

Е.А.Дубова, К.А.Павлов

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОТОВОКОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Контактное лицо: Дубова Елена Алексеевна: dubovaea@gmail.com

Резюме

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы – агрессивная опухоль с плохим прогнозом и низкой выживаемостью. Основным методом лечения является радикальная операция. В настоящее время в схемах лечения пациентов с потенциально резектабельной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы используют предоперационную неоадьювантную терапию. В связи с этим возникает необходимость морфологической оценки степени регресса опухоли патологом. До сих пор не существует международно признанных согласительных руководств по патолого-анатомической оценке образцов панкреатэктомии после неоадьювантной терапии. В данном обзоре обобщены имеющиеся литературные данные по макроскопическому и микроскопическому исследованию протоковой аденокарциномы поджелудочной железы после неоадьювантной терапии, а также о прогностической значимости определения патолого-анатомической стадии, оценки ответа опухоли на терапию и других морфологических параметров.

Ключевые слова: поджелудочная железа, протоковая карцинома, неоадьювантная терапия, регресс опухоли

Для цитирования: Дубова Е.А., Павлов К.А. Особенности патоморфологического исследования протоковой аденокарциномы поджелудочной железы после неоадьювантной терапии // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна. 2023. №4. С.19–25. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-19-25

Е.А.Dubova, К.А.Pavlov

DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-19-25

Grossing and Reporting of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Specimens after the Neoadjuvant Therapy

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

Contact person: Dubova Elena: dubovaea@gmail.com

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma is an aggressive tumor with poor prognosis and survival. Surgery is a treatment of choice for this tumors. Potentially resectable tumors are now treated with neoadjuvant therapy. This leads to necessity for pathologist to score the tumor response to neoadjuvant therapy. To date the international agreement guides for pathologic assessment of pancreatotomy specimens after neoadjuvant therapy are lack. Here we review the data on grossing and microscopic study of pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy, as well as data regarding the prognostic significance of tumor staging, therapy response and other pathologic parameters.

Keywords: pancreas, ductal adenocarcinoma, neoadjuvant therapy, tumor regress

For citation: Dubova EA, Pavlov KA. Grossing and Reporting of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Specimens After the Neoadjuvant Therapy. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023;4:19-25 (In Russian). DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-4-19-25 (In Russian). DOI: 10.33266/2782-6430-2023-4-4-19-25

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы является агрессивной опухолью с пятилетней выживаемостью около 9%, занимающей третье место в качестве причины смерти от онкологических заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин [1]. Однако только у 15-20% пациентов на момент установления диагноза возможно выполнение радикальной операции, при этом у 80% прооперированных пациентов возникают рецидивы заболевания [2]. В связи с этим назрела необходимость применения новых методов и способов лечения рака поджелудочной железы. С начала 1990-х годов, когда D.B. Evans с соавт. предположили, что выполнение панкреатодуоденальной резекции после предварительно проведенной химиолучевой терапии локализованных опухолей поджелудочной железы будет

сопровождаться меньшим количеством осложнений [3], произошел сдвиг в сторону более широкого применения неоадьювантной терапии (НАТ) при лечении пациентов с данным заболеванием.

НАТ включает химиотерапевтическое лечение в сочетании с лучевой терапией или без нее, и прежде всего показана пациентам с потенциально резектабельными и пограничными резектабельными опухолями поджелудочной железы. Преимущества НАТ для пациентов с потенциально резектабельными протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы включают потенциальное уменьшение первичной опухоли с большей вероятностью полной резекции, лучший отбор пациентов для операции и контроль раннего отдаленного микрометастазирования [4]. В результате многочисленных исследований

были продемонстрированы лучшие клинические результаты после НАТ в виде увеличения безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с потенциально резектабельными и пограничными резектабельными опухолями поджелудочной железы [5].

С увеличением частоты использования НАТ при лечении рака поджелудочной железы возникла необходимость гистологической оценки степени регресса опухоли патологом. Это достаточно сложная задача, поскольку часто необходимо идентифицировать небольшие остаточные группы опухолевых желез или скоплений клеток среди фиброзного ложа, содержащего склерозированные ацинусы железы, мелкие протоки с реактивными изменениями эпителия, гиперплазированные островки. Изолированные опухолевые клетки бывает крайне сложно отличить от реактивно измененных клеток стромы. В связи с этим оценка степени регресса опухоли является очень субъективной и сильно зависит от опыта патолога [6].

Макроскопическое исследование и отбор образцов ткани для гистологического исследования

Макроскопическое исследование и адекватный отбор фрагментов ткани составляют основу для точной оценки патологических изменений в образцах после панкреатэктомии после НАТ [7]. В настоящее время не существует стандартизированного протокола взятия материала для гистологического исследования образцов после панкреатодуоденэктомии, поэтому обычно используются два метода: двусторонний и метод аксиальных срезов [8, 9]. При этом пока нет достаточных данных, свидетельствующих о преимуществах какого-то одного из этих методов вырезки материала после НАТ [10].

Современная система стадирования (8-е редакция TNM-классификации) злокачественных опухо-

лей поджелудочной железы для категорий pT1 – pT3 основана на размере первичной опухоли, а для категории pT4 – на наличии врастания опухоли в крупные артериальные сосуды (чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и общую печеночную артерию) (табл. 1). Категория N подразделяется на подкатегории N1 и N2 в зависимости от количества пораженных лимфатических узлов [11].

Важно отметить, что точная оценка размера опухоли (стадия ypT) в образцах панкреатэктомии после НАТ бывает чрезвычайно сложной, а в некоторых случаях даже невозможна. Это связано с тем, что НАТ вызывает обширный фиброз, как в опухоли, так и в прилегающей ткани поджелудочной железы, что часто снижает точность оценки границ опухоли и макроскопическую оценку ее размера, особенно у пациентов с хорошим ответом на НАТ. Кроме того, остаточные жизнеспособные клетки опухоли часто проникают в прилежащую ткань поджелудочной железы или перипанкреатические мягкие ткани за пределами ложа опухоли, определяемого при макроскопическом исследовании. Таким образом, результат макроскопической оценки размера опухоли может быть как больше, так и меньше ее фактического размера. Текущая версия протокола исследования опухолей поджелудочной железы, предложенного Коллегией американских патологов (CAP), рекомендует подтверждать результат макроскопической оценки размера опухоли при микроскопическом исследовании [7]. Для этого на этапе макроскопического исследования после выполнения серийных срезов поджелудочной железы толщиной 3–5 мм следует определить максимальный размер остаточной опухоли и измерить ее макроскопически. Чтобы подтвердить общий размер опухоли с помощью гистологического исследования, необходимо взять последовательные картографические срезы

Таблица 1

TNM классификация карцином экзокринной части поджелудочной железы TNM classification of carcinomas of the exocrine pancreas

T – первичная опухоль	
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Нет признаков первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i>
T1	Опухоль максимальным размером не более 2 см
T1a	Опухоль максимальным размером не более 0,5 см
T1b	Опухоль максимальным размером более 0,5 см, но не более 1 см
T1c	Опухоль максимальным размером более 1 см, но не более 2 см
T2	Опухоль максимальным размером более 2 см, но не более 4 см
T3	Опухоль максимальным размером более 4 см
T4	Опухоль врастает в любую из следующих структур: чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию, общую печеночную артерию
N – региональные лимфатические узлы	
NX	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
N1	Метастазы в 1-3 региональных лимфатических узлах
N2	Метастазы в 4 и более региональных лимфатических узлах
M – Отдаленные метастазы	
M0	Нет отделенных метастазов
M1	Есть отдаленный метастаз

ткани вдоль максимальной протяженности опухоли или тотальные срезы поджелудочной железы. Таким образом, размер опухоли, в том числе и остаточной, можно измерить под микроскопом в последовательных промаркированных препаратах, если опухоль крупная, или в одном целом препарате, если опухоль небольшая [10]. Хотя тотальные срезы препарата являются идеальными для картирования опухоли, этот метод (т.н. метод гистотопограмм) обычно доступен только в единичных учреждениях. Следует отметить, что у пациентов с пограничными операбельными ПАК после НАТ часто выполняют сегментарную или заплаточную резекцию верхней брыжеечной вены (ВБВ) или воротной вены (ВВ). В этих случаях на исследование обязательно должны быть взяты края резекции вены и часть резецированной вены с расположенной под ней опухолью для оценки состояния краев вены, вовлечения вены и глубины инвазии опухоли в ВБВ/ВВ [7]. Поскольку резекция вены часто бывает небольшой и ее можно не заметить при макроскопическом исследовании, для оптимальной идентификации хирургу рекомендуется маркировать резецированную вену хирургической нитью и указывать этот край в направлении на патологоанатомическое исследование. Учитывая трудности выявления опухоли у пациентов с выраженным ответом на НАТ, оптимальным подходом является гистологическое исследование всей опухоли или же всех подозрительных в отношении опухоли участков. Однако, учитывая экономическую эффективность, Международное общество панкреатобилиарных патологов предлагает полностью брать на гистологическое исследование только опухоли небольшого размера (2 см или меньше), тогда как из опухолей большего размера (более 2 см) рекомендуется брать репрезентативные срезы в количестве не менее 2 срезов на 1 см опухоли. Когда в образце после панкреатэктомии опухоль макроскопически не определяется, для исключения любой микроскопической остаточной карциномы рекомендуется системное исследование всей поджелудочной железы с прилежащими мягкими тканями, желчным протоком, ампулой фатерова сосочка и прилежащей стенкой двенадцатиперстной кишки [10].

Надежным прогностическим фактором для оценки выживаемости как в группе пациентов с ПАК, получавших лечение, так и в группе пациентов, ранее не получавших лечения, является категория N (лимфатические узлы). В исследованиях было показано, что количество исследованных лимфатических узлов и отношение числа пораженных лимфатических узлов к количеству исследованных лимфатических узлов являются важными прогностическими факторами для пациентов с ПАК [12, 13]. В соответствии с правилами классификации TNM 8-го пересмотра, руководства AJCC по стадированию злокачественных опухолей и протокола CAP для точного определения категории N необходимо исследовать не менее 12 лимфатических узлов из препарата после панкреатэктомии, в то время как Международная исследовательская группа по хирургии поджелу-

дочной железы рекомендует исследовать не менее 15 лимфатических узлов. [10, 14, 15]. Поскольку НАТ часто приводит к уменьшению количества перипанкреатических лимфатических узлов, выделение достаточного количества лимфатических узлов в образцах после панкреатэктомии после НАТ может быть затруднено. Необходимо провести тщательное исследование перипанкреатической жировой клетчатки и мягких тканей забрюшинного пространства, чтобы максимизировать количество лимфатических узлов. Некоторые учреждения для лучшей визуализации лимфатических узлов в образцах после панкреатодуоденэктомии используют метод «апельсиновой корки», заключающийся в тщательном исследовании срезов мягких тканей всех поверхностей железы до основного рассечения головки железы, но после взятия основных краев резекции (края общего желчного протока, медиального края железы и края резекции шейки поджелудочной железы) [16]. Однако такой метод затрудняет последующее исследование дополнительных (переднего и заднего) краев поджелудочной железы.

Измерение опухоли в гистологических препаратах

В случаях выраженного ответа на НАТ ложе опухоли часто представлено фиброзной тканью с наличием лишь рассеянных микроскопических очагов остаточных жизнеспособных опухолевых клеток, определяемых как опухолевые клетки с интактной цитоплазматической мембраной, цитоплазмой и интактными ядрами на основании гистологического исследования препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином. Для таких случаев некоторые исследователи предлагали измерять максимальный линейный размер каждого опухолевого очага, а затем вычислять сумму максимальных размеров этих очагов и использовать ее значение как окончательный размер опухоли. Однако исследования, позволяющие оценить прогностическую значимость и воспроизводимость такой методики, отсутствуют. В связи с этим D. Chatterjee с соавт. [17] в таких ситуациях предложили использовать практический подход к определению размера опухоли, заключающийся в измерении максимального размера всей области, ограниченной жизнеспособными опухолевыми клетками, включая промежуточную строму и/или ткань поджелудочной железы. Например, если два очага жизнеспособной карциномы разделены зоной фиброза размером 1 см, промежуточная область фиброза будет включена в измерение. Этот подход был адаптирован из рекомендаций Международной рабочей группы по стандартизированной патологоанатомической оценке рака молочной железы после НАТ [18] и соответствует рекомендациям текущего протокола CAP для опухолей экзокринной части поджелудочной железы. [15].

Гистологическая оценка ответа протоковой аденокарциномы на неoadъювантную терапию

ПАК поджелудочной железы характеризуется обширной десмопластической стромой и часто вра-

Таблица 2

Основные системы оценки ответа опухоли на терапию при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы
Basic systems for assessing tumor response to therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma

Система оценки	На каком признаке основана	Градация	Описание
Предложена O.Ishikawa с соавт. [19]	% дегенеративно измененных опухолевых клеток	1	Одна треть или менее
		2	Одна треть – две трети
		3	Более двух третей
Evans [3]	% разрушенных опухолевых клеток	I	Небольшое (10%) разрушение опухолевых клеток или его отсутствие
		IIa	Разрушение 10-50% опухолевых клеток
		IIb	Разрушение 51-90% опухолевых клеток
		III	Небольшое количество (10%) жизнеспособных опухолевых клеток
		IV	Нет жизнеспособных опухолевых клеток
Предложена R.R.White с соавт. [20]	% жизнеспособных опухолевых клеток	Плохой ответ	90% жизнеспособных опухолевых клеток
		Умеренный ответ	10-90% жизнеспособных опухолевых клеток
		Хороший ответ	10% остаточных опухолевых клеток, рассеянные очаги опухолевых клеток или отсутствие остаточных опухолевых клеток
Колледж Американских Патологов (CAP) [15]	Степень радиационно-индуцированного фиброза и регрессивных изменений в опухоли	0	Отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток (полный ответ)
		1	Единичные клетки или редкие небольшие группы опухолевых клеток (почти полный ответ)
		2	Остаточная опухоль с явной регрессией, но больше, чем одиночные клетки или редкие небольшие группы опухолевых клеток (частичный ответ)
		3	Остаточная опухоль без явной регрессии (слабый ответ или его отсутствие)
MD Anderson [6]	% жизнеспособных опухолевых клеток	0	Отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток (полный ответ)
		1	Минимальная остаточная карцинома (одиночные клетки или небольшие группы раковых клеток, менее 5% жизнеспособной остаточной карциномы в ложе опухоли)
		2	5% или более жизнеспособных остаточных клеток карциномы в ложе опухоли

стает в прилежащие околопанкреатические мягкие ткани за пределами области опухоли, которую можно идентифицировать макроскопически. Следует отметить, что даже среди пациентов с нелеченной ПАК наблюдаются значительные различия в процентном содержании опухолевых клеток и соотношении опухолевых клеток и стромы. Кроме того, индуцированный НАТ фиброз в опухоли и прилежащей ткани поджелудочной железы стирает границы ложа опухоли. Таким образом, гистопатологическая оценка ответа опухоли на НАТ при лечении ПАК часто является субъективной и очень сложной. Существует несколько основных систем оценки регрессии/ответа опухоли на НАТ в образцах после панкреатэктомии (табл. 2) [3, 15, 19, 20].

Текущая система CAP для ПАК заимствована из модифицированной схемы Райана, которая изначально была предложена для рака прямой кишки. Та же схема классификации и критерии используются для оценки регресса/ответа при всех карциномах желудочно-кишечного тракта, включая карциному пищевода, пищеводно-желудочного перехода, желудка, прямой кишки и заднего прохода.

Однако клиническая значимость этой системы оценки не была подтверждена у пациентов с ПАК, получавших предоперационную неоадьювантную терапию [7]. D. Chatterjee с соавт. изучили клиническую и прогностическую значимость разных систем оценки регресса у 223 пациентов с ПАК, получивших неоадьювантную терапию с последующей панкреатодуоденальной резекцией, используя системы Evans и CAP. Они обнаружили, что пациенты с полным ответом опухоли на лечение (степень CAP 0 или степень IV по Evans) или с минимальной остаточной опухолью (степень CAP I или степень III по Evans) имели лучшую безрецидивную и общую выживаемость, чем пациенты с CAP 2 и 3 или с Evans IIa, IIb и I. Однако не было выявлено различий ни в безрецидивной, ни в общей выживаемости между пациентами с CAP 2-й и 3-й степени. Также не было выявлено различий в безрецидивной или общей выживаемости среди пациентов с Evans I, IIa и IIb. Хотя число пациентов с полным ответом (CAP 0) в исследовании было небольшим, все они имели лучшую безрецидивную и общую выживаемость, чем пациенты с CAP 1. Ос-

новываясь на своих выводах, авторы предложили новую трехуровневую систему оценки, названную MDA (от названия Онкологического центра MD Anderson, Хьюстон, Техас) (модифицированная система оценки CAP): степень 0 — отсутствие остаточной карциномы, 1 степень — пациенты с минимальной остаточной карциномой (одиночные клетки или небольшие группы опухолевых клеток, <5% остаточных клеток карциномы в фиброзированном ложе опухоли) и 2 степень — пациенты с 5% или более остаточными клетками карциномы в ложе опухоли [21]. Клиническая и прогностическая значимость этой трехуровневой системы была подтверждена S.M. Lee с соавт. [22] при исследовании когорты 1 из 67 пациентов с ПАК, которым после НАТ была выполнена панкреатодуоденальная резекция. Система MDA для гистологической оценки регресса опухоли на НАТ значимо коррелировала со стадиями урТ и урN, состоянием краев резекции и рецидивом опухоли после резекции [21, 22]. Недавнее исследование группы из клиники Кливленда по оценке ответа опухоли у погранично резектабельных пациентов с ПАК показало аналогичные результаты, хотя корреляция степени регресса и общей выживаемости не была статистически значимой, что может быть связано с небольшой выборкой [23].

Надежность и воспроизводимость системы оценки ответа опухоли очень важны для повседневной практики. Система MDA оказалась очень ценной не только для пациентов с ПАК, но также улучшила согласие среди патологов по оценке ответа опухоли. Так, S.N. Kalimuthu с соавт. изучили уровень согласия между четырьмя патологами, специализирующимися на опухолях желудочно-кишечного тракта, с использованием систем CAP, Evans и новой системы MDA. Они обнаружили сопоставимую оценку в 11 из 14 случаев (79%), используя систему оценки MDA, по сравнению с 2 из 14 (14%) для системы оценки CAP и 1 из 14 (7%) для системы оценки Evans [6]. Таким образом, новая трехуровневая система классификации MDA проста и удобна для применения патологоанатомами и дает более последовательную и воспроизводимую гистологическую оценку ответа опухоли на лечение в образцах после панкреатэктомии у пациентов, получивших НАТ.

Гистологическая оценка лимфатических узлов

Регрессия метастазов в лимфатических узлах отдельно или в сочетании с регрессией основной опухоли ПАК может оказаться ценным показателем для оценки общего ответа на неoadъювантную терапию и может повлиять на прогноз пациентов с ПАК, получивших неoadъювантную терапию. Метастатическая ПАК в регионарных лимфатических узлах также может показать значительный ответ на НАТ. Исследования прогностического значения микрометастазов или изолированных опухолевых клеток в лимфатических узлах после неoadъювантной терапии ПАК ограничены. В настоящее время при ПАК после НАТ любое количество жизнеспособных опухолевых клеток в лимфатическом узле расценивается как метастаз в нем. Категория «изолирован-

ные опухолевые клетки» для поджелудочной железы не применяется. Кроме того, в отличие от других органов, при ПАК гораздо реже можно увидеть фибровоспалительную реакцию или скопления слизи без клеток карциномы, что соответствует полному регрессу метастаза в лимфатическом узле. При наличии таких изменений лимфатического узла и отсутствии метастазов в других лимфатических узлах, подозрительный лимфатический узел должен быть тщательно исследован с использованием дополнительных серийных срезов, а также иммуногистохимического исследования с антителами к общему цитокератину для поиска клеток карциномы [10]. Еще один важный вопрос заключается в том, как оценить регрессию метастатической ПАК в лимфатическом узле, однако исследования на эту тему пока единичны.

Оценка краев резекции в образцах панкреатодуоденальной резекции после НАТ

Микроскопически отрицательные края резекции (резекция R0) являются важным показателем высокого качества операции. В исследованиях показано, что выживаемость пациентов с ПАК поджелудочной железы с резекцией R1 (микроскопически положительный край резекции) ниже, чем у пациентов с резекцией R0 [24, 25]. Край резекции поджелудочной железы и общий желчный проток обычно исследуются анфас и часто оцениваются с помощью интраоперационного срочного гистологического исследования. Однако метод оценки края борозды, где располагается верхняя брыжеечная артерия (ВБА) (также известный как крючковидный или забрюшинный край резекции) различается в разных учреждениях. Некоторые исследуют только репрезентативные срезы забрюшинного края крючковидного отростка, сделанные либо анфас, либо перпендикулярно, в то время как другие патологи забирают весь этот край резекции для последующего гистологического исследования. Более того, некоторые авторы включают в исследование свободные заднюю и передние поверхности железы [26]. Мы согласны с коллегами [7], которые исследуют весь забрюшинный край резекции, поскольку микроскопическая инвазия опухоли в фиброзно-жировую ткань или периневральные пространства вблизи него не может быть надежно идентифицирована при макроскопическом исследовании. В нашей практике мы также исследуем края свободных поверхностей (передней и задней) железы, что не противоречит текущему протоколу CAP для опухолей экзокринной части поджелудочной железы.

Местный рецидив ПАК поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции часто возникает именно в области, соответствующей забрюшинному краю резекции. У пациентов, перенесших панкреатэктомию по поводу ПАК и ранее не получавших лечения, положительный край прилегания ВБА связан с высоким риском развития местного рецидива и отдаленных метастазов [25]. Так, в исследовании большой когорты из 411 пациентов с ПАК, получивших НАТ с последующей панкреа-

тодуоденальной резекцией, L. Liu с соавт. показали, что пациенты с положительными краями резекции имели медиану безрецидивной и общей выживаемости 11,9 и 24,1 мес соответственно, что значительно меньше, чем у пациентов с отрицательными краями (медиана безрецидивной и общей выживаемости составила 15,9 и 37,3 мес соответственно) [27]. Кроме того, авторы не выявили различий ни в безрецидивной, ни в общей выживаемости между группой с положительным краем и группой пациентов с отрицательным краем, у которых опухоль располагалась на расстоянии от 0,1 до 1 мм до края резекции. Эти данные подтверждают рекомендации CAP и Европейского общества панкреатобилиарных патологов расценивать забрюшинный край резекции как положительный при наличии опухолевых клеток на расстоянии 1 мм и менее от края. Также было показано, что выживаемость пациентов с наличием опухолевых клеток на расстоянии более 5 мм от края резекции была выше, чем пациентов с расстоянием от опухоли до края в пределах от 1 до 5 мм. При этом большее расстояние от края резекции до опухоли коррелировало с меньшим размером опухоли, более низкой стадией урТ, лучшим ответом опухоли на НАТ и более редкими метастазами и рецидивами [25, 27]. Таким образом, тотальное исследование перпендикулярных срезов края прилегания ВБА и точное микроскопическое измерение расстояния от опухоли до этого края резекции важны для послеоперационного ведения и определения прогноза пациентов с ПАК. Расстояние от опухоли до края прилегания ВБА более 1 мм является лучшим предиктором полноценной резекции у пациентов с ПАК, перенесших панкреатодуоденальную резекцию.

Оценка вовлеченности в опухолевый процесс венозных сосудов

В настоящее время проведение неоадьювантной химиотерапии и/или лучевой терапии перед операцией рекомендуется пациентам с погранично операбельной ПАК [28]. Такие опухоли характеризуются непосредственным примыканием к ВБВ/ВВ или окклюзией короткого сегмента ВБВ/ВВ, поражением короткого сегмента печеночной артерии или ее ветвей, а также неполным вовлечением в опухоль ВБА (менее 180°) [29]. Таким образом, нередко случаи одновременной сегментарной или тангенциальной/заплатной резекции ВБВ/ВВ с панкреатодуоденальной резекцией у пациентов с ПАК, получавших НАТ. Тем не менее, не существует стандартизированного протокола для гистологической оценки опухолевого поражения резецированных ВБВ/ВВ, и в некоторых случаях состояние вовлечения вен может быть пропущено и не отражено в окончательном патологоанатомическом заключении. В таких случаях, из-за непосредственной близости опухоли к стенке вены, часто присутствует вызванный терапией фиброз с вовлечением адвентициальной оболочки ВБВ/ВВ, который трудно отличить от фиброза в ложе опухоли после НАТ.

Именно поэтому необходимо четкое определение гистологического поражения ВБВ/ВВ, особенно в тех случаях, когда опухолевые клетки врастают в периваскулярные мягкие ткани. В исследовании J.Wang с соавт. опухолевое поражение адвентициальной оболочки ВБВ/ВВ определяли как прорастание опухолевых клеток в периваскулярные мягкие ткани на расстояние 1 мм или менее от средней оболочки вены с распространением фиброза на среднюю оболочку вены. В когорте из 225 пациентов с ПАК, получивших НАТ и панкреатодуоденальную резекцию, 85 пациентам была выполнена резекция ВБВ/ВВ, при этом в 57 наблюдениях (67%) имело место гистологически подтвержденное поражение ВБВ/ВВ опухолью. Опухолевое поражение ВБВ/ВВ было связано со значительно более короткой безрецидивной и общей выживаемостью пациентов (9,2 и 27,6 мес соответственно) по сравнению с теми, у кого отсутствовало поражение ВБВ/ВВ (15,9 и 35,7 мес соответственно). Кроме того, поражение ВБВ/ВВ опухолью также было связано с большей кровопотерей во время операции, большим размером опухоли, более высокой частотой положительного края резекции и более частыми рецидивами и отдаленными метастазами по сравнению с теми, у кого не было вовлечения ВБВ/ВВ [30]. В ряде других исследований также было показано, что опухолевое поражение ВБВ/ВВ, выявленное при гистологическом исследовании является независимым предиктором как безрецидивной, так и общей выживаемости [31, 32], при этом глубина инвазии опухоли в стенку ВБВ/ВВ не влияет на эти показатели [33].

Таким образом, патологоанатомам крайне важно обращать пристальное внимание на борозду прилегания ВБВ вены (забрюшинный край резекции) панкреатодуоденального комплекса во время макроскопического исследования, чтобы идентифицировать резецированные ВБВ/ВВ. Желательно, чтобы хирург маркировал резецированный фрагмент вены. При сегментарной резекции вены верхний и нижний сосудистые края исследуются анфас, а остальная часть вены исследуется тотально на поперечных срезах, как и при исследовании забрюшинного края резекции. В патологоанатомическом описании указывается наличие или отсутствие инвазии опухоли в стенку вены, а при ее наличии – уточняется, в какой слой вены они прорастают (в просвет, среднюю оболочку или периваскулярные мягкие ткани (адвентициальную оболочку)). Также указывается статус краев резекции вены [7].

Таким образом, комплексное патологоанатомическое исследование образцов панкреатэктомии после НАТ с оценкой состояния краев резекции, определением вовлечения ВБВ/ВВ, точным патологоанатомическим стадированием и оценкой ответа опухоли на НАТ, предоставляет очень ценную прогностическую информацию для пациента с ПАК поджелудочной железы и влияет на выбор дальнейшей тактики ведения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, Siegel RL, Anderson RN, Kohler BA, Benard VB, Negoita S, Wiggins C, Cance WG, Jemal A. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022 Dec 15;128(24):4251-4284. doi: 10.1002/cncr.34479.
2. Muniraj T, Barve P. Laparoscopic staging and surgical treatment of pancreatic cancer. *N Am J Med Sci*. 2013; 5: 1-9. doi: 10.4103/1947-2714.106183.
3. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, Cleary KR, Connelly JH, Levin B, Charnsangavej C, Fenoglio CJ, Ames FC. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg*. 1992 Nov;127(11):1335-9. doi: 10.1001/archsurg.1992.01420110083017.
4. Crane CH, Varadhachary G, Wolff RA, Pisters PAW, Evans DB. The argument for pre-operative chemoradiation for localized, radiographically resectable pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006 Apr;20(2):365-82. doi: 10.1016/j.bpg.2005.11.005.
5. O'Reilly EM, Perelshteyn A, Jarnagin WR, Schattner M, Gerdes H, Capanu M, Tang LH, LaValle J, Winston C, DeMatteo RP, D'Angelica M, Kurtz RC, Abou-Alfa GK, Klimstra DS, Lowery MA, Brennan MF, Coit DG, Reidy DL, Kingham TP, Allen PJ. A single-arm, nonrandomized phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and oxaliplatin in patients with resectable pancreas adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2014 Jul;260(1):142-8. doi: 10.1097/SLA.0000000000000251.
6. Kalimuthu SN, Serra S, Dhani N, Hafezi-Bakhtiari S, Szentgyorgyi E, Vajpeyi R, Chetty R. Regression grading in neoadjuvant treated pancreatic cancer: an interobserver study. *J Clin Pathol*. 2017;70(3):237-243. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203947.
7. Nagaria TS, Wang H, Chatterjee D, Wang H. Pathology of treatment pancreatic ductal adenocarcinoma and its clinical implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 Jul 1;144(7):838-845. doi: 10.5858/arpa.2019-0477-RA.
8. Soer E, Brosens L, van de Vijver M, Dijk F, van Velthuisen M-L, Farina-Sarasqueta A, Morreau H, Offerhaus J, Koens L, Verheij J. Dilemmas for the pathologist in the oncologic assessment of pancreaticoduodenectomy specimens: An overview of different grossing approaches and the relevance of the histopathological characteristics in the oncologic assessment of pancreaticoduodenectomy specimens. *Virchows Arch*. 2018 Apr;472(4):533-543. doi: 10.1007/s00428-018-2321-5.
9. Verbeke CS, Gladhaug IP. Dissection of Pancreatic Resection Specimens. *Surg Pathol Clin*. 2016 Dec;9(4):523-538. doi: 10.1016/j.path.2016.05.001.
10. Wang H, Chetty R, Hosseini M, Allende DS, Esposito I, Matsuda Y, Deshpande V, Shi J, Dhall D, Jang KT, Kim GE, Luchini C, Graham RP, Reid MD, Basturk O, Hruban RH, Krassinkas A, Klimstra DS, Adsay V; Pancreatobiliary Pathology Society. Pathologic Examination of Pancreatic Specimens Resected for Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Recommendations From the Pancreatobiliary Pathology Society. *Am J Surg Pathol*. 2022 Jun 1;46(6):754-764. doi: 10.1097/PAS.0000000000001853.
11. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours // Eds J.D. Brierley et al. -8th ed. - New York: Wiley-Blackwell, 2017
12. Shi S, Hua J, Liang C, Meng Q, Liang D, Xu J, Ni Q, Yu X. Proposed modification of the 8th edition of the AJCC staging system for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2019 May;269(5):944-950. doi: 10.1097/SLA.0000000000002668.
13. Vuaranesson H, Lupinacci RM, Semoun O, Svrcek M, Julie C, Balladur P, Penna C, Bachet JB, Resche-Rigon M, Paye F. Number of examined lymph nodes and nodal status assessment in pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Oct;39(10):1116-21. doi: 10.1016/j.ejso.2013.07.089.
14. Amin MB, Edge S, Greene F, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer International Publishing; 2017.
15. Burgart L. J., Chopp W.V., Jain D. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas. College of American Pathologists Web site. November, 2021 College of American Pathologists Web site. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
16. Adsay NV, Basturk O, Altinel D, Khanani F, Coban I, Weaver DW, Kooby DA, Sarmiento JM, Staley C. The number of lymph nodes identified in a simple pancreaticoduodenectomy specimen: comparison of conventional vs orange-peeling approach in pathologic assessment. *Mod Pathol*. 2009 Jan;22(1):107-12. doi: 10.1038/modpathol.2008.167.
17. Chatterjee D, Katz MH, Foo WC, Sundar M, Wang H, Varadhachary G, Wolff RA, Lee JE, Maitra A, Fleming JB, Rashid A, Wang H. Prognostic significance of new AJCC tumor stage in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant therapy. *Am J Surg Pathol*. 2017 Aug;41(8):1097-1104. doi: 10.1097/PAS.0000000000000887.
18. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, MacGrogan G, Penault-Llorca F, Boughey J, Curigliano G, Dixon JM, Esserman L, Fastner G, Kuehn T, Peintinger F, von Minckwitz G, White J, Yang W, Symmans WF, Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015 Sep;28(9):1185-201. doi: 10.1038/modpathol.2015.74.
19. Ishikawa O, Ohhigashi H, Sasaki Y, Imaoka S, Iwanaga T, Teshima T, Chatani M, Inoue T, Fujita M, Tanaka S. The histopathological effect of preoperative irradiation in adenocarcinoma of the periampullary region. *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi*. 1988;23(3):720-727.
20. White RR, Xie HB, Gottfried MR, Czito BG, Hurwitz HI, Morse MA, Blobe GC, Paulson EK, Baillie J, Branch MS, Jowell PS, Clary BM, Pappas TN, Tyler DS. Significance of histological response to preoperative chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol*. 2005 Mar;12(3):214-21. doi: 10.1245/ASO.2005.03.105.
21. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Varadhachary GR, Wolff RA, Wang H, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Crane C, Gomez HF, Abbruzzese JL, Fleming JB, Wang H. Histologic grading of the extent of residual carcinoma following neoadjuvant chemoradiation in pancreatic ductal adenocarcinoma: a predictor for patient outcome. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3182-90. doi: 10.1002/cncr.26651.
22. Lee SM, Katz MH, Liu L, Sundar M, Wang H, Varadhachary GR, Wolff RA, Lee JE, Maitra A, Fleming JB, Rashid A, Wang H. Validation of a proposed tumor regression grading scheme for pancreatic ductal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy as a prognostic indicator for survival. *Am J Surg Pathol*. 2016 Dec;40(12):1653-1660. doi: 10.1097/PAS.0000000000000738.
23. Peng JS, Wey J, Chalikhonda S, Allende DS, Walsh RM, Morris-Stiff G. Pathologic tumor response to neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019 Aug;18(4):373-378. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.05.007.
24. Van den Broeck A, Sergeant G, Ectors N, Van Steenberghe W, Aerts R, Topal B. Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):600-4. doi: 10.1016/j.ejso.2008.12.006.
25. van Roessel S, Kasumova GG, Tabatabaie O, Ng SC, van Rijssen LB, Verheij J, Najarian RM, van Gulik TM, Besselink MG, Busch OR, Tseng JF. Pathological margin clearance and survival after pancreaticoduodenectomy in a US and European pancreatic center. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jun;25(6):1760-1767. doi: 10.1245/s10434-018-6467-9.
26. Verbeke CS. Resection margins in pancreatic cancer. *Surg Clin North Am*. 2013 Jun;93(3):647-62. doi: 10.1016/j.suc.2013.02.008.
27. Liu L, Katz MH, Lee SM, Fischer LK, Prakash L, Parker N, Wang H, Varadhachary GR, Wolff RA, Lee JE, Pisters PW, Maitra A, Fleming JB, Estrella J, Rashid A, Wang H. Superior mesenteric artery margin of post-therapy pancreaticoduodenectomy and prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct;39(10):1395-403. doi: 10.1097/PAS.0000000000000491.
28. Lopez NE, Prendergast C, Lowy AM. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions and management. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 21;20(31):10740-51. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10740.
29. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, Wolff RA, Picotzi VJ, Pisters PW. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1751-6. doi: 10.1245/s10434-009-0413-9.
30. Wang J, Estrella JS, Peng L, Rashid A, Varadhachary GR, Wang H, Lee JE, Pisters PWT, Vauthey J-N, Katz MH, Gomez HF, Evans DB, Abbruzzese JL, Fleming JB, Wang H. Histologic tumor involvement of superior mesenteric vein/portal vein predicts poor prognosis in patients with stage II pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3801-11. doi: 10.1002/cncr.26717.
31. Ramacciato G, Nigri G, Petrucciani N, Pinna AD, Ravaioli M, Jovine E, Minni F, Grazi GL, Chirletti P, Tisone G, Napoli N, Boggi U. Pancreatectomy with mesenteric and portal vein resection for borderline resectable pancreatic cancer: multicenter study of 406 patients. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jun;23(6):2028-37. doi: 10.1245/s10434-016-5123-5.
32. Prakash LR, Wang H, Zhao J, Nogueras-Gonzales GM, Cloyd JM, Tzeng C-WD, Kim MP, Lee JE, Katz MHG. Significance of cancer cells at the vein edge in patients with pancreatic adenocarcinoma following pancreatectomy with vein resection. *J Gastrointest Surg*. doi:10.1007/s11605-019-04126-y.
33. Ratnayake CBB, Shah N, Loveday B, Windsor JA, Pandanaboyana S. The impact of the depth of venous invasion on survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: a meta-analysis of available evidence. *J Gastrointest Cancer*. doi:10.1007/s12029-019-00248-3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов.

Дубова Е.А. – анализ литературных данных, написание текста статьи
Павлов К.А. – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Поступила. 29.11.2023. Принята к публикации: 15.12.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Dubova E.A. – analysis of literature data, writing the text of the article
Pavlov K.A. – text editing, approval of the final version of the manuscript text

Article received: 29.11.2023. Accepted for publication: 15.12.2023