

Dr. Bogner Barna

Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Pathológiai Osztály
Szekszárd

A colorectalis carcinomák pathológiai feldolgozása

A vastagbél daganatok pathológiai leletezése során arra kell törekednünk, hogy az egyre növekvő jelentőségű adjuváns kezeléshez leletünk lehetőleg tartalmazza mindazon morfológiai és molekuláris jellemzőket melyek az egyre szélesedő terápiás modalitások alkalmazásához szükségesek. Az is nyilvánvaló, hogy a sebészi technika a colorectalis rákok egyik legfontosabb prognosztikus jellemzője. A rectum carcinomákban az elmúlt években már leírt, a totális mesorectalis excisio sebészi minőségbiztosítására vonatkozó pathológiai ajánlások mellett megjelentek az abdominoperinealis rectum excisio esetén vizsgálendő pathológiai jellemezők is. Mivel a pathológiai leletnek a terápiás döntéshozatalon túlmenő minőségellenőrzési, biztosítási és esetlegesen finanszírozási jelentősége is van, ezért döntő fontosságú a pathológiai leletek minőségének javítása, a leletező orvosok között észlelhető variáció csökkentése, melyben segíthet a szabad szöveges leletezés helyett a proforma bevezetése, mely a leletezés során emlékeztetőül szolgál, a klinikus számára a prognosztikus jellemzők könnyebb áttekintését teszi lehetővé és megkönnyíti a tudományos feldolgozást is. A proforma használata azonban önmagában nem elegendő, a multidiszciplináris teamben való együttműködés biztosítja a pathologus számára azt az ösztönzést, mely a magas szintű leletezéshez elengedhetetlen.

Jass és mtsai: a colorectalis carcinomák sebészi resectumainak leletezésére vonatkozó követelményrendszert tekintik át. Általában az AJCC Cancer Staging Manual 6. kiadását, az Amerikai Pathologus Társaság és a TNM intesztinális tumorokra vonatkozó ajánlásokat követik, de ezeket pontosítják és számos esetben saját álláspontjukat is megfogalmazzák. Az ajánlás tartalmazza a totális mesorectalis excisio (TME) makroszkópos jellemzőinek leírását (komplett, közel komplett, inkomplett). Kiemelik, hogy a rectum vizsgálata kellő fixálást követően, a feltáratlan és befestett mesorectumú resectum haránt irányú szeletein történjen. Fontos, hogy a szeletekről digitális felvétel készüljön, mely a multidiszciplináris team megbeszélések során bemutatandó.

Mikroszkópos jellemzők: A grádus meghatározásban, mellyel kapcsolatban megjegyzik hogy meglehetősen szubjektív jelleg, a G1-3 (UICC, TNM, AJCC), G I-IV és a kétosztatú: alacsony (GI, GII) és magas (GIII, GIV) grádusú rendszereket egyaránt elfogadhatónak tartják, de megjegyzik, hogy a grádus meghatározása a legrosszabbul differenciált terület alapján történjen akkor is, ha nem ez dominál. Ezt a területet azonban el kell különíteni a növekedési szélben jelentkező fokális dedifferenciációtól, másnéven tumor-bimbózástól (budding). A differenciálatlan carcinoma elkülönítendő a relatíve differenciálatlan medullaris carcinomától, utóbbi jobb prognózisa miatt. Ajánlásuk szerint a medullaris carcinomát ne gradáljuk!

T stádium: az in situ carcinoma diagnózisának használatát helytelennek tartják, mivel a colorectalis carcinoma nem bír metasztatikus potenciállal addig, amíg el nem éri a submucosát, ezért ezen elváltozások esetén a high grade dysplasia vagy high grade intra epithelialis neoplasia elnevezést javasolják. A T2/T3 stádium határa a muscularis propria externa külső széle – ha a daganat növekedési széle ezzel egybeesik és már nem látható felette izomrost, úgy azt T3 stádiumúnak kell tekinteni. A T3 stádium esetén szemben a T3a-d altípusok helyett a daganat szélének a m. propria externa külső szélétől mm-ben mért távolságát javasolják megadni. A T4b stádium csak akkor állapítható meg, ha a daganat a serosát áttörte vagy szabad daganatsejtek láthatók a serosai felszínen. Ha a daganat a serosát ≤ 1 mm-re megközelíti, az még T3 stádiumnak tekintendő.

Nyirokcsomószám: valamennyi makroszkóposan látható és/vagy tapintható nyirokcsomó vizsgálendő. Mivel a nyirokcsomószámot számos faktor befolyásolhatja a pathológiai feldolgozás alaposágán túl, ezért megállapításuk szerint az egyedi esetekben nincsen elfogadhatatlanul alacsony

nyirokcsomószám. Az adott pathologus által átlagban kigyűjtött nyirokcsomók száma azonban 12-15 kell legyen. Rectum carcinomákban preoperatív neo-adjuváns kezelés esetén intenzív keresés ellenére is 12 alá eshet a nyirokcsomószám. A nyirokcsomószám növelésére ajánlott technikákat – a zsírolást és extra mesenterialis blokkok vizsgálatát nem tartják szükségesnek. Mivel a nyirokcsomók több síkban történő vizsgálata, a mikrometasztázisok immunhisztokémiai és molekuláris technikákkal történő vizsgálata drága, ezeket helyettesítheti az ex vivo sentinel nyirokcsomó felkeresés, bár ezen vizsgálat fals negatív aránya 5-10%. Szerzők a metasztázis méretétől függetlenül azt tartják nyirokcsomó áttétnek, amikor a daganatsejtek növekedés jeleit (mirigyes differenciáció, a nyirokcsomó sinus distenziója vagy stromalis reakció) mutatják.

Mesenterialis/mesorectalis tumoros depositumok: a nyirokcsomóként indított struktúrák egy része mikroszkóposan már nem tartalmaz felismerhető nyirokcsomó szövetet. Ezek lehetnek teljes egészében átépült nyirokcsomók, diszkontinuus tumor gócok, perineurális, perivascularis vagy intravascularis terjedés eredményei. A TNM 5. kiadása szerint ezen gócokat áttétes nyirokcsomónak kellett tekinteni, ha átmérőjük meghaladta a 3 mm-t. A TNM 6. kiadása, ezt a definíciót megváltoztatta, az új definíció szerint a “sima kontúrú, nyirokcsomó formájú gócokat nyirokcsomó áttétnek, míg a szabálytalan kontúrú gócokat extramuralis érinvázióknak kell tekinteni, mérettől függetlenül. Mivel egyes esetekben a gócok eredete nem megállapítható, ezért szerzők az javasolják, hogy a mesenterialis depositumok számát és a legnagyobb depositum méretét adjuk meg és tudassuk a klinikussal, hogy ezen gócok megléte valószínűleg rosszabb prognózist jelent. Mivel a kis mesenterialis depositumok szinte kivétel nélkül nyirokcsomó érintettség mellett jelentkeznek, így a nyirokcsomóstátuszt szerencsére nem egy önálló mesenterialis depositum dönti el.

A sebészi szél érintettsége: a circumferencialis (CRM, mély, oldalsó, radialis), proximalis és distalis szél vizsgálandó. Rectumban, annak 2-3 mm-enként történő felszeletelését követően a festett szélhez legközelebb fekvő tumoros területnél vizsgáljuk. Amennyiben a daganat a CRM szél ≤ 1 mm-re megközelíti azt érintettnak kell tekinteni. A proximális és distalis szél ritkán érintett, kivéve, ha a daganat 2 cm-en belül megközelíti vagy rosszul differenciált. Az R klasszifikáció (R0=tumormentes valamennyi sebészi szél, R1=mikroszkópikus széli érintettség, R2=makroszkópikus széli érintettség) kódolási opcionálisként tüntetik fel.

A preoperatív (kemo)radioterápia okozta daganat regresszió: a preoperatív radioterápia okozta elváltozások: a kifekélyződés, a submucosa fibrosisa, tumor-regresszió, mucin tavak képződése, meszesedés, a nyirokcsomók zsugorodása és a down-staging. A terápia utáni patológiai stádium (ypTNM) meghatározása a fellelhető élő daganatsejtek alapján történik. Ésszerű megadni a bélfalban és a nyirokcsomókban talált daganatsejt-mentes nyáktavak alapján a kezelés előtti stádiumot is. A tumor regresszió lehet komplett vagy kifejezett (score 1), mérsékelt (score 2), csekély vagy hiányzó (score 3). A regresszió vizsgálatához legalább 5 blokk vizsgálata szükséges a gyanús terület centrumából, ha ezekben nem találunk daganatsejtet, a teljes gyanús területet fel kell dolgoznunk és 3 mélységben kell vizsgálnunk ahhoz, hogy a komplett regresszió kimondható legyen.

Gyulladásos infiltratum: bár ezen jelleg megítélése is szubjektív, a tumor infiltráló lymphocyták és a Crohn-szerű lymphoid infiltratum megléte a DNS mikroszatellita instabilitással függ össze és jobb prognózist jelent, így vizsgálandó. Az ajánlás szerint a tumor infiltráló lymphocyták jelenléte akkor mondható ki, ha 10 db 40x-es nagyítású látótérből legalább egy mezőben 5 tumor infiltráló lymphocytá van jelen. A Crohn-szerű lymphoid infiltratum akkor tekinthető meglévőnek ha, 4x-es nagyítással vizsgálva legalább 4 lymphoid aggregátum látható.

Vénás invázió: az extramuralis vénás invázió vizsgálatát javasolják de a V kód használatát opcionálisnak tekintik.

Egyéb szignifikáns betegség: polypok, IBD, diverticulosis.

Ha valamelyik prognosztikailag jelentős információ nem adható meg, azt a leletben fel kell tüntetni.

Az ajánlás feltüntethető, de nem kötelező jellegként sorolja fel az alábbiakat:

1. Stádium. Mivel a TNM rendszert ismételten módosították, ezért nehéz követni, túl statikus – nem tartalmaz fontos prognosztikus jellemzőket (pl. inkomplett resectio, transperitonealis terjedés,

perforatio, vénás invázió, a lymphocytás infiltráció megléte vagy hiánya, tumor grade és budding), a mesenterialis depositumokra vitatható definíciót fogalmaz meg, így nem eredményezheti a legjobb lehetséges prognosztikus csoportbesorolást. Az M stádium ritkán ismert a pathologus számra. Helyesebb, ha a pathologus nagyobb hangsúlyt fektet a prognosztikus információk pontos meghatározására, egyszerű és egyértelmű meghatározására.

2. Ancilláris tesztek és speciális vizsgálatok (pl. diagnosztikus markerek: differenciációs antigének, a mismatch repair fehérjék expressziójának elvesztése; prognosztikus markerek: TP53, KRAS, LOH18q, DNS mikroszatellita státusz, gén expressziós profil, szentinel nyirokcsomó IHC vagy PCR technikával történő feldolgozása; prediktív markerek: thymidilát szintáz, EGFR) eredménye.

3. A növekedési szél mintázata: expanszív vagy infiltratív.

4. Peritumorális gyulladásos infiltratum.

5. Nyirokérinvázió – a kísér invázió prognosztikus jelleg, de meghatározása szubjektív.

6. A carcinoma szélénél lévő maradvány adenoma megléte.

7. A DNS mikroszatellita instabilitásra utaló egy vagy több szöveti jelleg (nyáktermelés, tumor infiltráló lymphocyták, Crohn-szerű reakció) feltüntetése. A revideált Bethesda irányelvek alapján a DNS mikroszatellita státuszt meg kell határozni, ha ezek közül egy vagy több jelleg fennáll és a beteg 60 évnél fiatalabb. (Fenti jelek egyébként a leletben kötelező jelleggel szerepelnek, itt valószínűleg csak ezek jelentőségére hívja fel a pathologus a figyelmet.)

A közlemény végén fellelhető az Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology által összeállított a fentiekből következő végső leletezési formátum (final checklist, a brit nomenklátúra szerint proforma).

Quirke P, Morris E: “A colorectalis rákok leletezése” című módszertani közleményükben a multidiszciplináris megközelítés fontosságára, a profoma használatának jelentőségére, a TNM 6. verziójának ellentmondásos definícióira hívják fel a figyelmet és meghatározzák a colorectalis carcinomák pathologiai leletezésnek kulcsjellemzőit.

A colorectalis carcinomák ellátása sebészből, radiológusból, onkológusból, pathologusból és specializált nővérből felépülő multidiszciplináris team feladata. A team valamennyi résztvevőjének szakmai színvonalának hatással van a betegség kimenetelére (valamennyi résztvevő prognosztikus faktor!). A proforma bevezetését követően egy wales-i tanulmány szerint a leletek átlagos információ tartalma a szabad szöveges leletezéshez viszonyítva 28.4%-al javult.

A TNM rendszer vitathatatlan előnye volt, hogy javult a colorectalis rákok stádium meghatározása és ezzel a nemzetközi információáramlás. A TNM 5. verzió azonban randomizált prospektív klinikai tanulmányok nélkül bevezette a tumor depozitumokra vonatkozó 3 mm-es szabályt. Ennek előnye kvantitatív jellege volt, mely a TNM 6. verziójának újabb módosítása miatt elveszett. Az új definíció szerint a sima kontúrú depozitumot nyirokcsomónak, míg a szabálytalan alakút érinvázióknak kell tekinteni. Az új definíció több sebből vérzik. Kérdés hogy mennyire sima a sima? A definíció érfali izomréteget, endothelt nem említ, nem veszi figyelembe a méretet. Találunk szabálytalan alakú nyirokcsomókat, a nyirokcsomók tokjának áttörésével a nyirokcsomók kontúrja szintén szabálytalanná válhat. A korai érinvázió kontúrja mindig sima. Idézik a Cardiff tanulmányt, melyben 23 pathologust kértek meg arra, hogy 80 esetet leletezzenek meg a TNM 6 alapján. Az egyetértés κ értéke 0.36-nak adódott, nem volt különbség a specialista és nem specialista, a szakorvos és a rezidens között, a tapasztalat tehát nem fokozta a leletezés biztonságát.

Preoperatív neoadjuváns terápia után a tumor depozitum fogalma nem használható, mivel a kezelés a kisebb mesorectalis góccokat elpusztíthatja, másrészt a terápia hatására létrejött tumor-regresszió mikroszkopikus tumor fókuszokat eredményez, mely a terápia hatásosságát jelzi. (15)

A pathologiai lelet kulcsjellemzői azok, amelyek az adjuváns terápia alapjául szolgálnak. A nyirokcsomószám 1990 előtt nem haladta meg a hatot. Azóta számottevő javulás észlelhető az Egyesült Királyságban, a legjobb centrumokban a nyirokcsomóátlag eléri a 15-18-at. Minimum

nyirokcsomószám ugyanakkor nem állapítható meg, az összes fellelhető nyirokcsomót fel kell dolgozni. Ahol alacsony az átlagos nyirokcsomószám, ott gyenge az egyéb high-risk jellemzők leletezése is!

Magas rizikójú, stage II, nyirokcsomó negatív betegek közé azokat sorolták, akiknél peritonealis invázió, perforáció, extramuralis vénás invázió, inkomplett resectio vagy extenzív extramuralis terjedés volt megfigyelhető. Az onkológiai kezelést vagy ezen jellemzők bármelyike, vagy valamely formula (pl. Petersen index) alapján ezekből nyert score indikálja. Sajnálatos módon a fenti jellegek leletezése is igen eltérő a pathologusok között.

A sebészi minőség: TME esetében az MRC CR07 trial által javasolt definíciókat adják meg:

Mesorectalis fascialis sík: a mesorectum sima, jó tömegű elől és hátul egyaránt, a mesorectalis zsírszövetben nincsenek 5 mm-nél mélyebb defektusok, distalisan kúposítás nem történt.

Intramesorectalis sík: mérsékeltebb mennyiségű mesorectum, felszíni irregularitással, mérsékelt kúposítás a distalis szélnél, a muscularis propria sehol sem tűnhet elő, kivéve a levator izmok illeszkedését. A circumferenciális szél mérsékeltén irregularis.

Muscularis propria sík: a mesorectum jelentős hiánya, mély bemetszések és berepedések, melyek elérik a muscularis propriát. Haránt metszetben a circumferenciális sík durván irregularis és egyes területeken a muscularis propria alkotja a circumferenciális szélét.

Az abdominoperinealis rectum excisioval kapcsolatban bemutatják a T. Holm által végzett extralevator megközelítést, melynek során a resectio síkját a levator izmok alkotják és ezt állítják szembe a hagyományos abdominoperinealis technika során kapott resectummal.

Levator sík: a sebészi sík a levator izmokon kívül halad, melyeket a resectummal együtt “en bloc” távolítanak el. A resectum ennél fogva hengeres alakú, a levatorok extra védő réteget képeznek a sphincterek felett.

Sphinctericus sík: a levatorok vagy teljesen hiányoznak vagy csak nagyon kis részletük tapad a sphincterek felszínén. A resectumnak “dereka van” vagy almacsutka megjelenésű.

Intraspinctericus/submucosalis sík: a resectio síkja beszalad a spincterek közé vagy még mélyebbre a submucosába és a resectumot itt bármely pontján perforálhatja.

Poszt neoadjuváns megítélés:

A neoadjuváns kezelés után a legfontosabb prediktív faktor a circumferenciális szél érintettségének megléte vagy hiánya. A regresszió grádus meghatározásának csak akkor van jelentősége, ha a circumferenciális szél szabad. A preoperatív kezelésen átesett betegek resectumainak pathológiai feldolgozására vonatkozó javaslat az előzővel megegyezik.

A korai colorectalis rákok:

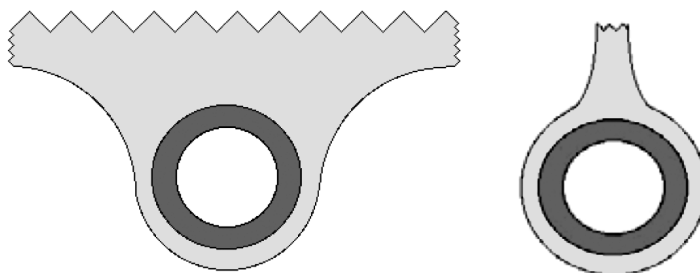
A korai polypoid colorectalis carcinomák endoscoposan vagy alsó rectalis lokalizáció esetén transanalis technikával eltávolíthatók. Ezekben a szituációkban az alábbi jellemzőkre kell figyelemmel lennünk:

- a resectio széle és a daganat közötti távolság eléri az 1 mm-t vagy ennél kevesebb
- nyirokér és/vagy vérér invázió
- rossz differenciáció
- muscularis propria érintettség
- a submucosa inváziójának mélysége
- tumor bimbózás (budding)

A felsorolt jellegek mindegyike fokozza a nyirokcsomó áttét kialakulásának valószínűségét és teljes resectiot indikálnak, amennyiben azt a beteg állapota megengedi.

Williams GT, Quirke P, Shepherd NA: a Royal College of Pathologists részére írt colorectalis carcinomák leletezéséről szóló módszertani kiadványukban az 1998-as verziót kibővítették. A leletezési minimum követelményrendszer részévé tették:

1. A daganat muscularis proprián túli kiterjedésének mérését.
2. A daganat által érintett nem peritonealizált resectio szél (korábban circumferencialis szél, CRM - lásd ábra!) vizsgálatát rectum mellett colon tumorokban is, mivel ezen szél érintettsége segíthet a postoperatív adjuváns terápiát igénylő betegek kiválasztását.



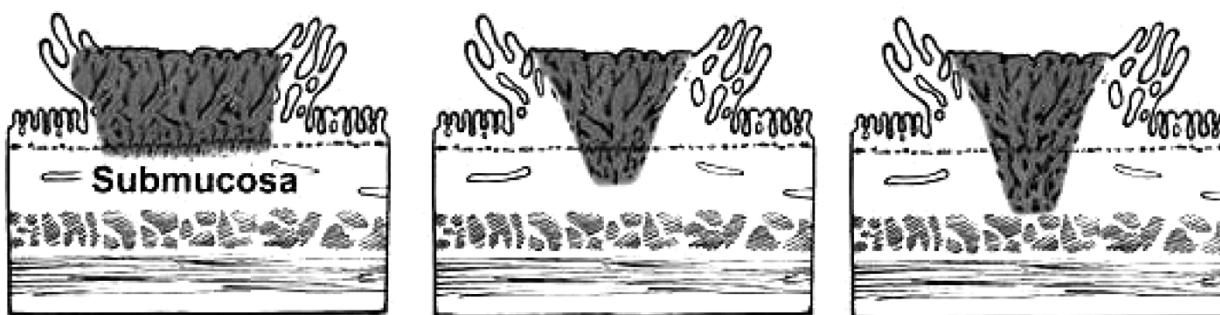
A felszálló vastagbél (balról) és a sigmabél (jobbról) sémás keresztmetszetének fűrészfoggal jelölt széle jelzi a nem peritonealizált sebészi szélt, mely előbbi esetben igen széles, míg az utóbbiban keskeny.

3. A sebészi sík vizsgálatát rectum carcinomákban, mivel két randomizált tanulmány is bizonyítja ennek jelentőségét a lokális recidívák kialakulásában, továbbá a sebészi szél jellegéről a multidiszciplináris team-ben történő folyamatos visszajelzés a sebészi minőség – és betegség kimenetel javulását eredményezi.
4. A preoperatív kemoradioterápia utáni kifejezett vagy komplett regresszió rögzítését, mivel egyre több bizonyíték utal arra, hogy ennek prediktív értéke van azokban az esetekben, amikor a sebészi szélek szabadok. Mivel azonban a regresszió mértékének meghatározása még nem egyértelmű, csak a komplett vagy minimális reziduális tumor elkülönítését javasolják.
5. A makroszkóposan észlelhető tumor perforatio esetén függetlenül attól, hogy a perforatio serosával fedett vagy infra/retroperitonealis területen történt pT4 stádium megállapítását tartják indokoltnak, mivel a betegség prognózisa perforált rectum carcinomákban hasonló a serosai perforatiókhoz.

A daganatok feldolgozásának technikai részletei közül kiemelendő, hogy a korábbi módszertani levél óta összegyűlt bizonyítékok alapján az érinvázió elasztikus rost-festéssel, illetve több mélységben történő vizsgálatát problémás esetekben indokoltnak tartják.

Szintén újdonság a korai colorectalis carcinomáknál kuratív – vagy elesett betegeknél palliatív céllal végzett lokális excisiók sebészi mintáinak leletezésére vonatkozó pathologiai ajánlás.

A mélységi kiterjedés megítélésére széles alapú elváltozások esetén a Kikuchi-, míg polypoid tumorok esetén a Haggit-féle kalsszifikációt javasolják.

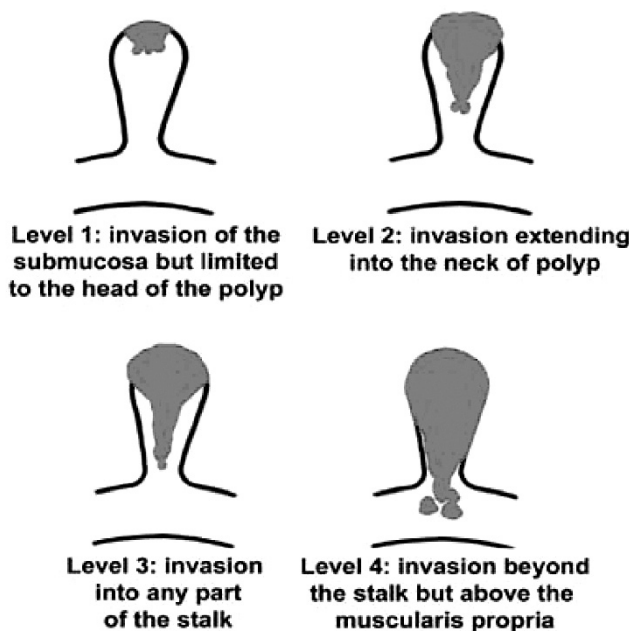


sm1

sm2

sm3

A submucosalis infiltratio megítélése Kikuchi szerint



Haggitt levels of invasion in polypoid carcinomas

Mi befolyásolja a kinyert nyirokcsomó számot colorectalis carcinomákban?

Morris EJA, Maughan NJ és mtsai a III. stádiumú betegek azonosításával kapcsolatos közleményükben vizsgálják a beteg, a sebész és a pathologus által meghatározott faktorokat.

Retrospektív módon 7062 sebészi resectumot vizsgáltak. A pathologiai feldolgozás a Royal College of Pathologists (RCPATH) ajánlása szerint történt. Anyagukban 1995 és 2003 között 7-ről 13-ra nőtt a kinyert nyirokcsomók medián értéke.

Az RCPATH ajánlás szerint az összes lehetséges nyirokcsomók kinyerésére kell törekedni, ennek ellenére igen nagy eltérések észlelhetők az egyes intézetek között. Alacsony nyirokcsomószám esetén rosszabb a betegség prognózisa, ennek lehetséges oka az, hogy az áttétes nyirokcsomó nem kerül felfedezésre, a beteg ennek folytán alacsonyabb stádiumba soroltatik és nem kapja meg a megfelelő kezelést. A colorectalis carcinomás beteg ellátásának javítása céljából az Egyesült Királyságban kiterjedt reform folyamat zajlott az elmúlt években. A reform keretében az ellátás daganat-specifikus multidiszciplináris teamek köré szerveződött. Ennek elvi alapját az a meggyőződés képezte, hogy az egyes diszciplínák specialistái magasabb szintű ellátását tudnak nyújtani, mely kedvezőbb betegség kimenetelt eredményez. Az ellátás egyik kiemelt jelentőségű területe az adekvát lymphadenectomia volt. Colorectalis specialista sebésznek azt tekintették, aki legalább évente 20 colorectalis carcinomás beteget operált. Specialista pathologusnak pedig azt, aki az intézetbe érkezett colorectalis resectumok túlnyomó többségét leletezte. Valamennyi specialistának rendszeresen részt kellett vennie a multidiszciplináris team (MDT) összejöveteleken.

Az alábbi jellemzőket vizsgálták: nyirokcsomószám (minimum 12 esetén adekvát), életkor, nem, a diagnózis éve, a daganat lokalizációja, stádium, maximális tumor átmérő, lokális invázió, a sebész és a pathologus MDT tag volt-e vagy sem.

Eredmények: ha a minimálisan adekvát nyirokcsomó-számnak a tizenkettőt tekintették, akkor 1998-ban a populáció 19.8%-a, míg 2003-ban 56.6%-a részesült adekvát lymphadenectomiában. Az előrehaladott stádiumokban gyakoribb volt az adekvát nyirokcsomószám. A életkor előrehaladtával évente 2%-al csökkent a 12 nyirokcsomó kinyerésének a valószínűsége. Ennek egyik lehetséges magyarázata az, hogy a kor előrehaladtával csökken a nyirokcsomók mérete és ez által nehezebb azokat azonosítani. A másik lehetséges ok az, hogy az életkor előrehaladtával nő a társuló betegségek száma és súlyossága, ezért a műtét során a sebész nem tud adekvát lymphadenectomiát végezni. Ennek ellene szól, hogy nem találtak különbséget a resectumok hosszában és stádium megoszlásában. Nem: a nőknél szignifikánsan magasabb nyirokcsomószámot észleltek, melynek lehetséges oka a női medence könnyebb hozzáférhetősége.

Lokalizáció szerint nem találtak különbséget a kinyert nyirokcsomó számban. Az MDT sebészek 40%-al több nyirokcsomó nyertek ki. Az MDT pathologusok kétszer nagyobb valószínűséggel találtak megfelelő számú nyirokcsomót, a nem specialista pathologusokhoz viszonyítva. A diagnózis éve is fontos volt, hiszen a tanulmány idejének minden éve alatt 17%-al nőtt az adekvát lymphadenectomy valószínűsége. Az emelkedő stádium és tumor méret is növelte az adekvát nyirokcsomószám lehetőségét. Ennek lehetséges magyarázata az, hogy az előrehaladottabb tumorok által létrehívott reaktív elváltozások miatt nagyobbak a nyirokcsomók és így könnyebben azonosíthatók; a daganat által létrehívott immunológiai reakciók új nyirokcsomók keletkezéséhez vezetnek; minél előrehaladottabb egy daganat, a sebész annál inkább törekszik a radikalitásra és így több nyirokcsomót távolít el. Az adekvát lymphadenectomiával növekszik a III. stádiumú betegek aránya, mivel magasabb nyirokcsomószám esetén nagyobb az esély az áttétes nyirokcsomó azonosítására. A II. stádiumúként besorolt álnegatív esetek aránya tisztázatlan, de tekintettel arra, hogy >12 nyirokcsomó kinyerése esetén a nyirokcsomó pozitív esetek aránya 45.9%-nak, míg alacsony nyirokcsomószám esetén 37.2%-nek adódott – az alul klasszifikált esetek arányát 9%-ra becsülték.

A nyirokcsomószám emelésének feltételei:

1. módszertani kiadványok szerkesztése
2. az ellátás centralizálása
3. nemzeti MDT oktatási program
4. a helyi MDT-k megszervezése – feedback az egyes MDT tagok között
5. a kinyerés technikájának lehet némi szerepe, de a pathologus elszántsága döntő.

Kim YM, Suh HJ és mtsaik manuális nyirokcsomó dissectiot (MND) követően a teljes maradék mesenterialis szövet zsiroidását követően vizsgálták a nyirokcsomó feldolgozás hatékonyságát és ennek pathologiai relevanciáját. 48 egymást követő colorectalis carcinomát feldolgozva, manuális technikával kinyert nyirokcsomó átlaguk 19.4 volt, majd a maradék mesenterialis szövet egészét feldolgozva átlagban további 23.6 nyirokcsomót találtak. A zsiroidással fellelt nyirokcsomók 88.6%-ának maximális átmérője kisebb volt 2 mm-nél és 1.6%-ukban találtak áttétet. Az eredendően N0 stádiumúnak véleményezett 29 eset, a zsiroidás után is N0 stádiumú maradt. A 19 áttétes esetből kettőben a további áttétes nyirokcsomó kimutatása a stádiumot N1-ről N2-re módosította, ezen esetekben azonban a kezdeti nyirokcsomószám kevesebb volt 12-nél. Következtetésük szerint a teljes mesenterialis szövet feldolgozása segíthet a korrekt nyirokcsomó státusz megállapításában, azokban a pN1 esetekben, ahol a manuálisan kinyert nyirokcsomószám alacsonyabb 12-nél, de a pN0 stádiumú esetekben nem ad további információt, ha a nyirokcsomószám elérte vagy meghaladta a tizenkettőt. Ezentúl a mesenterialis zsiroidás időigényes, drága, munkaigényes és késlelteti a leletezést.

Märkl B és mtsai az arteria rectalis superior ex vivo metilénkék festékkel történő feltöltését követően a manuálisan kinyert nyirokcsomószám szignifikáns növekedését (14 ± 4 a festetlen és 27 ± 7 a festett csoportban) észlelték. A módszert egyszerűnek, olcsónak tartják és javasolják a rutin gyakorlatba történő bevezetését.

Bilchik AJ és Compton C kiadói közleményükben a colorectalis carcinomáknál végzett szentinel nyirokcsomó biopszia (SNB) jelentőséget értékelik két nagy prospektív trial (2,19) alapján. Stojadinovic és mtsaik az ex vivo szentinel technikát hatékonyabbnak találták a hagyományos manuális feldolgozásnál. A szentinel nyirokcsomót 97%-ban azonosították, de a makroszkópos áttétek azonosításának szenzitivitása csak 67% volt. A szentinel nyirokcsomókra fókuszált feldolgozással az esetek 57%-át találták áttétesnek, szemben a konvencionális feldolgozásnál észlelt 31%-al. Az upstaging az esetek többségében izolált tumorsejtek (27%) vagy mikrometasztázisok (11%) azonosításából adódott. A tanulmányban résztvevő sebészeknek korábban már legalább 6 SNB-t kellett végeznie, valamennyien SNB oktatásban részesültek. A trialben résztvevő 86 betegnél 6 sebész végezte a szentinel biopsziát.

Bembenek és mtsai tanulmányában instruíós videóval oktatták a sebészeket. Tapasztalataik szerint, amennyiben a sebész több mint 22 SNB-t végzett és a beteg testtömeg indexe 24 alatti volt,

úgy nőtt a SNB érzékenysége. Bár ezen tanulmányokat a szentinel technikára hegyezték ki, megvizsgálták a medián kinyert nyirokcsomószámot is, mely az egyik tanulmányban 18, a másikban 20 volt.

Szerzők megállapítják, hogy amíg a nyirokcsomó kinyerés nivója általánosan nem javul, addig a járulékos technikák, pl. a SNB valós értékére sem derül fény.

A szentinel technika tehát nem helyettesítheti a hagyományos nyirokcsomó feldolgozást, véleményem szerint valós értéke abban rejlik, az N0 stádium megállapítása válik általa objektívebbé. A tanulmány alapján az is nyilvánvaló, hogy a szentinel nyirokcsomó biopszia végzésének csak centrumokban, megfelelő képzés és gyakorlat után van realitása.

Mely Dukes B /II. stádiumú betegek igényelnek adjuváns kezelést?

Morris, Maughan és mtsai retrospektív vizsgálatának célja a Petersen-féle prognosztikus modell prediktív értékének vizsgálata mellett, a potenciálisan magas rizikójú Dukes B stádiumú betegek túlélésének összehasonlítása volt olyan Dukes C stádiumú betegek túlélésével, akik csupán 1 áttétes nyirokcsomóval rendelkeztek. Tanulmányukban 1997-2000 között 1625 Dukes B és 480 – 1 db áttétes nyirokcsomó miatt kezelt Dukes C stádiumú beteg jellemzőit vizsgálták. Mivel a Dukes B stádiumú betegcsoport rendkívül heterogén és az adjuváns kezelés költséges és toxikus volta miatt nem adható mindenkinek, ki kell választani azokat a betegeket, akik profitálnak belőle. Ebben segíthet a magas rizikójú betegek azonosítása. A Petersen tanulmány alapján magas rizikó faktornak a peritonealis érintettséget, az extramuralis vascularis inváziót, a tumor perforatiót és a resectios szélek érintettségét tekintették. Ezen rizikófaktorok bármelyikének megléte esetén rosszabb a betegek túlélése, mint a csupán 1 áttétes nyirokcsomóval rendelkező Dukes C stádiumú betegeké. A szerzők vizsgálata alapján Yorkshire régióban csak a betegek 23.3%-nál rögzítették a pathologiai leletben mindazon jellemzőket, mely a Petersen index kiszámításához szükséges. A pathologiai leletezés színvonalának emelése életfontosságú lenne azért, hogy a magas rizikójú betegeket azonosíthassuk!

Irodalom:

1. *Bembenek AE, Rosenberg R et al:* Sentinel lymph node biopsy in colon cancer. A prospective multicenter trial. *Ann Surg* (2007) 245:858-863.
2. *Bilchik AJ, Compton C:* Close collaboration between surgeon and pathologist is essential for accurate staging of early colon cancer. *Ann Surg* (2007) 245:864-866.
3. *Bori R, Vinh-Hung V et al:* The impact of the largest metastasis size on nodal burden in colorectal carcinomas: Implications for the sentinel lymph node theory in cancers of the large intestine. *J Surg Oncol* (2007) 95:629-634.
4. *Bujko K, Michalski W et al:* Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2007) 67:369-377.
5. *den Dulk M, Marijnen CAM et al:* Risk factors for adverse outcomes in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg* (2007) 246:83-90.
6. *Edler D, Öhrling K et al:* The number of lymph nodes – a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol* (2007) 46:975-981.
7. *Hornick JL, Farraye FA et al:* Clinicopathologic and immunohistochemical study of small apparently “de novo” colorectal adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* (2007) 31:207-215.
8. *Jass JR, O'Brien MJ et al:* Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Virchows Arch* (2007) 450:1-13.
9. *Jass JR:* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* (2007) 50:113-130.

10. *Kazama Y, Watanabe T et al:* Microsatellite instability in poorly differentiated adenocarcinomas of the colon and rectum: relationship to clinicopathological features. *J Clin Path* (2007) 60:701-704.
11. *Kim YM, Suh HJ et al:* Additional lymph node examination from entire submission of residual mesenteric tissue in colorectal cancer specimens may not add clinical and pathologic relevance. *Hum Pathol* (2007) 38:762-767.
12. *Mäkinen MJ:* Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* (2007) 50:131-150.
13. *Märkl B, Kerwel TG et al:* Methylene blue injection into the rectal artery as a simple method to improve lymph node harvest in rectal cancer. *Mod Pathol* (2007) 20:797-801.
14. *Morris EJA, Maughan NJ et al:* Identifying stage III colorectal cancer patients: The influence of the patient, surgeon and pathologist. *JCO* (2007) 25:2573-2579.
15. *Morris EJA, Maughan NJ et al:* Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut* (2007) 56:1419-1425.
16. *Nagtegaal I, Quirke P:* Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* (2007) 51:141-149.
17. *Prall F:* Tumor budding in colorectal carcinoma. *Histopathology* (2007) 50:151-162.
18. *Prall F, Weirich V et al:* Phenotypes of invasion in sporadic colorectal carcinomas related to aberrations of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. *Histopathology* (2007) 50:318-330.
19. *Quirke P, Morris E:* Reporting colorectal cancer. *Histopathology* (2007) 50:103-112.
20. *Stojadinovic A, Nissan A et al:* Prospective randomized study comparing sentinel lymph node evaluation with standard pathologic evaluation for the staging of colon carcinoma. *Ann Surg* (2007) 245:846-857. The Royal College of Pathologists Standards and Datasets for Reporting Cancers – Dataset for colorectal cancer (2nd edition) September 2007. <http://www.rcpath.org/resources/pdf/G049> – Colorectal Dataset-Sep07.pdf
21. *Ueno M, Mochizuki H et al:* Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Path* (2007) 127:287-294.
22. *Xu F, Wang F et al:* Classification based on the combination of molecular and pathologic predictors is superior to molecular classifications on prognosis in colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* (2007) 13:5082-5088.