

# Патоморфологическая диагностика колоректального рака.



Выполнил: студент 4 курса Балаянц В.А.

Староста СНК: Пастухова Д.А.

Куратор: д.м.н., профессор Ракша А.П.

Москва, 2018 год.

# Определение

- Колоректальный рак – злокачественная опухоль эпителиального происхождения, поражающая все отделы толстой кишки.

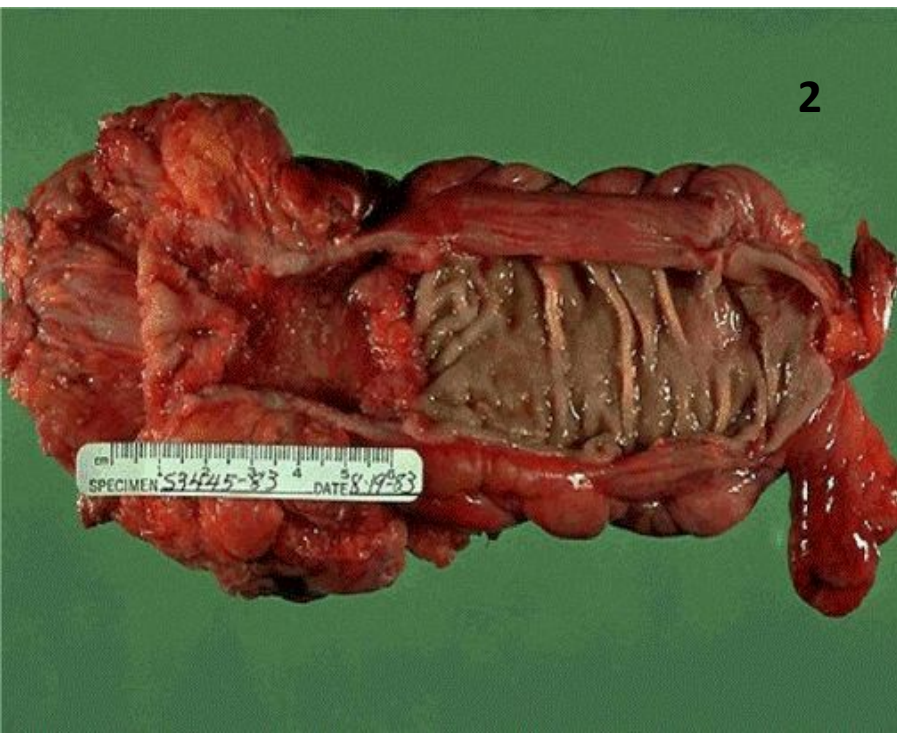
1



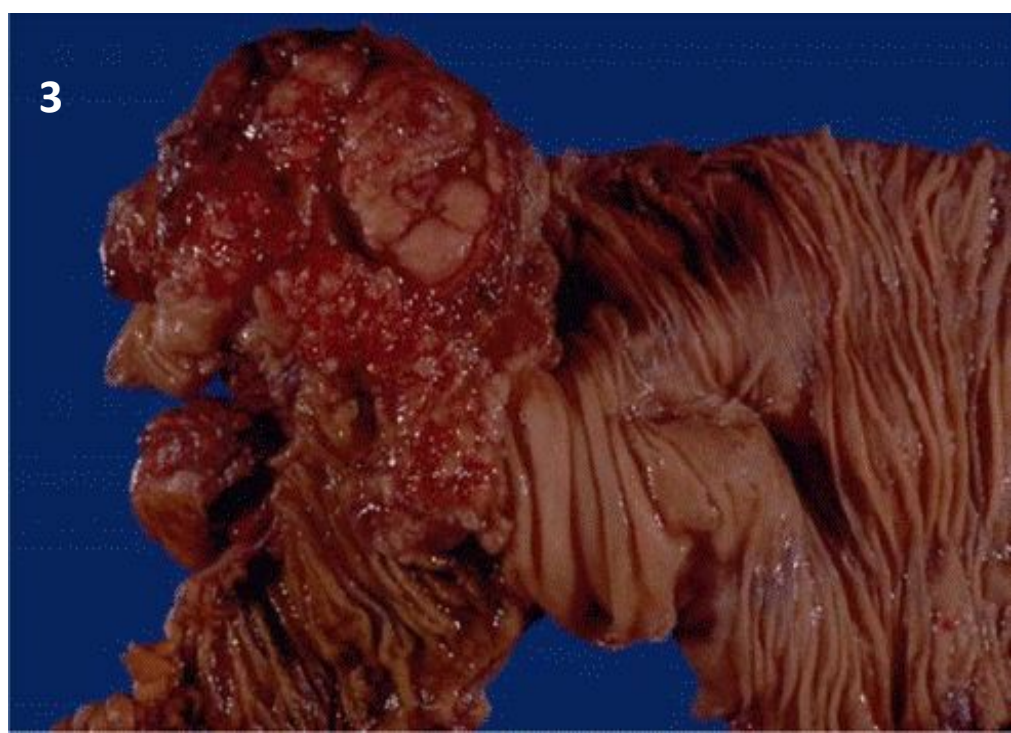
# Характер роста

- 1) Экзофитная
- 2) Эндофитная
- 3) Смешанная

2



3



# Факторы риска

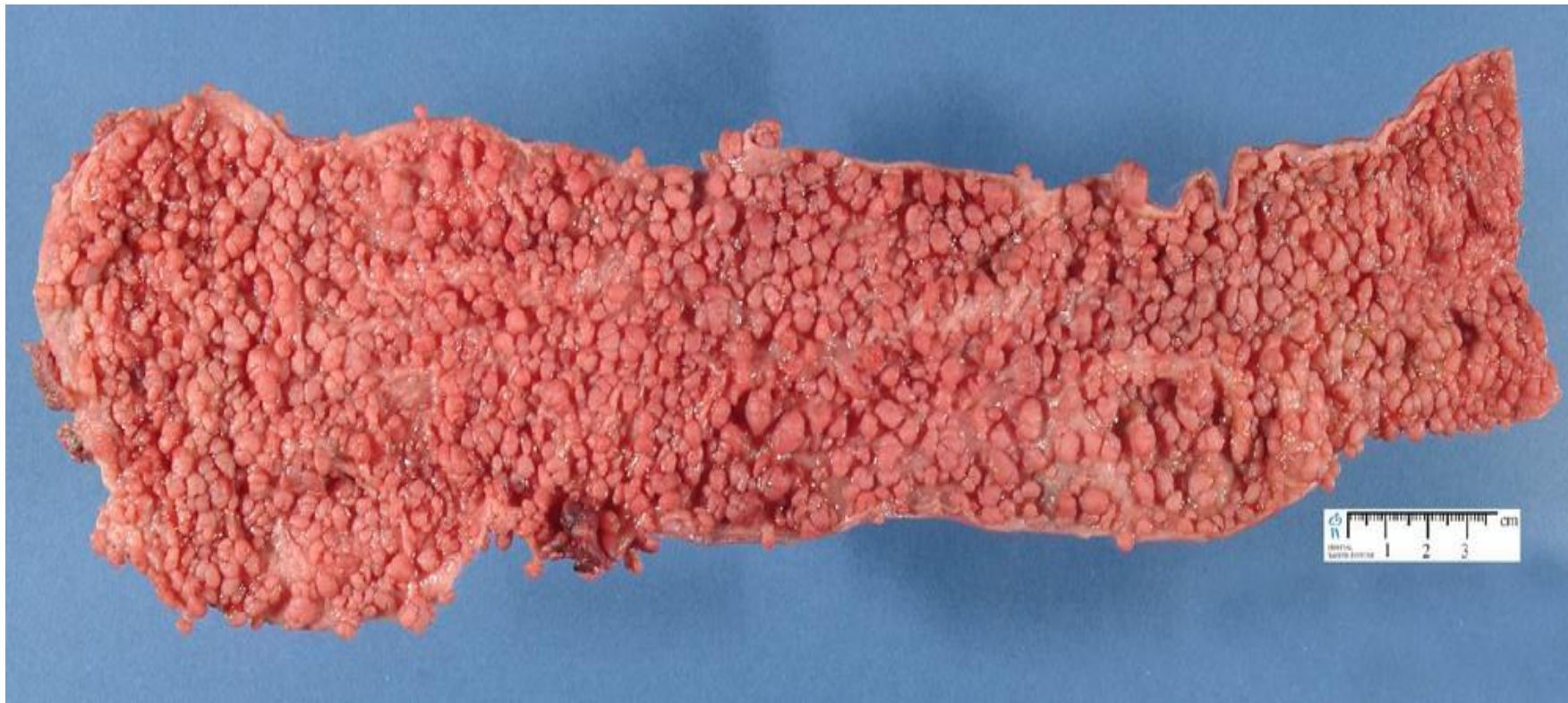
- Возраст: более 90% людей с диагностированным колоректальным раком это лица старше 50 лет.
- Семейный анамнез: лица, имеющие близких родственников (родители, братья, сестры, дети) больных колоректальным раком до возраста 60 лет или имеющие двух и более близких родственников, у которых колоректальный рак развился в любом возрасте, находятся в группе высокого риска колоректального рака.
- Личный анамнез: лица, у которых был диагностирован и лечен колоректальный рак, находятся в группе риска повторного развития рака.
- Кишечные полипы: присутствие больших или множественных полипов (зубчатых образований и аденом с дисплазией высокой степени –High Grade) значительно увеличивает риск развития колоректального рака.



# Генетические факторы

- *Врожденный неполипозный рак толстой кишки*, наиболее частый тип. В основе - аутосомно-доминантная мутация в генах репарации ошибочно спаренных оснований ДНК: hMLH1 или hMSH2 (90% мутаций в семьях с ННПРТК), hMSH6 (7-10%), PMS1 и PMS2 (5%).
- *Семейный аденоматозный полипоз*. Возникает вследствие изменения специфического гена APC и является причиной приблизительно 1% всех колоректальных раков.

# Полипоз толстой кишки



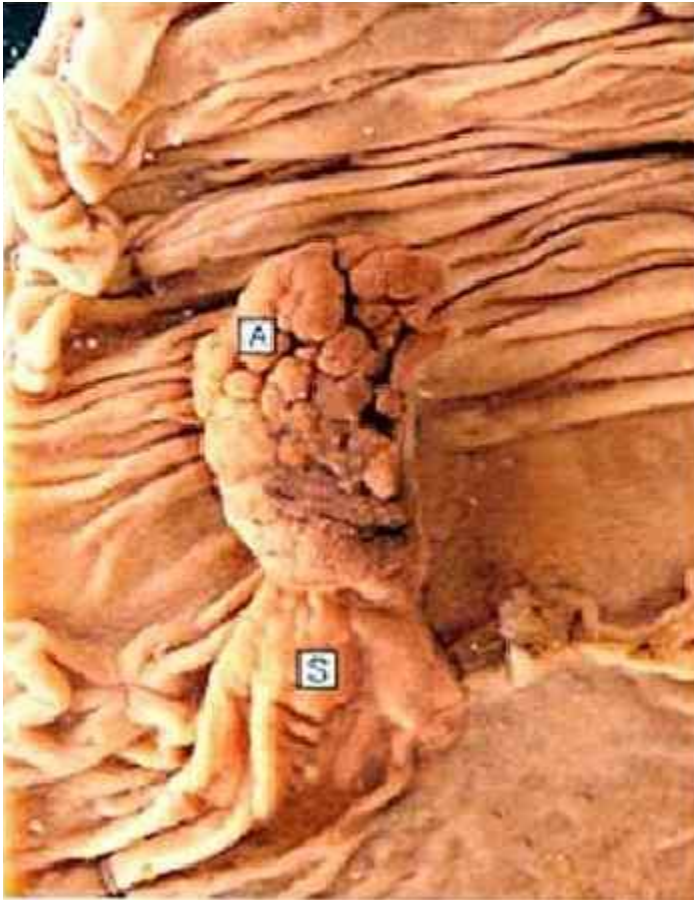
# Факторы окружающей среды

- Диета: лица, потребляющие в основном пищу, содержащую много жиров животного происхождения, находятся в группе высокого риска развития колоректального рака. Рекомендуется употреблять в пищу много фруктов, овощей и цельнозерновые продукты, а также уменьшить потребление жиров.
- Физическая активность: наибольшая вероятность развития колоректального рака у лиц со сниженной физической активностью и избыточным весом.
- Курение/алкоголизм: курильщики или лица злоупотребляющие алкоголем имеют больший риск развития колоректального рака.

# Предраковые состояния

<p>Семейные и несемейные синдромы:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• семейный аденоматоз (семейный диффузный полипоз)</li><li>• синдромы Гарднера, Тюрко</li><li>• ювенильный полипоз</li><li>• синдром Каудена (вариант ювенильного полипоза)</li><li>• полипоз Пейтца - Егерса</li><li>• наследственный синдром Кронхайта – Канада</li><li>• солитарные и множественные полипы</li></ul>	<p><i>Полипы и полипоз</i></p>
<p>Хронические воспалительные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• язвенный колит</li><li>• болезнь Крона</li><li>• дивертикулез</li><li>• инфекционные колиты</li><li>• хронический парапроктит</li><li>• наследственный неполипозный колоректальный рак (семейный рак толстой кишки)</li></ul>	<p><i>Заболевания неполипозного характера</i></p>

# Зубчатые образования

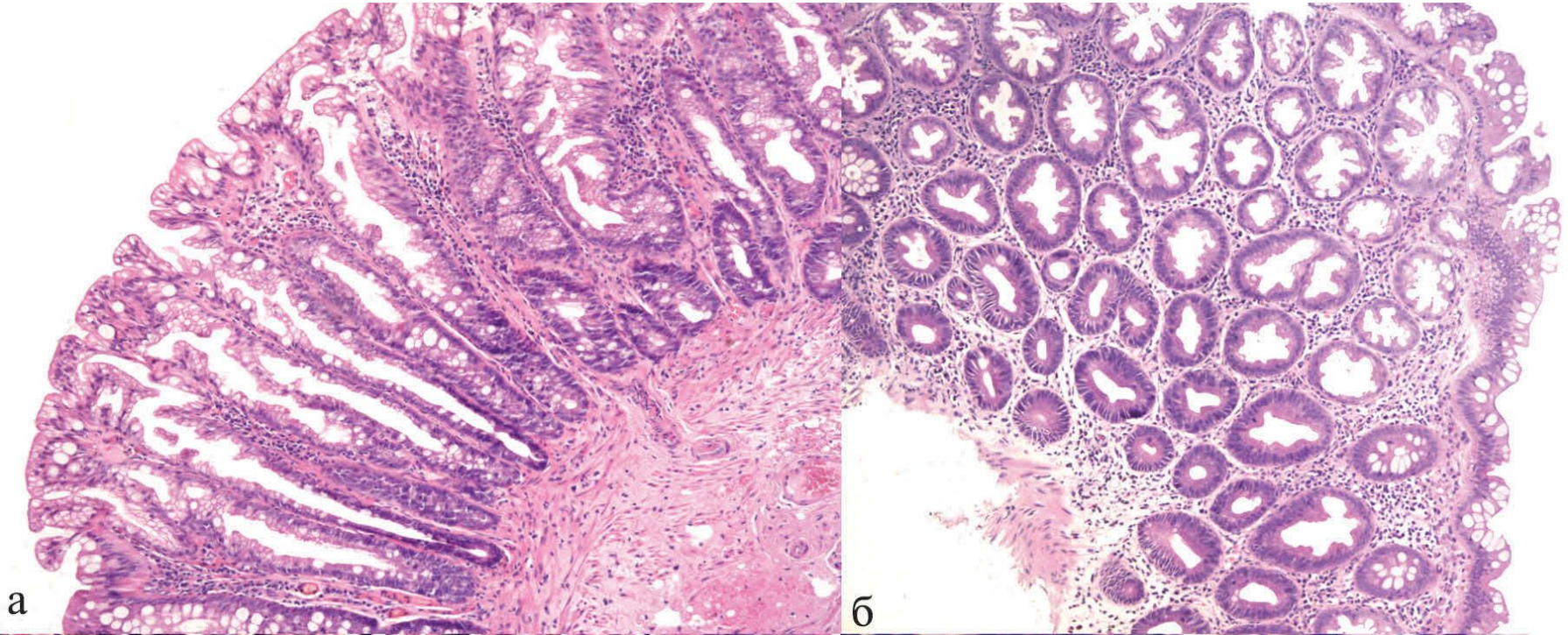




# Классификация

- Зубчатый гиперпластический полип (микровезикулярный -MVHP; богатый бокаловидными клетками GCHP; бедный муцином-MPHP).
- Сидячая зубчатая аденома/полип с дисплазией и без- SSA/P.
- Традиционная зубчатая аденома- TSA.

# Зубчатый гиперпластический полип



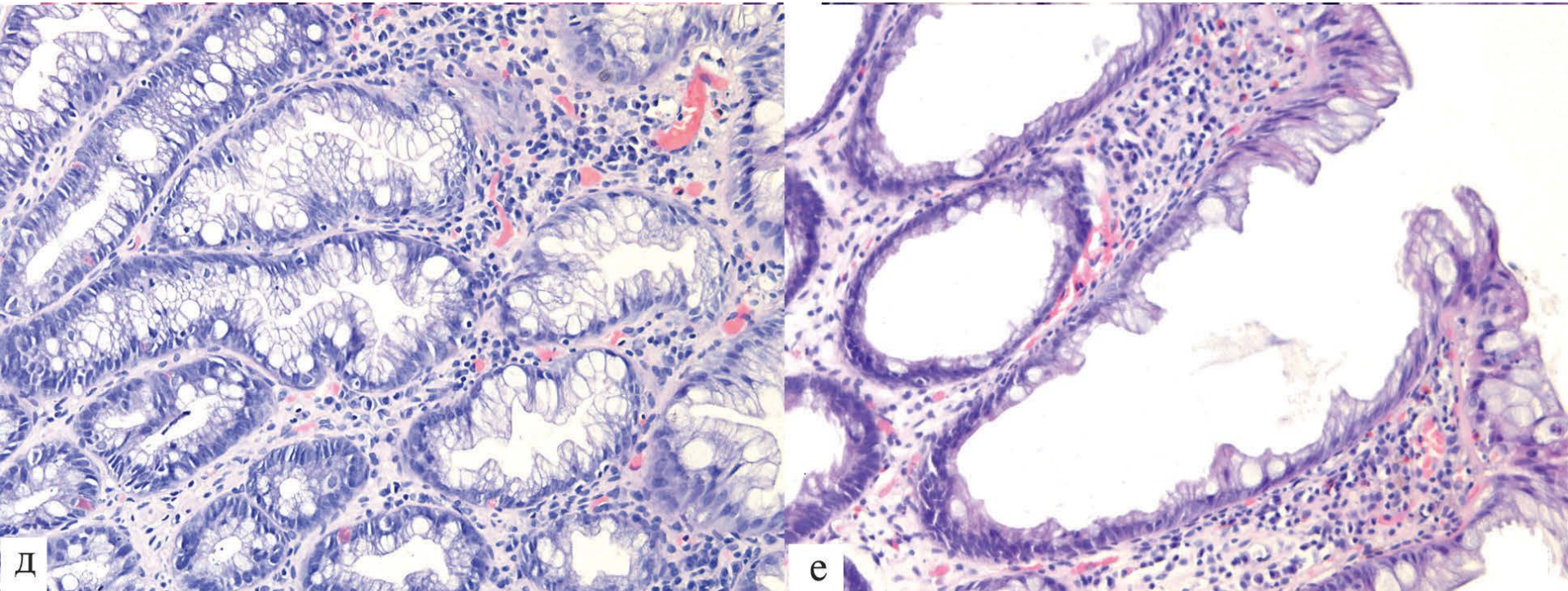
а — микровезикулярный гиперпластический полип (продольный срез).

Зубчатость сформирована только в верхней половине крипт,  
базальные отделы ровные, тубулярного строения.  $\times 100$ ;

б — микровезикулярный гиперпластический полип (поперечный срез). Пролет верхней половины крипт звездчатой формы, базальные отделы ровные, тубулярного строения.  $\times 100$ ;



# Гиперпластический полип

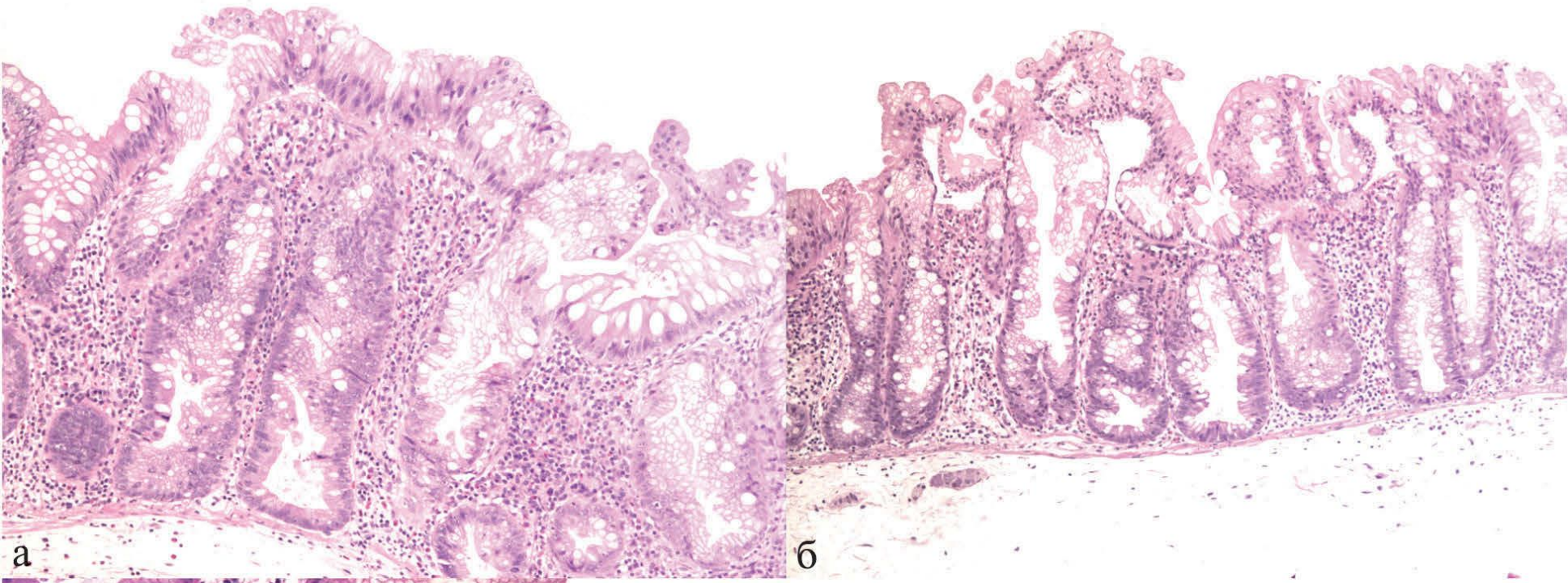


д — гиперпластический полип, богатый бокаловидными клетками. Эпителий крипты представлен бокаловидными клетками, зубчатость менее выражена, чем в микровезикулярном типе.  $\times 200$ ;

е — гиперпластический полип бедный муцином. Зубчатость слабо выражена, муцин отсутствует.  $\times 200$ .



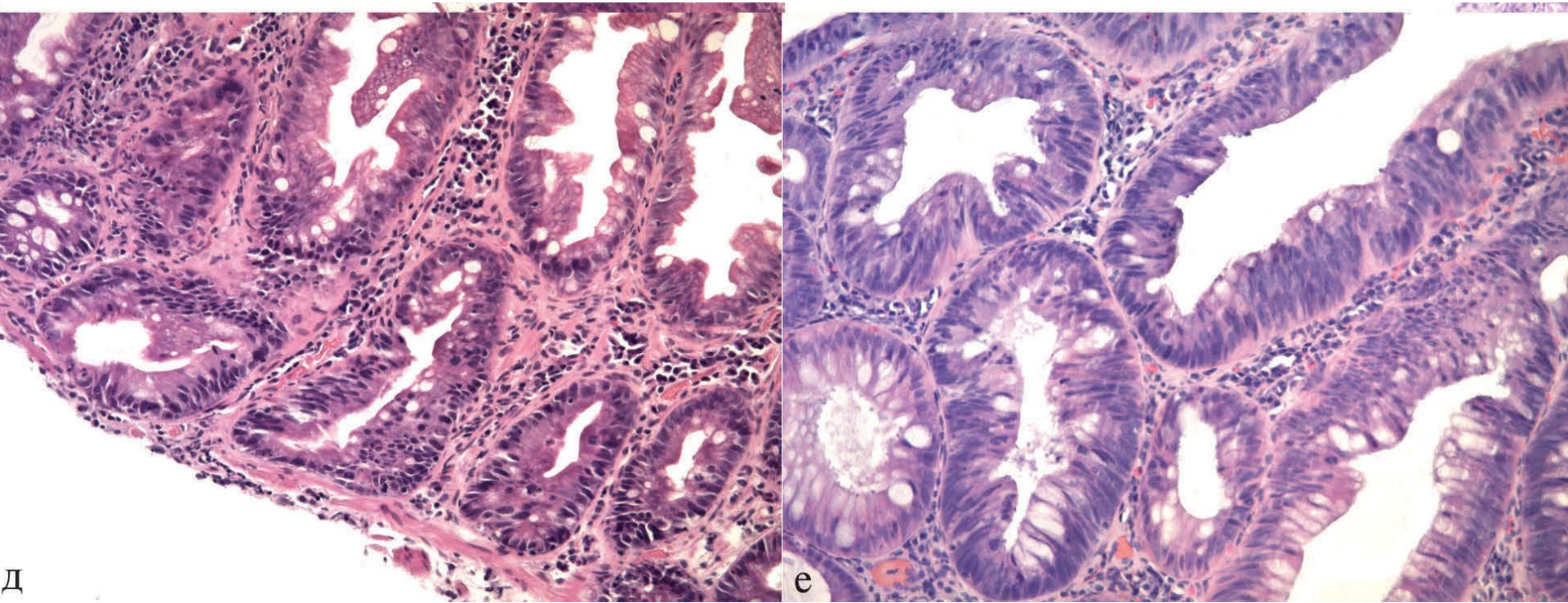
# Сидячая зубчатая аденома



а, б — общий план. Расширение и ветвление базальных отделов крипт (в виде «якоря»)



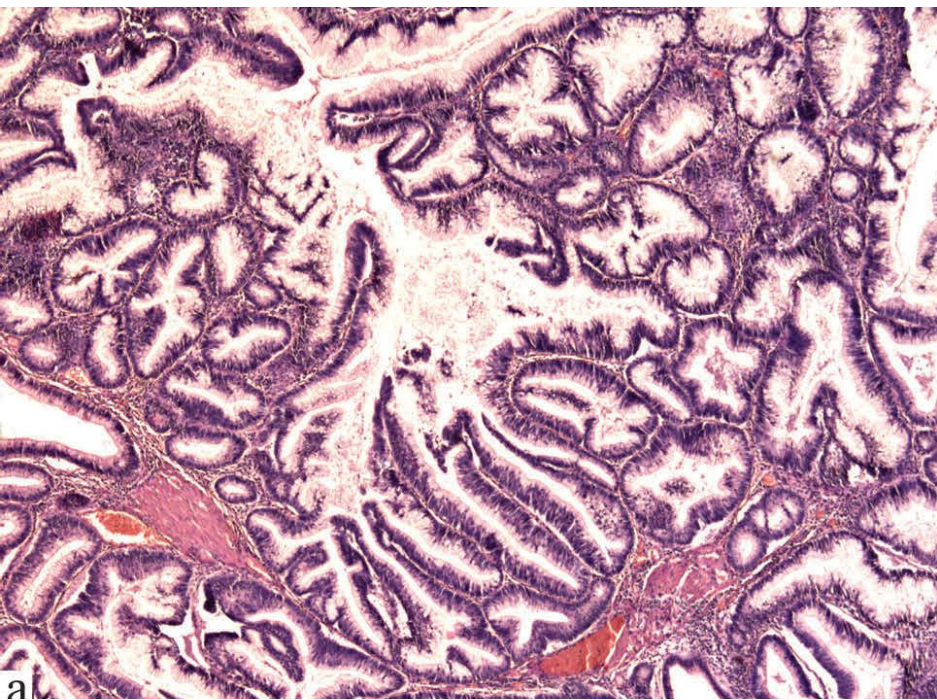
# Сидячая зубчатая аденома



д — расширение базальных отделов крипты в виде буквы L, тенденция к горизонтальному росту.  $\times 200$ ; е — железа с зубчатым просветом и дисплазией легкой степени.  $\times 200$ .



# Традиционная зубчатая аденома



б



а — общий план. Хорошо видны многочисленные эктопические крипты, придающие образованию зубчатый вид.  $\times 50$ ; б — утолщенные булавовидные расширения на концах ворсин.  $\times 50$ ;

# Генетическая альтерация зубчатых образований ТК

# Хромосомная нестабильность (CIN)

- Мутация гена – супрессора APC

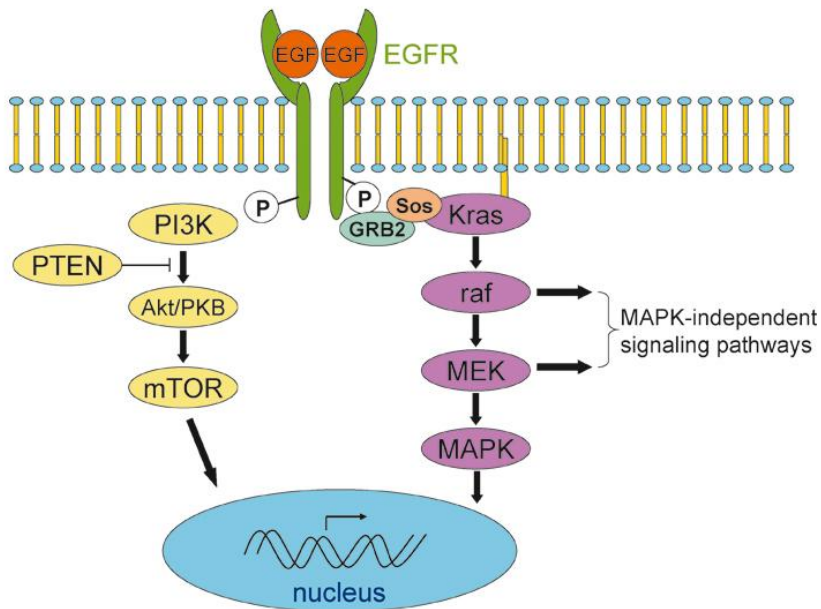
Активация онкогенов  
KRAS/BRAF

Инактивация  
супрессорных генов  
TP53

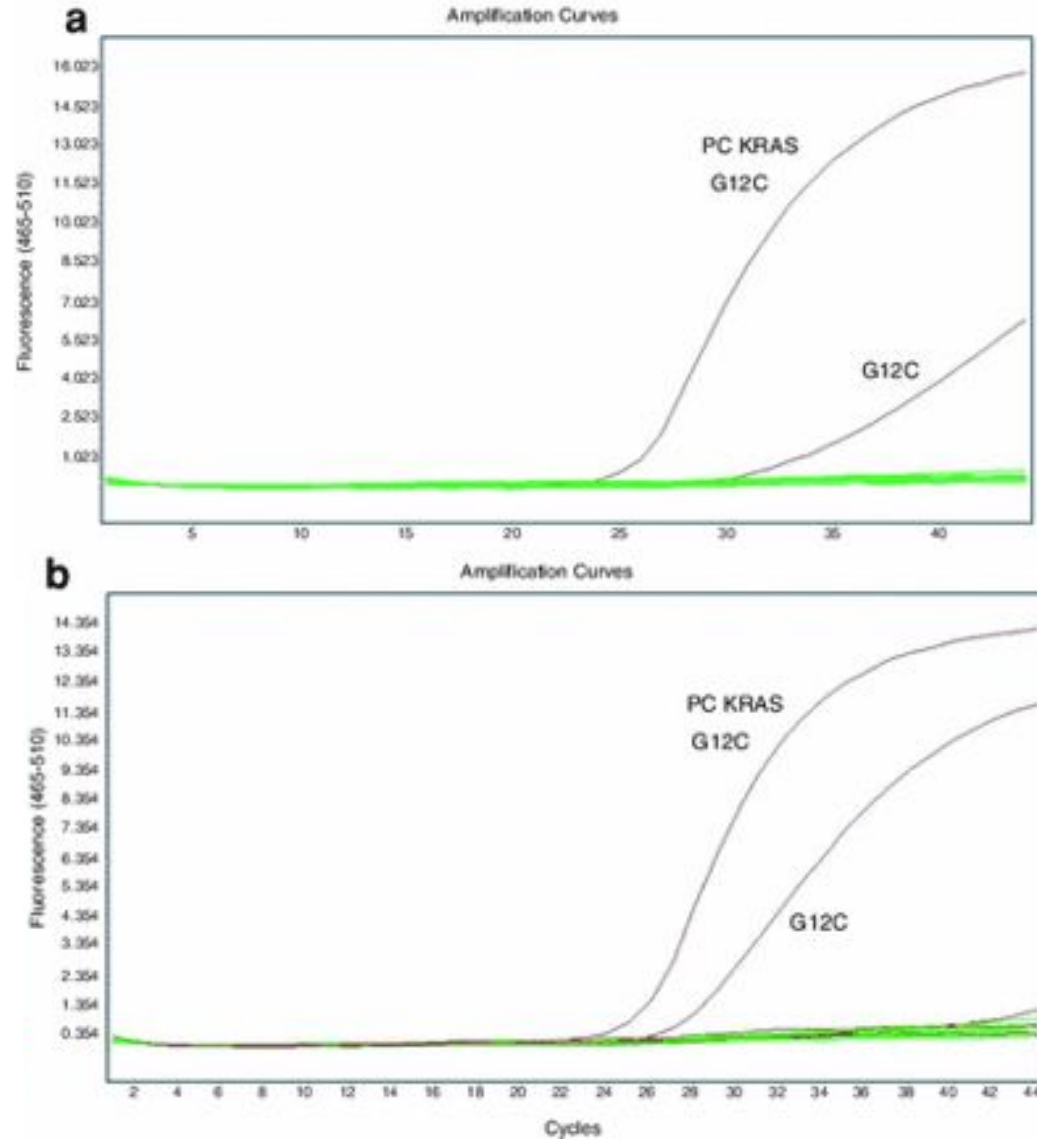
Активация пролиферации и  
дифференцировки клеток.  
Блокировка апоптоза.

Геном опухоли  
может быть  
CIN+/CIN-

# Хромосомная нестабильность (CIN)



Экспоненциальная кривая, показывающая наработку мутантного аллеля KRAS



# Микросателлитная нестабильность (MSI)



Микросателлитная нестабильность может быть высокая (MSI-H) или низкая (MSI-L), при ее отсутствии принято говорить о стабильности (MSS).



# Микросателлитная нестабильность (MSI)

ПЦР амплифицирует **микросателлитные повторы** (участки ДНК, состоящие из повторяющихся мономеров менее 9 пар оснований ) в ДНК, и путем сравнения длины микросателлитных повторов между опухолевыми и нормальными клетками может быть определен уровень нестабильности генома.

- MSI-H — высокий уровень — 30 % используемых маркеров нестабильны;
- MSI-L — нестабильны 10–30 % маркеров;

# Эпигенетическая альтерация зубчатых образований ТК

В основе эпигенетических альтераций лежит гиперметилиция протомерной области (CpG-island) множества генов, что приводит к их инактивации, в том числе генов репарации ДНК (*MMR*).

*Соответственно выделяют метиляторный фенотип (CpG-island methylator phenotype, CIMP) высокий (CIMP-H), низкий (CIMP-L) или отсутствие/стабильность.*

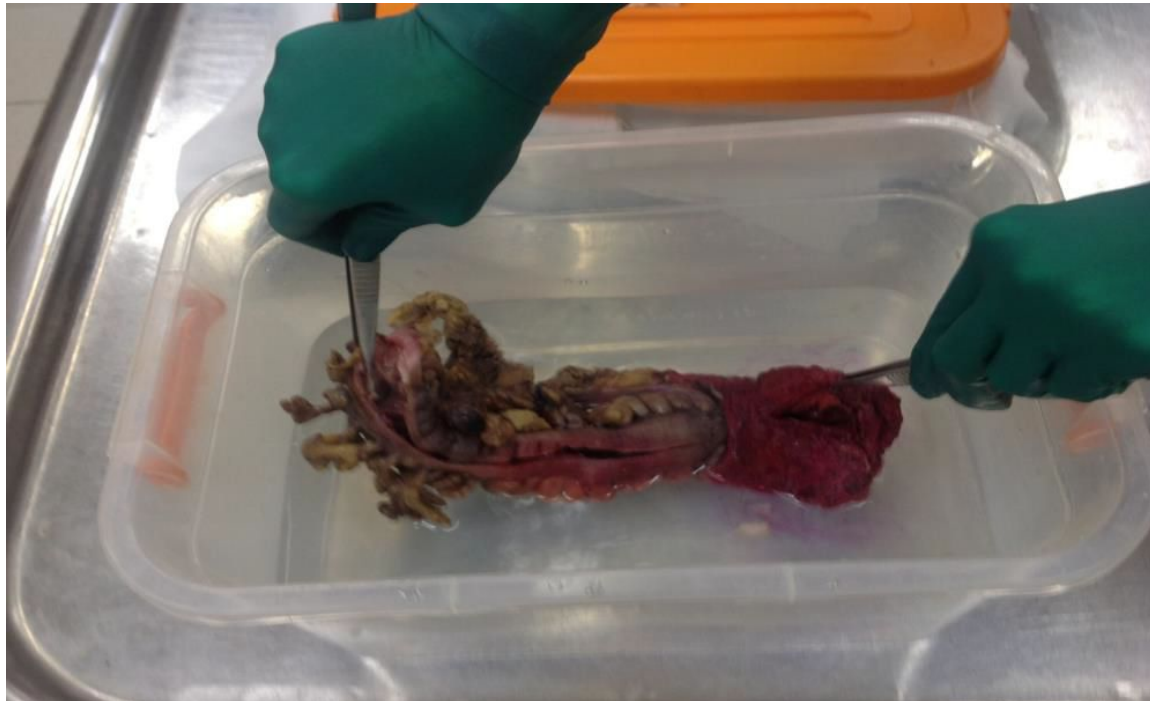
# Исследование операционного материала

# Необходимая клиническая информация:

- Была ли опухоль выявлена в рамках скрининговой программы.
- Гистогенез опухоли, если он известен.
- Наличие воспалительных заболеваний кишечника/анамнеза семейных форм КРР.
- Проводилась ли неоадьювантная терапия (дата ее начала, окончания, ее характер, количество курсов).
- Тип применяемого хирургического вмешательства.
- Объем оперативного вмешательства.

# Макроскопическое исследование

- Циркулярный край окрашивается маркировочной краской для четкого определения при последующем микроскопическом исследовании.
- Операционный материал фиксируется в 10% растворе формалина 24 часа. Серозная оболочка в проекции опухоли маркируется специальными гистологическими красками с целью последующей достоверной оценки статуса pT.





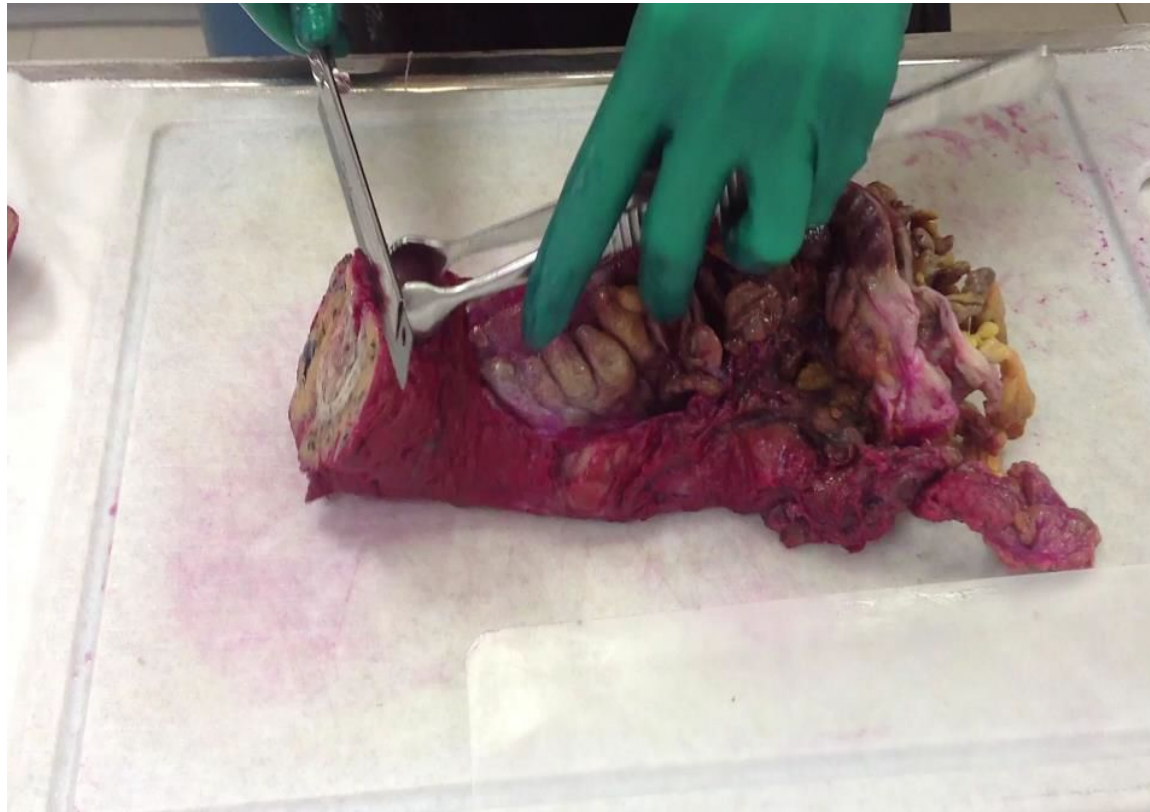
# Макроскопическое исследование

- После фиксации: забор проксимального и дистального краев резекции (могут быть отдельно доставлены кольца сшивающего аппарата) для оценки радикальности оперативного вмешательства

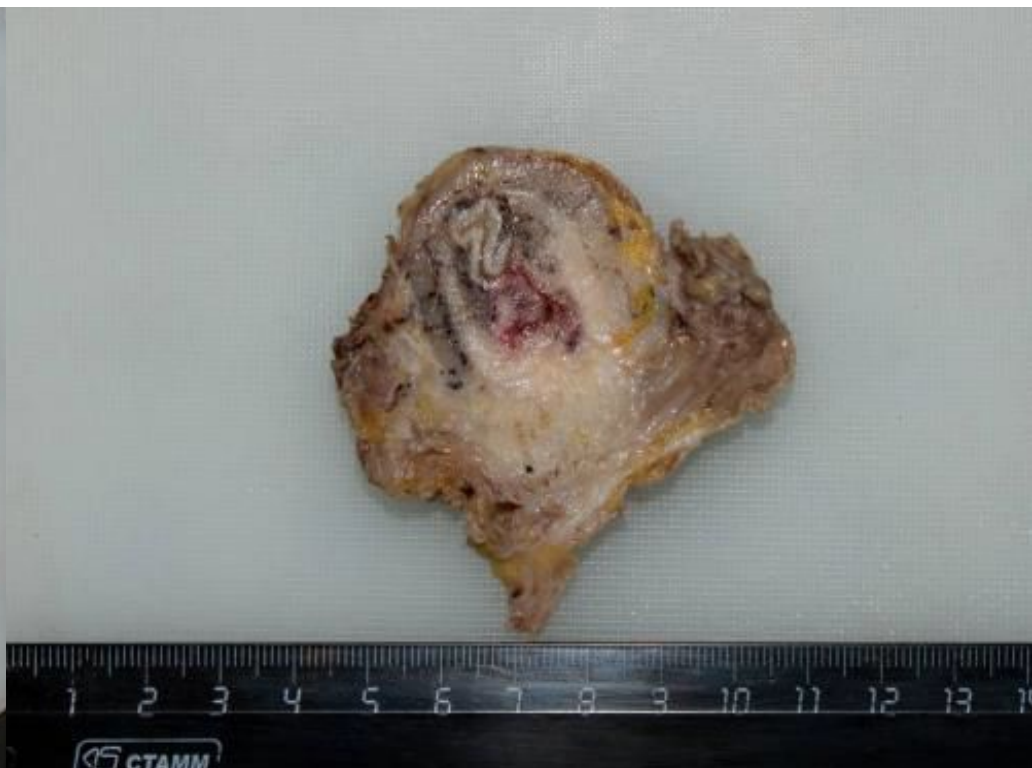


# Макроскопическое исследование

- Препарат дистальнее опухоли, в зоне опухоли и на 3 см проксимальнее опухоли исследуется на серии последовательных поперечных срезов с шагом гистологического среза толщиной 3-4 мм



# Макроскопическое исследование



# Выбор блоков (min)

- Участок с наибольшей инвазией в стенку/сквозь стенку кишки.
- Вовлеченная серозная поверхность.
- Инвазия экстрамурально расположенных вен.
- Вовлечение любых прилежащих органов.
- Сохранившаяся опухолевая ткань (для ИГХ и т.д.) .
- Все найденные л/у с распределением по группам и порядкам (минимальное количество л/у– 12).
- Один блок опухоли и прилежащей слизистой оболочки, включая полипы, участки дисплазии.



# Выбор блоков (min)



# Основные макроскопические параметры опухоли:

- Размер опухоли
- Характер роста (экзофитный, эндофитный, смешанный, циркулярный)
- Степень стеноза просвета
- Глубина инвазии (в мм)
- Прорастание серозной оболочки
- Инвазия в соседние органы
- Наличие дистального внутрстеночного распространения
- Изъязвление и вторичные изменения
- Сосудистая, периваскулярная, периневральная инвазия (интрамуральная, эксрамуральная)
- Наличие опухолевых депозитов в клетчатке
- Изменения в прилежащих тканях (абсцессы, кровоизлияния....)

# Микроскопическое исследование





# Задачи микроскопического исследования:

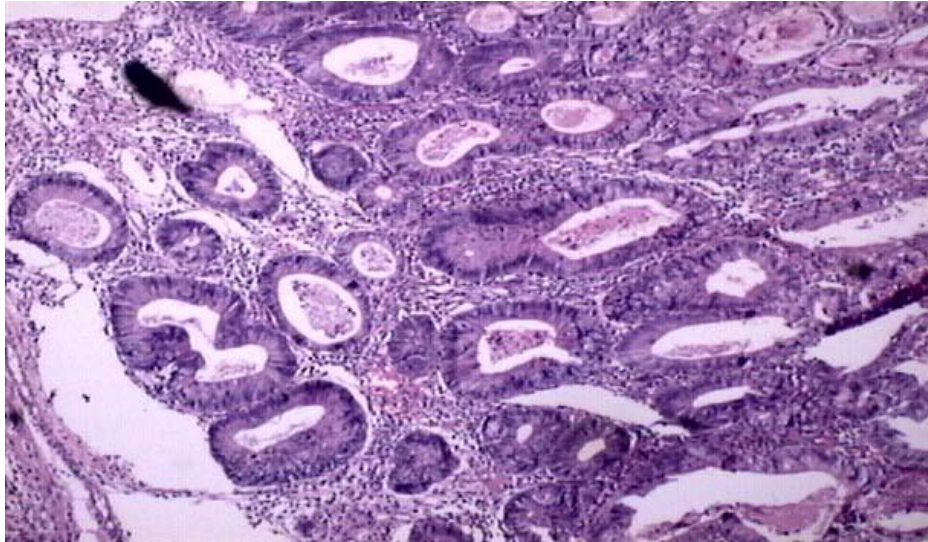
- Гистологический тип опухоли
- Степень дифференцировки/степень анаплазии опухоли (Grade)
- Глубина инвазии опухоли (стадия pT) и распространение в окружающие ткани (в см)
- Определение степени лечебного патоморфоза опухоли/ метастазов в лимфатических узлах в ответ на предоперационную химио- и лучевую 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 Td+/-
- Выявление эндолимфатической, интраваскулярной (L, V), периневральной и интраневральной инвазии (Pn)

# Классификация (МГКО 2014)

- Аденокарцинома (8140/3)
- Муцинозная аденокарцинома (8480/3)
- Перстневидно-клеточный рак (8490/3)
- Мелкоклеточный рак (8041/3)
- Плоскоклеточный рак (8070/3)
- Аденосквамозный рак (8560/3)
- Медуллярный рак (8510/3)
- Недифференцированный рак (8020/3)

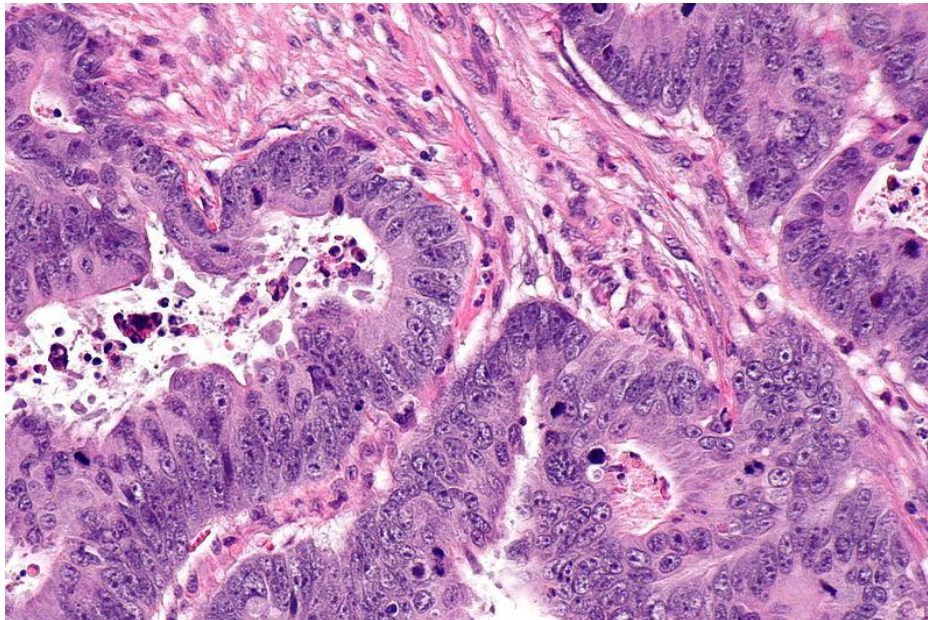
# Классическая аденокарцинома

# Высокодифференцированная Grade 1



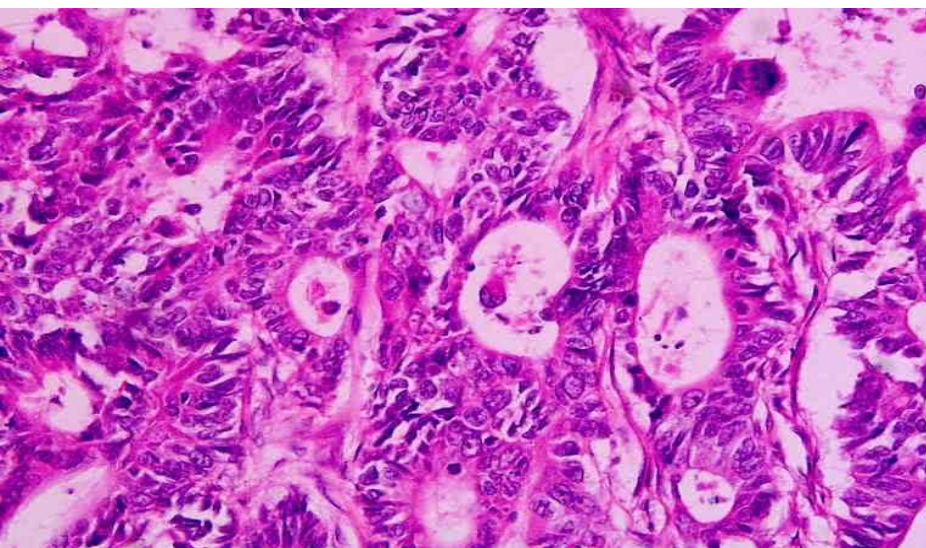
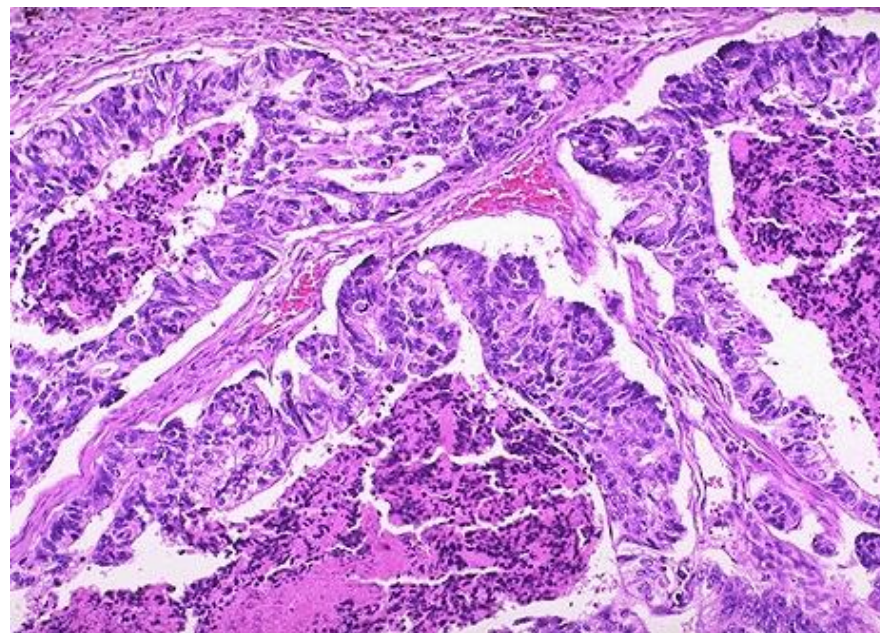
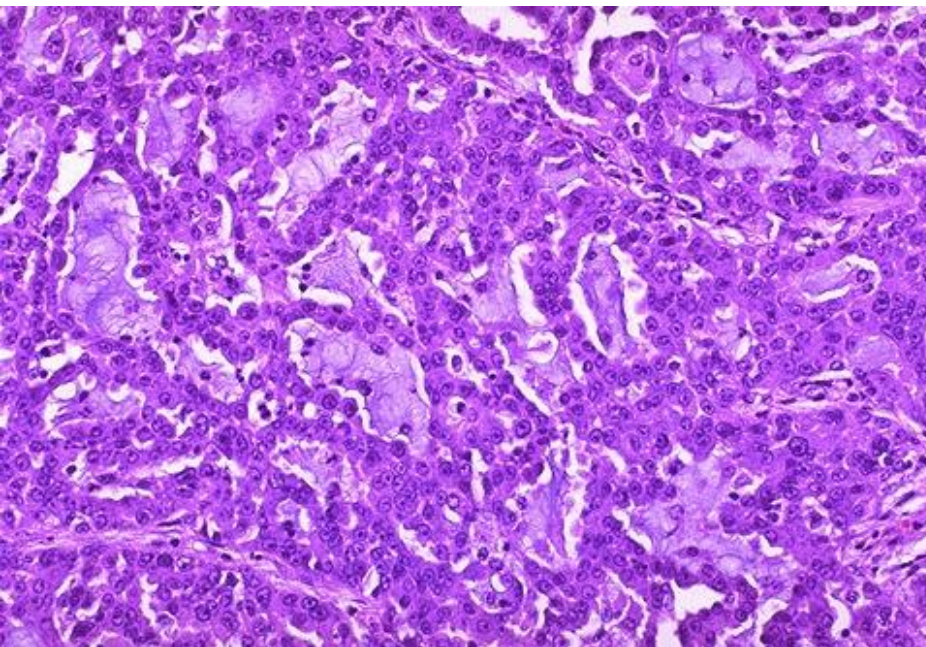
1) 15% - 20% всех карцином

2) Хорошо сформированные железы или тубулярные структуры с однородными базально ориентированными ядрами





# Умеренно дифференцированная Grade 2



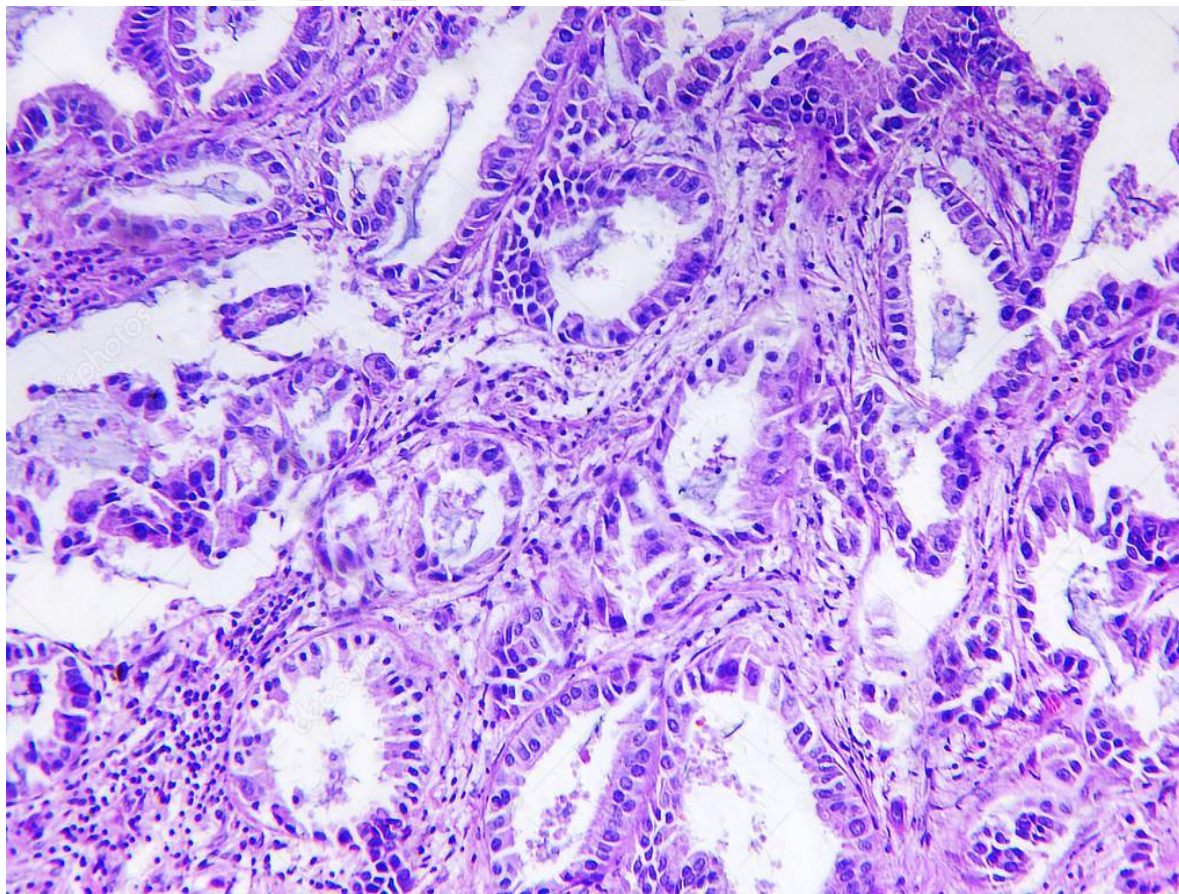
1) 60% - 70% всех карцином

2) Тубулярные или  
крибриформные структуры

3) Нарушение стратификации  
ядер



# Низкодифференцированная Grade 3

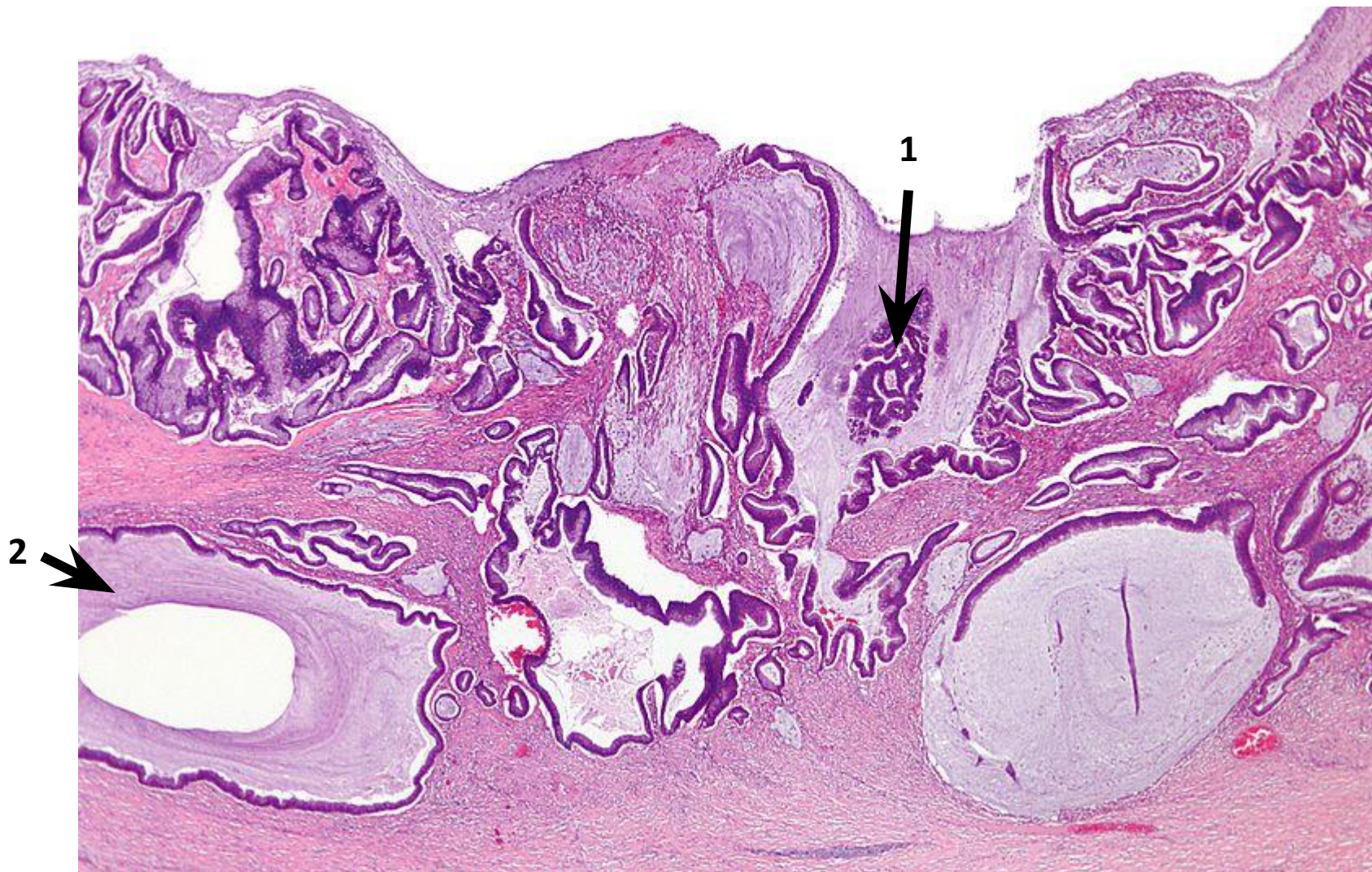


- 1) 5% - 20% все карциномы
- 2) Образование железистых структур меньше чем 50% от площади всей опухолевой ткани
- 3) Большая часть опухоли состоит из инфильтрирующих гнездных скоплений опухолевых клеток.

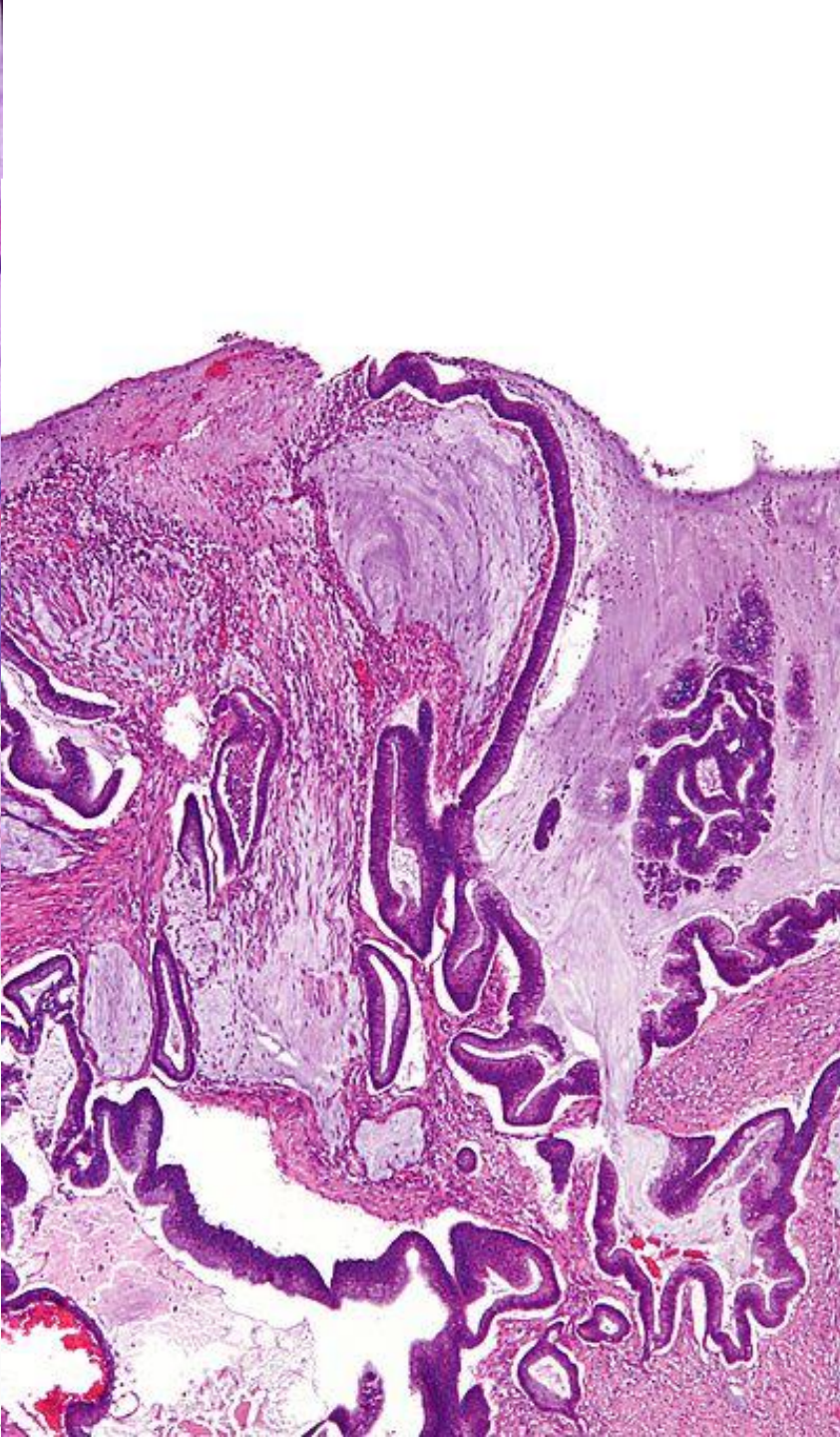
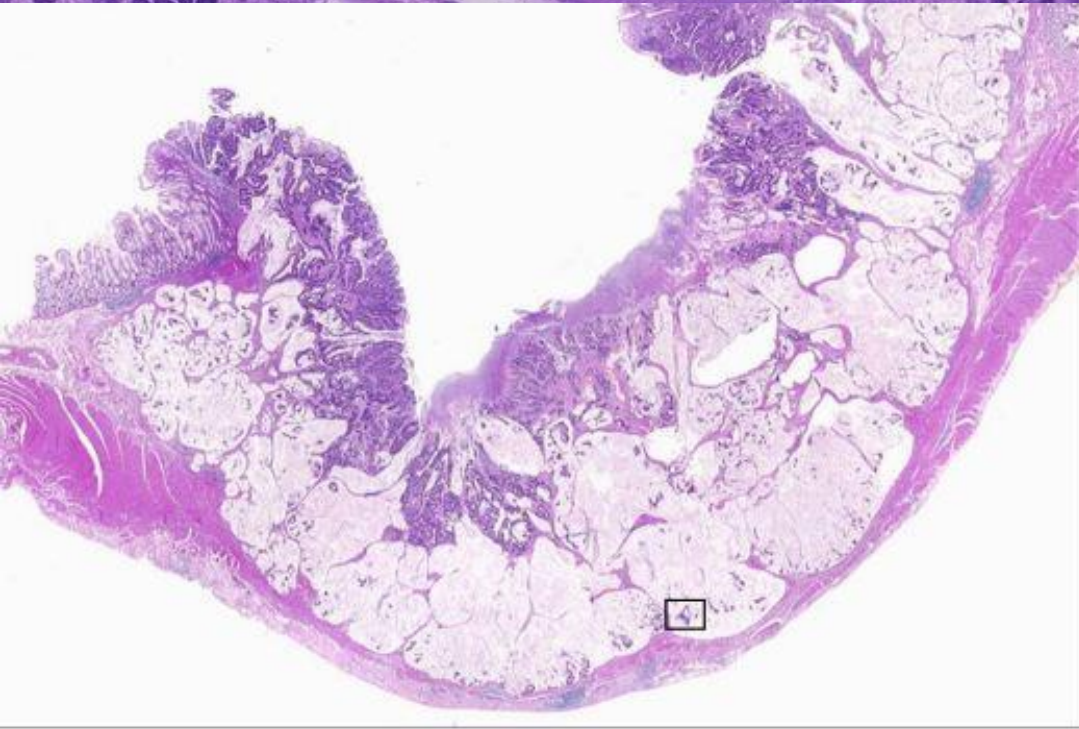
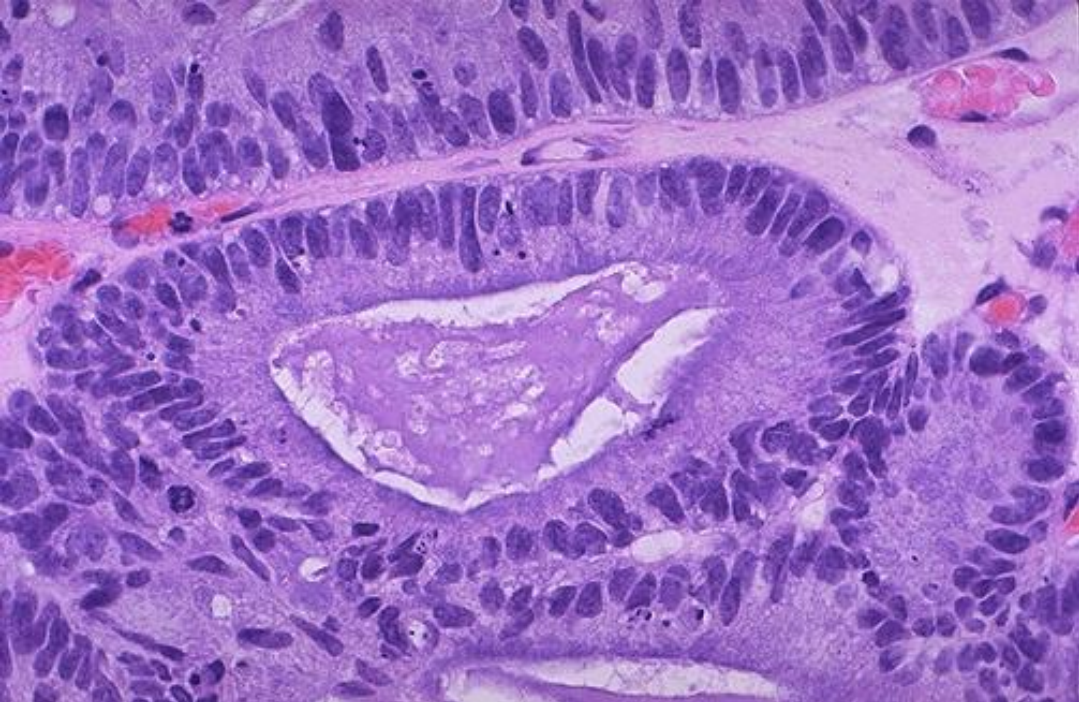
# Муцинозная аденокарцинома



- 1) Призматический эпителий низкой степени дифференцировки.
- 2) Наличие внутриклеточного и внеклеточного муцина («озер слизи»), занимающего более 50% от площади опухоли

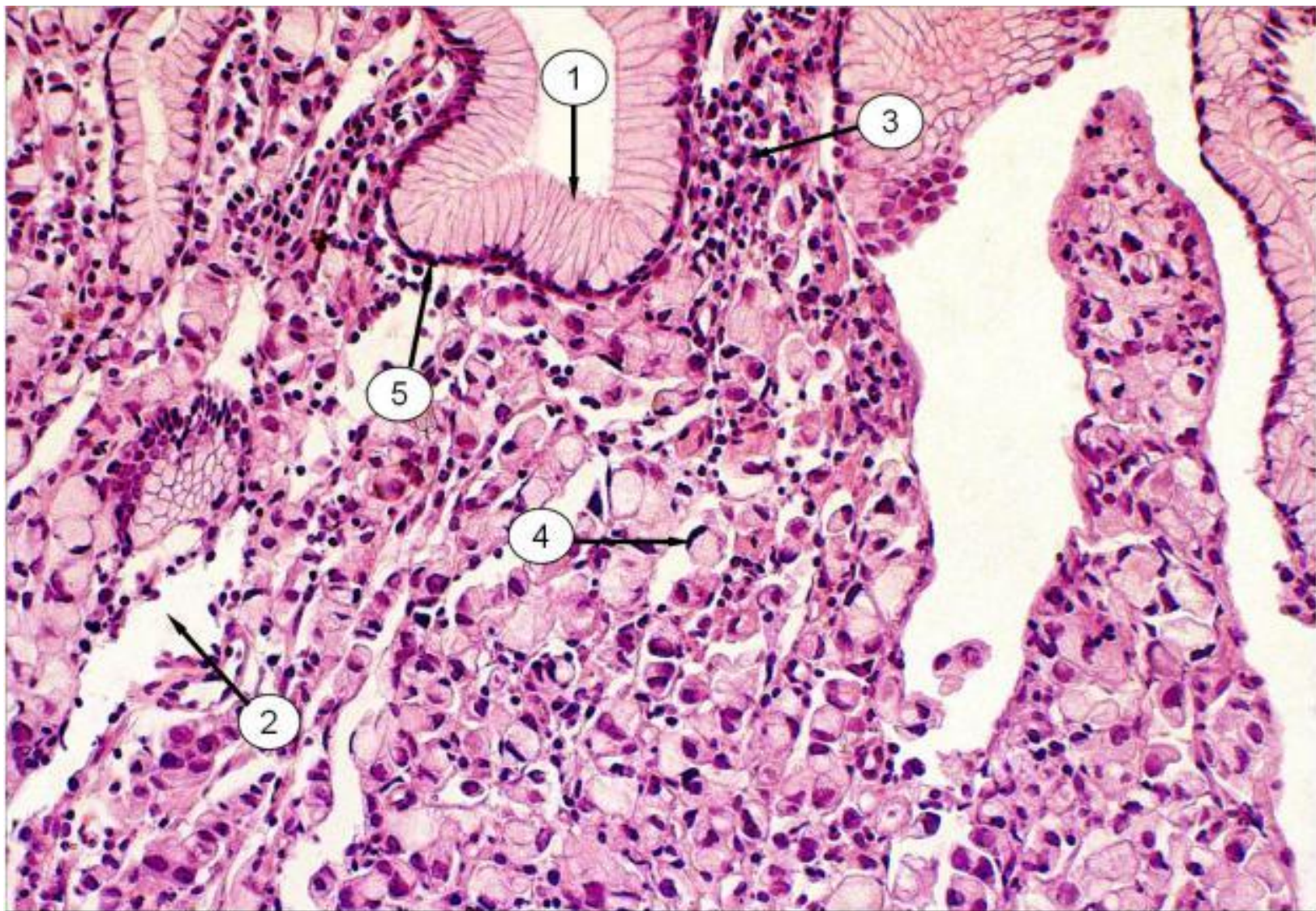






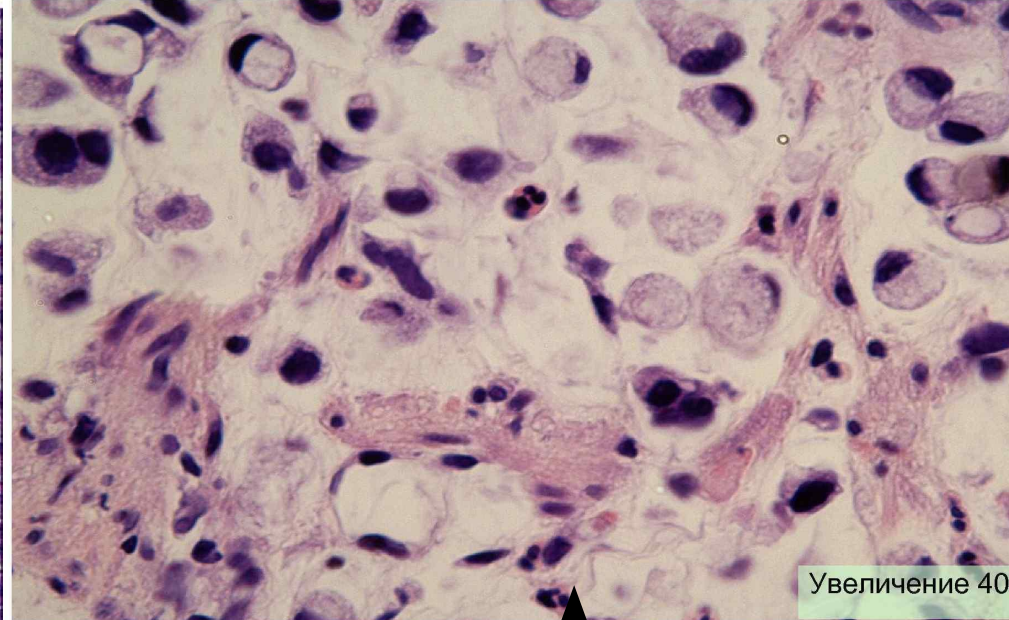
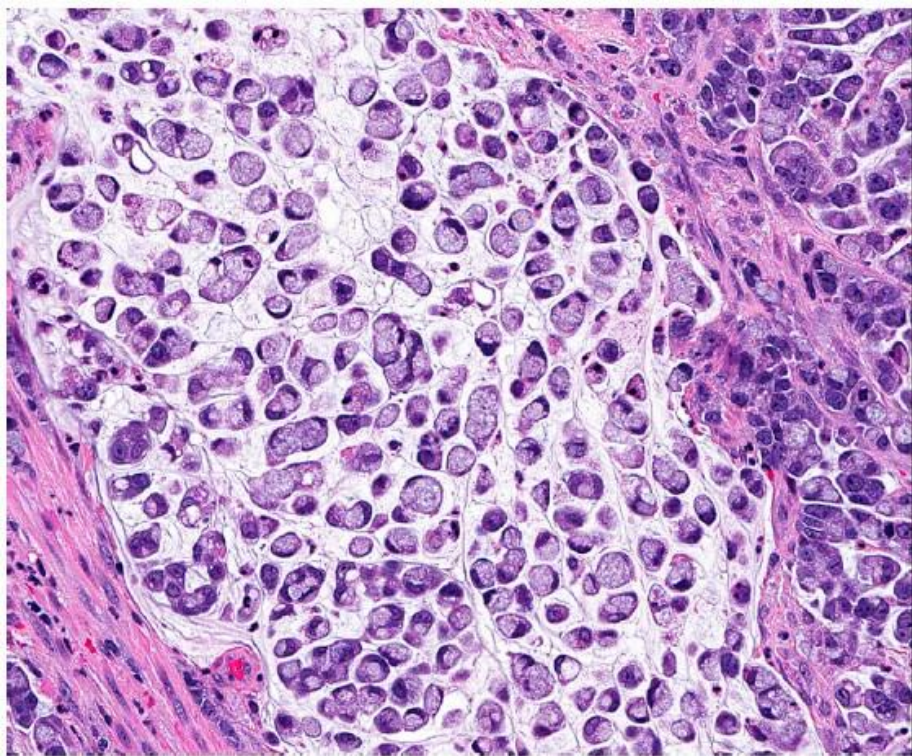
# Перстневидно-клеточная аденокарцинома



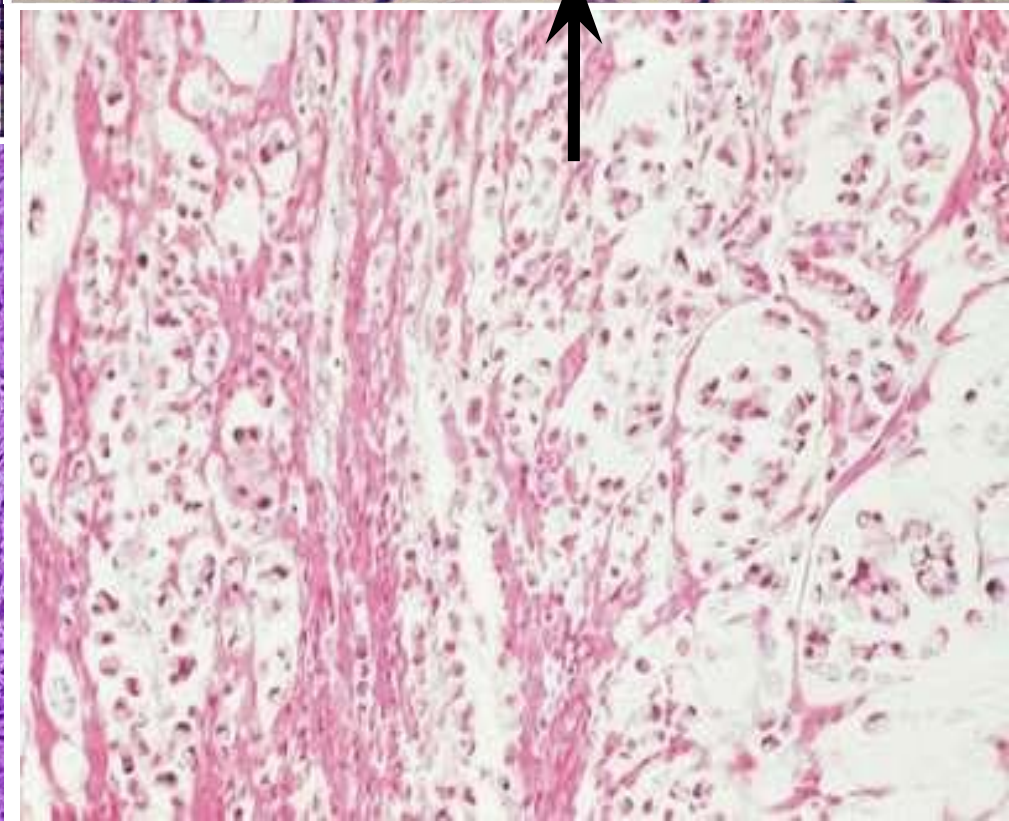
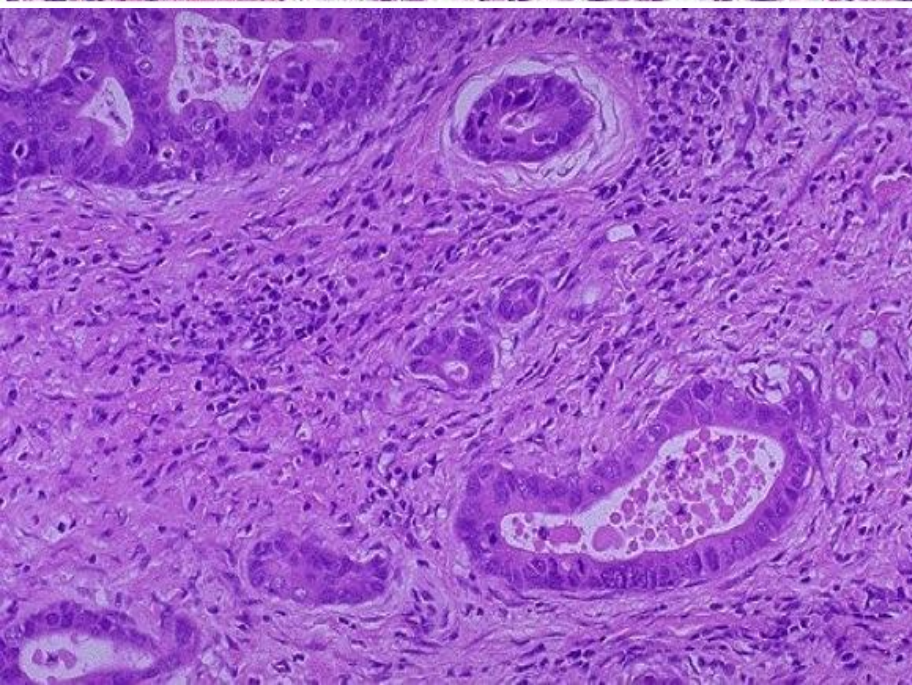


1 - покровный эпителий (цитоплазма клеток); 2 - расширенные просветы запустевших сосудов;  
3 - лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;  
4 - «перстневидная» клетка; 5 - ядра эпителиальных клеток.





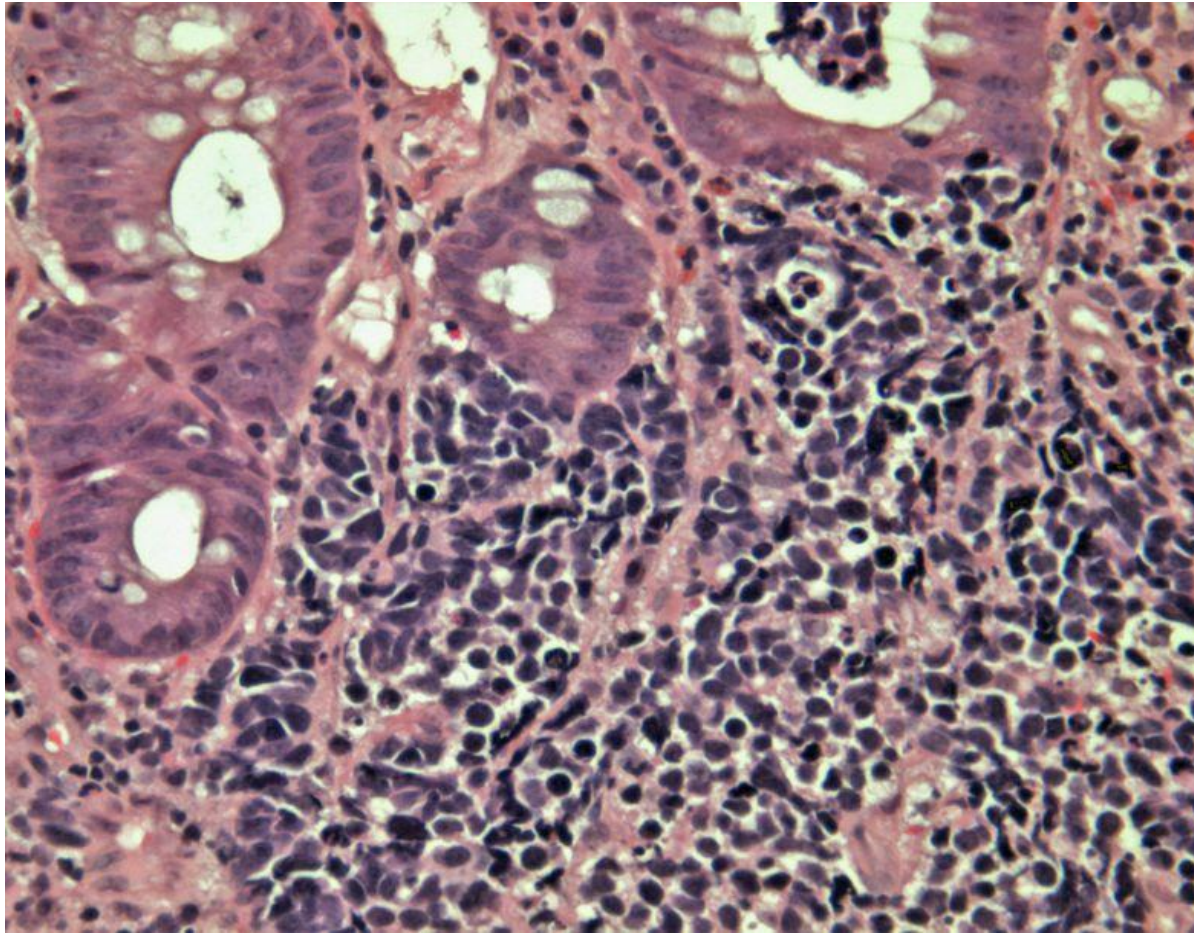
Увеличение 40





# Мелкоклеточный рак

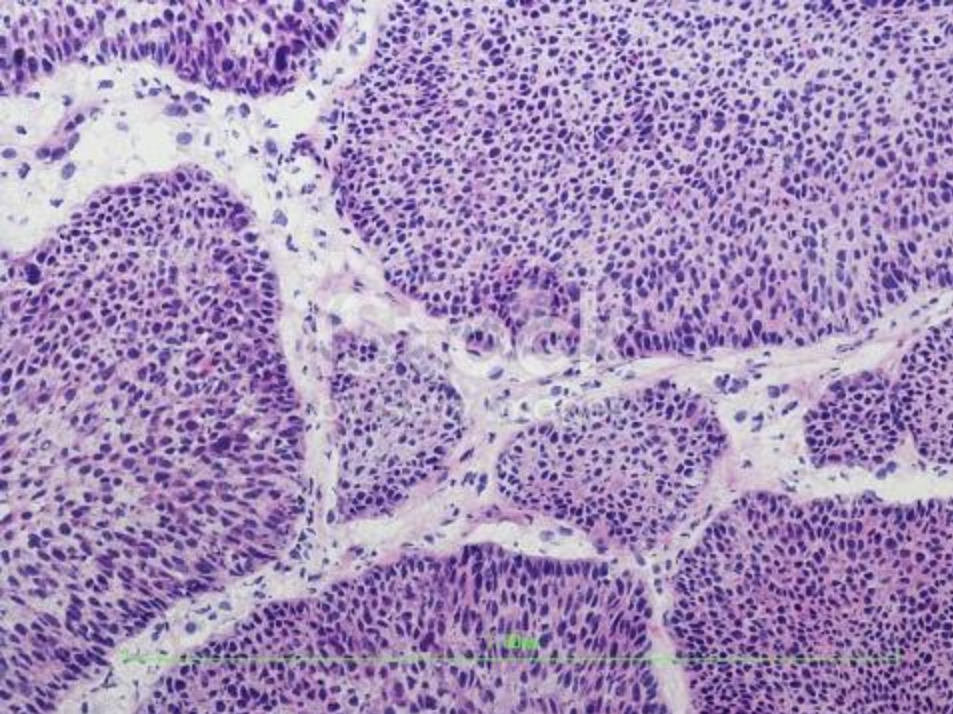
В собственной пластинке слизистой оболочки определяются кластеры мелких атипичных относительно мономорфных клеток с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом).



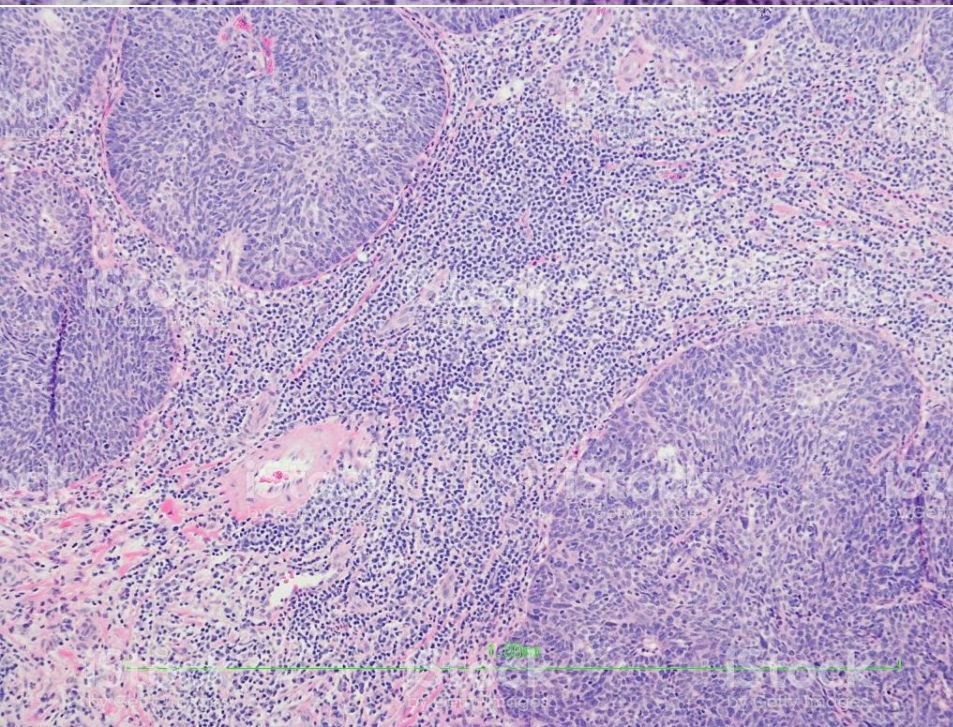
Менее 1% всех случаев колоректального рака. Крайне агрессивен. Ассоциируется с неблагоприятным исходом.



# Плоскоклеточный рак



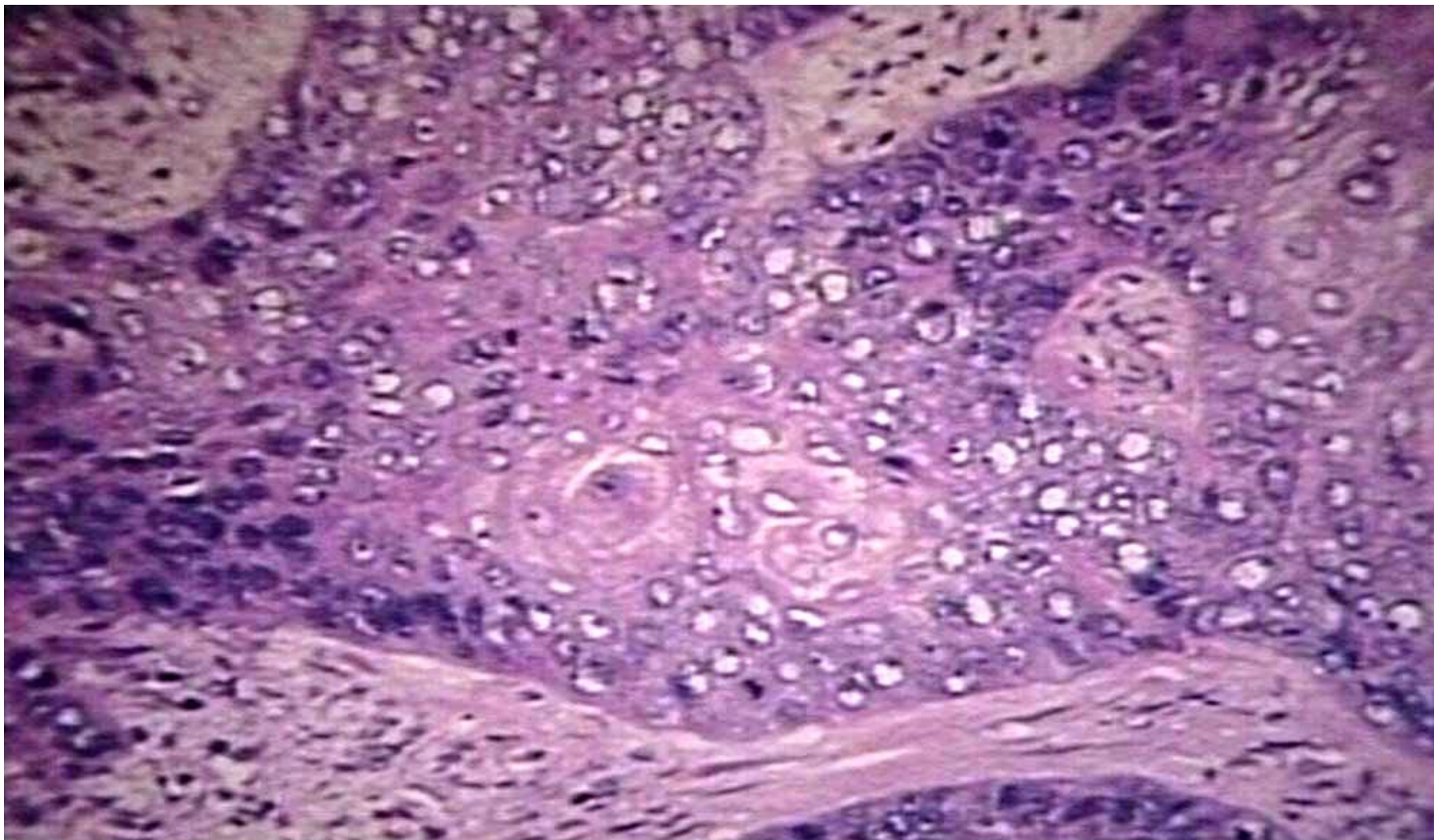
Опухолевая ткань, состоящая из полиморфных эпителиальных клеток с укрупненными гиперхромными ядрами и базофильной цитоплазмой, формирующие солидные поля и гнездные структуры.



# Аденосквамозный рак



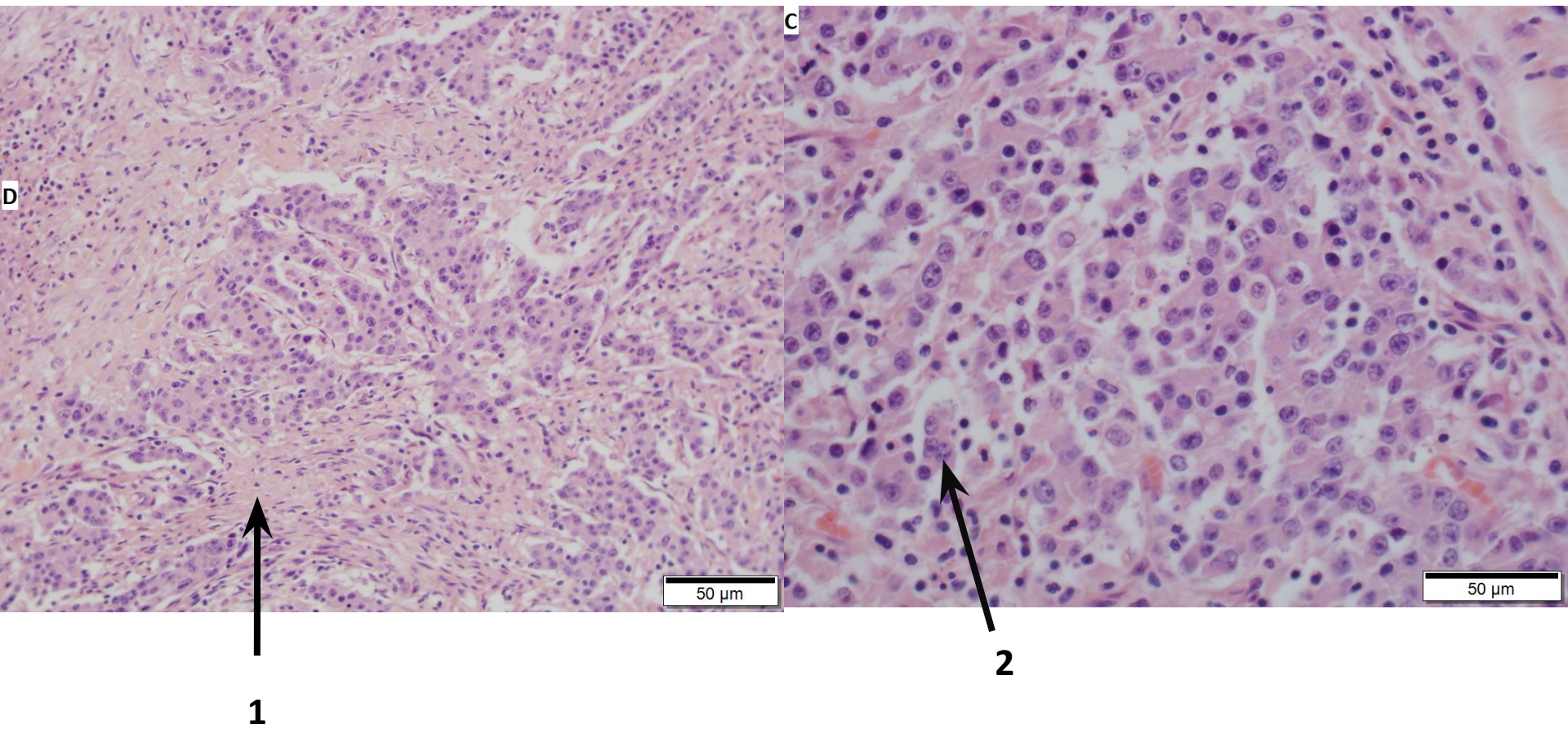
Аденосквамозная карцинома — карцинома, представленная плоскоклеточными и железистыми структурами. Встречается крайне редко. Опухоль обладает высоким потенциалом злокачественности.





# Медуллярный рак

- 1) Строма образует трабекулярные структуры.
- 2) Клетки образуют синцитии.
- 3) Повышенное количество патологических митозов.



# ИГХ - исследование

сигнификация	описание	Шкала цветовой детекции
“_”	Нет реакции	
“+”	слабая	
“++”	средняя	
“+++”	высокая	

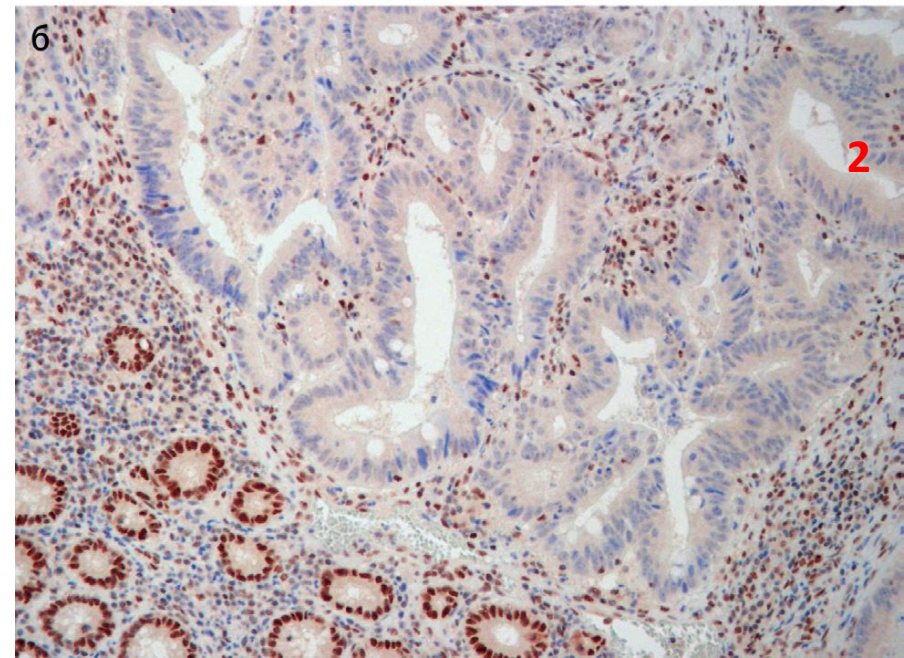
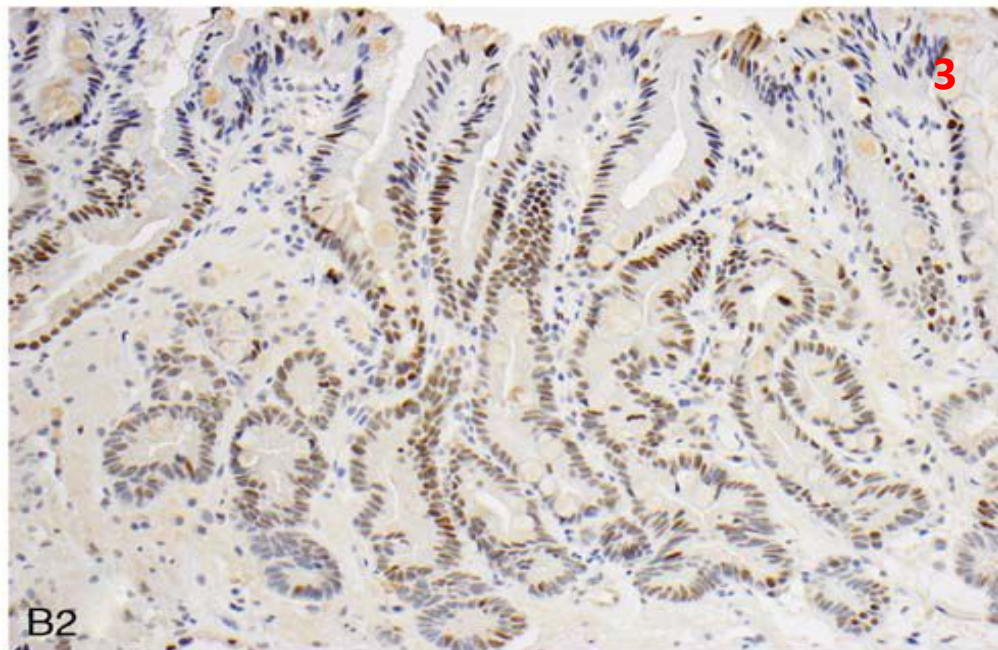
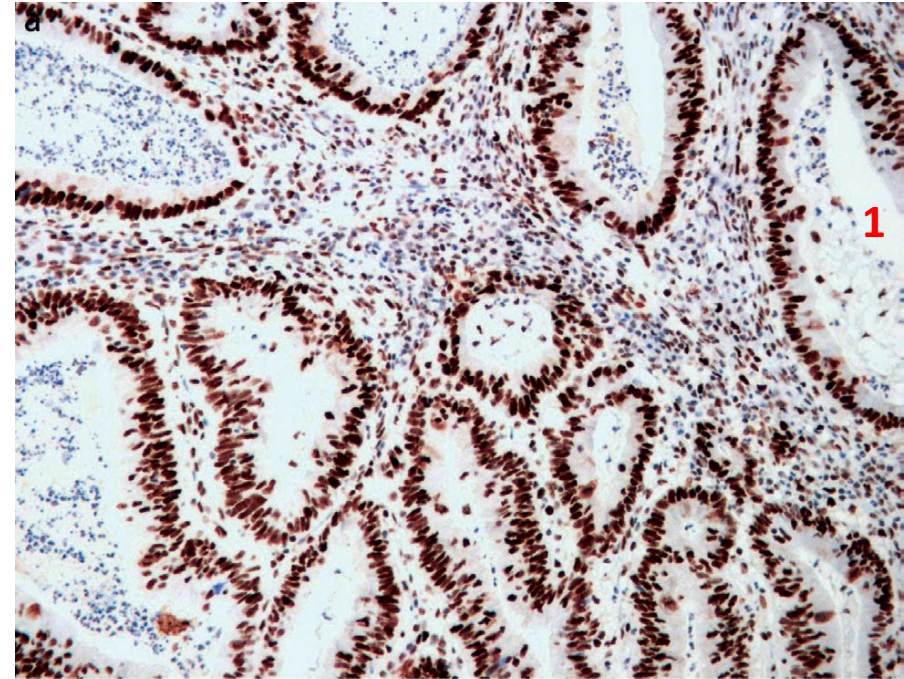


# ИГХ – характеристики (ядерные факторы транскрипции)

1) MSH6

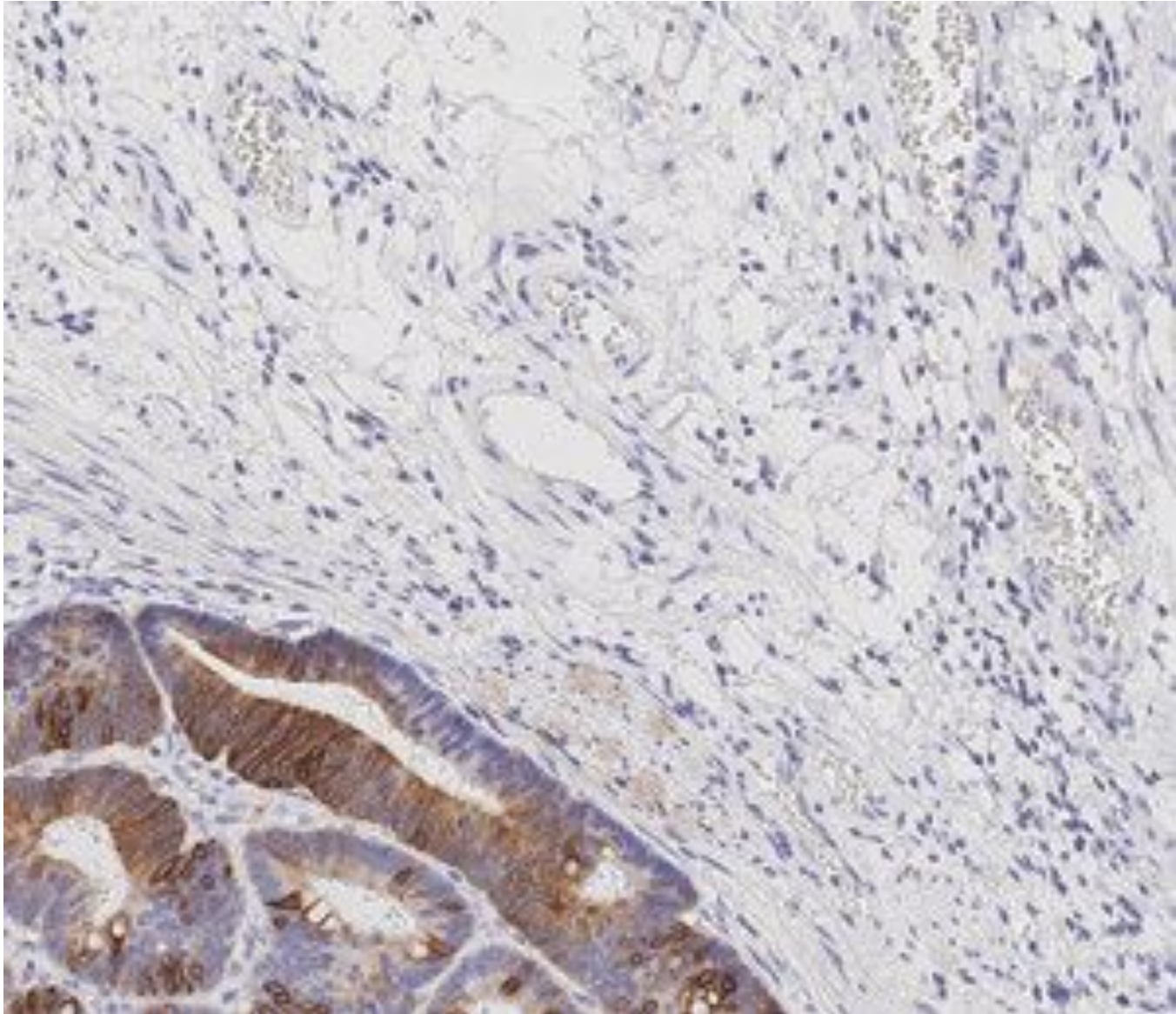
2) MLH1

3) CDX-2



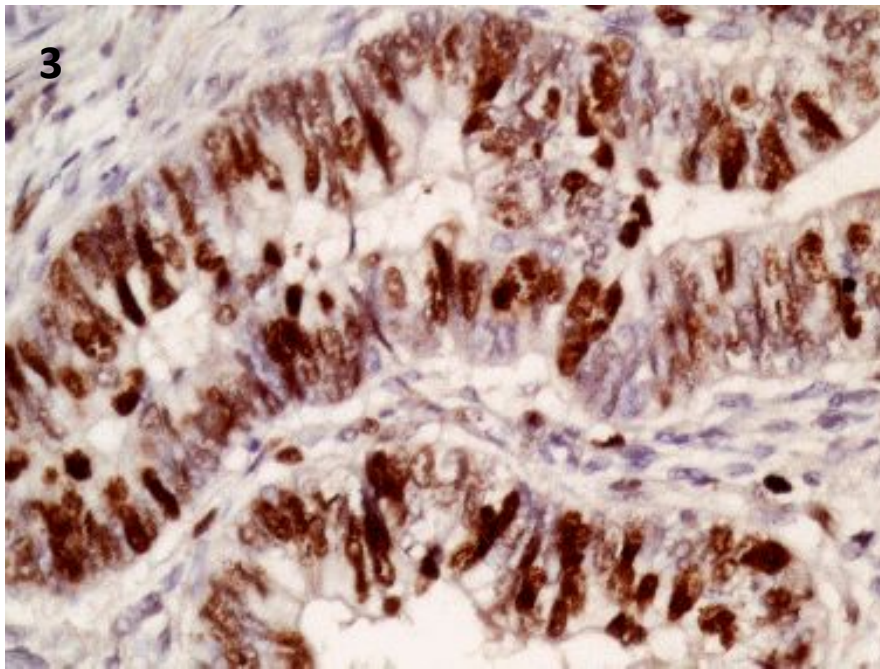
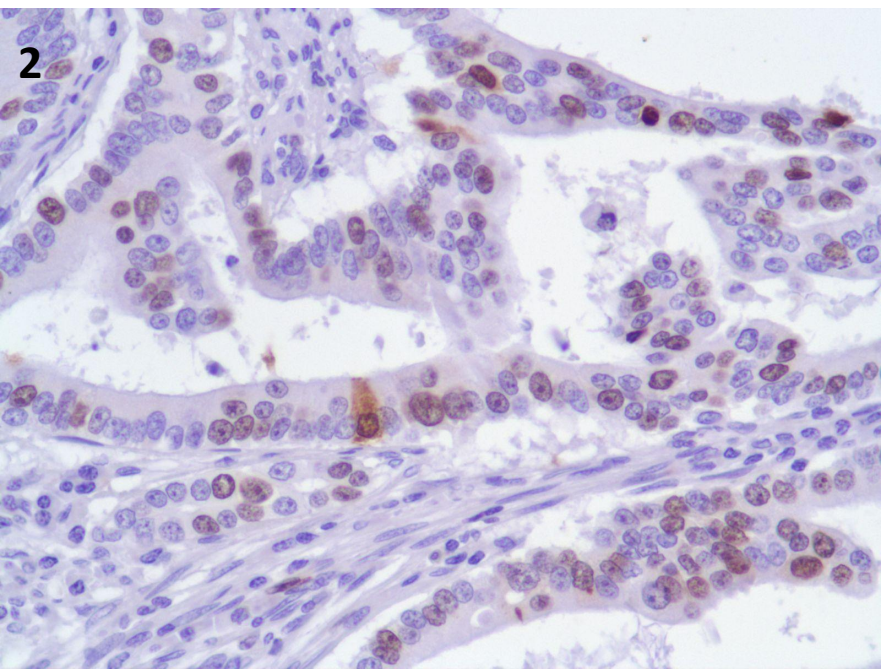
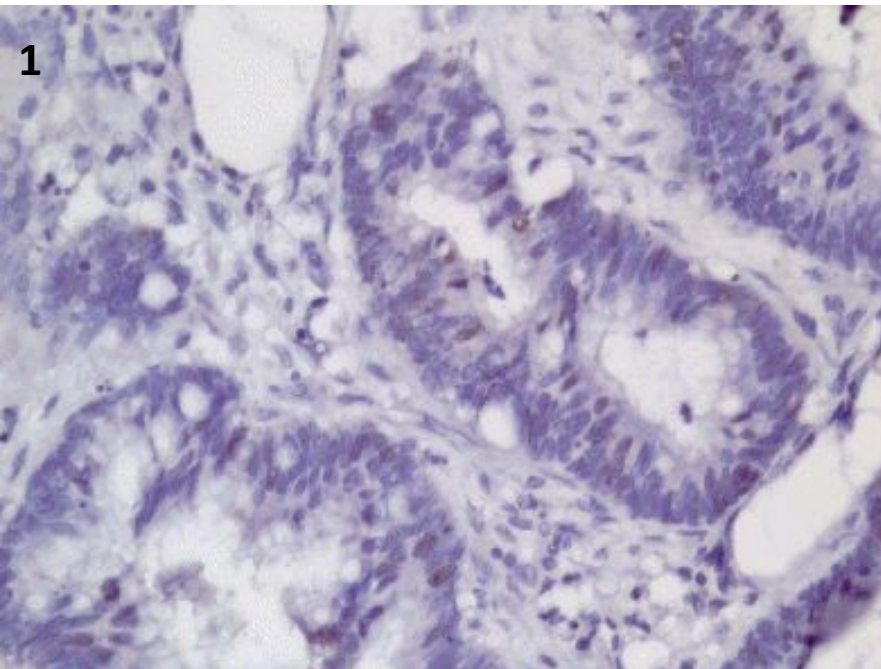


# СК – 20 (внутриклеточный филамент)



# Кi – 67 (ядерный фактор)

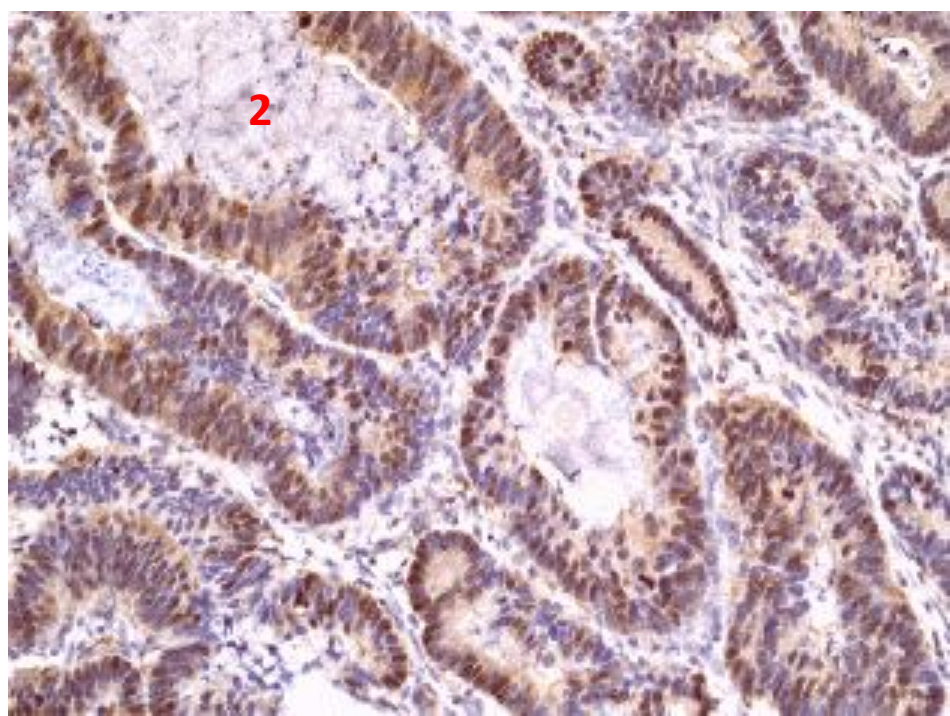
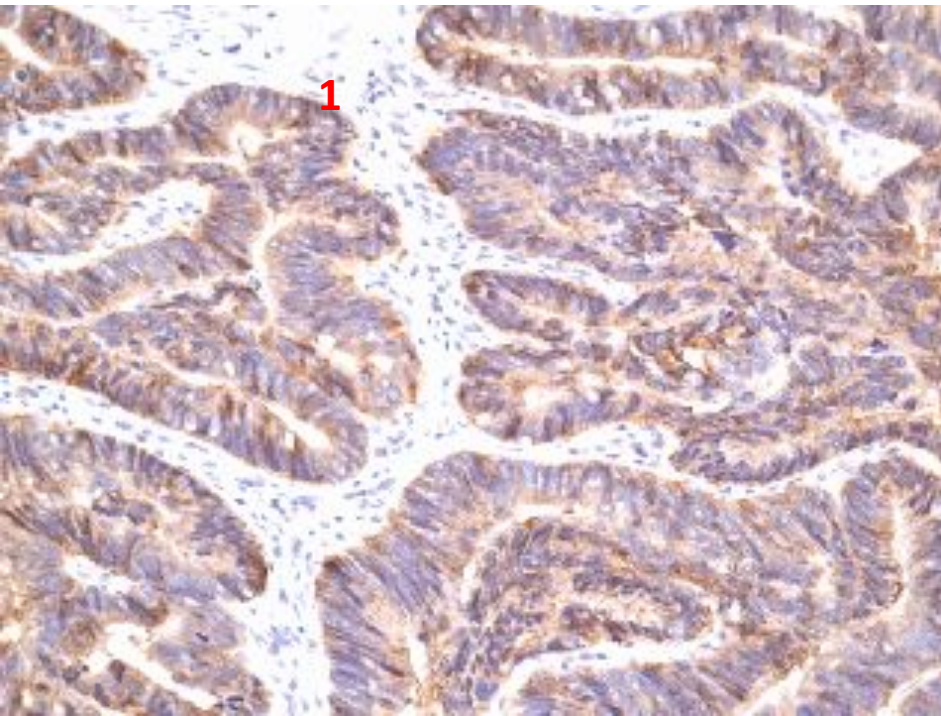
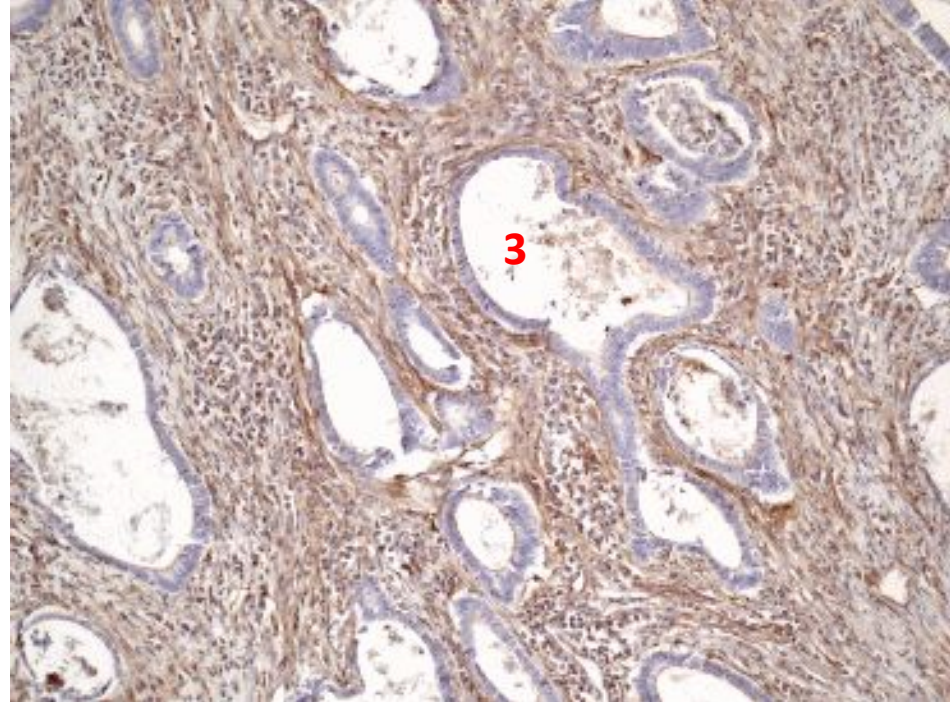
- 1) Низкий индекс пролиферации.
- 2) Средний индекс пролиферации.
- 3) Высокий индекс пролиферации.



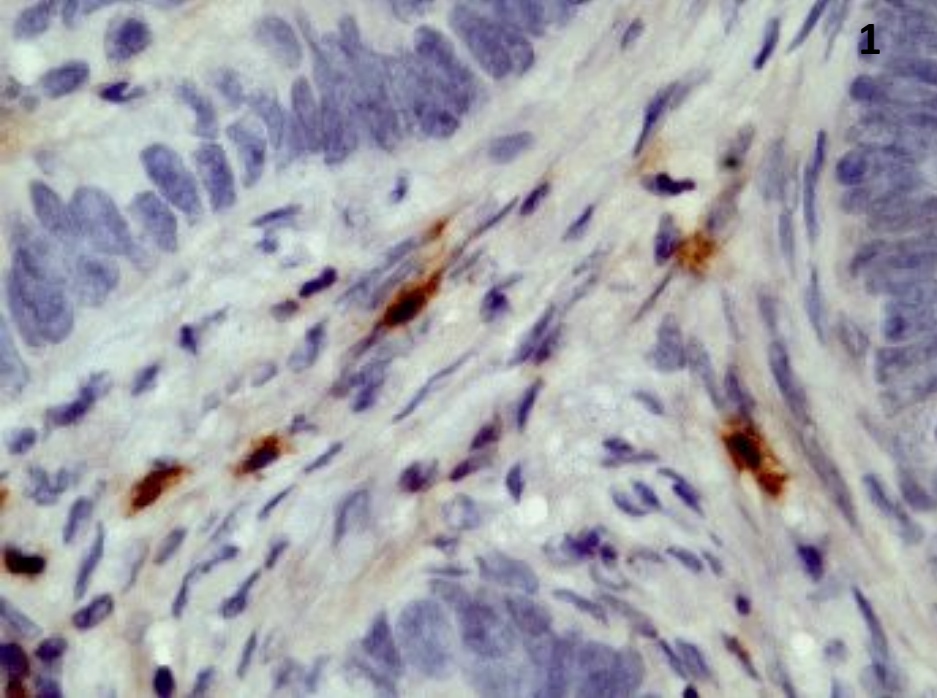


# ИГХ – характеристики (молекулы адгезии)

- 1) E-кадгерин
- 2)  $\beta$ -катенин
- 3) TN-C

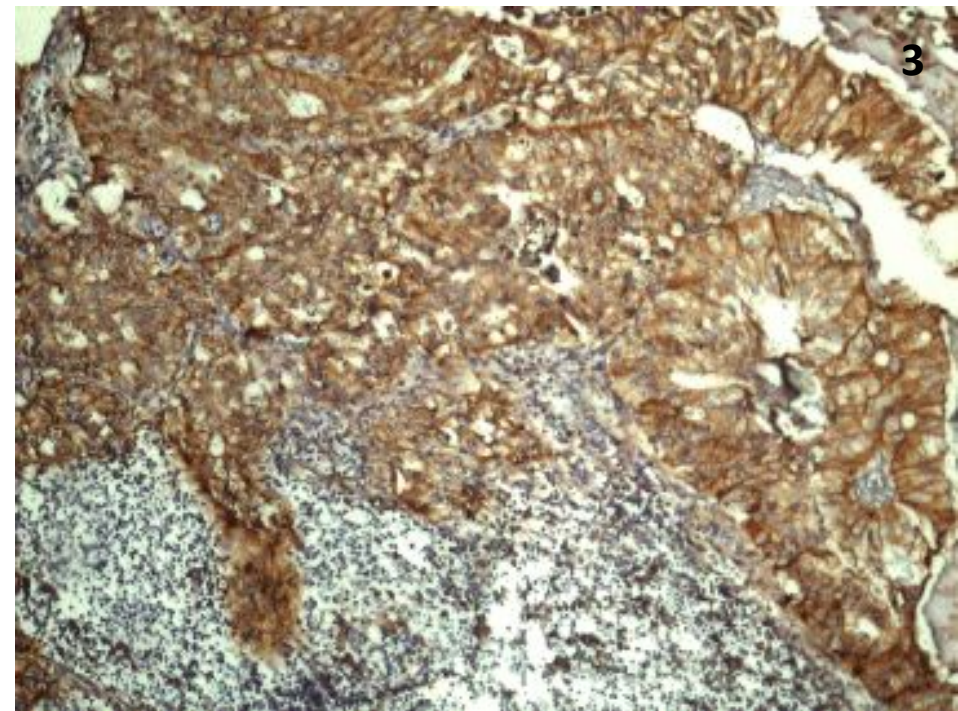
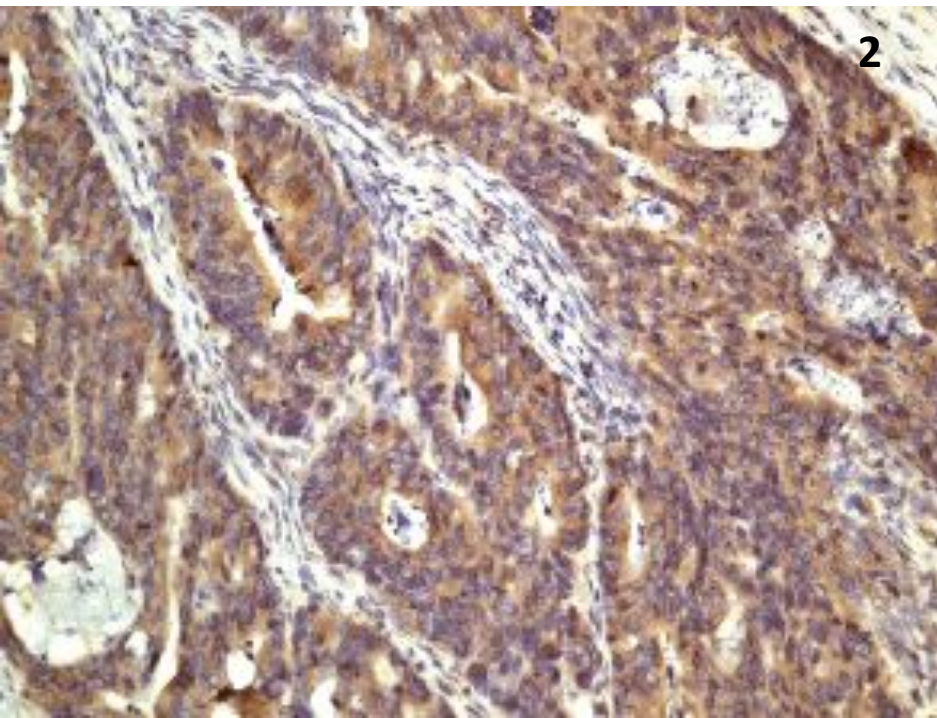






# ИГХ – характеристики (факторы роста)

- 1) KAI-1(при лимфогенных метастазах).
- 2) VEGF (при гематогенных метастазах).
- 3) EGFR.

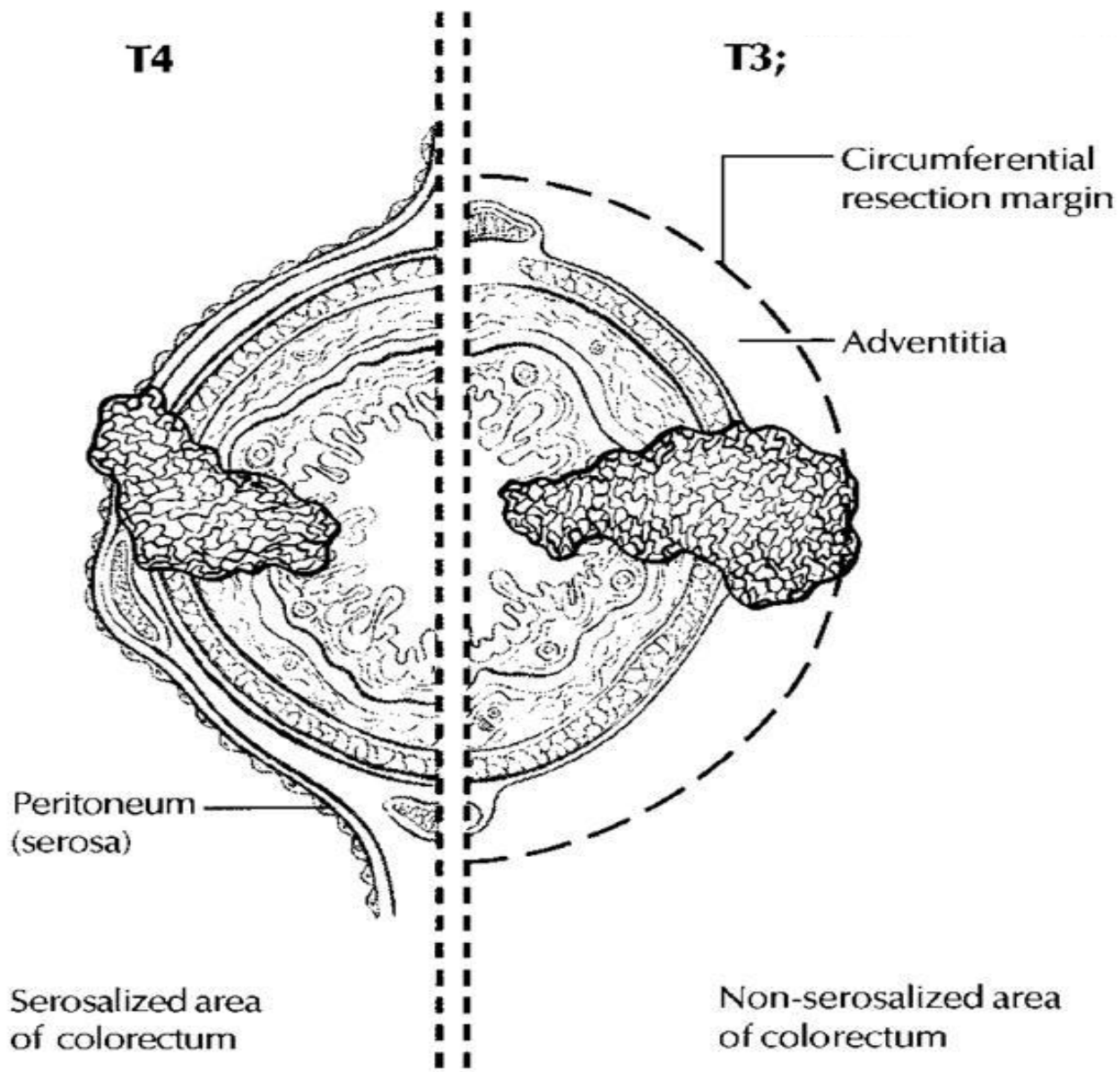


TNM – 2018 (AJCC 8<sup>th</sup> Edition)

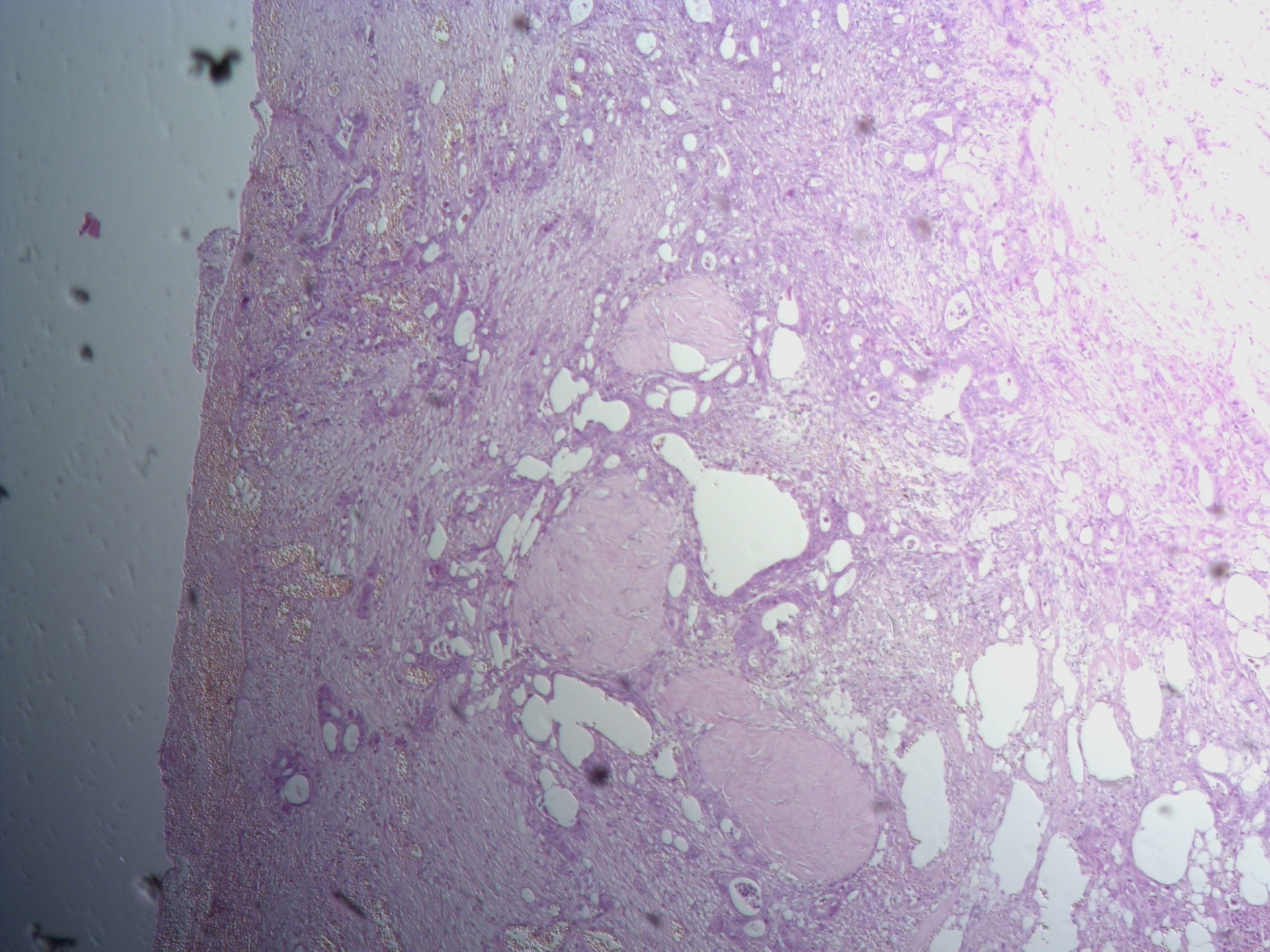


# Глубина инвазии опухоли (pT)

- **TX:** первичная опухоль не может быть оценена
- **T0:** нет признаков первичной опухоли.
- **Tis:** опухоль локализуется интраэпителиально или с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки
- **T1:** опухоль прорастает подслизистую основу (инвазия собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, но не мышечный слой стенки кишки)
- **T2:** опухоль прорастает мышечную оболочку
- **T3:** опухоль прорастает субсерозную основу или врастает в прилежащую брыжейку
- **T4:**
  - **T4a:** опухоль прорастает серозную оболочку/имеется перфорация опухоли
  - **T4b:** опухоль врастает в соседние структуры

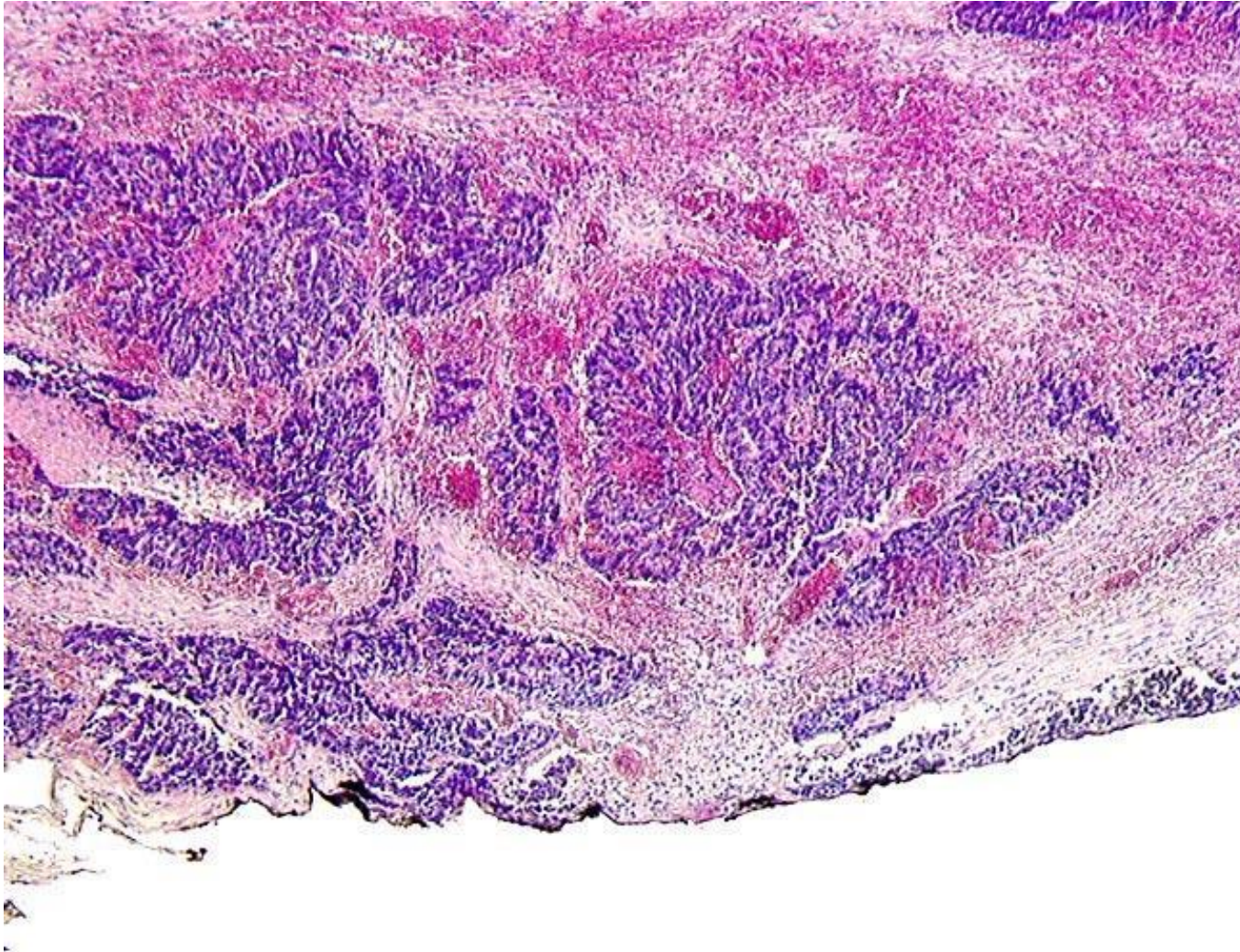








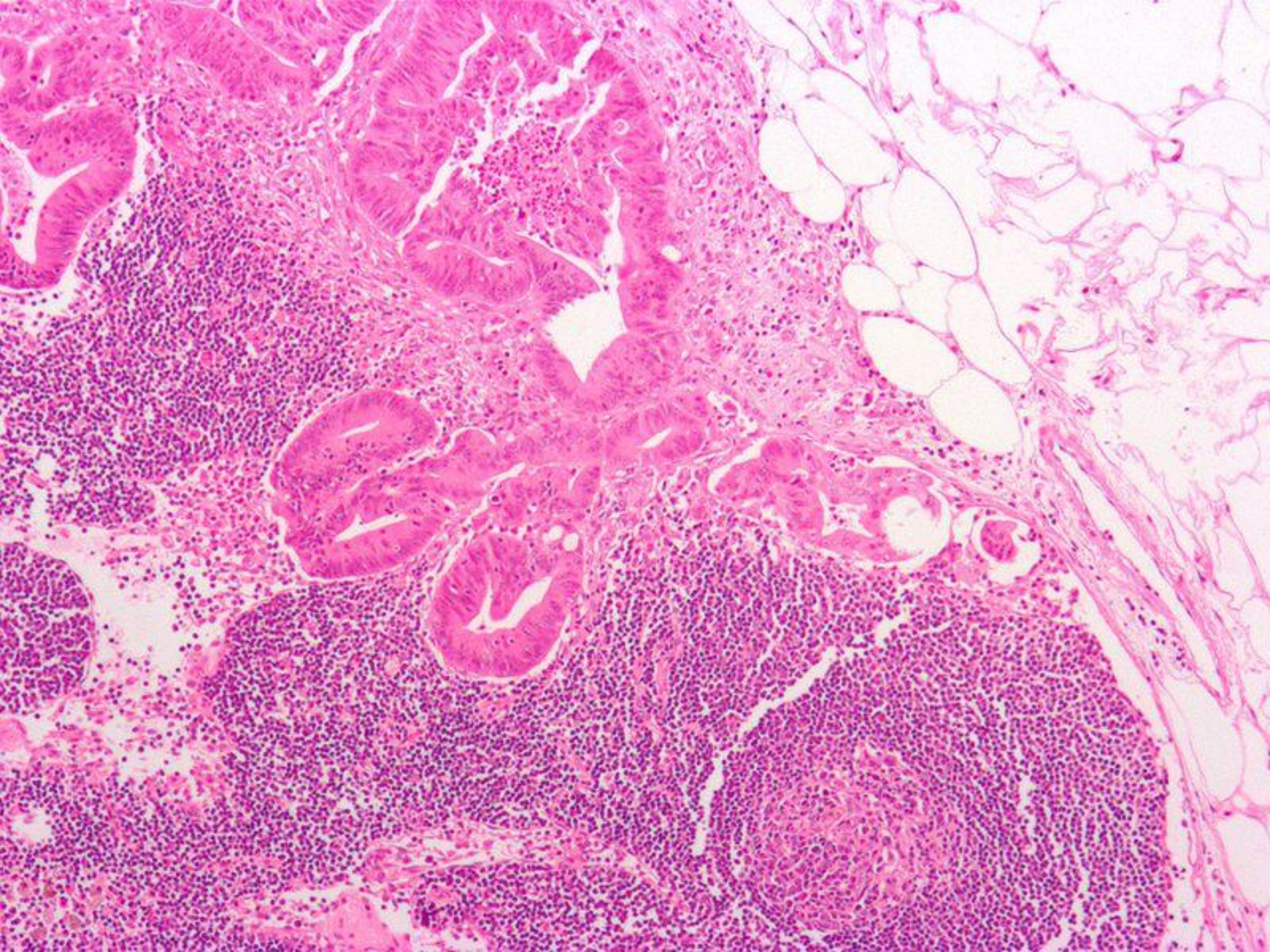
2) Рост опухолевой ткани обнаруживается менее чем в 1 мм от серозы, маркированной черной краской (T4a).



# Лимфогенное метастазирование (pN)

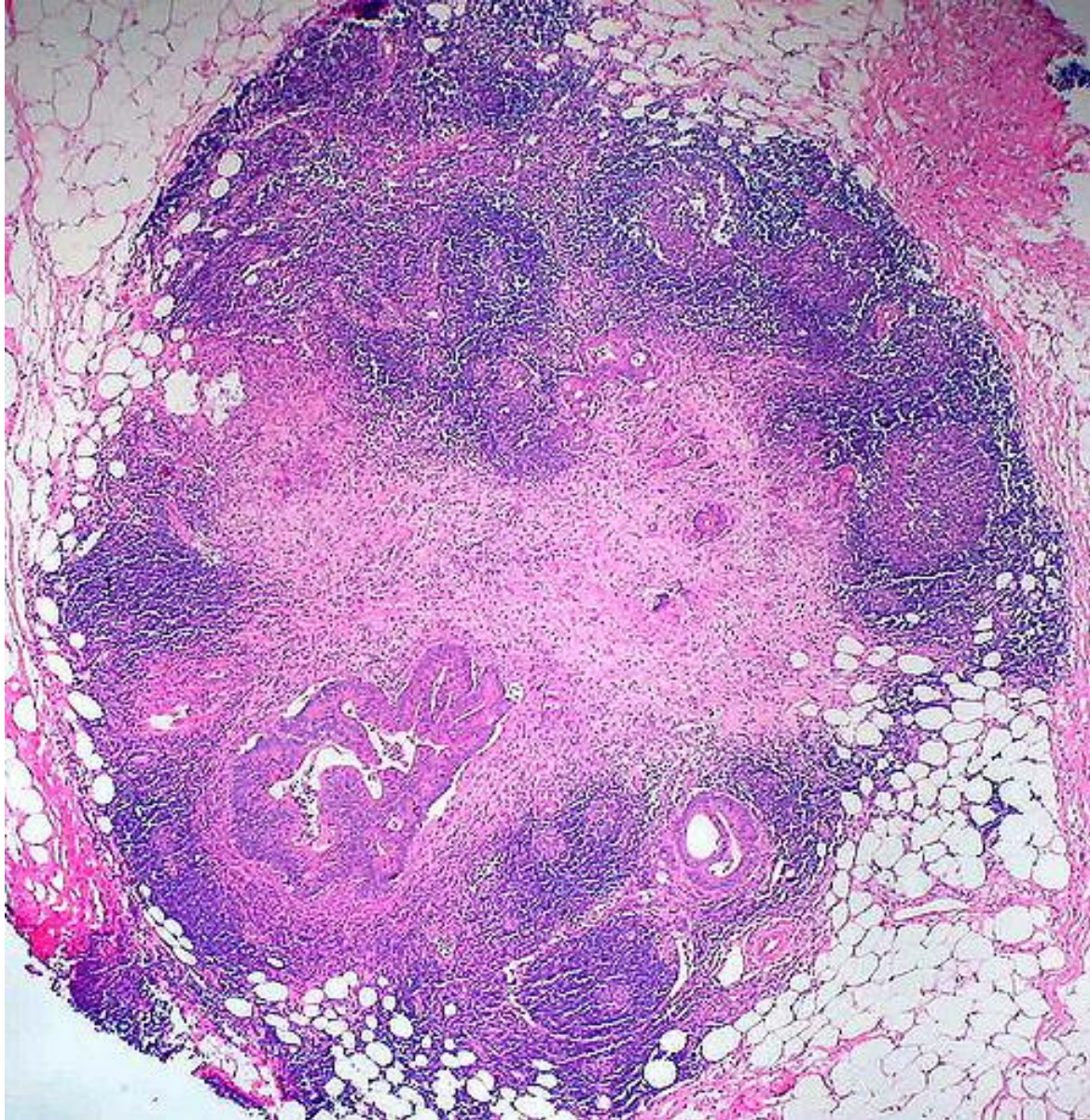
- **В NX:** регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
- **N0:** нет регионарных лимфатических узлов метастазами
- **N1:** метастазы в 1 - 3 регионарных лимфоузлов
  - **N1a:** метастаз в 1 региональном лимфоузле
  - **N1b:** метастазы в 2 - 3 регионарных лимфоузлов
  - N1c Td+
- **N2:** метастазы в 4 и более регионарных лимфатических узлах
  - **2a:** метастазы в 4 - 6 регионарных лимфоузлов
  - **N2b:** метастазы в 7 и более регионарных лимфатических узлах







Метастаз умеренно дифференцированной аденокарциномы в л/у



# Отдаленные метастазы (pM)

**Mx** : Наличие отдаленных метастазов не может быть оценено

**M0**: нет отдаленных метастазов путем визуализации (эта категория не назначается патологоанатомом)

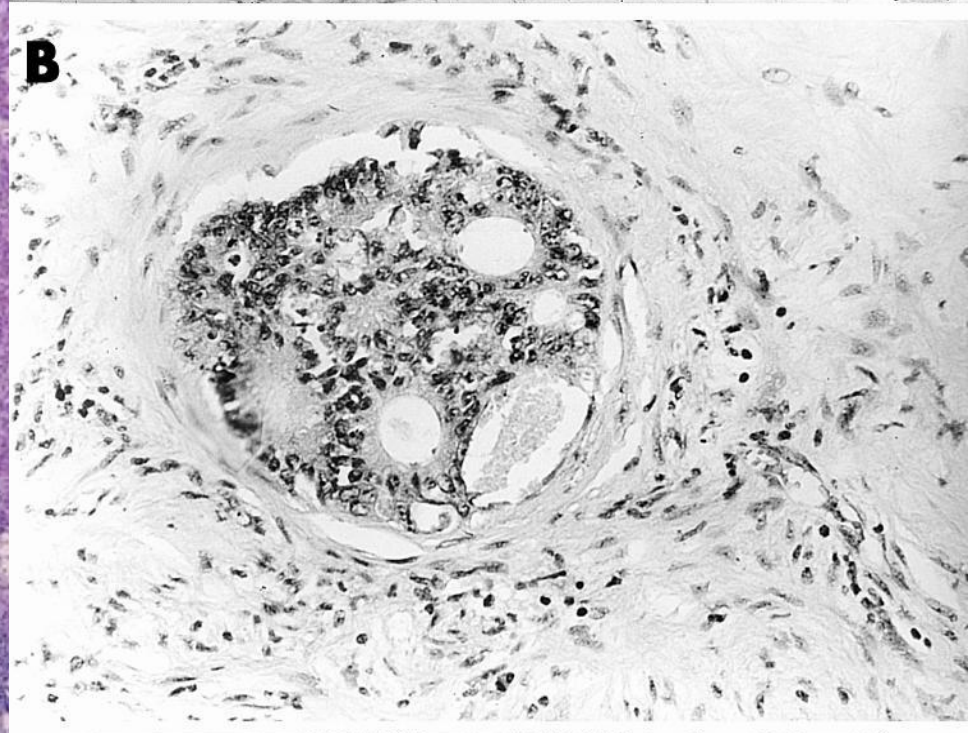
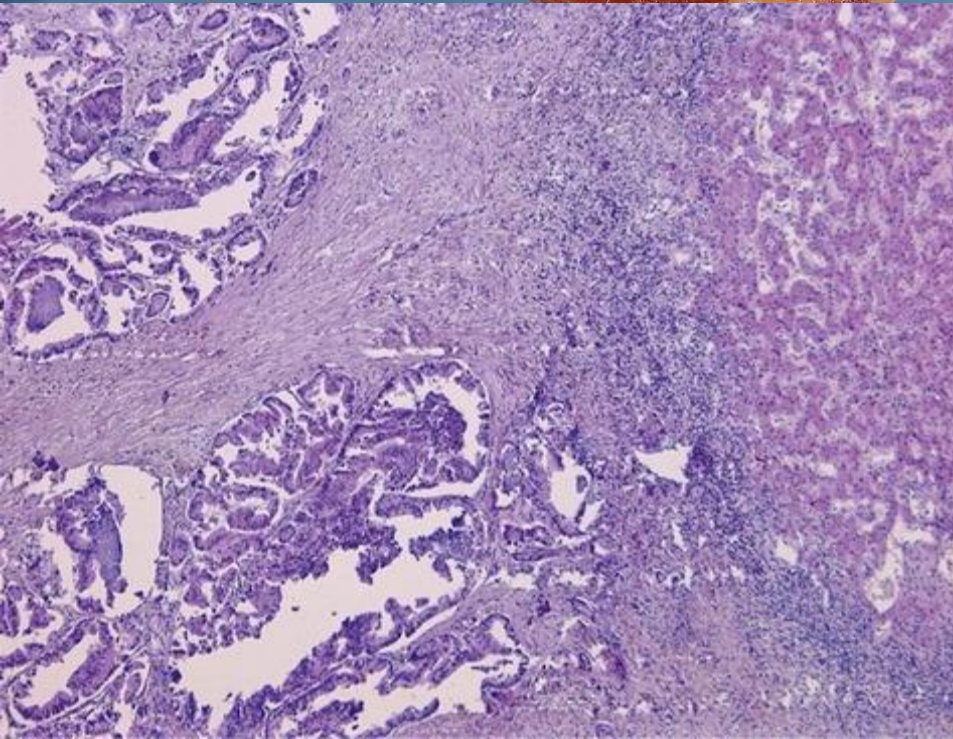
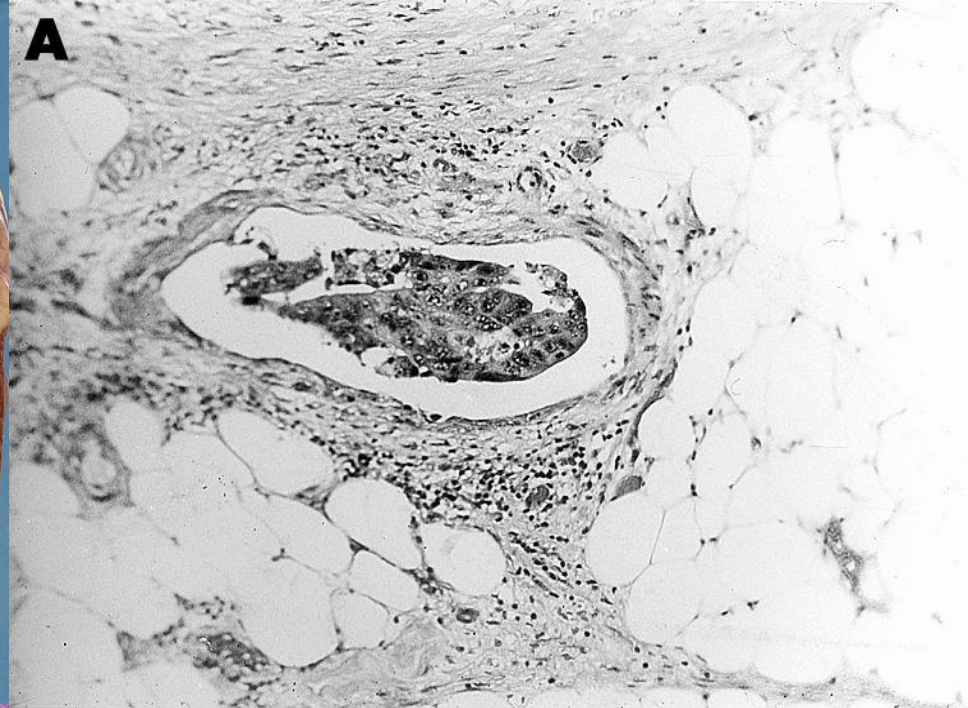
**M1**: отдаленные метастазы

-M1a – метастазы в 1 орган (без вовлечения брюшины)

-M1b – метастазы в 2 и более органов (без вовлечения брюшины)

-M1c – метастазы в брюшину.







Благодарю за внимание!

