



Боткинская  
Больница  
Москва 1910

**Патогистологическое исследование при раке поджелудочной железы после  
неoadъювантной терапии: сложности и неопределенности.**

ВАРИАНТЫ НЕОДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ



Боткинская  
Больница  
Москва 1910

- РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ
- СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
- ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
- КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

## ЦЕЛЬ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЪВАНТНОЙ ТЕРАПИИ



Боткинская  
Больница  
Москва 1910

- УВЕЛИЧЕНИЕ R0 СЛУЧАЕВ
- ПРЕДИКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ
- УВЕЛИЧЕНИЕ БЕЗРЕЦИДИВНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
- УВЕЛИЧЕНИЕ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

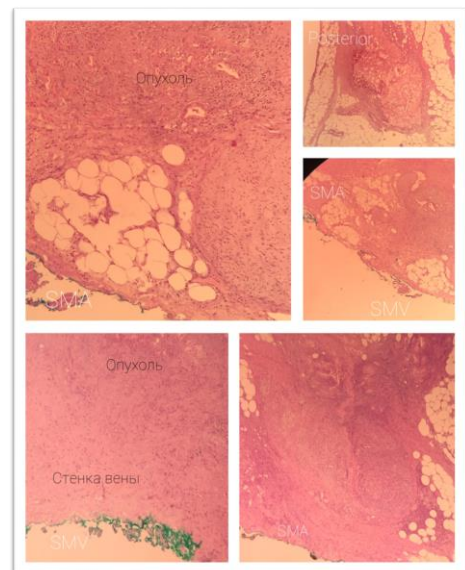
## СТАТУС R



Боткинская  
Больница  
Москва 1910

- R0 - ОПУХОЛЬ ОТСТОИТ В 1ММ И БОЛЕЕ ОТ ИЗУЧАЕМОГО КРАЯ РЕЗЕКЦИИ
- R1 - ОПУХОЛЬ ОТСТОИТ МЕНЕЕ 1ММ ОТ ИЗУЧАЕМОГО КРАЯ РЕЗЕКЦИИ
- R2 - МАКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПОЗИТИВНЫЙ КРАЙ

ИНТИМАЛЬНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ СОСУДА (SMV) НЕ ЯВЛЯЕТСЯ КРАЕМ РЕЗЕКЦИИ



## ОБЩЕПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ПАТОМОРФОЗА ОПУХОЛЕЙ



Боткинская  
Больница  
Москва 1910

- РАННИЕ
- ПОЗДНИЕ

- НЕКРОЗ
- ФИБРОЗ
- ВИДИМОЕ УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
- МЕТАПЛАЗИЯ
- НАЛИЧИЕ УРОДЛИВЫХ ГИГАНТСКИХ КЛЕТОК

## СИСТЕМЫ ГРАДИРОВАНИЯ ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОСЛЕ НЕОДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ (урТ)

Ishikawa O, Ohgishashi H, Sasaki Y, Imaoka S, Iwanaga T, Teshima T, et al. The histopathological effect of preoperative irradiation in adenocarcinoma of the periampullary region. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi.* 1988; 23(3):720-727

"....three categories based on the percentage of severely degenerative cancer cells (SDCC): one third or less, one-third to two-thirds, and greater than two-thirds....."

Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg.* 1992; 127(11):1335-1339.

"....a four-tiered grading system for the extent of residual tumor, based on the grading of residual tumors in other organs, by assessing the percentage of viable tumor cells (destruction of tumor cells) .."

White RR, Xie HB, Gottfried MR, Czito BG, Hurwitz HI, Morse MA, et al. Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12(3):214-221.

"....three grades: "large", >90% viable tumor cells; "moderate", 10% to 90% viable tumor cells; and "small", <10% residual tumor cells, scattered foci of tumor cells or no residual tumor cells"

## CAP ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГРАДИРОВАНИЯ ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ (ypT)

ГРЕЙД РЕГРЕССИИ ОПУХОЛИ	ОПИСАНИЕ
0 (полная регрессия)	нет видимых опухолевых клеток
1 (умеренная регрессия)	единичные клетки или небольшие группы клеток
2 (минимальная регрессия)	остаточная опухоль замещена фиброзом
3 (нет признаков регрессии)	нет видимых признаков разрушения опухоли

Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons P, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Exocrine Pancreas. College of American Pathologists. 2010

## EVANS ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГРАДИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ (ypT)

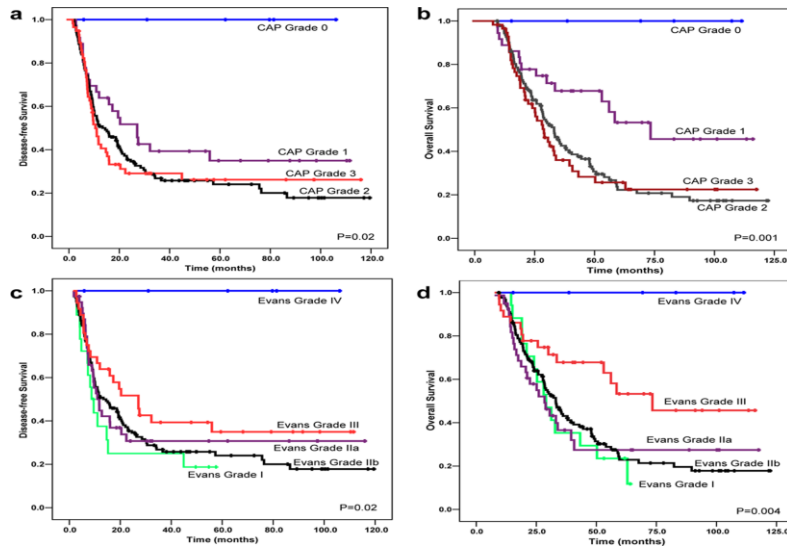
Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. Arch Surg. 1992;127:1335-9.

ГРЕЙД	РАЗРУШЕНИЕ КЛЕТОК / ОСТАТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ
I	несколько (<10%) клеток или нет разрушения опухолевых клеток
IIa	разрушение 10-50%
IIb	разрушение 51-90%
III	несколько (<10%) визуализированных клеток
IV	ни одной опухолевой клетки

Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Varadhachary GR, Wolff RA, Wang H, et al. Histologic grading the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma. A predictor for patient outcome. Cancer. 2012;118:3182-90.

ВАЛИДИЗИРОВАЛИ ДВЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ 223 СЛУЧАЕВ ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

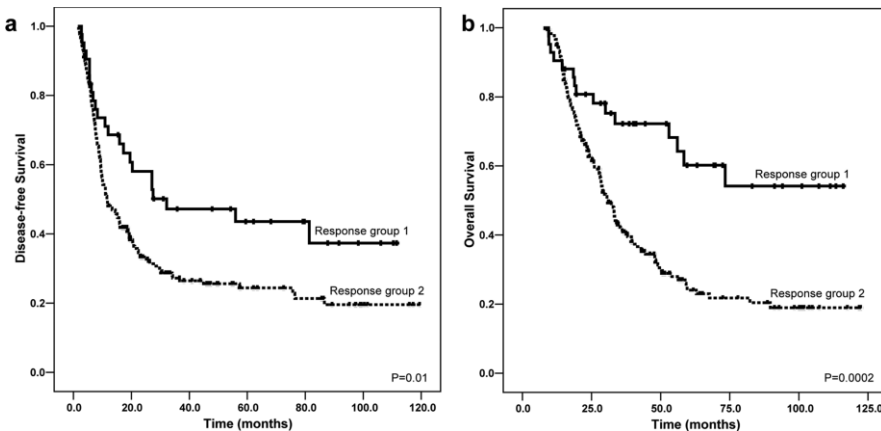
Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Varadhachary GR, Wolff RA, Wang H, et al. Histologic grading the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma. A predictor for patient outcome. *Cancer*. 2012;118:3182-90.



"...found only six patients (2.7%) who had pCR (no residual tumor) in post-treatment PD specimens (Evans grade IV, CAP grade 0)."

"...None of these patients had recurrence or died of PDAC with a follow up ranging from months to 6.0 months to 106 months (median 70.1 months)."

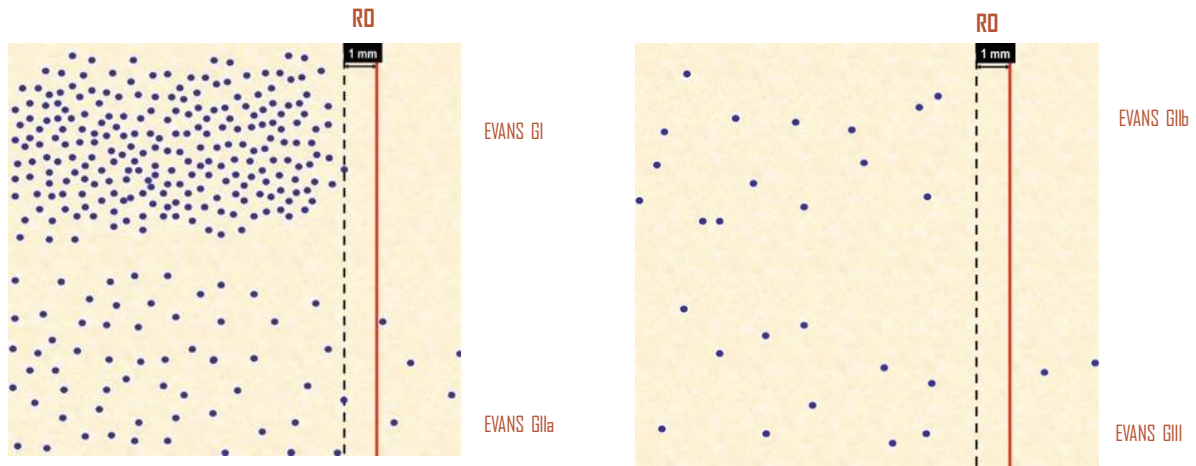
Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Varadhachary GR, Wolff RA, Wang H, et al. Histologic grading the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma. A predictor for patient outcome. *Cancer*. 2012;118:3182-90.



...modify the current CAP grading system into a three-tier grading system for the extent of residual tumor:

- Grade 0, no residual carcinoma;
- Grade 1, patients with minimal residual carcinoma (single cells or small groups of cancer cells, <5% residual carcinoma);
- Grade 3, patients with 5% or more residual carcinoma.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГРАДИРОВАНИЯ ДЛЯ ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ

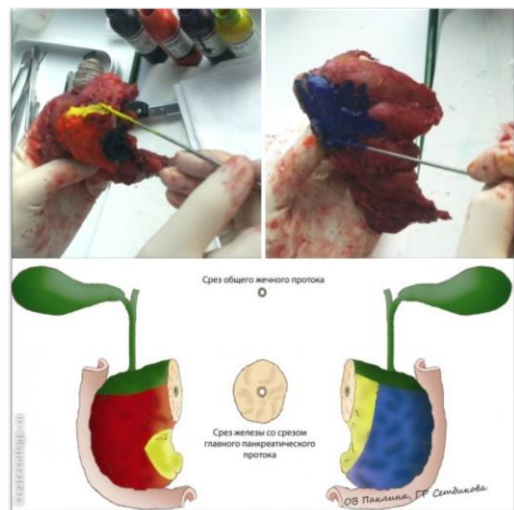
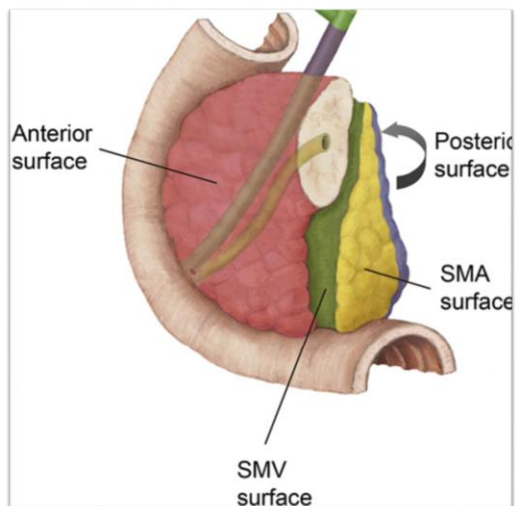


НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕ ГАРАНТИРУЕТ ГИБЕЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЗА ПРЕДЕЛАМИ КРАЯ РЕЗЕКЦИИ

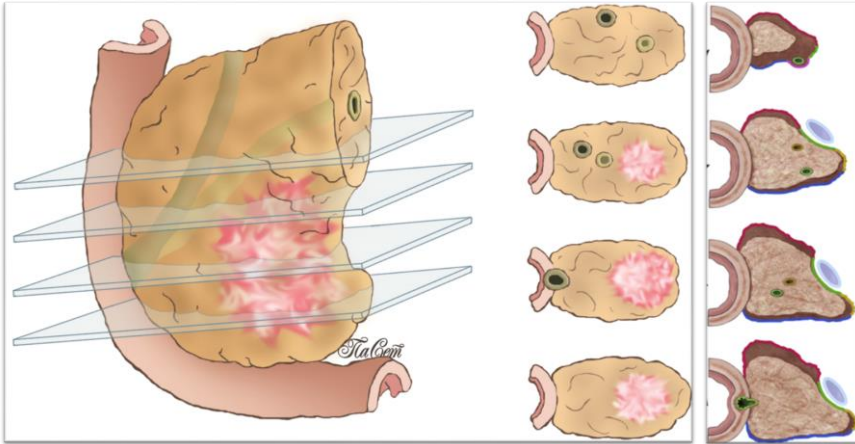
ДИССЕКЦИЯ ОРГАНОКОМПЛЕКСА



МАРКИРОВКА ПОВЕРХНОСТЕЙ

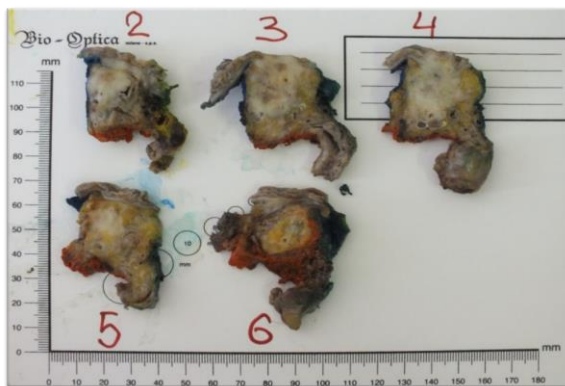


## ДИССЕКЦИЯ ОРГАНОКОМПЛЕКСА



ПАРАЛЛЕЛЬНЫЕ СРЕЗЫ ТОЛЩИНОЙ 0.5 СМ В АКСИАЛЬНОЙ ПЛОСКОСТИ ЖЕЛЕЗЫ. ПЕРПЕНДИКУЛЯРНО К ДПК

## ДИССЕКЦИЯ ОРГАНОКОМПЛЕКСА

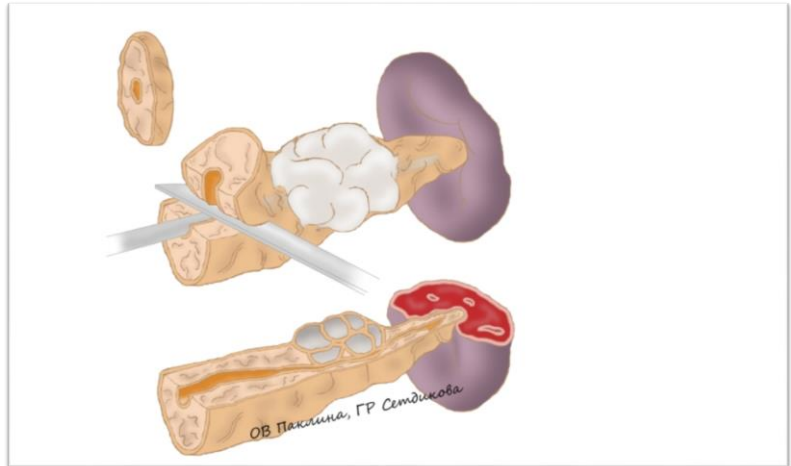
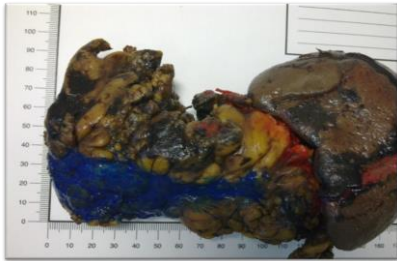


ПЛОТНОСТЬ - КАМЕНИСТАЯ

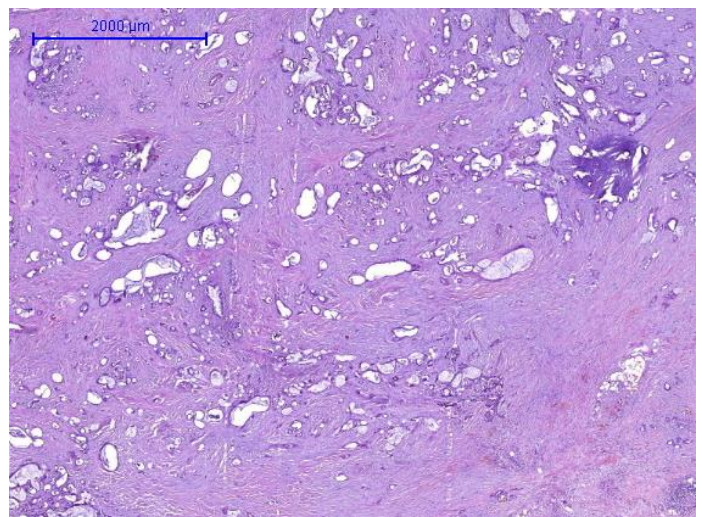
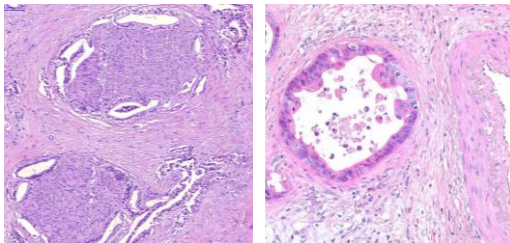
ПОВЕРХНОСТЬ - МАТОВАЯ



## ДИССЕКЦИЯ ОРГАНОКОМПЛЕКСА



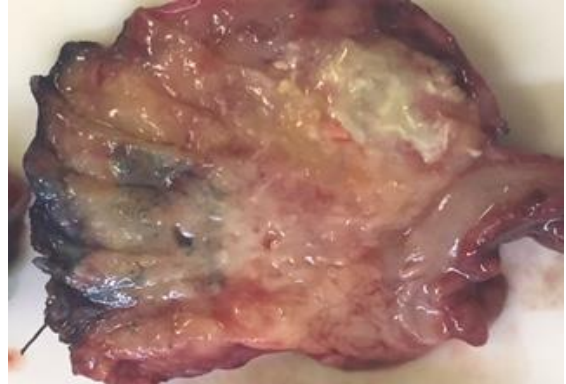
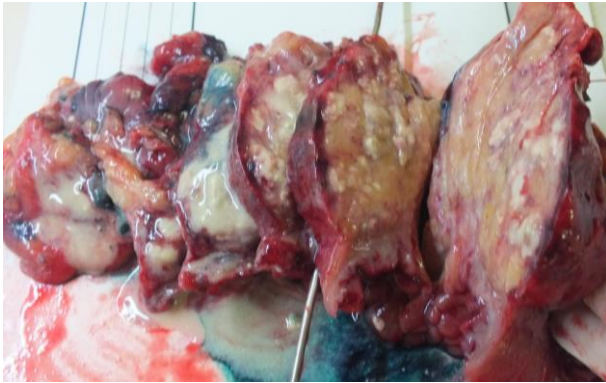
## ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ КЛАССИЧЕСКОЙ ПРОТОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ



- ДЕСМОПЛАЗИЯ СТРОМЫ (обилие матричных протеинов, фибронектина, гиалуроновой кислоты)
- ПЕРИНЕВРАЛЬНАЯ И СОСУДИСТАЯ ИНВАЗИЯ
- ОБСТРУКТИВНЫЙ ПАНКРЕАТИТ

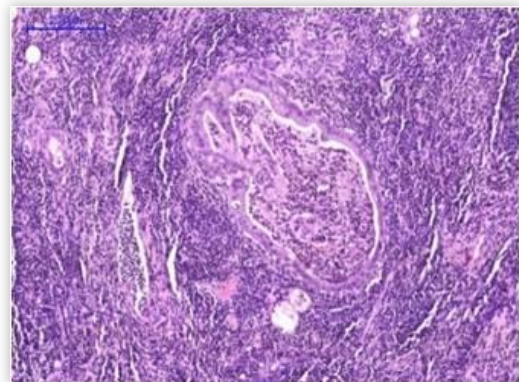
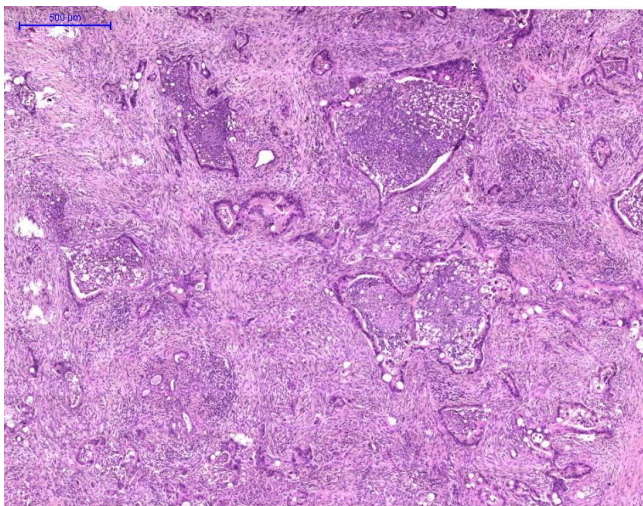


## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ



РАННИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ: ОБШИРНЫЕ НЕКРОЗЫ

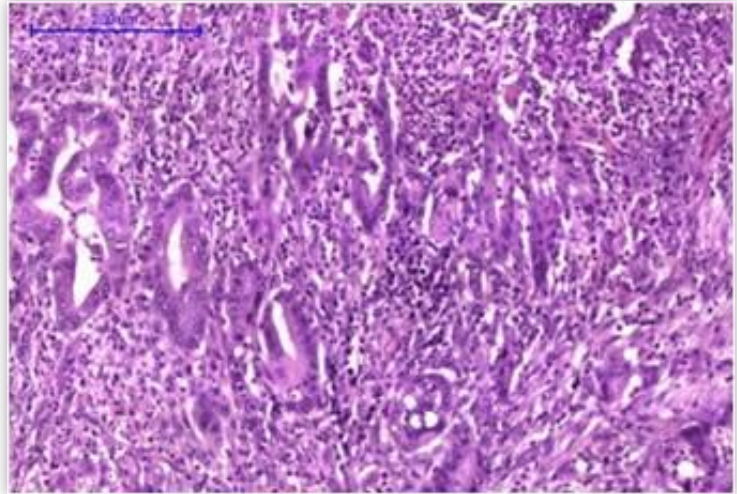
## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ



- В ПРОСВЕТЕ ОПУХОЛЕВОЙ ЖЕЛЕЗЫ НЕКРОТИЧЕСКИЙ ДЕТРИТ.
- В СТРОМЕ ВЫРАЖЕННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ.

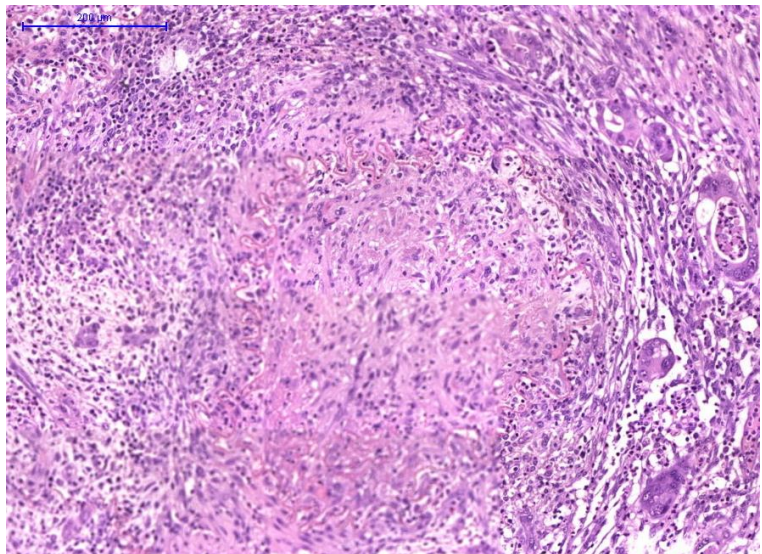
## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

- РАЗРУШЕНИЕ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОЙ СТРОМЫ В ОПУХОЛИ. ИНФИЛЬТРАЦИЯ НЕЙТРОФИЛАМИ



## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

- В ПРОСВЕТЕ СОСУДА МЫШЕЧНО-ЭЛАСТИЧЕСКОГО ТИПА ОРГАНИЗОВАННЫЙ ТРОМБ.





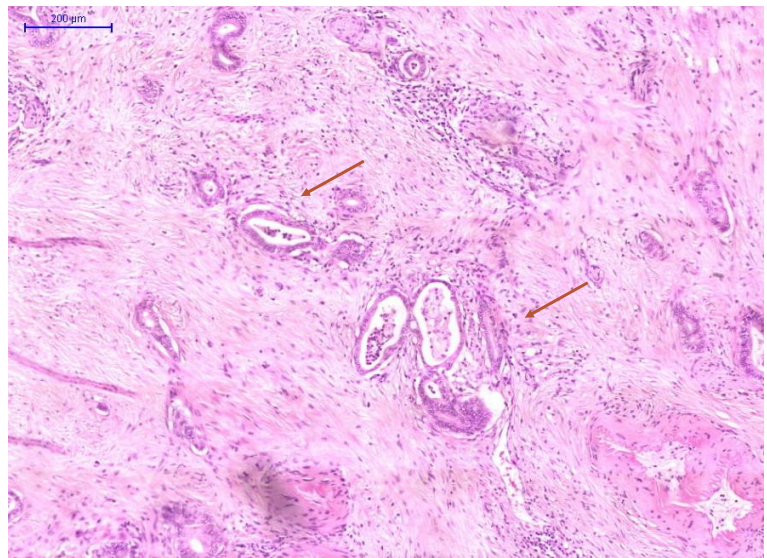
## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ



ПОЗДНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ: ОПУХОЛЕВЫЙ УЗЕЛ С ТРУДОМ ПРОСМАТРИВАЕТСЯ

## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

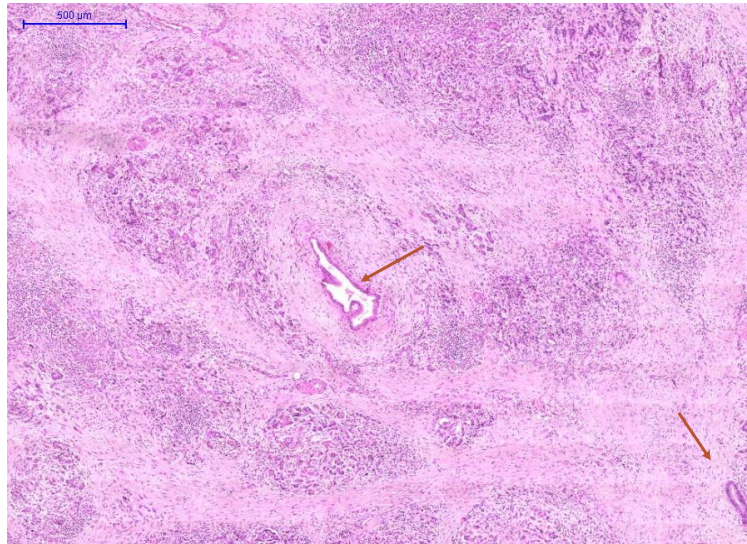
- КОЛЛАГЕНИЗАЦИЯ  
ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОЙ СТРОМЫ В ОПУХОЛИ  
EVANS IIb; CAP 2



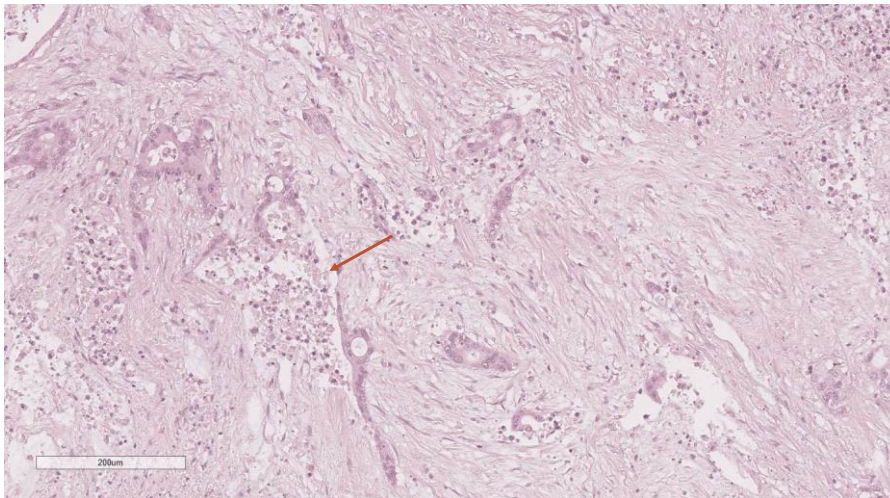
## РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ - АРТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ

- ОСТАТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ В ВИДЕ ИНВАЗИИ В СОСУД И ЕДИНИЧНЫХ ЖЕЛЕЗИСТЫХ СТРУКТУР

EVANS III; CAP1



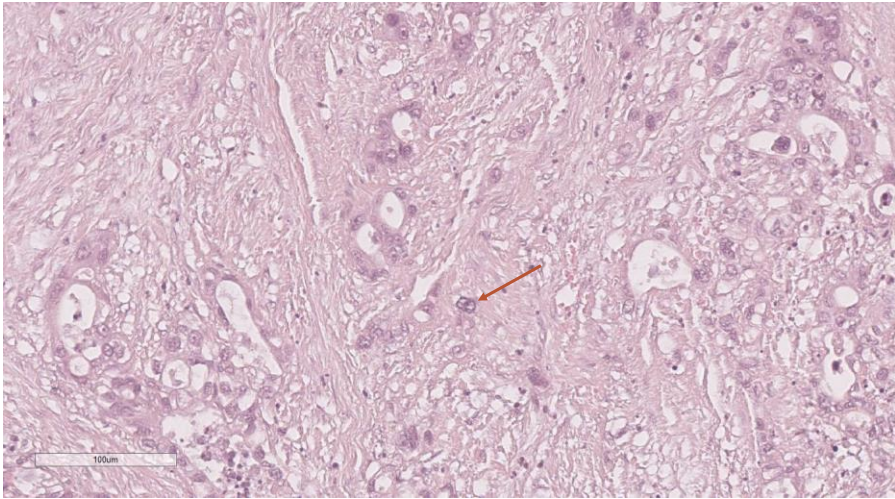
## СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



РАЗРУШЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК. 20% ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ: EVANS IIa; CAP 2

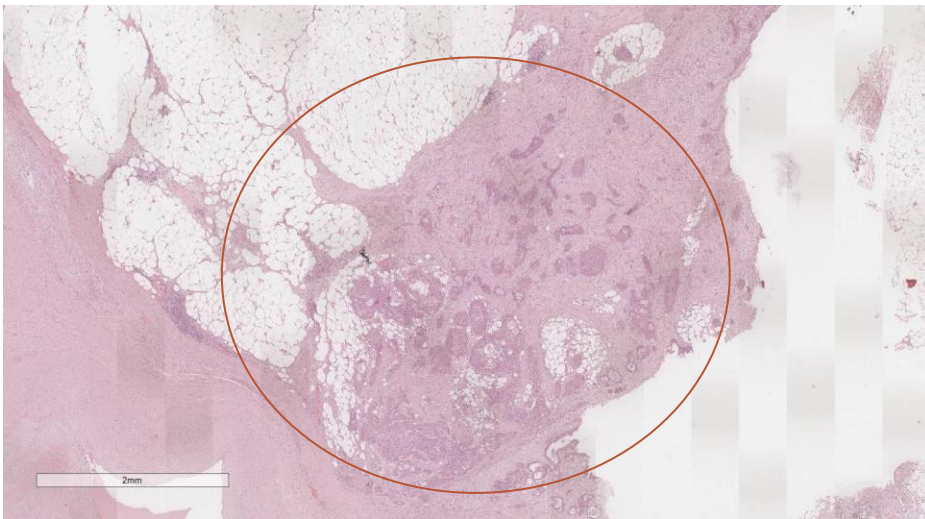


## СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



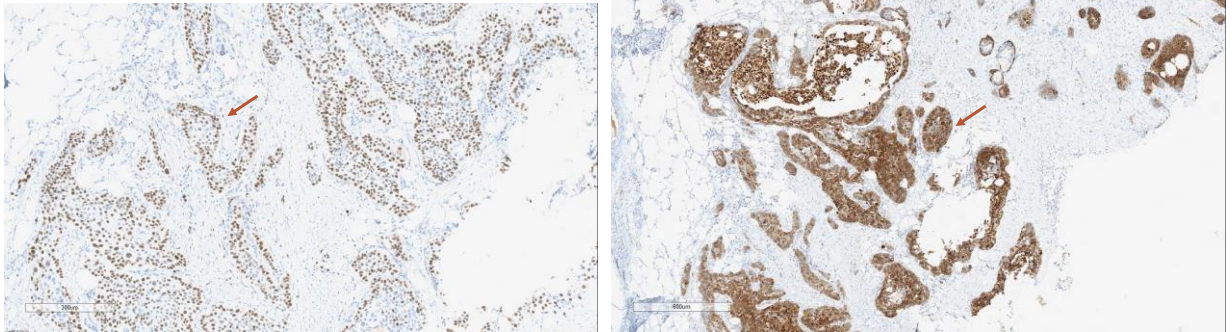
НАЛИЧИЕ УРОДЛИВЫХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК. 70% ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ: EVANS IIa; CAP 3

## СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



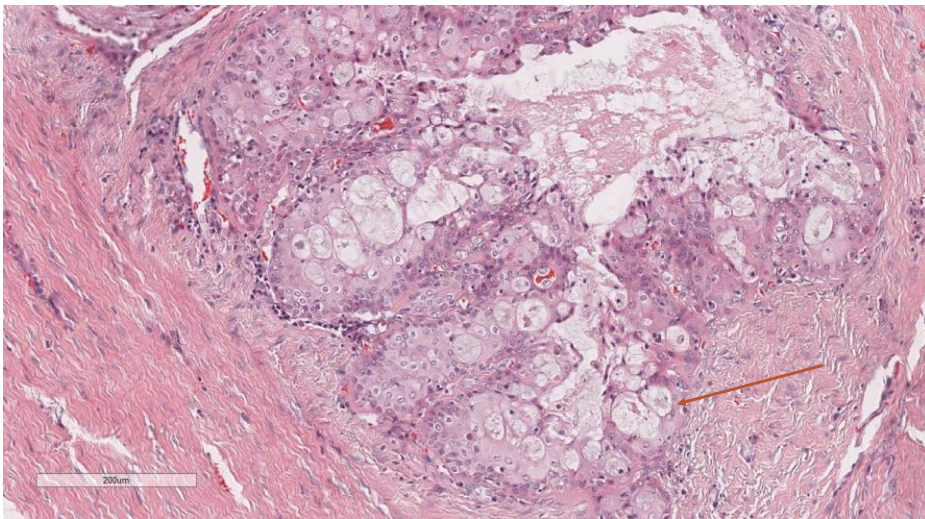
20% ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ: EVANS IIb; CAP 2

## СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



МЕТАПЛАЗИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК КВАЗИ\_СКВАМОЗНЫЙ ФЕНОТИП. ИГХ: р63 / ЦИТОКЕРАТИНЫ 5/6

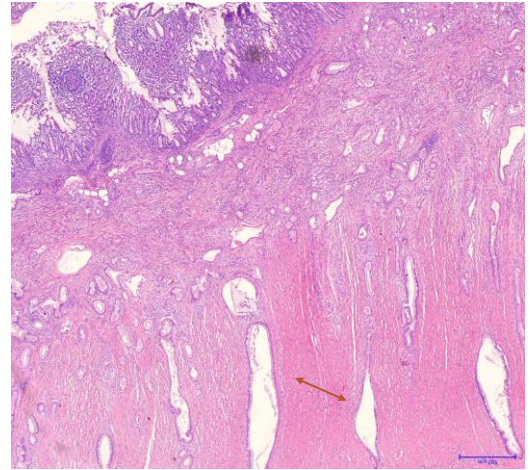
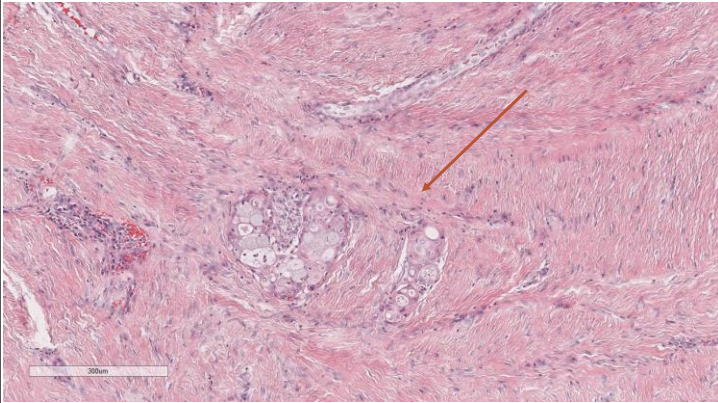
## СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



МЕТАПЛАЗИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

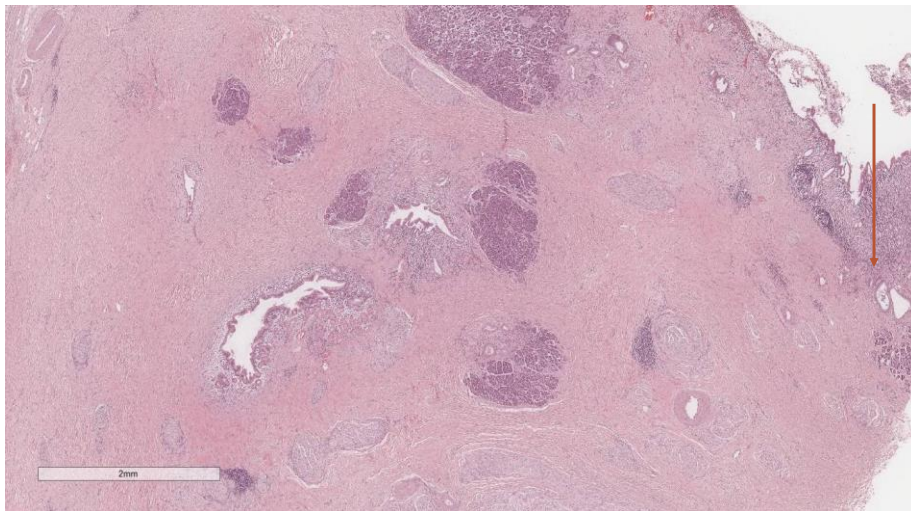


СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



ОСТАТОЧНЫЙ КОМПЛЕКС ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК С МЕТАПЛАСТИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ

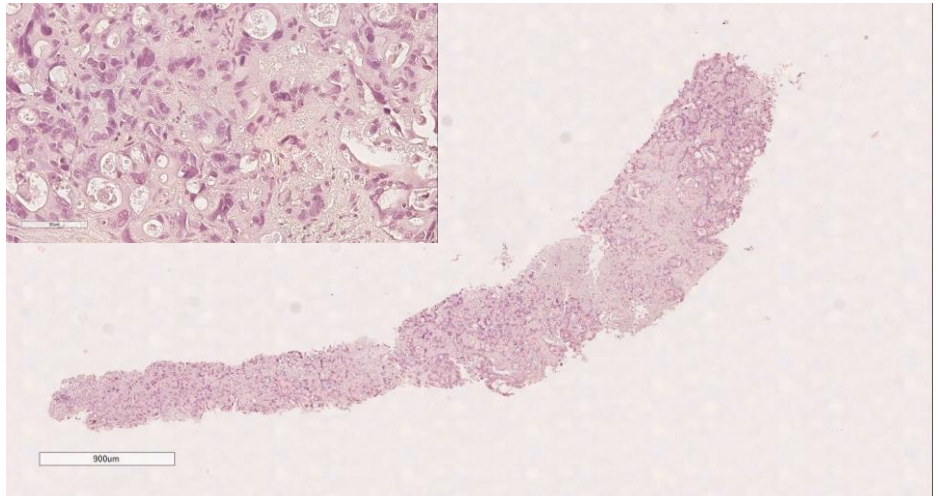
СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



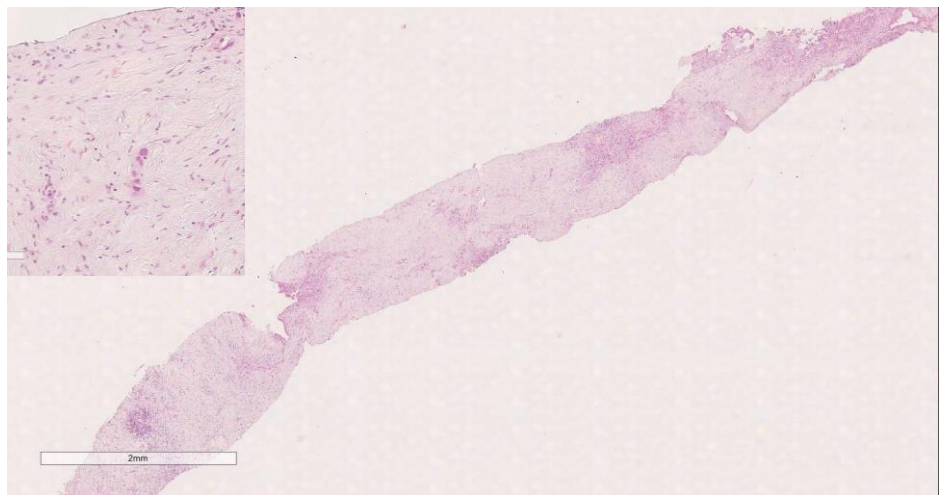
<5% ОСТАТОЧНОЙ ОПУХОЛИ: EVANS III; CAP I



ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОСТИ ПО CORE-БИОПТАТУ



ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОСТИ ПО CORE-БИОПТАТУ



## ЗАМЕТКИ

---

- ❖ РАЗРАБОТАННЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА БОЛЕЕ ОБЪЕКТИВНЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО CORE-БИОПТАТА ДЛЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОСТИ ОПУХОЛИ
- ❖ ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПАТОМОРФОЗА В ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ЗАТРУДНИТЕЛЬНА ИЗ-ЗА НАЛИЧИЯ ХАРАКТЕРНОЙ ДЛЯ ОПУХОЛИ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОЙ СТРОМЫ
- ❖ НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕ ГАРАНТИРУЕТ УНИЧТОЖЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЗА ПРЕДЕЛАМИ ХИРУРГИЧЕСКОГО КРАЯ РЕЗЕКЦИИ В СВЯЗИ С ОТРЫВИСТЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ ОПУХОЛИ ПО ПЕРИНЕВРАЛЬНЫМ ПРОСТРАНСТВАМ, НО УВЕЛИЧИВАЕТ КОЛИЧЕСТВО R0-СЛУЧАЕВ

## ПРОБЛЕМЫ

---

- ❖ РАЗРАБОТАННЫЕ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПАТОМОРФОЗА НЕ ОТВЕЧАЮТ НА ВОПРОСЫ ПРЕДИКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ
- ❖ ВОЗМОЖНО НЕОБХОДИМЫ НОВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПАТОМОРФОЗА В ОПУХОЛИ НА ОСНОВАНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ

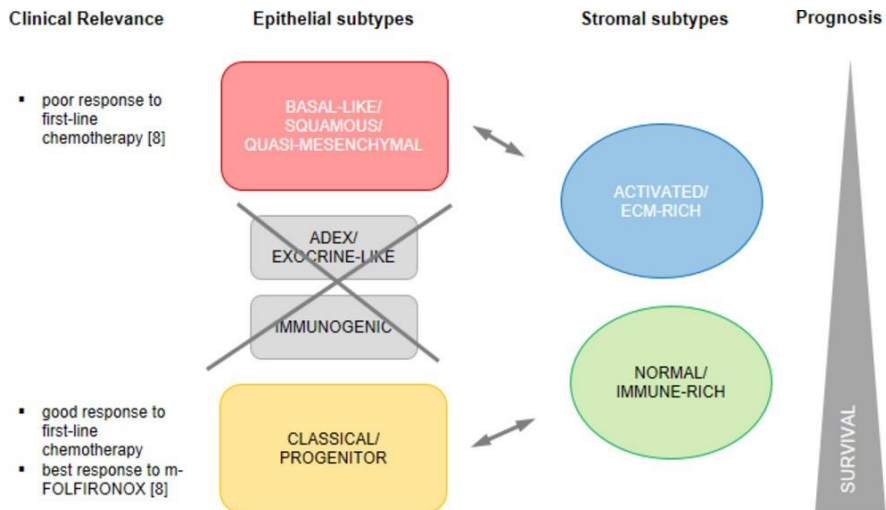
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВАРИАНТЫ ПРОТОВОКОВОГО РАКА (THE CANCER GENOME ATLAS):

- СКВАМОЗНЫЙ (КВАЗИМЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ, TP63)
- ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ КЛАССИЧЕСКИЙ (ИЗ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ, PDX2, GATA6)
- ИММУНОГЕННЫЙ (рецепторы В- и Т-клеток, PD1)
- АББЕРРАНТНО-ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ЭКЗОКРИНО-ЭНДОКРИНО-ПОДОБНЫЙ (ADEX)

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА И СТРОМЫ В ПАК ПЖ

Collisson et al., 2011 Nature Medicine	Moffit et al., 2015 Nature Genetics	Baily et al., 2016 Nature	Marurer et al., 2019 Gut
<ul style="list-style-type: none"> <li>первичные ПАК( n=85)</li> <li>microarray</li> <li>эпителиальные подтипы:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>классический</li> <li>экзокринно-подобный</li> <li>квази-сквамозный</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>первичные и МТС ПАК (n=206)</li> <li>microarray/ RNAseq</li> <li>эпителиальные подтипы:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>классический</li> <li>базально-подобный</li> </ul> </li> <li>стромальные подтипы:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>нормальный</li> <li>активированный</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>первичные и ПАК( n=266)</li> <li>RNAseq +reanalysis of 232 microarray</li> <li>Подтипы:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>из предшественников</li> <li>иммуногенный</li> <li>ADEX</li> <li>сквамозный</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>первичные ПАК (n=60)</li> <li>RNAseq + ИHC</li> <li>эпителиальные подтипы:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>классический</li> <li>базально-подобный</li> </ul> </li> <li>стромальные подтипы:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>нормальный</li> <li>экстрацеллюлярный матрикс-активированный</li> </ul> </li> </ul>

[Cut.](#) 2019 Jun;68(6):953-954. **A tangled tale of molecular subtypes in pancreatic cancer.**  
[Singh S](#)<sup>1</sup>, [Hasselluhn MC](#)<sup>1</sup>, [Neesse A](#)<sup>1</sup>.



ИССЛЕДОВАНИЕ 840 РЕЗЕЦИРОВАННЫХ ОРГАНОКОМПЛЕКСОВ ПРИ ПРОТОВОЙ  
АДЕНОКАРЦИНОМЕ С 2004 ГОДА

ПАКЛИНА ОКСАНА ВЛАДИМИРОВНА  
СЕТДИКОВА ГАЛИЯ РАВИЛЬЕВНА  
РОТИН ДАНИИЛ ЛЕОНИДОВИЧ  
ТЕРТЫЧНЫЙ АЛЕКСАНДР СЕМЕНОВИЧ  
НИКИТИН ПАВЕЛ НИКОЛАЕВИЧ  
ФИЛИПОВА ЕКАТЕРИНА МИХАЙЛОВНА

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**

---

---

---