

МЕДИЦИНСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР им. А.Ф. ЦЫБА  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ»  
МИНЗДРАВА РОССИИ

## Рак прямой кишки: что важно знать клиницисту от патоморфолога?



д.м.н. Невольских А.А.

Москва, 24.11.2017

## Клиницист – патоморфолог

### • Клиницист

- непосредственно контактирует с больным
- обеспечивает патоморфолога работой
- ставит перед патоморфологом новые задачи
- ждет от патоморфолога развернутых ответов на поставленные им вопросы

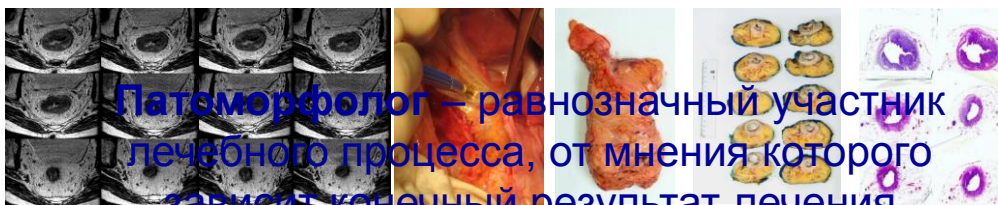
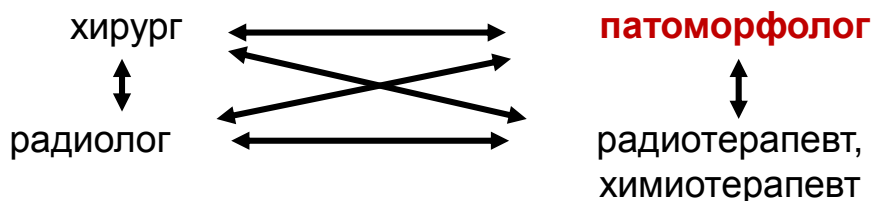
### • Патоморфолог

- контакт с больным – через клинициста
- получает работу от клинициста
- дает ответы на задачи, формулируемые клиницистом



«Игра в одни ворота» - поступки, действия, совершаемые одной стороной, без ответных действий другой стороны [викисловарь]

## Патоморфолог и мультидисциплинарная команда



Патоморфолог – равнозначный участник  
лечебного процесса, от мнения которого  
зависит конечный результат лечения  
онкологического больного

МРТ – стадирование,  
оценка ЦГР, оценка степени  
риска рецидива и показаний  
к лучевой терапии

Операция

Удаленный  
препарат –  
оценка  
качества  
резекции,  
ЦГР

Макро  
срезы –  
оценка  
л/у, ЦГР

Микро –  
оценка ЦГР  
и других  
факторов риска

## Порядок оказания помощи по профилю «онкология» от 15 ноября 2012 г. № 915н

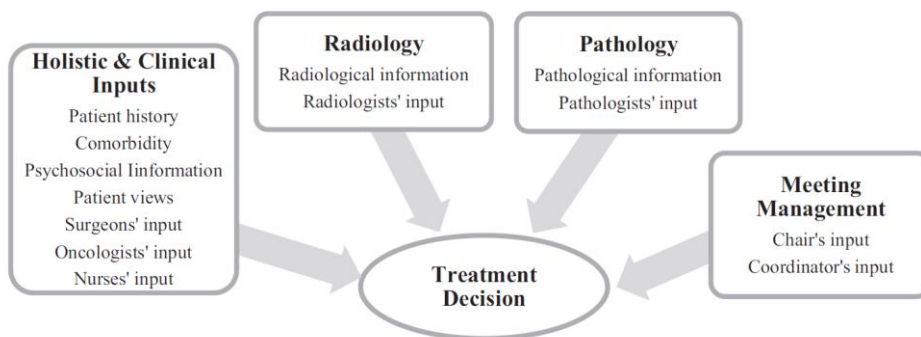
- **П.18.** В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, тактика медицинского обследования и лечения устанавливается консилиумом врачей-онкологов (специалистов по хирургическому и лекарственному методам лечения) и врачей-радиотерапевтов, с привлечением при необходимости других врачей-специалистов.
- Решение консилиума врачей оформляется протоколом, подписывается участниками консилиума врачей, и вносится в медицинскую документацию больного.

## «Мультидисциплинарная команда» (MDT)

- “group of representatives of different specialties, disciplines or professions who meet in a regular time to discuss a problem and who are asked to contribute, individually to the diagnosis and treatment of a patient, in order to develop the best therapeutic and diagnostic approach for that patient.”

UK Department of Health: Manual for Cancer Services, 2004.  
<http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/>

## Процесс принятия решений в работе мультидисциплинарной команды



Soukup T. et al. The anatomy of clinical decision-making in multidisciplinary cancer meetings  
*Medicine* (2016) 95:24

## Роль MDT в лечении рака прямой кишки

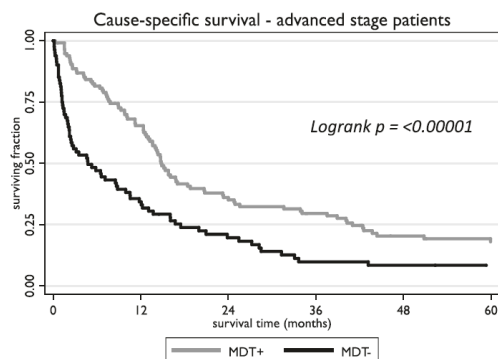
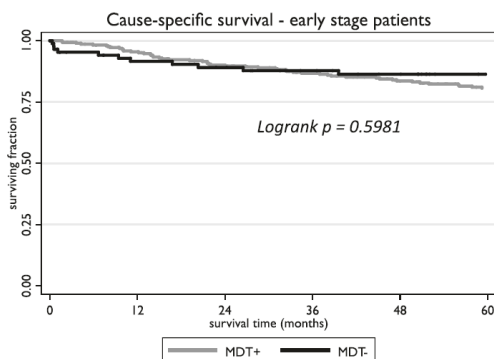
Royal Marsden Hospital

Только хирургическое лечение – 178 больных

	MDT	без MDT
Число больных	116	62
Вовлечение ЦГР	1 (1%)	16 (26%)

*Burton S., Brown G., Daniels I.R. et al.  
MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy:  
the way to eliminate positive circumferential margins?  
Br J Cancer 2006;94(3):351–357*

## Влияние MDT на улучшение выживаемости больных РПК



*Munro A. et al. BMC Cancer 2015; 15:686-695*

## Влияние MDT на качество патоморфологических заключений

- Улучшение качества морфологических заключений в части измерения расстояния от опухоли до ЦГР (RR=4,85; p=0,01)  
*[Augestad K.M. et al. World J Surg. 2010; 34: 2689-00]*
- Увеличение количества исследованных л/у (8,5 и 13,7; p<0,001)  
*[Ye Y.J. et al. Chin. Med. J. 2012; 125: 172-177]*
- Увеличение количества больных, которым проводили молекулярно-генетические исследования на микросателлитную нестабильность (30% и 11%; p<0,001)  
*[Levine R.A. et al. Int. J. Colorectal Dis. 2012; 27: 1531-1538]*

## Основные проблемы

- **Кадровый дефицит**
  - из 2334 онкологических учреждений 1555 имеет патолого-анатомические отделения и 178 цитологические лаборатории
- **Действующие нормативы (приказ №179н 24.03.2016)**
  - 700 исследований/год 4 категории
  - 600 исследований/год 5 категории
- **Отсутствие взаимопонимания между основными участниками лечебно-диагностического процесса**
  - знание современных отечественных и международных рекомендаций по лечению различных форм ЗНО
  - отсутствие команды, «положительной обратной связи»

## **Задачи патоморфологического исследования при раке прямой кишки**

### **До начала лечения**

- Гистологическая верификация опухоли
- Определение степени дифференцировки
- Определение факторов прогноза
- Молекулярно-генетические исследования

### **После операции**

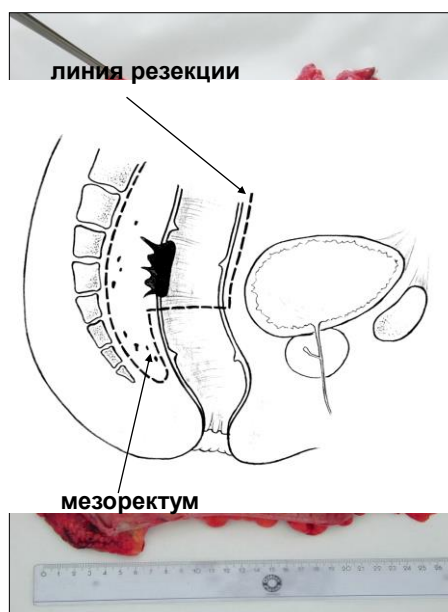
- Оценка качества хирургического лечения
- Стадирование по pTNM
- Определение факторов прогноза
- Определение опухолевого патоморфоза
- Молекулярно-генетические исследования

## **Патоморфолог – главный эксперт по оценке качества хирургического лечения при раке прямой кишки!**

- Макроскопическая оценка плоскости хирургического выделения
- Оценка состояния циркулярной границы резекции (ЦГР)
- Оценка состояния дистального края резекции (ДКР)

## Принципы хирургического лечения

- Футлярный способ мобилизации
- «Высокая» перевязка питающих сосудов
- Удаление жировой клетчатки кишки на расстоянии 5 см дистальнее опухоли (ТМЕ, РМЕ)
- Сохранение тазовых вегетативных нервов



## Качество мезоректумэктомии – макроскопическая оценка



Хорошее –  
экстафасциальный  
план диссекции



Удовлетворительное –  
интрамезоректальный  
план диссекции



Неудовлетворительное –  
диссекция на уровне  
мышечного слоя

## Влияние качества ТМЭ на частоту местных рецидивов

1156 больных

Качество ТМЭ	Частота местных рецидивов	Значение P
Хорошее	9%	<0,001
Удовлетворительное	12%	
Плохое	19%	

*Quirke P. et al. // Lancet 2009; 373(9666): 821-828*

## Сравнительная оценка качества ТМЭ

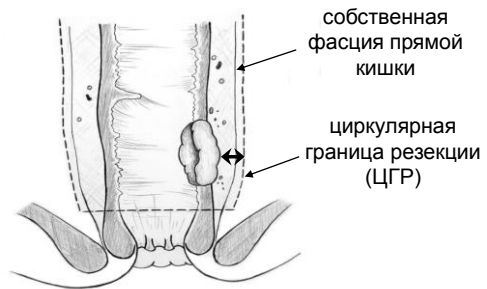
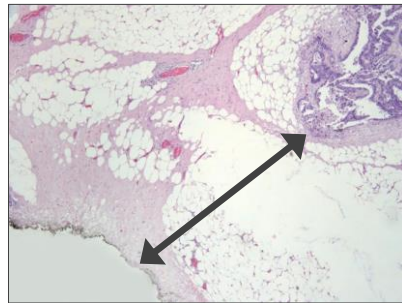
Качество ТМЭ	Открытые (n=119)	Лап. (n=135)	P
Хорошее	65 (55%)	70 (52%)	0,185
Удовлетворительное	22 (18%)	34 (25%)	0,199
Неудовлетворительное	4 (3%)	5 (4%)	0,883
Нет данных	28 (24%)	26 (19%)	0,327

*Данные ФГБУ МРНЦ*

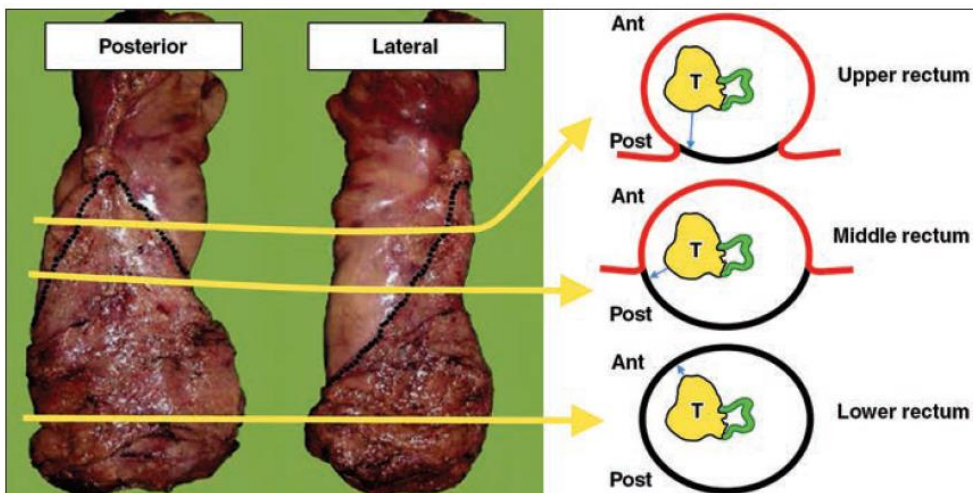


## Циркулярная граница резекции (ЦГР) (Латеральный край - ЛКР)

- ЦГР – морфологическое понятие
- это минимальное расстояние от опухоли или ее метастазов в жировой клетчатке до латерального края отсечения кишки при микроскопии, измеряемое в мм
- $\leq 1$  мм – «вовлечение ЦГР» («позитивная ЦГР», ЦГР+)
- При ЦГР+ вероятность местного рецидива возрастает до 20-80%.



## Наименьшее расстояние от опухоли до ЦГР



Furey E., Jhaveri K.S. MRI in rectal cancer // *Magn. Reson. Imagin. Clin. N. Am.* 2014; 22: 165-190, v.-vi

## Канцер-регистр Норвегии

1993-2004 гг. – 3196 больных РПК, оперированных с применением техники ТМЕ и известным значением ЛКР

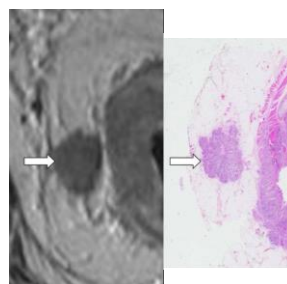
**Резюме: предоперационная ЛТ показана больным, у которых расстояние от опухоли до собственной фасции прямой кишки по МРТ составляет  $\leq 2$  мм**

2	167	18,0
>2	2496	8,9

*Bernstein T.E. et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer // Br J Surg 2009; 96: 1348-1357.*

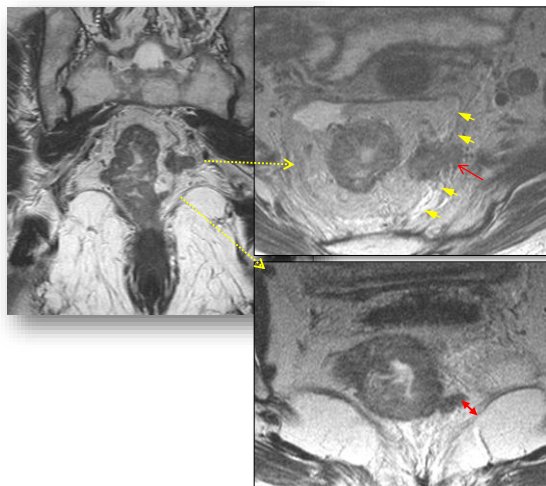
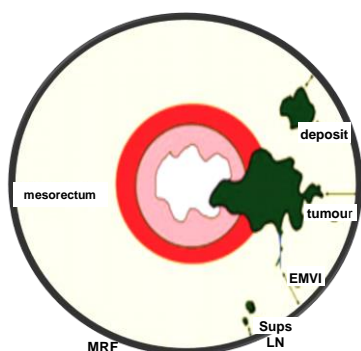
## МРТ – лучший метод оценки состояния «потенциальной ЦГР» до операции

- Специфичность МРТ в отношении вовлечения мезоректальной фасции – 97% [Al-Sukhni E. et al. // Ann. Surg. Oncol. 2012; 19: 2212-2223]
- Точность оценки глубины инвазии опухоли в мезоректум  $\pm 0,5$  мм [Mercury Study Group, 2007]



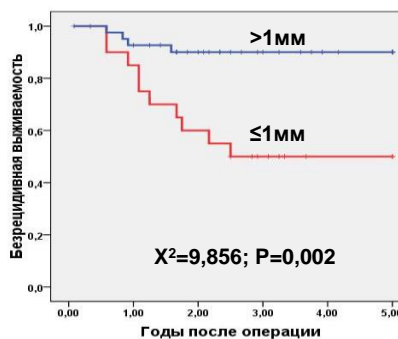
мртЦГР, мм	Клиническая интерпретация	Лечение
$\leq 1$	Вовлечение мртЦГР	ЛТ (ХЛТ)+ТМЕ
$>1 \leq 2$	мртЦГР «угрожаемая»	ЛТ (ХЛТ)+ТМЕ
$>2$	мртЦГР «свободна»	ТМЕ

## мртЦГР («потенциальная циркулярная граница резекции») – мезоректальная фасция



## ЦГР – радикально оперированные больные (n=150)

**Медиана – 5 (0-25) мм  
Вовлечение ЦГР – 12,7%**



Параметр	ЦГР≤1мм (n=19)	ЦГР>1 мм (n=131)	P	OR	95%ДИ
Местные рецидивы	4 (21%)	4 (3%)	0,009	10,0	1,8-25,3
Mts	7 (37%)	16 (12%)	0,003	3,2	1,1-10,0
Безр. выживаемость	49%	82%	0,002	-	-
Медиана наблюдения	42 (3-78)	35 (1-156)	0,387		

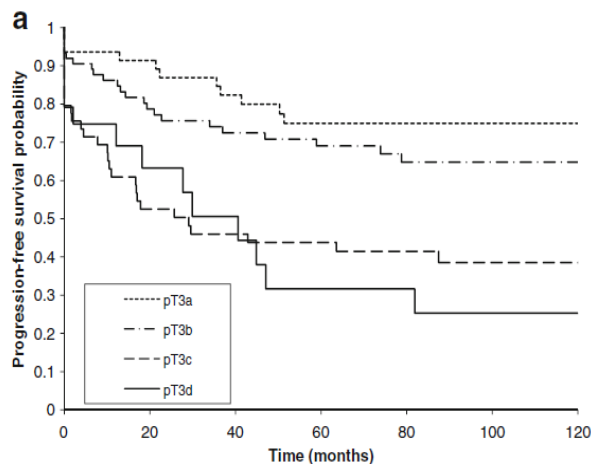
**Данные ФГБУ МРНЦ**

## Глубина экстрамуральной инвазии – независимый фактор прогноза при РПК



Рекомендации ESMO, 2017

T3a	≤1 мм	ТМЭ
T3b	1-5 мм	ТМЭ
T3c	6-15 мм	ЛТ+ТМЭ
T3d	>15 мм	ЛТ+ТМЭ



*Pollheimer M.J. et al. // Int J Colorectal Dis 2010; 25(2): 187-196.*

## Экстрамуральная венозная инвазия (ЭСИ)



- Вовлечение вен за пределами мышечной стенки прямой кишки
- Ассоциируется с более поздними стадиями опухолей (T3-T4)
- Частота по данным МРТ – 30-40%
- При гистологическом исследовании - 25-30%
- Негативный фактор прогноза отдаленного метастазирования

## Экстрамуральная вензная инвазия

negative

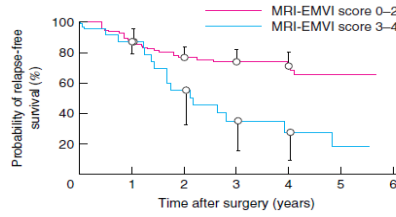


0

positive



3

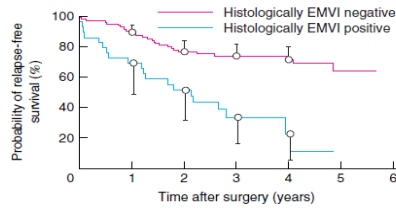


No. at risk

MRI-EMVI 0-2

MRI-EMVI 3-4

a MRI-EMVI score



No. at risk

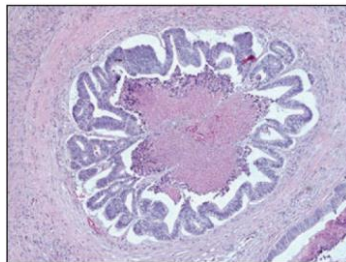
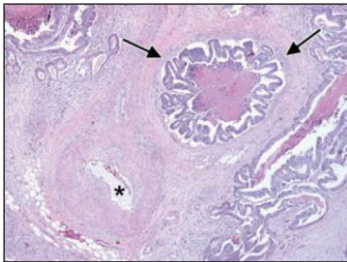
EMVI negative

EMVI positive

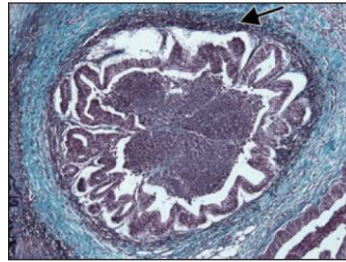
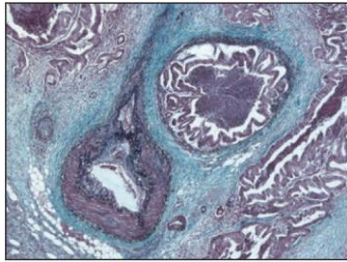
b Histological EMVI status

*N. J. Smith, et al. British Journal of Surgery 2008; 95: 229-236*

Очаги выраженной ЭСИ с разрушением вензной стенки при гистологическом исследовании могут быть недооценены



Окрашивание гематоксилин-эозином. Опухолевый депозит расположен рядом с артерией.



ИГХ окрашивание с использованием антител к эластину позволяет уточнить природу опухолевого депозита как очага вензной инвазии.

*Jhaveri K.S. et al. Gastrointestinal Imaging 2016; 206: 747-755.*

## Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

- It is recommended that pathologist review MRI scan reports when assessing EMVI status
- Желательно, чтобы перед оценкой препарата на наличие экстрамуральной венозной инвазии просматривал сканы МРТ

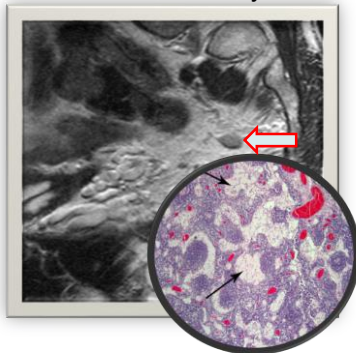
Glennie-Jones R. et al. *Annals of Oncology* 2017; 28 (Supplement): iv22-iv40

### Поражение лимфатических узлов при РПК

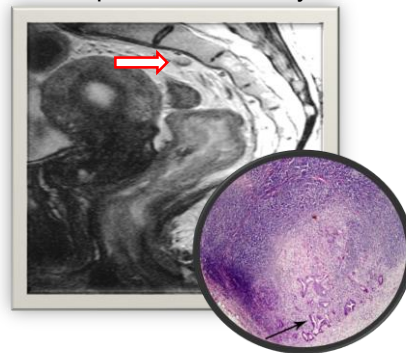
Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	Odds ratio
CRM	77 (57-90)	94 (88-97)	56,1 (15,3-205,8)
T-stage	87 (81-92)	75 (68-80)	20,4 (11,1-37,3)
N-stage	77 (69-84)	71 (59-81)	8,3 (4,6-14,7)

Al-Sukhni E. et al. // *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19: 2212-2223




Реактивные л/у



Микрометастаз в л/у



## Принципы МРТ стадирования по л/у (сN)

N-stage - suspicious nodes			
	Indistinct	Heterogeneous	Round
<b>Malignant characteristics</b>			
<b>Short axis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 5mm : needs 3 malignant characteristics</li> <li>- 5 -9mm : needs 2 malignant characteristic</li> <li>- &gt; 9mm : always suspicious</li> </ul>		
<b>cN-stage</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N0 : <b>no</b> suspicious lymph nodes</li> <li>- N1 : 1-3 suspicious lymph nodes</li> <li>- N2 : <math>\geq 4</math> suspicious lymph nodes</li> </ul>		

### PRINCIPLES OF PATHOLOGIC REVIEW (4 of 6)

#### Lymph Node Evaluation

The AJCC and CAP recommend examination of a minimum of 12 lymph nodes to accurately identify early-stage colorectal cancers.<sup>11,12,26</sup> Sampling of 12 lymph nodes may not be achievable in patients who received preoperative chemotherapy. The literature lacks consensus as to what is the minimal number of lymph nodes to accurately identify stage II cancer. The minimal number of nodes has been reported as >7, >9, >13, >20, and >30.<sup>26-34</sup> Most of these studies have combined rectal and colon cancers and reflect those cases with surgery as the initial treatment. Two studies confined only to rectal cancer have reported 14 and >10 lymph nodes as the minimal number to accurately identify stage II rectal cancer.<sup>30,33</sup> The number of lymph nodes retrieved can vary with age of the patient, gender, tumor grade, and tumor site.<sup>27</sup> For stage II (pN0) colon cancer, if fewer than 12 lymph nodes are initially identified, it is recommended that the pathologist go back to the specimen and resubmit more tissue of potential lymph nodes. If 12 lymph nodes are still not identified, a comment in the report should indicate that an extensive search for lymph nodes was undertaken. The mean number of lymph nodes retrieved from rectal cancers treated with neoadjuvant therapy is significantly less than those treated by surgery alone (13 vs. 19,  $P < .05$ , 7 vs. 10,  $P < .001$ ).<sup>35,36</sup> If 12 lymph nodes are not identified, the number needed to accurately stage stage II tumors, then only 20% of cases treated with neoadjuvant therapy had adequate

#### Принципы определения категории pN:

- Должны быть исследованы все обнаруженные л/узлы
- Должно быть исследовано не менее 12 л/у
  - Для больных с pN0 (II ст.) если исследовано менее 12 л/у, рекомендуется повторное исследование препарата с целью обнаружения большего числа л/у
  - Число л/у в препарате может быть более низким после неoadъювантного лечения (только у 20% больных более 12 л/у)
- В гистологическом исследовании необходимо указывать количество исследованных и пораженных лимфатических узлов – индекс метастазирования.

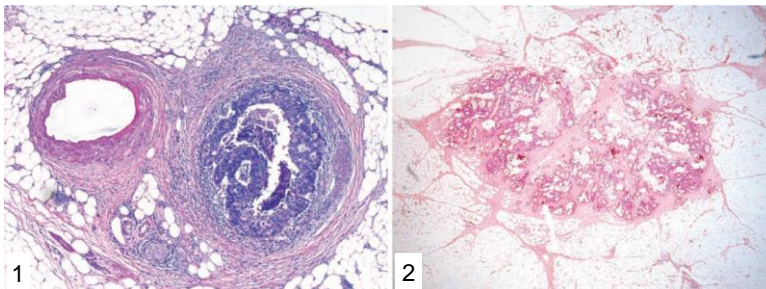
## Опухолевые депозиты

- Опухолевые депозиты – отдельно расположенные опухолевые узелки в окружающей опухоль жировой клетчатке
- Присутствуют в 22% случаев при РПК [Nagtegaal I.D. et al., 2017]
- Могут образовываться в результате инвазии опухоли в венозные или лимфатические сосуды, нервы или представлять собой отдельные комплексы опухолевых клеток в жировой клетчатке

Версия TNM	принципы	Критерии
5 (1997г.)	правило 3 мм	≤3 мм – депозиты; >3 мм – л/у
6 (2002г.)	вместо правила 3 мм – «contour rule»	ровный контур – л/у (N1-2); неровный – депозит; изменяется категория pT
7 (2010г.)	отмена «contour rule»	депозиты – сателлитные опухолевые очаги в мезоректуме без элементов остаточной ткани л/у; категория pT не меняется; категория pN1c
8 (2018г.)		те же

## Опухолевые депозиты

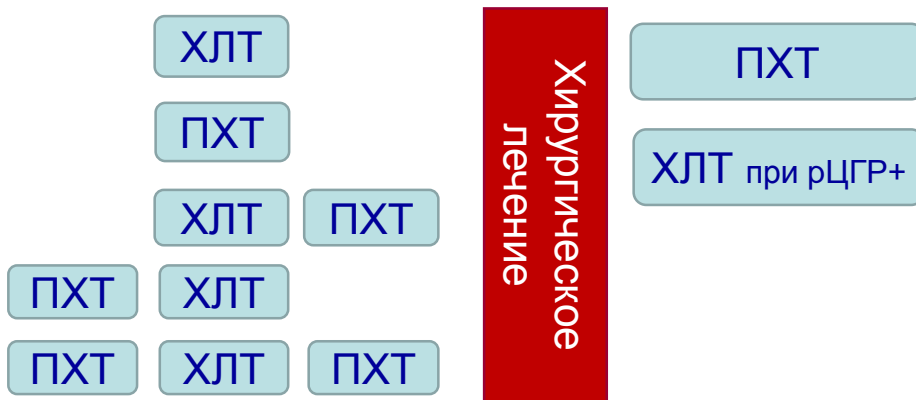
- Отсутствует общепринятая классификация опухолевых депозитов
- Независимый фактор прогноза, сравнимый с прогнозом у больных с IIIст.
- Наличие опухолевых депозитов при отсутствии метастазов в л/у – pN1c
- В сочетании с поражением л/у увеличивают риск метастазов в печень в 5 раз, в легкие – в 4 раза pN [Nagtegaal I.D. et al., 2017]
- Возможно следует считать количество депозитов и добавлять к количеству пораженных л/у при определении категории pN [Nagtegaal I.D. et al., 2017]



Puppa G. et al. TNM staging system of colorectal carcinoma Arh Pathol Lab Med 2010; 134: 837-851.



## Комбинированное лечение РПК



ХЛТ – химиолучевая терапия; ПХТ - полихимиотерапия

## Шкала оценки степени регрессии опухоли при МРТ tumor regression grade (TRG)

mrTRG scale	mrTRG (low no. – more regression)	Radiological criteria
1	Radiological complete response	No evidence of ever treated tumor
2	Good response	Dense fibrosis; no obvious residual tumour, signifying minimal residual disease or no tumor
3	Moderate response	50% fibrosis or mucin, and visible intermediate signal
4	Slight response	Little areas of fibrosis or mucin but mostly tumor
5	No response	Intermediate signal intensity, same appearances as original tumor

*Siddiqui R.S. et al. World J Gastroenterol 2016; 22(37): 8414-8434. Systematic reviews.*

**Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales**

Muhammed RS Siddiqui, Jemma Bhoday, Nicholas J Battersby, Manish Chand, Nicholas P West, Al-Mutaz Abulafi, Paris P Tekkis, Gina Brown

- Систематический обзор MEDLINE, Cochrane EMBASE с целью определения систем оценки степени регрессии рака прямой кишки после неoadъювантного лечения.
- 19 различных гистопатологических шкал
- Общепринятыми шкалами оценки опухолевого ответа являются Mandard и Dwarak, в США – шкала Ryan.

**Шкалы оценки степени регрессии опухоли при патогистологическом исследовании**

Уровень	Mandard 5	Dwarak	Ryan
0	-	Нет регрессии	Клетки опухоли не определяются
1	Клетки опухоли не определяются	Фиброз <25% опухоли	Единичные опухолевые клетки
2	Единичные опухолевые клетки	Фиброз 25-50% опухоли	Фиброз >50% опухоли
3	Фиброз >50% опухоли	Фиброз >50% опухоли	Распространенный ризидуальный рак без очевидной регрессии опухоли
4	Фиброз <50% опухоли	Клетки опухоли не определяются	
5	Нет регрессии		

Siddiqui R.S. et al. World J Gastroenterol 2016; 22(37): 8414-8434. Systematic reviews.

## Шкала оценки степени регрессии опухоли при патогистологическом исследовании

Характер ответа	Рецидивы	Выживаемость	
		общая	безрецидивная
«Хороший ответ»	0-2%	78-87%	77-88%
«Плохой ответ»	3-4%	62-68%	27-68%

- Независимо от того, какая шкала используется, главное – разделить всех больных на «ответивших» и «не ответивших» на проводимое лечение

*Siddiqui R.S. et al. World J Gastroenterol 2016; 22(37): 8414-8434. Systematic reviews.*

## Факторы прогноза

- Качество мезоректумэктомии (grade 1,2,3)
- Расстояние от опухоли до ЦГР, мм
- Глубина инвазии опухоли (pT)
  - Глубина инвазии в мезоректум (T3a, T3b, T3c, T3d)
- Статус лимфатических узлов (pN)
- Экстрамуральная сосудистая инвазия (V1, V2)
- Опухолевые депозиты
- Регрессия опухоли после неоадьювантной терапии (TRG)

**БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!**

