



АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Федоров Д.Н.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского



КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ:

- **Федоров Д.Н.** – к.м.н., доцент, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
- **Веселкова А.Ю.** – врач-патологоанатом, патологоанатомическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского
- **Кирия Т.И.** – Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
- **Царьков П.В.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии МПФ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, директор Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
- **Тулина И.А.** – к.м.н., доцент, заведующая отделением онкологической колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
- **Ефетов С.К.** – к.м.н., доцент, заведующий отделением колопроктологии Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
- **Пузаков К.Б.** – к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОМАНДА



ХИРУРГ

ПАТО-МОРФОЛОГ

ОНКОЛОГ

СПЕЦИАЛИСТ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

МОНИКИ


ЗАДАЧИ ПАТОМОРФОЛОГА В РАБОТЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОМАНДЫ

- ✓ Морфологическая верификация диагноза
- ✓ Определение/уточнение стадии процесса
- ✓ Эпидемиологический анализ
- ✓ Аудит качества работы других специалистов мультидисциплинарной команды


↓

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД
В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА**

МОНИКИ



ПРОТОКОЛЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА:


 COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS


**Protocol for the Examination of Specimens From Patients With
Primary Carcinoma of the Colon and Rectum**

Version: Colon Rectum 4.0.0.1 Protocol Posting Date: June 2017
Includes pTNM requirements from the 8th Edition, AJCC Staging Manual

For accreditation purposes, this protocol should be used for the following procedures:

Procedure	Description
Colectomy	Includes specimens designated total, partial, or segmental resection
Rectal Resection	Includes specimens designated low anterior resection or abdominoperineal resection
Tumor Type	Description
Carcinoma	Invasive carcinomas including small cell and large cell (poorly differentiated) neuroendocrine carcinomas

 ПОНЯТИЕ
КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

 Российская Коллегия Патологов
Общество патологов России

Maurice B. Loughrey, Philip Quirke, Neil A. Shepherd

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СТАНДАРТАМ И ПРОТОКОЛАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Протокол патоморфологического исследования при колоректальном раке
Декабрь, 2017

ologists
cure

ets for reporting cancers

al reporting of colorectal cancer

ber 2017

hwy, Royal Victoria Hospital, Belfast H&SC Trust
rstry Belfast, UK

irke, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and
UK


hepherd, Gloucestershire Cellular Pathology
rham, UK

istopathological reporting of colorectal cancer

B Loughrey, Professor Philip Quirke and Professor Neil A
on behalf of the College's Cancer Services Working
Three authors are senior gastrointestinal pathologists, co-
ntribute guidelines relating to gastrointestinal diseases and
UK bowel cancer screening programmes.

COLORECTAL CANCER STRUCTURED REPORTING PROTOCOL (3rd Edition 2016) AUSTRALIA опей

исследования
раке прямой кишки
етровского
(v. 2017-2018)



ПРОТОКОЛ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА:

КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

- ✓ Клинический диагноз с указанием стадии процесса (cTNM)
- ✓ Гистологическая форма опухоли (предоперационная биопсия)
- ✓ Информация о фоновых заболеваниях, наследственных формах КРР
- ✓ Информация о предоперационном лечении: вид, сроки, схемы, препараты, дозы, результат, cTRG
- ✓ Название и объем оперативного вмешательства, объем лимфодиссекции, методика (открытая хирургия, лапароскопически-ассистированная, робот-ассистированная, эндоскопическая и т.д.), особенности, интраоперационные осложнения
- ✓ Указание (маркировка/схема) точной локализации опухоли в препарате (особенно после ХЛТ, при наличии выраженного регресса)

ПРОТОКОЛ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА:



ПОДГОТОВКА ПРЕПАРАТА К ИССЛЕДОВАНИЮ:

- ✓ Препарат доставляется в ПАО невскрытым, максимально быстро после операции
- ✓ Фиксация (распинковка) препарата на твердую подложку для сохранения анатомической формы
Нанесение меток для оценки степени контракции во время фиксации
- ✓ Фиксация в нейтральном (забуференном) формалине не менее 24 часов (оптимально – 48 часов)
- ✓ Маркировка (окрашивание) хирургических линий резекции

УРОВНИ (СТЕПЕНИ) ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ:



- **Уровень А**
 - По меньшей мере, один высококачественный мета-анализ, системный обзор рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированное контролируемое исследование с очень низким риском субъективности и прямо относящееся к конкретному типу рака
 - или
 - Набор доказательств, демонстрирующих постоянство результатов и включающий в целом хорошо проведенный мета-анализ, системный обзор рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированное контролируемое исследование с очень низким риском субъективности и прямо относящееся к конкретному типу рака
- **Уровень В**
 - Набор доказательств, демонстрирующих постоянство результатов и включающий в целом высококачественный системный обзор категории «случай-контроль» или когортные исследования с очень низким риском субъективности и высокой вероятностью того, что связь является причинной и прямо применима к конкретному типу рака
 - или
 - Экстраполяция доказательств из исследований, описанных в А.
- **Уровень С**
 - Набор доказательств, демонстрирующих постоянство результатов и включающий хорошо проведенное исследование «случай-контроль» или когортные исследования и высококачественное исследование «случай-контроль» или когортные исследования с низким риском субъективности и смешивания понятий и умеренной вероятностью того, что связь является причинной и прямо применима к конкретному типу рака
 - или
 - Экстраполяция доказательств из исследований, описанных в В.
- **Уровень D**
 - Неаналитические исследования, такие как описание случаев, серий случаев или экспертные мнения
 - или
 - Экстраполяция доказательств из исследований, описанных в С

ПРОТОКОЛ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА:



МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УДАЛЕННОГО ПРЕПАРАТА:

- ✓ Объем хирургического вмешательства и локализация опухоли
- ✓ Хирургический уровень резекции
 - ✓ **Уровень доказательности А** – локализация опухоли в прямой кишке предсказывает развитие местного рецидива
 - ✓ **Уровень доказательности В** – перфорация опухоли является важным фактором прогноза колоректального рака
- ✓ Отношение опухоли к перитонеальным структурам
 - На уровне складки брюшины
 - Ниже уровня складки брюшины
- ✓ Перфорация опухоли (есть/нет)

МЕТОД СЕРИЙНЫХ ПОПЕРЕЧНЫХ СРЕЗОВ:



Возможность морфологической оценки препарата с сохранением анатомо-топографических взаимоотношений

МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УДАЛЕННОГО ПРЕПАРАТА:



- ✓ Размер опухоли (протяженность + поперечные размеры)
- ✓ Характер роста:
 - Экзофитный / эндофитный / смешанный
 - Циркулярный рост / полуокружность / стенка
- ✓ Степень выраженности стеноза просвета кишки (в %)
- ✓ Расстояние до ближайшего края резекции
- ✓ Расстояние до зубчатой линии (для БПЭ)
- ✓ Глубина инвазии опухоли
- ✓ Хирургический клиренс (визуально, в см):
 - минимальное расстояние между фронтом опухоли и циркулярной линией резекции

МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УДАЛЕННОГО ПРЕПАРАТА:



- ✓ Изъязвление и вторичные изменения в опухоли
- ✓ Инвазия на поверхность брюшины
- ✓ Пери- и интраваскулярная, периневральная инвазия, опухолевые депозиты в околокишечной клетчатке
- ✓ Лимфатические узлы с распределением по группам / порядкам (с учетом объема лимфодиссекции)
- ✓ Инвазия в соседние органы и/или анатомические образования
- ✓ Оценка радикальности резекции (R0 – R1? – R2)
- ✓ Особенности (наличие стентов, степлерных скоб, лигатур и т.д.)
- ✓ Фоновые изменения / заболевания

ВЗЯТИЕ ФРАГМЕНТОВ ДЛЯ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ:



- ✓ Проксимальный и дистальный края резекции
- ✓ Стенка кишки в 1 см от проксимального и дистального краев опухоли (внутристеночная инвазия / внестеночная инвазия)
- ✓ Проксимальный и дистальный края опухоли (фокальные изменения)
- ✓ Центральная и дистальная части опухоли
- ✓ Зона максимальной инвазии
- ✓ Зона максимальной дисплазии
- ✓ Участки с метастазами
- ✓ Участки с вторичными изменениями
- ✓ Опухолевые депозиты
- ✓ Все обнаруживаемые (**тотально!**) лимфатические узлы (с распределением по группам)
- ✓ Зоны инвазии в соседние органы / анатомические структуры
- ✓ Червеобразный отросток / терминальный отдел подвздошной кишки (при ПГКЭ и пр.)
- ✓ Зоны с вторичными изменениями (абсцессы, кисты, фиброз и т.д.) и особенностями строения

✓ **Уровень доказательности С** – основа доказательства для выбора блока экстраполируется от необходимости предоставления микроскопического подтверждения или оценки прогностических и предсказательных факторов

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



- ✓ Гистологический тип опухоли
- ✓ Степень дифференцировки опухоли (Grade)
- ✓ Глубина инвазии опухоли (стадия pT) и распространение в окружающие ткани (в см)
- ✓ Расстояние от «фронта» опухоли до латеральной границы резекции в см (хирургический клиренс)
- ✓ Оценка лечебного патоморфоза опухоли в ответ на предоперационную химио- и лучевую терапию (TRG)
- ✓ Оценка краев резекции / радикальности вмешательства (R0 – R1 – R2)
- ✓ Степень поражения лимфатических узлов - количество л/у: общее/с метастазами (стадия pN), группы ЛУ
- ✓ Выявление опухолевых депозитов в клетчатке
- ✓ Выявление пери- и интраваскулярной (pL, pV), периневральной инвазии (pPn)

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



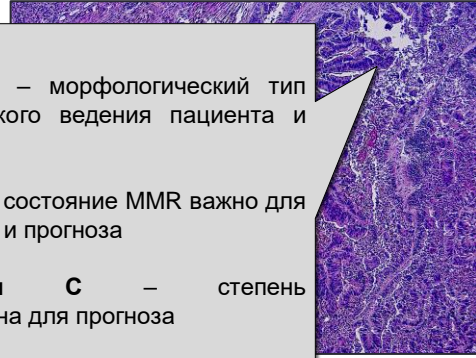
Гистологический тип опухоли:

- ✓ Аденокарцинома
- ✓ Мышечное метастазирование
- ✓
- ✓
- ✓ **Уровень доказательности С** – морфологический тип опухоли важен для клинического ведения пациента и прогноза
- ✓
- ✓ **Уровень доказательности А** – состояние MMR важно для клинического ведения пациента и прогноза

Стадия (дифференцированный рак)

- ✓ **Уровень доказательности С** – степень дифференцировки опухоли важна для прогноза
- ✓ Более чем в 80% наблюдений опухоль морфологически гетерогенна (представлены компоненты разной степени дифференцировки и/или гистологического строения)

дифференцированный рак



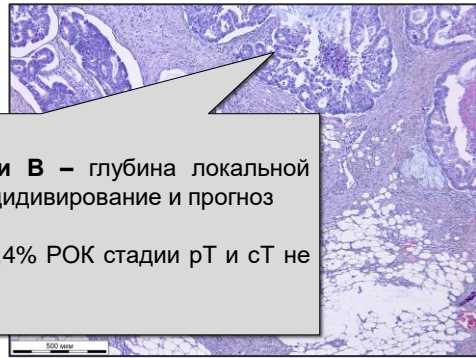
МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



Глубина инвазии опухоли (pT по TNM):

- ✓ pTx – оценка невозможна
- ✓ pT0 – нет первичной опухоли
- ✓ pTis – интраэпителиальная опухоль / инвазия в lamina propria
- ✓ pT1 – инвазия в подслизистый слой
- ✓ pT2 – инвазия в мышечный слой
- ✓ pT3 – инвазия в серозный слой
- ✓ pT4a – инвазия в брюшину
- ✓ pT4b – инвазия в соседние органы / анатомические структуры

- ✓ **Уровень доказательности В** – глубина локальной инвазии предсказывает рецидивирование и прогноз
- ✓ В 11,5% случаев РПК и 18,4% РОК стадии pT и cT не совпадают



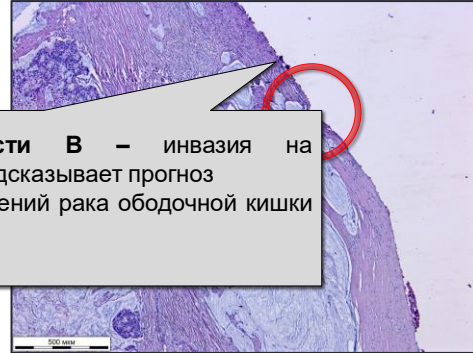
МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



Инвазия опухоли на поверхность брюшины (pT4a по TNM8):

- ✓ Опухолевые клетки определяются на поверхности брюшины
- ✓ Слизи
- ✓ Периваскуляр
- ✓ Воспалительная реакция
- ✓ Тромбоз
- ✓ Прорастание опухоли через серозную оболочку

Прорастание опухоли через серозную оболочку в соседний орган – **pT4b**



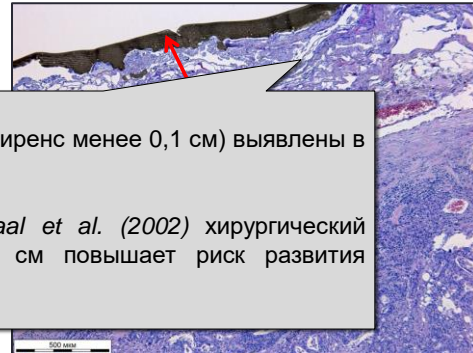
- ✓ **Уровень доказательности В** – инвазия на поверхность брюшины предсказывает прогноз
- ✓ Выявляется в 11% наблюдений рака ободочной кишки и 5% рака прямой кишки

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



Оценка хирургического клиренса:

- ✓ Минимальная дистанция между «фронтом» основной опухоли (опухолевым депозитом) и лимфатическими сосудами циркулярной резекции
- ✓ Если хирургический клиренс $\leq 0,1$ см оценивается как позитивная (R1)



- ✓ R1 (хирургический клиренс менее 0,1 см) выявлены в 3,3% наблюдений
- ✓ По данным *Nagtegaal et al. (2002)* хирургический клиренс менее 0,2 см повышает риск развития местных рецидивов

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



Оценка краев резекции (циркулярный, проксимальный, дистальный, кольца со сшивающего аппарата):

- ✓ R0 – рост опухоли в краях резекции не выявлен
- ✓ R1 – микроскопически определяемый рост опухоли



- ✓ **Уровень доказательности А** – вовлечение циркулярной линии резекции предсказывает локальное рецидивирование и прогноз

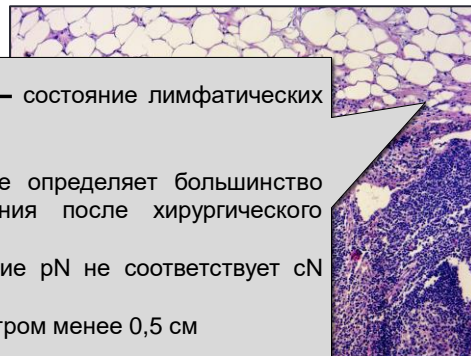
- ✓ R2 выявлена в 2,2% наблюдений

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



Степень поражения лимфатических узлов (pN по TNM8):

- ✓ pN0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах



- ✓ **Уровень доказательности В** – состояние лимфатических узлов предсказывает прогноз

- ✓ Лимфогенное распространение определяет большинство случаев рецидива заболевания после хирургического лечения

- ✓ В 23% (!) наблюдений значение pN не соответствует cN (MPT – лимит метода)

- ✓ 45,5% пораженных ЛУ – диаметром менее 0,5 см

- ✓ Индекс поражения ЛУ: общее количество ЛУ / количество ЛУ с метастазами

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



Опухолевые депозиты (опухолевые сателлиты):

- ✓ Очаги роста опухолевой ткани в околокишечной клетчатке, не связанные с основной опухолью
- ✓ Без признаков наличия ткани ЛУ
- ✓ В зоне регионарного лимфоузла



- ✓ Обнаружение опухолевых депозитов отображается в протоколе как pN1c без изменения стадии рТ
- ✓ **Уровень доказательности В** – статус опухолевых депозитов предсказывает прогноз

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:

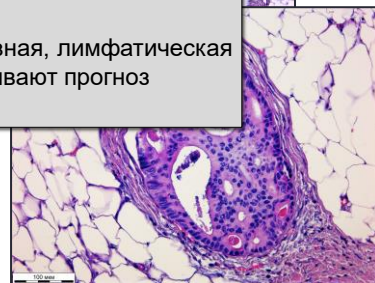
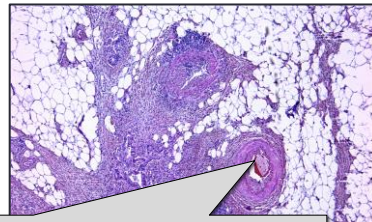


Другие диагностически-значимые параметры:

- ✓ Венозная инвазия – pV
- ✓ Лимфоваскулярная инвазия – pL
- ✓ Периневральная инвазия – pPn

Другие параметры, отображаемые в протоколе микроструктуры:

- ✓ ВТ – наличие опухолевых клеток в венозных просветах
- ✓ ВЛ – наличие опухолевых клеток в лимфатических сосудах
- ✓ ВП – наличие опухолевых клеток в периневральных пространствах
- ✓ ВВ – наличие воспалительной инфильтрации
- ✓ Выраженность фиброза опухолевой стромы и окружающих тканей



МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ:



Оценка степени выраженности лечебного патоморфоза в ответ на предоперационное лечение (TRG by Dworak):

- ✓ TRG0 – нет регресса опухоли
- ✓ TRG1 – минимальный регресс:

прео

слаб

- ✓ TRG2 –

регр

фибр

объе

- ✓ TRG3 – единичные группы
опухолевых клеток (NCR)

- ✓ TRG4 - опухоль не
определяется (pCR)

✓ **Уровень доказательности В** – степень регресса опухоли после неoadьювантной терапии важна для прогноза



ЗАКЛЮЧЕНИЕ:



- ✓ Гистологический тип
- ✓ Степень дифференцировки (Grade)
- ✓ Глубина инвазии опухоли
- ✓ Наличие опухолевых депозитов в околокишечной клетчатке
- ✓ Наличие пери- и интраваскулярной инвазии опухоли
- ✓ Наличие лимфоваскулярной инвазии (опухолевой эмболии)
- ✓ Поражение лимфатических узлов (с указанием групп)
- ✓ Наличие остаточной опухоли
- ✓ Наличие и выраженность лечебного патоморфоза / регресса опухоли

pTpN R TRG

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ



Преимущества:

- Принципиально повышает качество морфологической диагностики КРР
- Полностью соответствует запросам других специалистов мультидисциплинарной команды, обеспечивая реализацию персонализированного подхода к ведению пациентов с КРР
- Является методической базой для научных исследований КРР (T-REX 2013 – 2017, Extralevator vs. Standard APR – 2011 - 2014)

Недостатки:

- Высокая трудо- и ресурсоемкость исследования