

Национальный институт рака, Киев

# ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА ХИМИО- /ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ



А.Н. Грабовой, Т.О. Тарасова,  
М.В. Кошубарова

Адрес:  
Грабовой Александр Николаевич  
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43  
Национальный институт рака  
Тел.: (044) 258-11-24  
E-mail: agrabovoy@yandex.ru

138

Оценка ответа опухоли на лечение (ОО) является важным критерием эффективности химио- /лучевой терапии и прогноза онкологического заболевания. Лучевые и клинические методы, предоставляя ценную информацию, все же не дают полной характеристики ОО и должны быть дополнены гистологическим исследованием, которое, кроме детальной оценки эффективности терапии, значительно повышает достоверность прогноза. Основным гистологическим параметром при оценке ОО на сегодня является объем сохранивших жизнеспособность опухолевых элементов. Однако понимание того, что для характеристики ОО важна не только оценка объема резидуальных опухолевых элементов, но и других признаков, заставляет исследователей искать пути для создания систем многофакторного анализа ОО, пригодных для широкого повседневного использования в медицинской практике.

Ответ опухоли на лечение (ОО) представляет собой комплекс индуцированных противоопухолевой терапией альтеративно-деструктивных изменений в новообразовании. Его оценка имеет особое значение для определения эффективности неoadьювантной терапии, завоевавшей принципиально важное место при лечении злокачественных новообразований [38, 49]. Она улучшает выживаемость больных с резектабельными и помогает конвертировать часть пациентов с исходно неоперабельными опухолями до резектабельного статуса [22, 56]. Предоперационная лучевая/химиотерапия может изменить T и N статус заболевания. Это достигается за счет уменьшения, в той или иной степени, размеров и инвазии опухоли вплоть до полной элиминации ее элементов, в том числе и в лимфатических узлах. Такая регрессия опухоли со снижением по сравнению с предоперационной T/N-категории используется для оценки ОО [41, 50, 51, 70]. Уменьшение размеров опухоли стали рассматривать в качестве признака ее радио- или химиочувствительности, а также как важный прогностический фактор [24, 31, 35, 54, 63], коррелирующий с выживаемостью онкологических больных [62, 72].

Для оценки ОО используют прежде всего лучевые методы, с помощью которых регистрируют уменьшение размеров опухоли, а также могут применять методы выявления в крови онкомаркеров [1, 3] и ряда других показателей (лактатдегидрогеназы [6, 60], кальция [7, 46], фосфора [18]).

В 1981 г. ВОЗ была принята клиническая классификация степеней ОО, основанная на изменении линейных размеров новообразования, определяемых лучевыми

методами исследования [57]. В 2000 г. она была пересмотрена и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors — RECIST), в которой стали использовать двухмерные измерения вместо трехмерных, уменьшено количество измеряемых очагов, сняты критерии прогрессии [71]. В соответствии с этой классификацией различают:

- **полный ответ** (Complete Response — CR) — полное исчезновение всех опухолевых поражений в течение 4 нед с момента документации полного ответа;
- **частичный ответ** (Partial Response — PR) — уменьшение, по сравнению с исходным на 50% и более, суммы измерений 2 больших перпендикулярных диаметров, что определяется в 2 наблюдениях по крайней мере в течение 4 нед. При этом должны отсутствовать признаки прогрессирования заболевания;
- **прогрессирование заболевания** (Progressive Disease — PD) — увеличение размеров опухоли, появление любого нового очага или нового выпота, или асцита, связанного с опухолью;
- **стабилизация заболевания** (Stable Disease — SD) — несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Дальнейшая эволюция RECIST привела к созданию в 2008 г. ее новой версии 1.1 [37], которая отличается как граничными значениями количественных показателей, так и увеличением количества оцениваемых параметров, ранжировки их значимости. Так, RECIST 1.1 включает оценку основных (target lesions) и дополнительных (non-target lesions) очагов опухолевого поражения (роста).

**Ключевые слова:** ответ опухоли на лечение, гистология, лечебный патоморфоз.

Оценка основных очагов (количественная) осуществляется по критериям:

- **CR:** исчезновение всех основных очагов. Любой из увеличенных лимфатических узлов (основных или дополнительных) должен иметь короткую ось менее 10 мм;
- **PR:** уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30%;
- **PD:** увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов;
- **SD:** несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Оценка дополнительных очагов (качественная):

- **CR:** исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь размер менее 10 мм по короткой оси;
- **Non-CR/Non-PD:** сохранение одного или нескольких основных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы;
- **PD:** однозначная прогрессия дополнительных очагов, появление одного или нескольких новых очагов.

Однако лучевые и другие методы оценки ОО ограничены в своей способности обеспечить точную информацию о T и N категориях, и при ответе, расцененном как полный лучевыми методами, часто гистологически в операционном материале выявляются элементы опухоли [29, 45, 52, 65, 71].

При попытке показать наличие резидуальных опухолевых элементов при помощи биопсии, которая сравнительно легко осуществима и имеет мало осложнений, обнаружили их низкую достоверность [23, 52, 61]. Рядом исследователей продемонстрировано, что в 35–50% случаев, когда при ребиопсиях не выявляли опухолевых элементов, их обнаруживали в резецированном материале [27, 33, 64, 67].

Таким образом, лучевые и клинические методы, предоставляя ценную информацию, все же не подходят для определения полной ликвидации первичной опухоли, предполагающей полное отсутствие опухолевых клеток после неoadьювантной химио-/лучевой терапии. Кроме того, достоверность прогноза как при полной, так и неполной регрессии опухоли существенно повышается при гистологической оценке ОО. Следовательно, достоверная оценка ОО должна включать гистологическое исследование операционного материала.

Гистологическая оценка ОО на территории постсоветских государств чаще всего именуется лечебным патоморфозом [2, 4, 19].

С целью повышения информативности оценки ОО был разработан ряд

гистологических систем, базирующихся на количественных или качественных критериях, а также их сочетании. В основу всех систем гистологической оценки ОО легло определение степени клеточности опухоли и распространенности в ней некротических изменений. К сожалению, некроз опухоли с трудом поддается количественному определению, и большинство исследователей не оценивает этот показатель. Несмотря на методологические различия предложенных классификаций, все авторы подчеркивают, что полный ОО означает полное отсутствие опухолевых клеток в исследуемом материале. Основное внимание в существующих шкалах оценки ОО, прежде всего, уделяется определению относительной части опухоли, сохранившей жизнеспособность, и/или степени ее повреждения. Прогноз же заболевания зависит не только от объема сохранившейся жизнеспособности опухолевой ткани, но и от ее потенциальных биологических свойств.

При оценке ОО необходимо также учитывать, что в опухолях, не подвергшихся химио-/лучевой терапии, с минимальным поперечником 3 см и более дистрофические и некротические изменения могут охватывать 30% и более их объема. Это требует критического отношения к ОО в этих пределах и экстраполяции данных на подобные опухоли, не подвергшиеся антибластемному лечению.

Все гистологические классификации ОО требуют, чтобы оценка резидуальных опухолевых элементов осуществлялась на максимально информативном материале [4, 5, 27, 29, 33, 45, 52, 65, 67, 71]. Так, для первичной опухоли наиболее информативным является исследование образцов резекции. При этом максимального внимания и тщательного исследования заслуживают те случаи, в которых после лечения клинически и лучевыми методами, а также при визуальной оценке резецированного материала опухоль не обнаруживается.

Одной из первых гистологических классификаций выраженности ОО (лечебного патоморфоза) была схема, предложенная Е.Ф. Лушниковым [11, 12, 13], согласно которой выделяют 4 степени лечебного патоморфоза, характеризующиеся следующими признаками:

- I (слабый) — дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;
- II (умеренный) — появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;
- III (выраженный) — обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, сохраняют жизнеспособность немногочисленные опухолевые клетки;
- IV (резко выраженный, полный) — отсутствие опухолевых элементов.

Одной из наиболее распространенных методик оценки лечебного патоморфоза на постсоветском пространстве стала схема Г.А. Лавниковой [8, 9, 10]. Она основана на учете изменения общей структуры опухоли на тканевом (соотношение строма/паренхима, структурная атипия) и клеточном уровне (степень дистрофии и полиморфизма клеток, митотическая активность). Данная классификация выделяет 4 степени ОО:

- I степень — более 50% опухолевой паренхимы сохранено;
- II степень — сохранено 20–50% опухолевой паренхимы;
- III степень — до 20% паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов;
- IV степень — полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Для объективизации оценки лечебного патоморфоза по Г.А. Лавниковой используется количественный показатель — индекс повреждения (ИП), рассчитываемый по формуле:

$$ИП = \frac{Пк - Пл}{Пк} \times 100, \quad (1)$$

где:

*Пк* — средний объем жизнеспособной опухолевой паренхимы (без лечения);

*Пл* — средний объем жизнеспособной опухолевой паренхимы (после лечения);

*ИП* — индекс повреждения в процентах (от 100 до 0).

Для определения индуцированных лечением некрозов в опухолевой ткани используется формула:

$$A = B/C \times 100, \quad (2)$$

где:

*B* — количество клеток в некрозе;

*C* — общее количество опухолевых клеток;

*A* — процент клеток в состоянии некроза по отношению ко всем опухолевым клеткам.

Для злокачественных опухолей костей А. Нувос [47, 48] была предложена 4-ступенчатая схема ОО, где:

- I степень: минимальные, преимущественно внутриклеточные, изменения в опухоли, общая площадь некротизированной опухолевой паренхимы не превышает 50%;
- II степень: некроз или организация некротизированной опухоли составляет 50–90% ее объема при наличии ее жизнеспособных участков;
- III степень: некроз или явления организации распространяются более чем на 90% объема опухоли при сохранении единичных опухолевых клеток или их групп, в том числе с выраженными дистрофическими изменениями;
- IV степень: тотальный некроз или организация опухоли без гистологически выявленных жизнеспособных опухолевых клеток.

Для оценки ОО пищевода была предложена схема А.М. Mandard и соавторов [55] (табл. 1), которая в последующем была успешно модифицирована для метастазов в печень [62]. Она включает 5 степеней регрессии опухоли (Tumor Regression Grade — TRG) в зависимости от наличия остаточных опухолевых клеток и степени фиброза. В отличие от классификации ВОЗ, которая делает различие только между полным ответом и регрессией опухоли более чем на 50%, эта система различает степени, при которых ограниченное число опухолевых клеток все еще идентифицируется. При оценке ОО также учитываются качественные изменения опухолевых клеток, такие как вакуолизация и/или эозинофилия цитоплазмы, явления пикноза ядер, некроз, а также степень воспалительной инфильтрации, в том числе наличие гигантских клеток.

Rubbia и соавторы [62], оценивая ответ метастазов печени на лечение, учитывали также относительную распространенность некроза: класс 0 соответствует отсутствию некроза, класс 1 — до 25%; класс 2 — 25–50%, класс 3 — 50–75%; класс 4 — более 75% площади опухоли в состоянии некроза. При множественных метастазах общая оценка осуществляется по худшему показателю. В качестве дополнительного показателя данные авторы обращают внимание на преимущественное распределение живых опухолевых клеток: в центре, диффузное по всему объему либо по периферии опухоли.

Классификация ОО по I.D. Miller и соавторам [58] была разработана с учетом показателей общей выживаемости пациентов в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли, учитывающей при этом состояние лимфатических узлов. В классификации выделено пять степеней ОО, но только при полном отсутствии опухолевых клеток в первичной опухоли и в регионарных лимфатических узлах устанавливается полный ОО:

- I степень — малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа;
- II степень — незначительное уменьшение количества опухолевых клеток, но в целом клеточность опухоли остается высокой;
- III степень — сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90%;
- IV степень — на фоне выраженной (явной) регрессии опухоли выявля-

ются лишь единичные небольшие гнезда опухолевых клеток;

- V степень — опухолевые клетки отсутствуют в первичной опухоли и лимфатических узлах.

Для количественной микроскопической оценки эффективности предоперационной (неоадьювантной) терапии больных со злокачественными новообразованиями предложена К.А. Галахиным и соавторами [4] семиступенчатая шкала, основанная на определении относительной доли жизнеспособной опухолевой ткани (ОДЖОТ):

- 0 степень — ОДЖОТ не менее 95% опухолевых клеток. Лечение неэффективно, результат плохой.
- I степень — ОДЖОТ от 75 до 95% опухолевых клеток. Лечение неудовлетворительное, результат несущественный.
- II степень — ОДЖОТ от 50 до 70% опухолевых клеток. Лечение низкой эффективности, результат посредственный.
- III степень — ОДЖОТ от 25 до 50% опухолевых клеток. Лечение средней эффективности, результат удовлетворительный.
- IV степень — ОДЖОТ от 10 до 25% опухолевых клеток. Лечение с эффектом выше среднего, результат хороший.
- V степень — ОДЖОТ менее 10% опухолевых клеток. Лечение высокой эффективности, результат очень хороший.
- VI степень — отсутствие сохранных опухолевых клеток. Лечение максимально высокой эффективности, результат отличный.

Кельнская система классификации регрессии опухоли (The Cologne Regression Classification System), основанная на принципах классификации ВОЗ и выделяющая 4 класса ОО, изначально предназначалась для оценки карциномы легких [26, 43]. Она базируется на измерении соотношения объема жизнеспособных и некротически измененных элементов опухоли, дополняемых качественными показателями изменений, вызванных терапией. Последние включают в себя главным образом выраженность фиброза, количество гистиоцитов, а в некоторых опухолях — наличие гигантских клеток резорбции. Эти и другие (неспецифические) явления, такие как присутствие лимфоцитов, гранулоцитов и эозинофилов оцениваются полуколичественно (слабая, умеренная и выра-

женная). Основными характеристиками классов регрессии опухоли являются:

- I класс — минимальная/отсутствие регрессии с сохранением более чем 50% жизнеспособных элементов опухоли;
- II класс — частичная регрессия с сохранением менее чем 50% и более чем 0% жизнеспособных опухолевых элементов;
- III класс — отсутствие жизнеспособных опухолевых элементов;
- IV класс — полная регрессия без каких-либо признаков опухолевого процесса.

Близкой по сути к Кельнской системе классификации регрессии является схема ОО, предложенная Shimosato и соавторами [66], в которой оценка ОО распространяется на лимфатические узлы:

- малая регрессия (классы I/II) с наличием метастазов в лимфатических узлах (ypN1);
- малая регрессия (классы I/II) без метастазов в лимфатические узлы (ypN0);
- выраженная регрессия (классы III/IV) с наличием метастазов в лимфатических узлах (ypN1);
- выраженная регрессия (классы III/IV) без метастазов в лимфатические узлы (ypN0).

Японским обществом исследований рака желудка (The Japanese Research Society for Gastric Cancer) разработана аналогичная классификации ВОЗ четырехуровневая система оценки ОО для рака пищевода, но с несколько иными критериями группировки [42, 68]:

- 1a — отсутствие резидуальных опухолевых элементов;
- 1b — сохранено менее 10% элементов опухоли;
- 2 — сохранено 10–50% элементов опухоли;
- 3 — сохранено 50% и более объема опухолевой ткани.

При ее использовании применительно к раку желудка [28, 66] и пищевода [42] было показано, что вероятность выживания значительно выше в случае регрессии опухоли более чем на ½.

Попытка объединить разные количественные и качественные признаки ОО и, таким образом, повысить объективность оценки лечебного патоморфоза и его прогностической значимости предпринята А.А. Суховерша и соавторами [20, 21]. Этот метод включает в себя определение объемов индуцированных терапией изменений опухоли, изменений объемов жизнеспособной, дистрофической и дискомплексированной ткани в остаточной опухоли, характеристики пролиферативной активности и апоптоза онкоцитов, характер и выраженность воспалительной реакции (табл. 2). Степень ОО по А.А. Суховерша и соавторам определяется по сумме баллов: 0 степень — 0 баллов; I степень — 1–9 баллов; II степень — 10–18 баллов;

**Таблица 1** Степени регрессии опухоли в ответ на лечение по А.М. Mandard et al. (1994) [56]






	I степень регрессии опухоли (полная регрессия) (TRG1) — отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза [63])
	II степень регрессии опухоли (TRG2) — сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
	III степень регрессии опухоли (TRG3) — большое количество сохранных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза
	IV степень регрессии опухоли (TRG4) — опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями
	V степень регрессии опухоли (TRG5) — отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

Таблица 2 Схема оценки лечебного патоморфоза опухоли по А.А. Суховерша и соавторам [20]

Параметры патоморфоза		Градации и объем параметров (баллы)		
		1	2	3
Структура опухоли	Соотношение объемов индуцированных изменений и первичной опухоли, %	< 30	30–70	> 70
	Объем жизнеспособной ткани в остаточной опухоли, %	> 70	30–70	> 30
	Объем дистрофической ткани в остаточной опухоли (нежизнеспособная), %	< 30	30–70	> 70
	Объем дисконкомплексированной ткани в остаточной опухоли (минимальные изменения), %	< 30	30–70	> 70
Качественные изменения	Количество опухолевых клеток-гигантов	1	2–5	> 5
	Митотическая активность	< 2	2	> 2
остаточной опухоли	Апоптоз онкоцитов	Единичные	Разрозненные	Многочисленные
	Воспалительная реакция в опухоли	Характеристика, тип реакции	Альтеративная	Продуктивная
	Степень	Очаговая	Диффузная	Диффузно-очаговая

III степень — 19–27 баллов. Такой многофакторный подход в оценке ОО, с точки зрения авторов, повышает объективность и прогностическую значимость метода, объясняет случаи ранней генерализации, местных рецидивов опухоли.

Гистологически в ОО можно выделить 2 основных этапа изменений — ранние и поздние [4]. Через 7 дней после начала антибластемного лечения в опухоль, независимо от их гистологической разновидности, можно наблюдать типичные дистрофические и альтеративные изменения паренхиматозных элементов на фоне выраженных сосудистых расстройств (стазы, резкое полнокровие, сладж-феномен, микротромбозы, плазмо- и геморрагии) и воспалительную инфильтрацию. Через 2 нед и более от начала неoadьювантной терапии очаги некроза окружаются волокнистой соединительной тканью, и возникает заместительный склероз, гиалиноз, миксоматоз. Вокруг групп опухолевых клеток образуются лимфоплазмодитарные инфильтраты, появляются гигантские многоядерные клетки инородных тел и ксантомные клетки, образуются лимфоцитарные периваскулярные муфты. Следует особо отметить градиентный характер альтеративных изменений в опухоли, выраженность которых постепенно убывает от центра к ее периферии.

Описанные явления вполне можно характеризовать как стереотипную динамическую реакцию соединительной ткани на альтерацию опухолевой паренхимы, когда молодая пролиферирующая соединительная ткань замещает очаги некрозов и кровоизлияний (5–10-е сутки), а затем подвергается ремоделированию.

Доминирующей морфологической особенностью при умеренной и слабой степени ОО после неoadьювантной терапии злокачественных эпителиальных опухолей пищеварительной трубки является наличие больших площадей жизнеспособных опухолевых элементов, чередующихся с зонами некроза, с отсутствующими или незначительными участками фиброза. При высокой степени ОО с выраженными явлениями фиброза характерно резкое уменьшение или полное исчезновение опухолевых элементов. Это позволило выдвинуть концепцию [34, 39, 62], что некрозы опухолевой паренхимы, скорее всего, связаны с не-

достаточным кровоснабжением опухоли, в то время как цитотоксические эффекты химиотерапии реализуются с помощью других механизмов, таких как апоптоз.

Как уже упоминалось выше, в большинстве случаев ОО явления некроза или фиброза преобладают в центре, а жизнеспособные элементы опухоли располагаются преимущественно по ее периферии. Такая картина более заметна после химиотерапии в выростах по краям опухоли, где жизнеспособные опухолевые клетки соседствуют с неопухолевыми тканями [62]. Сохранность жизнеспособных опухолевых клеток на периферии новообразования может быть обусловлена более высоким гидростатическим давлением в этих участках и меньшей эффективностью лекарственной диффузии [44]. С практической стороны, обнаружение жизнеспособных клеток на периферии опухоли должно быть принято во внимание при определении объема резекции и может указывать на пределы одиночной радиооблучающей опухоли [69].

Оценка ОО подразумевает не только определение эффективности терапии, но и прогнозирование течения заболевания для планирования и коррекции последующих этапов лечения, а также определения целесообразности операции [30]. Четко показано, что в таких опухолях, как рак грудной железы [17, 25, 32, 34, 36] гистологический ответ на предоперационную химиотерапию прямо коррелирует с безрецидивной и общей выживаемостью. Высокая степень значимости гистологической оценки ОО как прогностического фактора подтверждена для опухолей двенадцатиперстной кишки, пищевода [55], карцином толстой кишки [31, 63] и ряда других новообразований.

Таким образом, оценка ОО является важным критерием в определении эффективности химио-/лучевой терапии и прогноза онкологического заболевания. Гистологическая оценка ОО на сегодня получила меньшее распространение, чем лучевые методы. Это связано, прежде всего, с трудоемкостью такого исследования и степенью объективности получаемых данных.

Гистологически исследуют лишь часть опухоли, а полученные данные экстраполируют на весь ее объем, пред-

полагая, что изменения, индуцированные терапией, равномерно проявляются во всем ее объеме, что является весьма условным. Также не вполне объективной является оценка соотношения в опухоли жизнеспособной и некротической ткани, поскольку четкие границы между ними отсутствуют. Кроме того, учитывая то, что в опухоли могут наблюдаться спонтанные некрозы, оценка случаев, когда резидуальные опухолевые элементы после химио-/лучевой терапии составляют более 50%, является сомнительной для прогноза заболевания у конкретного пациента. Учет невысоких значений ОО представляет интерес при сравнении групп пациентов с опухолями одинаковой локализации, размеров и гистологического типа у пациентов, не получавших терапию.

Особо следует отметить, что поскольку опухоли различной органной принадлежности и гистологического типа обладают различными свойствами, то объемы резидуальных элементов в разных новообразованиях будут иметь различное прогностическое значение [47, 55, 62].

Основным гистологическим параметром ОО на сегодня является объемная доля сохранившихся после лечения жизнеспособных опухолевых элементов. Другие параметры, такие как распространенность некроза, сосудистые изменения, воспалительную инфильтрацию, как правило, рассматривают как дополнительные факторы и оценивают качественно или полуквантитативно. Однако понимание того, что для характеристики ОО важна не только оценка объема резидуальных опухолевых элементов, но и других факторов, заставляет исследователей искать пути для создания систем многофакторного анализа ОО.

Исходя из анализа данных литературы, а также опыта работы отдела патологической анатомии Национального института рака, наибольшую ценность гистологическая оценка ОО может иметь при случаях, когда с помощью лучевых методов не отмечают изменения размеров опухоли или это не возможно (внутрикостные опухоли); при резком уменьшении размеров опухоли для выявления остаточных мелких жизнеспособных опухолевых элементов; при сравнительной оценке различных способов терапии.

Если гистологическая оценка ОО проводится не непосредственно при микроскопии препарата наиболее доступными способами (например, с использованием окулярных сеток), то это резко увеличивает время для ее осуществления и приводит к значительному увеличению нагрузки на патолога. Особенно это касается использования систем многофакторной оценки ОО, таких как в методике А.А. Суховерша и соавторов [20, 21].

Учитывая, что при гистологической оценке ОО важным представляется целый ряд признаков, но их учет является крайне трудоемким и длительным, то широкое внедрение высокоэффективных многофакторных способов оценки гистологического ОО возможно лишь на базе автоматизированного анализа.

Исходя из известного факта, что в ряде случаев после достижения хорошего ОО через определенное время возникают рецидивы опухоли и отдаленные метастазы, которые бурно развиваются и проявляют высокую резистентность к терапии, по всей видимости, целесообразно уделять внимание биологическим свойствам резидуальных опухолевых клеток, выявляемых иммуногистохимическими, молекулярными и генетическими маркерами. Вместе с тем при рассмотрении современного состояния вопроса о гистологическом ОО, обращая на себя внимание аспект, что, несмотря на сегодняшнюю «эпоху развитой иммуногистохимии, бурно развивающейся молекулярной биологии и генетики», эти технологии практически не находят места в оценке состояния остаточных элементов опухоли после неoadъювантной терапии. Немногочисленные исследования в этом направлении (например [14, 15, 16, 25, 36, 40, 53, 59, 73]) фрагментарны и неубедительны. Однако в силу гетерогенности неопластических клеток в опухоли часть из них проявляет определенную резистентность к повреждению, а часть подвергается необратимым изменениям. В связи с этим, с нашей точки зрения, свойства резидуальных опухолевых элементов должны представлять интерес для прогнозирования течения онкологического заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. (2005) Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы). Проблемы репродукции, 3: 65–78.  
 2. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин К.А. и др. (2001) Предрак и рак желудка. Киев.: Книга-плюс, 229 с.  
 3. Винтизенко С.И., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Стуканов С.Л. (2009) Использование УВС-теста в качестве уронологического маркера рака мочевого пузыря. Бюллетень сибирской медицины, 2: 113–118.  
 4. Галахин К.А., Курик Е.Г. (2000) Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. Киев.: Книга-плюс, 176 с.  
 5. Галахин К.А., Югринов О.Г., Курик Е.Г. и др. (2000) Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей. Укр. химиотерапевт., 4 (8): 8–11.  
 6. Журкина О.В. (2007) Лактатдегидрогеназа крови и мочи при доброкачественных и злокачественных новообразованиях почки. Казанский медицинский журнал, 3: 241–243.

7. Кондратьев В.Б. (2000) Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение. Практическая онкология, 2: 41–45.  
 8. Лавникова Г.А. (1976) Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование. Вестн. АМН СССР, 6: 13–19.  
 9. Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. (1978) Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. Мед. радиол., 3: 6–9.  
 10. Лавникова Г.А. (1979) Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. Москва. Методические рекомендации, 13 с.  
 11. Лушников Е.Ф. (1976) Терапевтический патоморфоз опухолей человека в практическом и теоретическом аспектах. Вестник АМН СССР, 6: 7–12.  
 12. Лушников Е.Ф. (1977) Лучевой патоморфоз опухолей человека. М.: Медицина, 328с.  
 13. Лушников Е.Ф. (1993) Лечебный патоморфоз опухолей. В книге Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова М.: Медицина, 560 с.  
 14. Мазурик В.К., Мороз Б.Б. (2001) Проблемы радиобиологии и белок p53. Радиационная биология. Радиоэкология, 41(5): 548–572.  
 15. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Косичков А.Г. и др. (2003) Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин. Вопросы онкологии, 49(4): 496–498.  
 16. Петров С.В., Непомнящая Е.М., Гусарева М.А. (2008) Прогностическое значение некоторых маркеров в меланоме кожи при различных методах лечения. Вопросы онкологии, 6: 744–748.  
 17. Рошин Е.М., Зубанова А.А., Колядина И.В. и др. (2010) Лечебный патоморфоз как критерий эффективности лечения и прогноза рака молочной железы. Медицинский альманах. РОНЦПРАМ, 3(12): 48–53.  
 18. Семенова А.И. (2006) Гиперкальциемия и синдром распада опухоли. Практическая онкология, 7(2): 101–104.  
 19. Серов В.В. (1997) Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее. Арх. патол., 4: 3–5.  
 20. Суховерша О.А., Биленький И.В., Чекан С.М. (2006) Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини. Декларативний патент на корисну модель. № 23830. Опуб. 11.06.2007, бюл. № 8.  
 21. Суховерша О.А., Биленький И.В., Чекан С.М., Коссе В.А. (2007) Оцінка хіміотерапевтичного патоморфозу недрібноклітинного раку легень. Морфологія, 1(2): 82–90.  
 22. Adam R., Delvart V., Pascal G. et al. (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases down staged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg., 240 (4): 644–657.  
 23. Adelstein D., Rice T., Becker M. et al. (1997) Use of concurrent chemotherapy, accelerated fractionation radiation and surgery for patients with esophageal carcinoma. Cancer, 80: 1011–1020.  
 24. Ajani J.A., Mansfield P.F., Janjan N. et al. (2004) Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. Journal of Clinical Oncology, 22 (14): 2774–2780.  
 25. Archer C.D., Parton M., Smith I.E. et al. (2003) Early changes in apoptosis and proliferation following primary chemotherapy for breast cancer Br J Cancer. 15; 89(6): 1035–1041.  
 26. Baldus S., Monig S., Schroder W. et al. (2004) Regression of oesophageal carcinomas after neoadjuvant radiochemotherapy: criteria of the histopathological evaluation. Pathologie, 25: 421–427.  
 27. Bates B., Detterbeck F., Bernard S. et al. (1996) Concurrent radiation therapy and chemotherapy followed by esophagectomy for localized esophageal carcinoma. J. Clin. Oncol., 14: 156–163.  
 28. Becker K., Mueller J., Schulmacher C. et al. (2003) Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. Cancer, 98: 1521–1530.  
 29. Bertheau P., Lerebours F., Mounier N. et al. (2005) Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer. Oncol Rep., 14 (2): 513–520.  
 30. Bollschweiler E., Hölscher A.H., Metzger R. (2010) Histologic tumor type and the rate of complete response after neoadjuvant therapy for esophageal cancer. Future Oncology, 6 (1): 25–35.  
 31. Bouzourene H., Bosman F.T., Seelentag W. et al. (2002) Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. Cancer, 94 (4): 1121–1130.  
 32. Bramwell V.H. (1997) The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. Semin Oncol., 24 (5): 561–571.  
 33. Brown W., Thomas J., Gotley D. et al. (2004) Use of oesophagostomography to assess the response of oesophageal carcinoma to neoadjuvant therapy. Br. J. Surg., 91: 199–204.

34. Chang J., Ormerod M., Powles T.J. et al. (2000) Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma. Cancer, 89 (11): 2145–2152.  
 35. Chollet P., Amat S., Cure H. et al. (2002) Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. Br J Cancer, 86 (7): 1041–1046.  
 36. Darcy K.M., Birrer M.J. (2010) Translational research in the Gynecologic Oncology Group: evaluation of ovarian cancer markers, profiles, and novel therapies. Gynecol Oncol.; 117(3): 429–39.  
 37. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer, 45: 228–247  
 38. Fernandez F.G., Drebin J.A., Linehan D.C. et al. (2004) Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg., 240 (3): 438–447.  
 39. Gourdiere I., Crabbe L., Andreau K. et al. (2004) Oxaliplatin-induced mitochondrial apoptotic response of colon carcinoma cells does not require nuclear DNA. Oncogene, 23 (45): 7449–7457.  
 40. Grossman H.B., Tangen C.M., Cordon-Cardo C. et al. (2006) Evaluation of Ki67, p53 and angiogenesis in patients enrolled in a randomized study of neoadjuvant chemotherapy with or without cystectomy: a Southwest Oncology Group Study. Oncol Rep. Oct; 16(4): 807–810.  
 41. Janjan N.A., Khoo V.S., Abbruzzese J. et al. (1999) Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 44: 1027–1038.  
 42. Japanese Society for Esophageal Diseases: Guidelines for the Clinical and Pathologic Studies on Carcinoma of the Esophagus (9th Edition). Kanehara and Co. Ltd, Tokyo, Japan (2001).  
 43. Junker K., Muller K., Bosse U. et al. (2003) Apoptosis and tumor regression in locally advanced non-small cell lung cancer with neoadjuvant therapy. Pathologie, 24: 214–219.  
 44. Heldin C.H., Rubin K., Pietras K. et al. (2004) High interstitial fluid pressure — an obstacle in cancer therapy. Nat Rev Cancer, 4 (10): 806–813.  
 45. Husband N.A., Schwartz L.H., Spencer J. et al. (2004) Evaluation of the response to treatment of solid tumours — a consensus statement of the International Cancer Imaging Society. Br J Cancer, 90(12): 2256–2260.  
 46. Huggia F.M. (1990) Overview of cancer related hypercalcemia: epidemiology and etiology. Semin. Oncol., 17: 3–9.  
 47. Huvoas A.G., Rosen G., Dabska M., Marcove R.C. (1983) Mesenchymal chondrosarcoma a clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. Cancer, 51 (7): 1230–1237.  
 48. Huvoas A. G. (1991) Osteogenic sarcoma: pathologic assessment of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. In: Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. 2nd edition, W.B. Saunders, Philadelphia: 122–128.  
 49. Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D. et al. (2005) Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg., 241 (5): 715–722. discussion 722–724.  
 50. Picci P., Böhling T., Bacci G., Ferrari S. et al. (1997). Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. J Clin Oncol., 15 (4): 1553–9.  
 51. Kaminsky-Forett M.C., Conroy T., Luporsi E. et al. (1998) Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3–T4 rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 42: 935–941.  
 52. Kwok H., Bisset I.P., Hill G.L. (2007) Preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis., 15: 9–20.  
 53. Lazar A.A., Cole B.F., Bonetti M., Gelber R.D. (2010) Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot. J Clin Oncol. 10; 28(29): 4539–44.  
 54. Licitra L., Locati L.D., Cavina R. et al. (2003) Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. Ann Oncol., 14 (3): 367–372.  
 55. Mandard A.M., Dalibard F., Mandard J.C. et al. (1994) Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer, 73 (11): 2680–2686.  
 56. Mentha G., Majno P., Gervaz P. et al. (2006) Results of inverse strategy using systemic chemotherapy first, liver resection second and primary tumour resection last for patients with advanced synchronous liver metastases from colorectal cancer (SCRLM). Br J Surg., 93: 872–878.  
 57. Miller A., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. (1981) Reporting results of cancer treatment. Cancer, 47: 207–214.  
 58. Miller I.D., Payne S., Ogston K.N. (2002) A new histological grading system to assess response of breast cancer to primary chemotherapy. Int J Oncol., 20 (4): 791–796.

59. Moreno Garcia V., Cejas P., Feliu J. et al. (2009) Immunohistochemical analysis of tumor regression grade for rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol*, 27 (suppl); abstr e22089.
60. Motzer R.J., Masumdar M., Bacic J. et al. (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 17 (8): 2530–2540.
61. Ribeiro A., Franceschi D., Parra J. et al. (2006) Endoscopic ultrasound restaging after neoadjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Am. J. Gastroenterol.*, 101: 1216–1221.
62. Rubbia-Brandt L., Giostra E., Brezault C. et al. (2007) Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol.*, 18 (2): 299–304.
63. Rullier A., Laurent C., Vendrely V. et al. (2005) Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. *Am J Surg Pathol.*, 29 (5): 602–606.
64. Sarkaria I., Rizk N., Bains M. et al. (2009) Post-treatment endoscopic biopsy is a poor-predictor of pathologic response in patients undergoing chemoradiation therapy for esophageal cancer. *Ann. Surg.*, 249: 764–767.
65. Schott A.F., Roubidoux M.A., Helvie M.A. et al. (2005) Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.*, 92 (3): 231–238.
66. Schneider P., Baldus S., Metzger R. et al. (2005) Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann. Surg.*, 242: 684–692.
67. Schneider P., Metzger R., Schaefer H. et al. (2008) Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann. Surg.*, 248: 902–908.
68. Shimosato Y., Oboshi S., Baba K. (1971) Histological evaluation of effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 1: 19–35.
69. Solbiati L., Livraghi T., Goldberg S.N. et al. (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*, 221 (1): 159–166.
70. Theodoropoulos G., Wise W.E., Padmanabhan A. et al. (2002) T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum*, 45: 895–903.
71. Therasse P., Arbutnot S.G., Eisenhauer E.A. et al. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92 (3): 205–216.
72. Yonemura Y., Kinoshita K., Fujimura T. et al. (1996) Correlation of the histological effects and survival after neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology*, 43: 1260–1272.
73. Yuen P.W., Man M., Lam K.Y., Kwong Y.L. (2002) Clinicopathologic significance of p16 gene expression in the surgical treatment of head and neck squamous cell carcinomas. *J. Clin. Pathol.*, 55 (1): 58–60.

### Гістологічна оцінка відповіді пухлини на хіміо-/променеви терапію

О.М. Грабовий, Т.О. Тарасова, М.В. Кошубарова

Національний інститут раку, Київ

**Резюме.** Оцінка відповіді пухлини на лікування (ВП) є важливим критерієм ефективності хіміо-/променевої терапії та прогнозу онкологічного захворювання. Променеві та клінічні методи, надаючи цінну інформацію, все ж не дають повної характеристики ВП і мають бути доповнені гістологічним дослідженням, яке, окрім детальної оцінки ефективності терапії, значно підвищує достовірність прогнозу. Основним гістологічним параметром при оцінці ВП сьогодні є об'єм пухлинних елементів, що зберегли життєздатність. Однак розуміння того, що для характеристики ВП важлива не тільки оцінка обсягу резидуальних пухлинних елементів, а й інших ознак, змушує дослідників шукати шляхи для створення систем багатofакторного аналізу ВП, придатних для широкого повсякденного використання в медичній практиці.

**Ключові слова:** відповідь пухлини на лікування, гістологія, лікувальний патоморфоз.

### Histological evaluation of tumor response to chemo-/radiotherapy

A.N. Grabovoy, T.O. Tarasova, M.V. Koshubarova

National Cancer Institute, Kiev

**Summary.** Assessment of tumor response to treatment (TR) is an important criterion for the effectiveness of chemo-/radiation therapy and prognosis of oncological disease. Ray and clinical methods, providing valuable information, yet do not give the full characteristics of TR and should be supplemented by histological examination, which in addition to a detailed assessment of the effectiveness of therapy, significantly improves the accuracy of prediction of disease. The main histological parameter in the evaluation of TR today is the amount of viable tumor-treasured items. However, understanding what is important to characterize the TR is not only an estimate of the amount of residual tumor elements, but other features, makes the researchers look for ways to create a multivariate analysis, TR systems are suitable for a wide general use in medical practice.

**Key words:** tumor response to treatment, histology, treatment pathomorphosis.