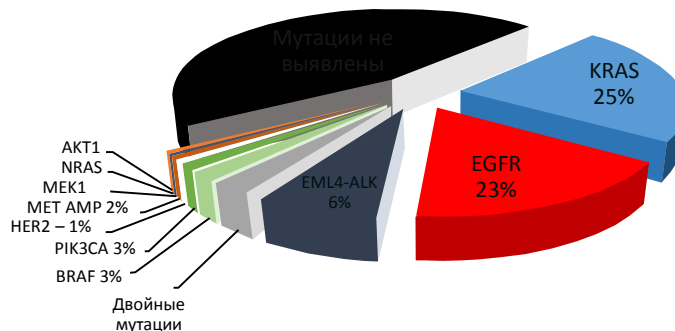
## Таргетная терапия трастузумабом и комбинацией трастузумаб+пертузумаб при метастатическом раке молочной железы



Kaufman B. et al. Trastuzumab+anastrozole versus anastrozole Swain SM., et al. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for alone in for the treatment of postmenopausal woman with Her2/neu positive metastatic breast cancer (Cleopatra study): Her2/neu hormone-receptor positive metastatic breast overall survival results from a randomized, double-blind placebo - Controlled phase 3 study. J. Clin Oncol. 2009. 27. 5429-37. Lancet Oncol. 2013. 14(6) 461-471

## Результаты программы Lung Cancer Mutation Analysis Project (LC-MAP) – ASCO 2011

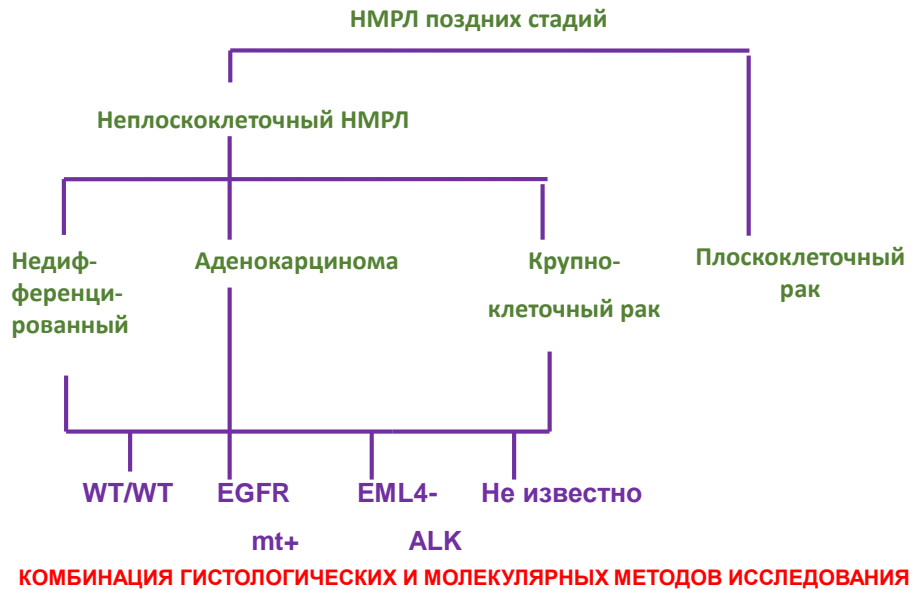
Молекулярно-генетические нарушения при аденокарциноме



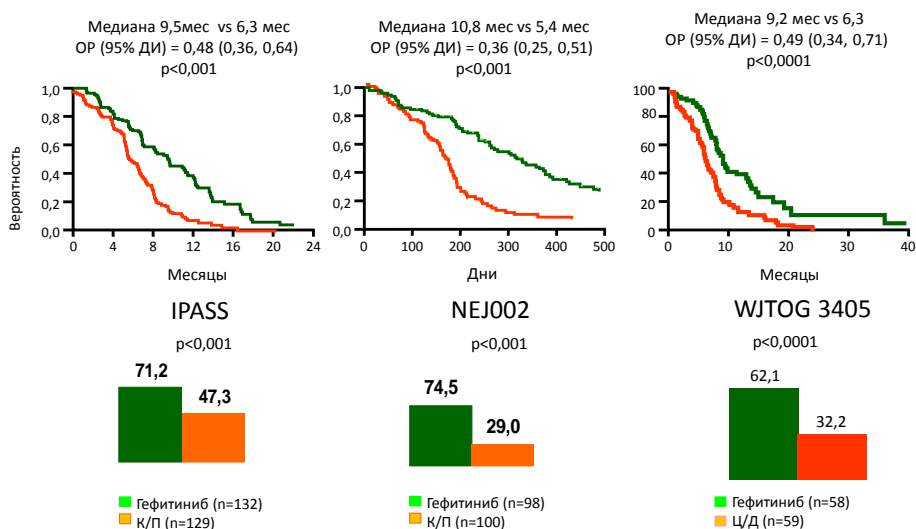
«Запускающие» мутации найдены в 60% опухолей (95% ДИ 55-65%)  
 Определение мутаций должно стать РУТИННЫМ!

Kris MG, et al. ASCO 2011. CRA7506. Johnson BE, et al. IASLC WCLC 2011. Abstract O16.01

## Алгоритм терапии немелкоклеточного рака легкого поздних стадий



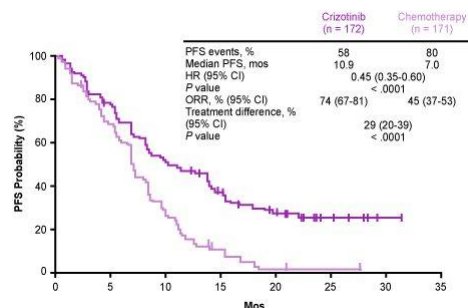
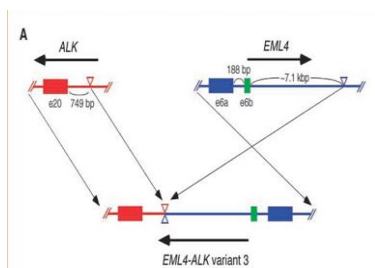
## Выживаемость до прогрессирования и частота объективного ответа в первой линии терапии у пациентов с мутацией EGFR (гефитиниб) – 3 международных исследования



1. Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., et al N Engl J Med 2009;361:947-57
2. Tetsuya Mitsudomi, Satoshi Morita, Yasushi Yatabe et al Lancet Oncol 2010; 11: 121-28
3. Makoto Masumoto, M.D., Ph.D., Akira Inoue, M.D., Ph.D., et al N Engl J Med 2010;362:2380-8

## Результаты лечения при метастатической аденокарциноме легкого с перестройкой ALK

Транслокация EML4/ALK



PROFILE 1014

- Парацентрическая инверсия 2 хромосомы
- Частота встречаемости от 1 до 6,7%
- Чаще встречается у молодых, некурящих больных
- Гистологический тип: аденокарцинома

Mok T. First line Crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALKpositive lung cancer. Results of a phase III study (PROFILE 1014). J. Clin Oncol., 2014

## Структура заболеваемости онкологическими заболеваниями в Российской Федерации в 2016 г

- Всего заболело - 571020 человек
- Диагноз морфологически подтвержден – 91,3%
- Летальность на 1 году – 23,2%

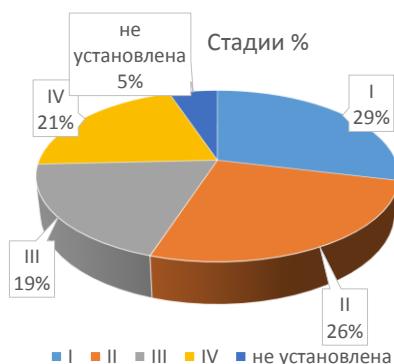
### Рак легкого в 2016 году

Выявлено 54818 человек

I-II стадия – 28,7%

Летальность на 1 году 50,6%

Морфологическая верификация 76%



Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году./ Коллектив авторов 2017 г., Москва.



## Биопсия

- Инцизионная
- Пункционная
- Аспирационная
- Трепанобиопсия
- Кюретажная
- Стереотаксическая
- Щипцевая
- Щеточная
- Петлевая
- Тотальная

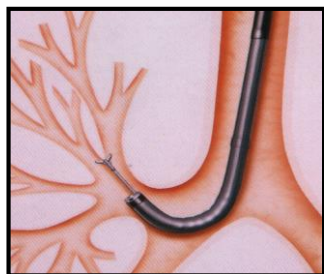
- Открытая
- Прицельная (УЗИ, КТ)



### Показания

- Морфологическая верификация диагноза
- Уточнение местной или отдаленной распространенности
- Проведение иммунофенотипирования или молекулярного анализа
- Диагностика рецидива или отдаленных метастазов

## Методы биопсий





## Факторы, влияющие на результаты морфологической верификации диагноза. Рекомендации к забору материала

### Факторы

1. Макроскопическая форма роста
2. Анатомическое расположение
3. Консистенция
4. Кровоточивость
5. Наличие некроза

### Рекомендации

1. Средняя кратность забора материала 3-5
2. Избегать биопсии некрозов
3. Избегать биопсии участков с повышенным кровоснабжением
4. При выполнении сложных методов забора материала (лапароскопических, торакоскопических, открытых) выполнять срочное морфологическое исследование для подтверждения получения диагностического материала.

## Частота морфологической верификации диагноза при правильной методике в торакальной онкологии

- Фибробронхоскопия

центральный эндобронхиальный рак – 95%

центральный перибронхиальный рак – 71,4%



- Энобронхиальная ультрасонография с трансбронхиальной биопсией - 97,1%



- Трансторакальная пункция - 83,5%



- Медиастиноскопия и торакоскопия – 100%



Данные РОНЦ 2004; K. Yasufuku et al. Chest 2004; 126: 122

## Определение EGFR и KRAS мутации по цитологическому материалу немелкоклеточного рака легкого

ПЦР диагностика	Единичные клетки, %	Мало материала, %	Достаточно материала, %	Всего, %
Не удалось	5(29)	6(12)	11(8,7)	22(11)
Удалось	12(71)	46(88)	115(91,3)	173(89)
Всего	17(100)	52(100)	126(100)	195(100)

Единичные клетки < 300 опухолевых клеток;  
 Мало материала – 300-400 опухолевых клеток;  
 Достаточно материала > 1000 опухолевых клеток

Cancer cytopathology 2011



### NCCN Guidelines Version 1.2017 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

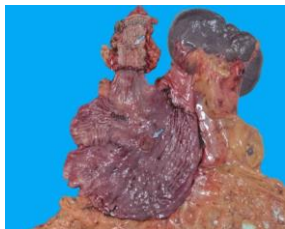
#### PRINCIPLES OF PATHOLOGIC REVIEW (1 of 5)

##### Pathologic Evaluation

- The purpose of pathologic evaluation is to classify the histologic type of lung cancer and to determine all staging parameters as recommended by the AJCC,<sup>1</sup> including tumor size, the extent of invasion (pleural and bronchial), adequacy of surgical margins, and presence or absence of lymph node metastasis.<sup>2,3</sup> Further, determination of the specific molecular abnormalities of the tumor is critical for predicting sensitivity or resistance to an increasing number of drugable targets, primarily tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (see *Molecular Diagnostic Studies in Lung Cancer* in this section).<sup>4,5</sup>
- The WHO tumor classification system has historically provided the foundation for the classification of lung tumors, including histologic types, clinical features, staging considerations, and the molecular, genetic, and epidemiologic aspects of lung cancer.<sup>6,7</sup>
- The pathology diagnostic report should include the histologic classification in resection specimens or small biopsies as described by the WHO for carcinomas of the lung. Use of bronchioloalveolar carcinoma (BAC) terminology is strongly discouraged.
- The generic term “non-small cell lung cancer (NSCLC)” should be avoided as a single diagnostic term. In small biopsies of poorly differentiated carcinomas where immunohistochemistry (IHC) is used, the following terms are acceptable: “NSCLC favor adenocarcinoma” or “NSCLC favor squamous cell carcinoma.”<sup>8</sup> Mutational testing (eg, epidermal growth factor receptor [EGFR]) is strongly recommended in all NSCLC favor adenocarcinomas.
- Formalin-fixed paraffin-embedded tumor is acceptable for most molecular analyses.

Limited use of IHC studies in small tissue samples is strongly recommended in samples that cannot be reliably classified on the basis of routine histology alone, thereby preserving critical tumor tissue for molecular studies, particularly in patients with advanced-stage disease. A limited panel of one squamous cell carcinoma marker (eg, p63, p40) and one adenocarcinoma marker (eg, TTF-1, napsin A) should suffice for most diagnostic problems.<sup>8</sup>

## Операционный материал

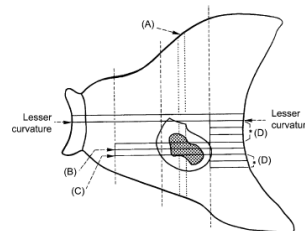
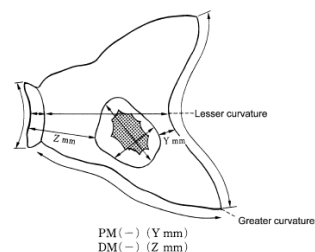


### Критерии морфологической оценки

- Опухоль
- Фон – фоновые процессы, возможно, приведшие к развитию опухоли
- Края резекции
- Лимфатические узлы

## Оценка первичной опухоли (критерий T) на примере рака желудка Макроскопический анализ

- Размеры желудка (или его части)
- Измерение поражения по серозной оболочке
- Рассечение по большой кривизне
- Измерение опухоли
- Измерение расстояний от краев опухоли до проксимального и дистального уровня резекции
- Оценка макроскопического типа опухоли
- Рассечение опухоли в случае местно-распространенного рака параллельно линии малой кривизны
- Фиксация на плоской поверхности в 10% растворе формалина
- Короткая фиксация в течении 48 часов рекомендуется если планируется ИГХ исследование



JGCA classification of gastric carcinoma, 3<sup>rd</sup> English edition, 2011

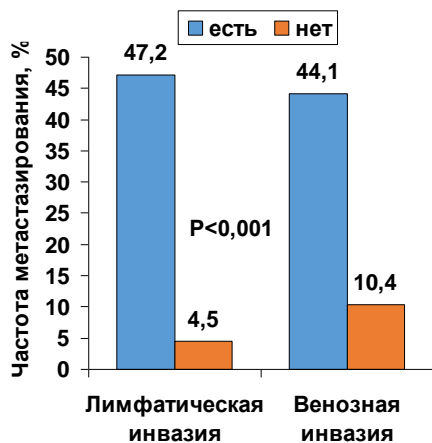
## Оценка первичной опухоли (критерий T) на примере рака желудка Микроскопический анализ

- Гистологическая форма (по рекомендациям экспертов ВОЗ, 2010)
- Степень дифференцировки
- Глубина инвазии
- Тип по классификации Лоурен
- Выраженность стромы опухоли (медуллярный, скirrosный или промежуточный тип)
- Стромальная реакция (десмопластическая, лимфоцитарная, гранулематозная, эозинофилия)
- Характер инфильтрации опухоли (inf a,b,c)
- Лимфатическая инвазия
- Венозная инвазия
- Периневральная инвазия
- Периодальная инвазия (при метастатическом поражении лимфоузлов)
- Края резекции

JGCA classification of gastric carcinoma, 3<sup>rd</sup> English edition, 2011  
WHO classification of tumors of the digestive system, 2010

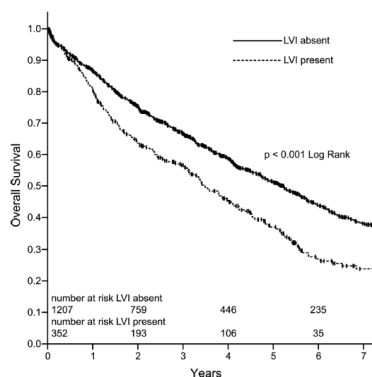
## Прогностическое значение лимфатической инвазии

Сосудистая инвазия как предиктор лимфогенного метастазирования при раннем раке желудка



А.В. Левицкий. Особенности распространения, лимфогенного метастазирования и результаты хирургического лечения больных ранним раком желудка. 2009

Общая выживаемость радикально оперированных больных НМРЛ в зависимости от лимфатической инвазии



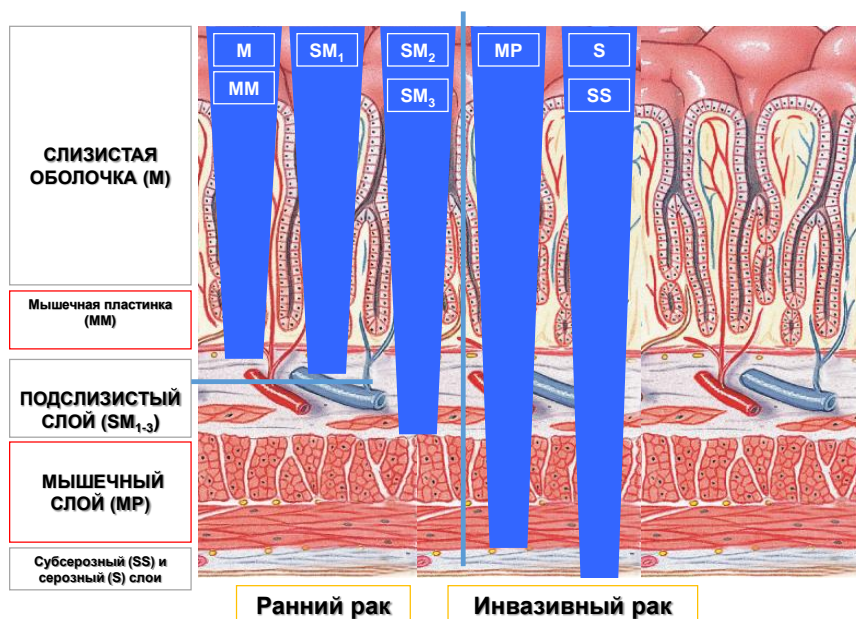
Higgins K., Chino J., Ready N. et al. Lymphovascular invasion in non-small-cell lung cancer. Implications for staging and adjuvant therapy // J Thorac Oncol. – 2012. – Vol. 7. - P. 1141-1147.

## Радикальность оперативного вмешательства при раке желудка

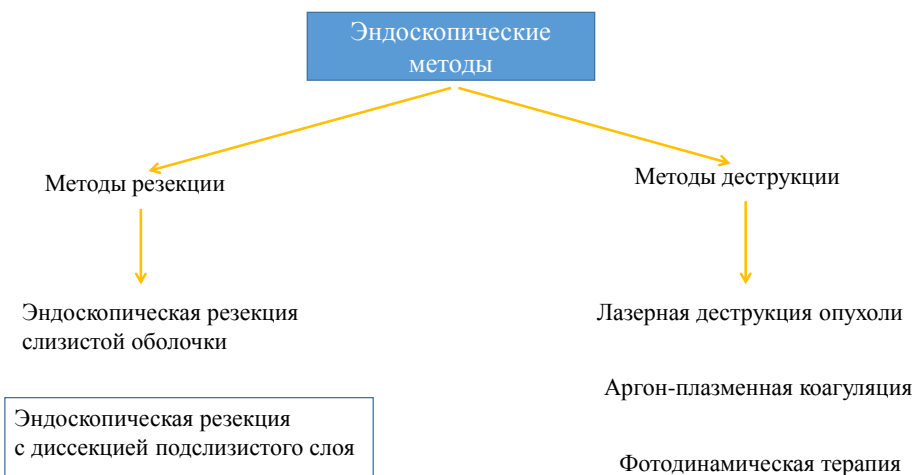
- Тип А – опухоль с инвазией T1 или T2, N0 после D1 лимфодиссекции или N1 после D2-D3 лимфодиссекции, M0, P0, H0, CY0, интактные края резекции свыше 10 мм от краев опухоли.
- Тип В – резидуальная опухоль отсутствует, но присутствуют не все критерии, удовлетворяющие «резекции А».
- Тип С – наличие микроскопической или макроскопической резидуальной опухоли.

JGCA gastric cancer classification 2<sup>nd</sup> English edition 1998.

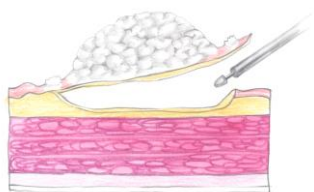
### Ранний рак желудка



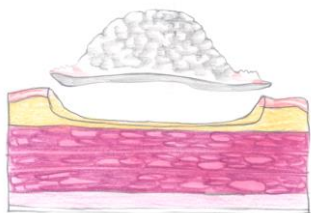
## Ранний рак желудка. Классификация эндоскопических методов лечения



### Эндоскопическая резекция слизистой с диссекцией подслизистого слоя при раннем раке желудка



Расщепление слизистой оболочки, поэтапная подслизистая диссекция: схема/эндофото

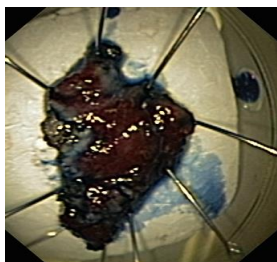


Резекция слизистой оболочки, подслизистая диссекция: схема/эндофото

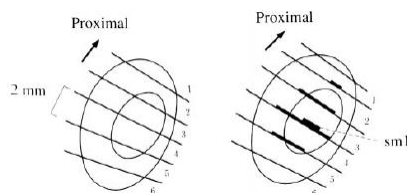


М.И. Давыдов и соавт.. «Энциклопедия хирургии рака желудка», 2011 г.

## Гистологическое исследование препарата раннего рака желудка после эндоскопической резекции слизистой оболочки



Методика прецизионного расправления препарата на стекле после резекции



Методика выполнения параллельных серийных срезов на расстоянии 2 мм на всем протяжении иссеченной опухоли.

Гистологические критерии, которые должны быть оценены патологоанатомом:

- Степень дифференцировки опухоли;
- Гистологический вариант;
- Точная глубина инвазии;
- Тип по классификации Lauren;
- Внутриопухолевое изъязвление или наличие рубца;
- Лимфатическая и/или венозная инвазия;
- Радикальность по латеральным и вертикальным краям резекции

## Радикальность эндоскопической операции

- Критерии радикальности эндоскопической резекции, выполняемой по стандартным показаниям (Sano T., 2010, Ono H., 2001, JGCA guideline, 2017):

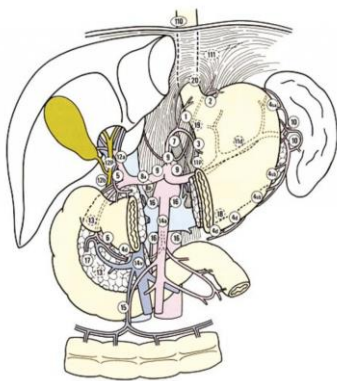
1. Моноблочная резекция
2. Опухоль менее 2,0 см
3. Высокодифференцированная аденокарцинома
4. Инвазия в пределах слизистой оболочки
5. Интактные латеральные и вертикальные края резекции (LM0, VM0)
6. Отсутствие лимфатической и венозной инвазии (L(-), V(-)).

Лишь при соблюдении всех указанных критериев, эндоскопическая резекция считается полной или радикальной.

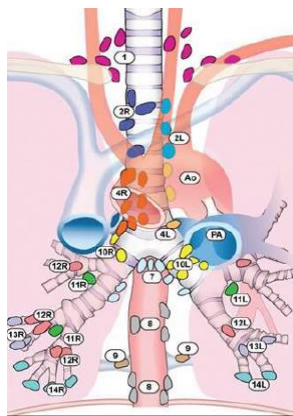
Если эндоскопическая резекция не отвечает какому либо из указанных критериев, то она считается нерадикальной.



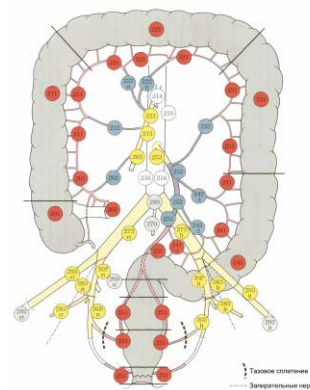
## Оценка лимфатических узлов (критерий N)



Желудок

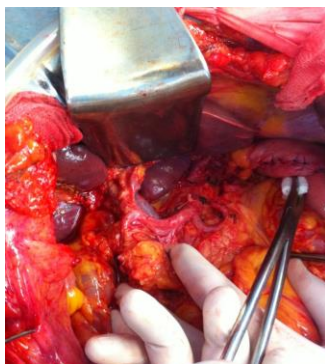


Легкое

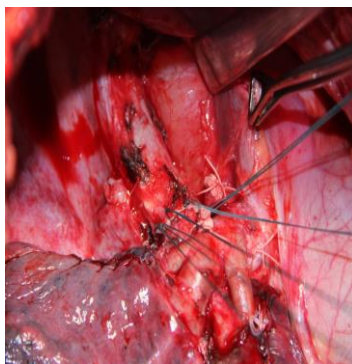


Колоректальный рак

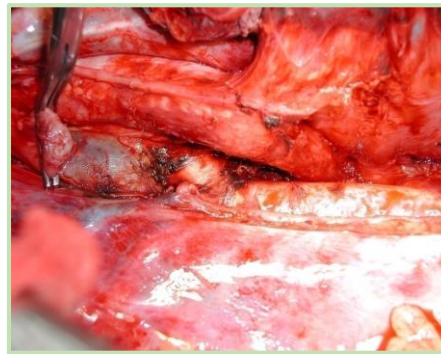
## Лимфодиссекция при опухолях торако-абдоминальной локализации



D2-дистальная субтотальная резекция желудка



Верхняя бронхопластическая лобэктомия справа с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией



2F субтотальная резекция пищевода

## Клиническое значение лимфодиссекции и исследования лимфатических узлов в онкологии

- Радикальность оперативного вмешательства
- Корректность стадирования
- Прогноз
- Определение показаний к адьювантным методам лечения
- Научные исследования особенностей метастазирования опухолей

## Оценка лимфатических узлов (критерий N)

Прогноз и стадия определяются как числом так и уровнем пораженных лимфатических узлов

Число иссекаемых и рекомендованных к исследованию лимфоузлов при стандартном объеме лимфодиссекции при различных онкопатологиях

Нозология	Объем лимфодиссекции	Среднее число иссекаемых лимфоузлов	Максимальное число иссекаемых лимфоузлов	Рекомендуемое к исследованию UICC
Рак желудка	D2	30	Более 100	16
Рак пищевода	2F	40-50	Более 100	15
Рак легкого	Ипсилатеральная медиастинальная	20	50-60	6 (3 из N1, 3 из N2)
Рак поджелудочной железы	Не систематизирована	25	70-80	12
Рак ободочной кишки	D3	26	60-80	14

## Оценка лимфатических узлов (критерий N)

### Вырезка лимфатических узлов

- Морфологическому исследованию должны подвергаться все обнаруженные лимфатические узлы
  - Исследование только отдельных, внешне увеличенных лимфоузлов следует считать ошибкой
  - Мелкие и визуально интактные лимфоузлы могут содержать опухолевые клетки с вероятностью 26,4% (Sugimura T., Sasako M. 1997)
  - С увеличением числа извлеченных возрастает как частота, так и число пораженных (Hermanek P. 1995)
  - На обнаружение лимфатических узлов принципиально влияет методика идентификации: визуально-пальпаторная техника против методик растворения жира (clearing technique)
  - Число иссеченных и исследованных лимфоузлов не только повышает надежность стадирования, но и может рассматриваться как объективный критерий качества выполненной операции, демонстрирующий реальный уровень лимфодиссекции
- *Вырезка лимфоузлов должна проводиться хирургом*

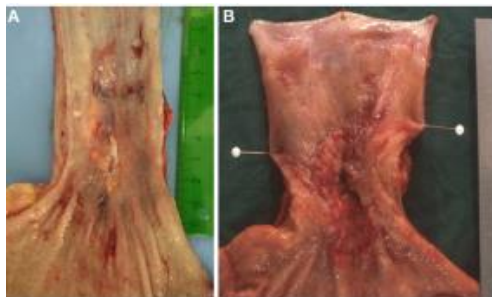
## Вырезка лимфатических узлов хирургом



## Оценка лечебного патоморфоза

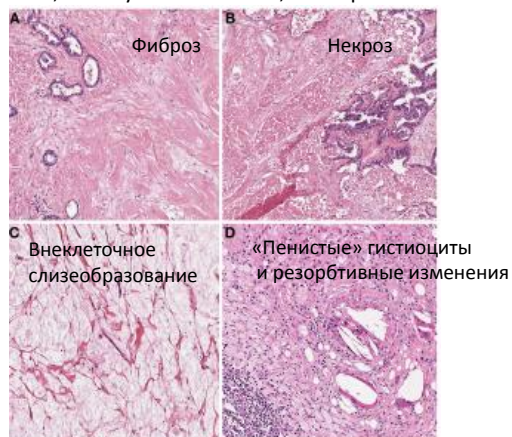
Лечебный патоморфоз – это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения.

Я.Л. Рапопорт 1962 г, Е.Ф. Лушников 1977 г, Н.А. Краевский 1976



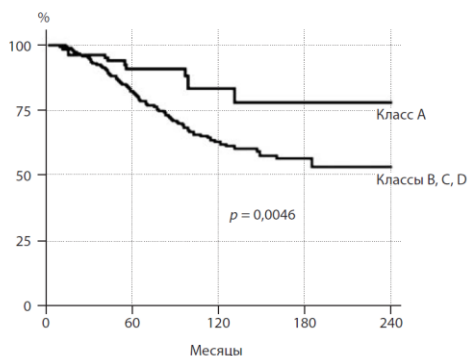
А  
Есть макроскопическая регрессия опухоли

В  
Нет макроскопической регрессии опухоли

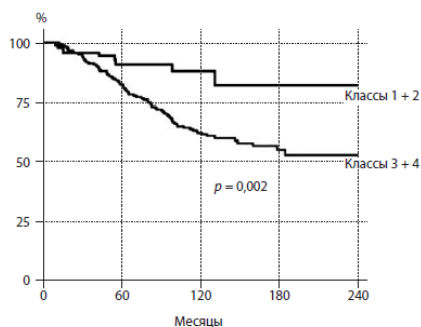


## Клиническое значение патоморфоза. Рак молочной железы

Общая выживаемость в зависимости от патоморфологического эффекта по D.M. Sataloff



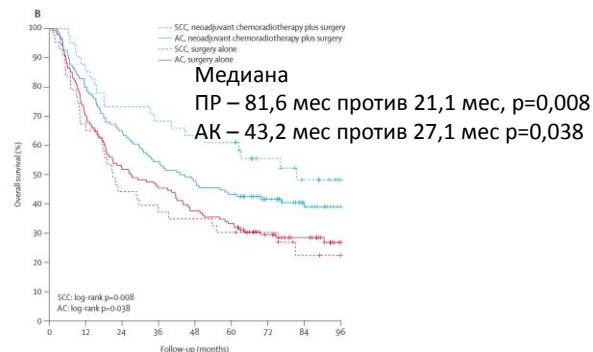
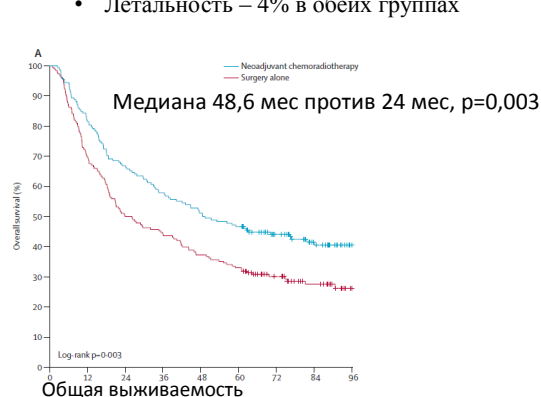
Общая выживаемость в зависимости от патоморфологического эффекта по В. Chevallier



Penault-Llorca F. Comparison of the prognostic significance of Shevalier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant of operable breast cancer. Hum. Pathol. 2008; 39: 1221-1229

## Клиническое значение патоморфоза. Рак пищевода: рандомизированное исследование CROSS

- Число больных – 368
- Индукционный режим – еженедельно паклитаксел+карбоплатин и ЛТ РОД 1,8 Гр СОД 41,4 Гр
- 23% Плоскоклеточный рак 75% аденокарцинома
- pCR – 23% аденокарцинома, 49% плоскоклеточный рак
- Летальность – 4% в обеих группах



Общая выживаемость в зависимости от гистологической структуры

Shapiro J. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long term results of a randomised controlled trial. *Lancet oncol.* 2015; 16: 1090-1098

## Шкалы оценки лечебного патоморфоза при раке желудочно-кишечного тракта

Table 1 | Examples for tumor regression grading systems.

Mandard et al. (15)	Becker et al. (12)	Dworak et al. (14)	Rödel et al. (17)
1. Complete regression (= fibrosis without detectable tissue of tumor)	1a. No residual tumor/tumor bed + chemotherapy effect	0. No regression	0. No regression
2. Fibrosis with scattered tumor cells	1b. <10% Residual tumor/tumor bed + chemotherapy effect	1. Predominantly tumor with significant fibrosis and/or vasculopathy	1. Regression of <25% of tumor mass
3. Fibrosis and tumor cells with preponderance of fibrosis	2. 10–50% Residual tumor/tumor bed + chemotherapy effect	2. Predominantly fibrosis with scattered tumor cells (slightly recognizable histologically)	2. Regression of 25–50% tumor mass
4. Fibrosis and tumor cells with preponderance of tumor cells	3. >50% Residual tumor/tumor bed ± chemotherapy effect	3. Only scattered tumor cells in the space of fibrosis with/without acellular mucin	3. Regression of >50% tumor mass
5. Tissue of tumor without changes of regression		4. No vital tumor cells detectable	4. Complete regression



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 1.2017

### Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

Tumor Regression Score <sup>9</sup>	Wu et al <sup>6</sup> Description	Ryan et al <sup>8</sup> Description
0 (Complete response)	No residual cancer cells, including lymph nodes	No cancer cells, including lymph nodes
1 (Moderate response)	1%–50% residual cancer; rare individual cancer cells or minute clusters of cancer cells	Single cells or small groups of cancer cells
2 (Minimal response)	More than 50% residual cancer cells, often grossly identifiable at primary site	Residual cancer cells outgrown by fibrosis
3 (Poor response)		Minimum or no treatment effect; extensive residual cancer



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2017  
Gastric Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

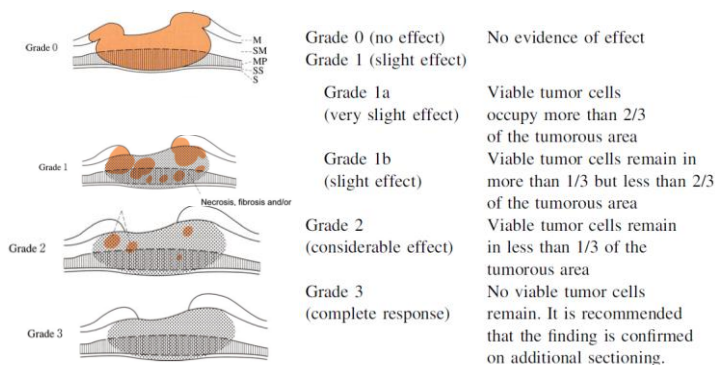
## Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition

Japanese Gastric Cancer Association

**TABLE 2**

Tumor Regression Score	Description
0 (Complete response)	No cancer cells, including lymph nodes
1 (Moderate response)	Single cells or small groups of cancer cells
2 (Minimal response)	Residual cancer outgrown by fibrosis
3 (Poor response)	Minimum or no treatment effect; extensive residual cancer cells

Number of Lymph Nodes Retrieved





## Роль инструментальных методов в оценке патоморфоза при раке пищевода и желудка

Негативный результат по инструментальным методам	pCR	Авторы
Биопсия+ЭГДС	59%	Bates BA. J. Clin Oncol., 1996
Биопсия	31%	Sakaria IS. Ann Surg., 2009
Биопсия+ЭГДС+ПЭТ	31%	Chedella NK. Ann Oncol., 2013
ЭндоУЗИ	<50%	Beseth BD. Ann Surg., 2000
ПЭТ	50%	Flamen P. Ann Oncol., 2002



Благодарю за внимание