

Dr. Bogner Barna

Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza, Pathológiai Osztály
Szekszárd

A colorectális traktus pathológiája

Az elmúlt években a teljes mesorectum excisio bevezetésével, majd az abdominoperinealis rectum exstirpatio Holm-féle módosításával a lokális recidivák száma és ezzel a betegek túlélése számottevően javult. A colon tumorok sebészi ellátása, kutatása és oktatása a rectum carcinomák mellett háttérbe szorult. A 2008-as év jelentős eredménye a teljes mesocolon excisio gyakorlatának bevezetése. A sebésztechnikai újítást a pathológiai fogalomrendszer párhuzamos bővülése is követte – a colon resectum sebészi síkjainak vizsgálatával – a colorectalis traktus egységes szemléltető pathológiai leletezése valósult meg.

Az endoszkópia szempontjából fontos eredmény az adenomák/neoplasiák egységes szemléltető pathológiai leletezésének- és az “előrehaladott adenoma” fogalmának terjedése, valamint a lapos és polypoid adenomák viselkedésének jobb megértése.

Az adjuváns kezelés szempontjából a II. stádiumú betegek kezelése problémát jelent. A kemo-terápiás kezelés e betegcsoport túlélését a QUASAR tanulmány szerint csak mintegy 3,6%-al javította. A II. stádiumú betegek azonban rendkívül heterogén csoportot képeznek, a magas rizikó-faktorokkal bíró betegek a III.-, míg ezek hiányában az I. stádiumú betegekhez hasonló túlélést mutatnak. Ezévből számos, a kedvezőtlen prognosztikus jeleket vizsgáló közlemény látott napvilágot, melyek segítségével kiválasztható a betegek azon csoportja, akik az adjuváns kezelésből profitálhatnak.

A colitis ulcerosa asszociált carcinoma kialakulásában szerepet játszhat az aberráns crypta fókusz (ACF)-dysplasia-carcinoma szekvencia, melynek következtében a betegkövetésben – endoszkópos kimutathatóságának nehézségei miatt – a dysplasia helyett az ACF kimutatása nyerhet teret.

A colorectalis adenomák pathológiája

Bár a mikroszatellita instabilitással okozta hereditær nonpolyposis colorectalis carcinomák patológiai jellemzői – proximális lokalizáció, a tumor infiltráló lymphocyták emelkedett száma, a “dirty” nekrózisok hiánya mucinózus jelleg vagy rossz differenciáció, Crohn-szerű immunválasz a daganat környezetében – jól ismertek, a HNPCC-ben előforduló adenomák és a sporadikus adenomák elkülönítő jellegzetességeit eddig még nem vizsgálták. **Polydorides AD és mtsaik** hereditary nonpolyposis colorectalis carcinoma szindrómában szenvedő betegek 16 adenomáját hasonlították össze 32 sporadikus adenomával. Az **adenoma infiltráló lymphocyták** számát (AIL) emelkedettnek értékelték, ha nagy nagyítású látóterenként 5-nél több lymphocytát észleltek. Emellett vizsgálták az apoptotikus testek számát, a villózus vagy “serrated” komponens- jelenlétét, a nekrózist és a mitotikus aktivitást. **HNPCC** mellett előforduló adenomákban az AIL-t emelkedettnek (75% v. 12%), az apoptotikus testek számát alacsonyabbnak (44% v. 84%) találták a sporadikus adenomákhoz viszonyítva. Egyébb jelek vonatkozásában a két adenoma féleségben nem észleltek eltérést.

Következtetésük szerint, ha egy adenomában emelkedett AIL számot és csökkent apoptotikus aktivitást észlelünk, úgy fel kell vetni a HNPCC lehetőségét.

A serrated (fogazott) adenomák megnyúlt-, intraluminálisan benyúló-, a terminálisan differenciált felszíni epithel sejtekre emlékeztető és rövid-, konkáv-, a crypták progenitor sejtjeire emlékeztető sejtekből épülnek fel. **Jiao és mtsai** tanulmányukban a fogazott architektúra és a proliferáció/differenciáció viszonyának összefüggését vizsgálták. Terminális differenciációra jellemző immunhisztokémia markerek (p21, cytokeratin 20 and carbon- anhydrase I) mellett, progenitor/proliferatív markereket (beta-catenin, CD44 és Ki-67) vizsgáltak 43 fogazott- és 20 tubularis adenomában. A p21 pozitív sejtek jelenlétét sokkal nagyobb számban észlelték fogazott, mint tubularis adenomákban. Fogazott adenomákban a

cytokeratin 20 és carbon anhydrase I expresszió a megnyúlt sejtekre, míg a nuclearis beta-catenin and CD44 jelölődés a rövid sejtekben volt jellemző. A Ki-67 index a megnyúlt sejtekben szignifikánsan alacsonyabb volt a rövid sejteknél. A **serrated (fogazott) adenomákban** tehát a proliferáció és a terminális differenciáció együttes jelenléte eredményezi a fogazott konfigurációt.

A lapos és polypoid adenomák malignitási potenciálja továbbra is vitatott. **Kil Lee S és mtsai** tanulmányukban az ≥ 5 mm átmérőjű lapos és polypoid adenomák klinikopatológiai jellemzőit hasonlították össze, beleértve a dysplasia súlyosságát. Az 1883 betegből eltávolított 3263 ≥ 5 mm átmérőjű polyp 7.8%-a bizonyult lapos elváltozásnak. A lapos adenomák átmérője nagyobb volt a polypoid adenomákénál (14.8 $\pm$ 12.6 mm v. 8.6 $\pm$ 5.0 mm, $p < 0.01$), gyakrabban tartalmaztak villosus komponens (18.5% v. 11.4%, $p < 0.01$), magasabb volt bennük a súlyos dysplasia- (9.4% v. 4.2%, $p < 0.01$) és a malignus átalakulás aránya (10.2% v. 3.6%, $p < 0.01$). Mindazonáltal az azonos méretű lapos és polypoid adenomákban nem különbözött a súlyos dysplasia és malignus átalakulás előfordulása. *Többváltozós analízissel a rectosigmoidalis lokalizáció, a nagyobb méret és a villózus komponens bizonyult a malignus átalakulás meghatározójának, a lapos morfológia önmagában nem játszott ebben szerepet. Véleményük szerint a lapos adenomák tehát nem bírnak magasabb malignitási potenciállal, mint a polypoid elváltozások.*

A lapos adenomák malignitási pontenciálját vizsgálva **Park DH és mtsai** 3360 betegüknel diagnosztizáltak adenomát teljes colonoszkópiát követően. Több adenoma esetén a legnagyobbat vették figyelembe az értékelés szempontjából. A lapos adenomák előfordulása 6.2% volt anyagukban. A lapos elváltozások gyakrabban fordultak elő idősebbekben (59.6 év v. 57.1 év, $P < 0.01$) és a jobb colonfélben (49.3% v. 32%, $P < 0.01$), de az előrehaladott szöveti jelek: súlyos dysplasia vagy carcinoma előfordulása a **lapos adenomákban** hasonló volt a polypoid elváltozásokhoz (5.4% v. 4.6%, $P = 0.36$) és a villózus komponens arányában sem észleltek számottevő eltérést. Többváltozós analízissel a méret ≥ 1 mm és a bal colonfélben való elhelyezkedés bizonyult a malignus átalakulás meghatározójának. Következtetésük szerint az endoszkópos szakembereknek mindent el kell követniük, hogy ezen elváltozásokat teljes egészében eltávolítsák.

Az előrehaladott adenoma jellegzetességeiből (méret ≥ 1 mm, villózus komponens aránya legalább 25%, súlyos dysplasia vagy invazív fókusz jelenléte) következik, hogy a leletezés során a pathologus nem elégedhet meg a borsnyi, banyi, stb jelzőkkel, az adenoma méretét az indítás során, de lehetőleg a mikroszkóposan is le kell mérni és mm-ben megadni!

A CD10+ colorectalis carcinomák májmetasztázis szempontjából magas rizikójúak. **Koga Y és mtsai** a colorectalis neoplasia phenotypusos expresszióját vizsgálták, valamint tisztázni akarták a CD10 expresszióhoz vezető elváltozásokat az adenoma-carcinoma szekvencia során.

Módszerek és eredmények: Különböző fehérjék immunhisztokémiai jelölődését vizsgálták 111 lapos [nem-polypoid növedekedésű (NPG)] colorectalis neoplasiában, melyek között 28 low-grade (NPG-LGN), 44 high-grade (NPG-HGN) és 39 invasive neoplasia (NPG-IN) fordult elő, továbbá 96 polypoid [(polypoid growth (PG)] neoplasiát, melyek között 26 PG-LGN, 39 PG-HGN és 31 PG-IN fordult elő. A kategorizálás a **Vienna klasszifikációnak*** megfelelően történt. A CD10 sokkal gyakrabban expresszáldott nem polypoid, mint polypoid neoplasiákban. A MUC2 és MUC5AC sokkal gyakrabban expresszáldott PG mint NPG neoplasiákban. A nuclearis beta-catenin sokkal gyakrabban expresszáldott NPG-LGN, mint PG-LGN csoportban. A p53 expresszió tekintetében nem találtak különbséget a NPG és PG neoplasiák között.

Következtetések: A CD10 és beta-catenin expresszió tekintetében úgy tűnik, hogy a NPG-LGN szignifikánsan különbözik a PG-LGN-től, mely arra utal, hogy a NPG-LGN a CD10+ carcinoma prekursora. Fontos, hogy a NPG neoplasiát ne nézzük el, így biztosítva, hogy a CD10+ carcinomákat korai stádiumban detektálhassuk.

***Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia:**

Category 1 Negative for neoplasia/dysplasia

Category 2 Indefinite for neoplasia/dysplasia

Category 3 Non-invasive low grade neoplasia (low grade adenoma/dysplasia)

Category 4 Non-invasive high grade neoplasia

4.1 High grade adenoma/dysplasia

4.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ)*

4.3 Suspicion of invasive carcinoma

Category 5 Invasive neoplasia

5.1 Intramucosal carcinoma**

5.2 Submucosal carcinoma or beyond

*Non-invasive indicates absence of evident invasion.

**Intramucosal indicates invasion into the lamina propria or muscularis mucosae.

A colon tumorok sebészi ellátása és ennek patológiai megítélése

A Heald által 20 éve bevezetett teljes mesorectum excisio (TME) a rectum carcinomák eltávolításának mára világszerte elfogadott módjává vált. E technika fókuszában a rectum carcinoma és fő nyirokelvezetésének sértetlen "csomagban" történő eltávolítása áll. Ez a koncepció lefordítható a colon carcinomák sebészetére is, mivel a mesorectum csupán egy része a colont és nyirokelvezetését behüvelyező mesenterialis borítéknak. A TME mintájára **Hohenberger és mtsai** a colon tumorok eltávolítására kidolgozták a komplett mesocolon excisio (CME) módszerét. A technika lényege a mesocolon leválasztása a parietalis síkról, valamint a drenáló artériák és vénák valóban centrális – eredésüknél történő – lekötése. Szerzők, 1978 és 2002 között R0 resection átesett, 1329 colon carcinomás betegük anyagát dolgozták fel prospektív módon. A CME következetes alkalmazásával az 5 éves recidiva arányt az 1978-1984 között észlelt 6,5%-ról, 3,6%-ra tudták csökkenteni az 1995-2002-es periódusban. Ugyanazon időszakokban az 5 éves túlélési arány 82,1%-ról 89,1%-ra emelkedett.

A komplett mesocon excisio (CME) célja tehát a colon resectio intakt síkokban történő eltávolítása és a nyirokcsomókinyerés maximalizálása, melyek együttes hatása alacsonyabb lokális recidiva arányban és jobb túlélésben jelentkezik.

West NP és mtsai tanulmányukban a sebészi síkok minőségének hatását vizsgálták colon carcinomákban. A műtéteket 1997-2002 között végezték. A resectumokat előbb lefényképezték, majd a mesocolon dissectio síkja szerint gradálták. A sebészi síkok öt éves túléléssel való összefüggését egy és többváltozós analízissel vizsgálták. A vizsgálati időszakban operált 521 esetből 122-öt a fotó felvétel hiánya vagy a gradáláshoz elégtelen volta miatt kizártak, így 399 resectumot analizáltak. A sebészi síkok megoszlásában jelentős eltéréseket észleltek: **muscularis propria sík** 95/399 (24%), **intramesocolicus sík** 177/399 (44%), **mesocolicus sík** 127/399 (32%).

A szöveti morfometriát 253 tumor esetében végezték el. A muscularis proprián kívül eső átlagos keresztmetszeti terület szignifikánsan magasabb volt a mesocolicus síkban (átlag 2181 [SD 895] mm²), mint az intramesocolicus- (átlag 2109 [1273] mm²) vagy muscularis propria síkban (átlag 1447 [913] mm²) végzett resectiók esetén ($p=0.0003$). A sebészi szél és a muscularis propria közötti távolság szintén szignifikáns összefüggést mutatott a sebészi síkokkal: mesocolicus sík (átlag 44 mm), intramesocolicus sík (átlag 30 mm) és muscularis propria sík (átlag 21 mm); mely a tumor lokalizációjától függetlennek bizonyult ($p<0.0001$). A mesocolicus síkban végzett műtétek esetén 15%-os (95% CI) öt éves túlélési előnyt észleltek a muscularis propria síkban végzett műtétekhez képest (HR 0.57 [0.38-0.85], $p=0.006$) egyváltozós analízissel. Többváltozós modellel ez az összefüggés már nem bizonyult szignifikánsnak (HR 0.86 [95% CI 0.56-1.31], $p=0.472$), de kifejezett volt a III. stádiumú betegeknél (HR 0.45 [95% CI 0.24-0.85], $p=0.014$). A sebészi sík és az eltávolított mesocolon mennyisége lokalizációtól függően eltérő volt, legkedvezőbb a bal oldali resectiók esetén volt, melyet a jobb oldali és végül a transversum resectiók követtek ($p<0.0001$).

Amint azt korábban a rectumban kimutatták, most colon tumorok esetében is bizonyították, hogy a sebészi síkok tekintetében jelentős eltérések észlelhetők. A sebészi disszekció síkjának javítása költséghatékony módon javíthatja a túlélést és ez különösen igaz a III. stádiumú betegekre.

A circumferencialis szél érintettsége (CRM) a lokális recidiva-, távoli áttét- és túlélés erős prediktora rectum carcinomában. **Scott N és mtsai** tanulmányukban a jobb colonfél retroperitonealis széli érintettségének gyakoriságát és ennek tumor stádiummal és betegség kimenetellel való összefüggését vizsgálták, 228 vakbél és felszálló vastagbél resectiot követően. A retroperitonealis sebészi széli érintettséget (retroperitoneal surgical resection margin = RSRM) összehasonlították ugyanazon sebészeti osztály rectalis circumferencialis széli érintettségével. A RSRM-et akkor tekintették érintettnek, ha a daganat széle azt ≤ 1 mm-re megközelítette. A 228 jobb oldali hemicolectomiából 19 (8.4%) mutatott RSRM érintettséget. Az RSRM érintettséget mutató betegek közel fele, palliatív resection esett át szinkron távoli áttét miatt. A 9 "potenciálisan kuratív" resectioból, mely RSRM érintettséget mutatott – 5 betegnél később távoli áttétek jelentkeztek, 2-nél pedig lokális recidiva. Az RSRM érintettség előrehaladott tumor stádiummal és sokkal kiterjedtebb extramuralis kiterjedtséggel jár, mint a CRM érintett rectum tumoroknál. ***A coecum és colon ascendens tumorok retroperitonealis sebészi széli érintettsége tehát az előrehaladott tumor stádium jelzője, mely gyakori szinkron és metakron metasztázisoktól kísért. A radikálisabb sebészi beavatkozással elérhető szabad szélből és a tumorágyra adott posztoperatív besugárzásból így csak a betegek töredéke profitálhat.***

Prognosztikus faktorok N0 stádiumú colorectalis carcinomás betegeknél

Tsai HL és mtsai tanulmányukban azt vizsgálták, hogy melyek azok a klinikopathológiai jellemzők, amelyek radikális resectiot követően, minimum 12 nyirokcsomó kinyerése esetén T2-4N0M0 stádiumú colorectalis carcinomáknál befolyásolják a posztoperatív recidivát és túlélést. A szerzők 2001-2006 között 342 T2-4N0M0 CRC-ás betegből 155-nél találtak minimum 12 nyirokcsomót. 49 hónap átlagos betegkövetési idő mellett, az invázió mélységét ($P = 0.012$), a vascularis inváziót ($P < 0.001$) és a perineuralis inváziót ($P = 0.009$) találták szignifikáns prognosztikus faktornak az 5 éves posztoperatív relapszus és 5 éves túlélés szempontjából. E szerint T2-4N0M0 stádiumú colorectalis carcinomás betegeknél megfelelő nyirokcsomószám kinyerése esetén a **vascularis invázió** segítségével választhatók ki azok a betegek, akiknél a posztoperatív adjuváns terápia előnnyel járhat.

Zlobec I és mtsai 387 CRC páciensben szöveti microarray technikával, immunhisztokémia segítségével, 22 tumor markert vizsgálva kívánták kiválasztani azokat a független klinikopathológiai jellemzőket és protein markereket, amelyek segítségével azonosíthatók azok az ép mismatch repair státuszú betegek, akiknél nagyobb a távoli áttét rizikója. ***Többváltozós analízissel a magasabb nyirokcsomó stádium ($P < 0.001$), az érinvázió ($P = 0.009$) és a Raf-1 kinase inhibitor protein (RKIP) elvesztése ($P = 0.003$) bizonyult a metasztázis független prediktorának.*** Az N0 betegek azon agresszív (érinvázió+, RKIP-) alcsoportját is ki tudták választani, akik csaknem azonos túlélést mutattak, mint az N+, érinvázió-, RKIP+ betegek (metasztázis rizikó 24 és 22%, medián túlélési idő 45.0 és 47.0 hónap).

Zlobec és mtsai egy további tanulmányukban megállapították, hogy a lokális recidíva független prediktorai a nyirokcsomó érintettség, a CD8+ tumorinfiltráló lymphocyták (TIL) jelenléte vagy hiánya és a növekedési szél mintázata. A CD8+ TIL jelentősége a tumor bimbózás során keletkező 1-4 sejtből álló csoportok elpusztításában áll. A lokális recidíva leggyakoribb az N+, TIL- és invazív szélű tumoroknál (valószínűség=0.75), a legalacsonyabb az N-, TIL+, expanszív szélű daganatoknál (valószínűség=0.08). A fenti változók kombinálásával magas recidíva rizikójú csoportba az alábbi daganatok sorolhatók: a./ N+, TIL-, invazív vagy expanszív szélű; b./ N+, TIL+, invazív szélű; c./ N-, TIL- és invazív szélű. E független prediktorok hatása megmaradt az adjuváns kemotrápia alkalmazása mellett is.

A II. stádiumú CRC-ás betegek adjuváns kezelése továbbra is vitatott, a magas rizikójú betegek azonosítása emiatt fontos. **Quah HM és mtsai** tanulmányának célja a hagyományos klinikopathológiai jelek vizsgálatával a magas rizikójú betegek kiválasztása volt. 1990-2001 között 448 II. stádiumú csak sebészileg kezelt, posztoperatív kemoterápiában nem részesült beteget vizsgáltak. 53 hónapos medián követési idő mellett az 5 éves betegségmentes túlélés 91%-nak bizonyult. *Egy- és többváltozós analízissel 3 független jeleget azonosítottak, melyek szignifikáns hatással bírtak a betegségmentes túlélésre: T4 stádium), preoperatív carcinoembryonális antigen >5 ng/ml) és a lymphovascularis vagy perineuralis invázió megléte. Az 5 éves betegségmentes túlélés e kedvezőtlen prognosztikus faktorok hiányában 95%-nak, bármelyik kedvezőtlen prognosztikus faktor önállóelőfordulása esetén 85%-nak és 2 kedvezőtlen prognosztikus faktor megléte esetén 57%-nak adódott.* A fenti hagyományosan leletezett prognosztikus faktorok segítségével megbízhatóan kiválaszthatók azok a II. stádiumú betegek, akiknél a szisztémás kemoterápiás kezelés vagy gyógyszerkipróbálás megfontolandó.

Davies M és mtsai Dukes A és B stádiumú betegekben vizsgálták az **immunhisztokémiailag kimutatható nyirokcsomó mikrometasztázisok** prognosztikai jelentőségét. A betegeket halálukig, de legalább 5 évig követték. Valamennyi kinyert nyirokcsomót vizsgálva, a nyirokcsomók 17,3%-ban tudtak mikrometasztázist kimutatni. Daganat okozta halállal vagy lokális recidívával járó kedvezőtlen betegség kimenetelt a mikrometasztázissal bíró betegek 16%-nál, míg a mikrometasztázis szempontjából negatív csoport 18%-nál észleltek. A mikrometasztázis tehát nem bírt prognosztikus értékkel és nem mutatott összefüggést egyéb változókkal – kor, nem, lokalizáció, méret, differenciáció, invázió mélysége, perineuralis és vascularis invázió – sem. A mikrometasztázis nem, ezzel szemben a vascularis invázió szignifikáns prognosztikus jellemzőnek bizonyult Dukes A és B CRC-ban a kedvezőtlen betegségkimenetel szempontjából.

A szentinel nyirokcsomó feldolgozás célja colon carcinomás betegeknél a nyirokcsomó státusz pontos meghatározása, mely alapján az adjuváns kezelés szükségességéről döntés hozható. Saha és mtsai korábbi ígéretes eredményeit (92%-os szenzitivitás és 8%-os fals negatív arány) figyelembe véve **Faerden és mtsai** a szentinel technika napi rutin körülmények között történő alkalmazhatóságát, reprodukálhatóságát kívánták vizsgálni. Két egyetemi centrumban azonos módszerrel -patentkék festéssel 200 colon tumoros beteget vizsgáltak. A szentinel nyirokcsomó(k) 93%-ban jelölődtek. HE festéssel 60 tartalmazott metasztázist. Ezek közül 32 fordult elő a szentinel nyirokcsomókban (53%-os szenzitivitás). 28 betegnél áttétet csak a nem-szentinel nyirokcsomóban észleltek, az álnegatív arány így 47%-nak adódott. Immunhisztokémiai festést a szentinel és nem-szentinel nyirokcsomókban egyaránt vizsgálva 39 micro- és szubmikrometasztázist ($d=0.2-2$ mm; izolált tumor sejt és <0.2 mm átmérőjű tumorsejt csoport) találtak 131 TNM I-II. stádiumú betegeknél (30%), ezek közül 17 a nem-szentinel nyirokcsomókban volt azonosítható (fals negatív arány 44%). A két egyetemi intézet egyező eredményeket mutatott. *Következtetésük szerint napi, rutin körülmények között alkalmazva a szentinel nyirokcsomó technika alacsony szenzitivitása és magas fals negatív rátája miatt alkalmatlan a nyirokcsomó státusz meghatározására.*

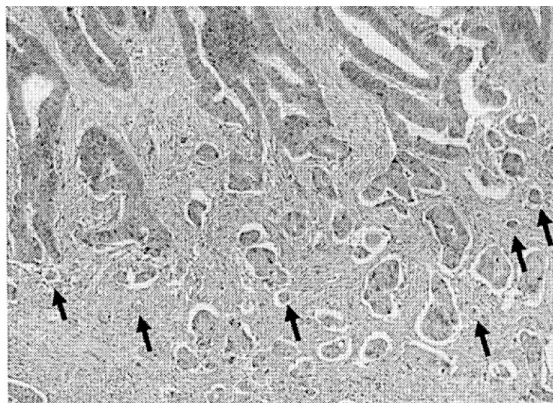
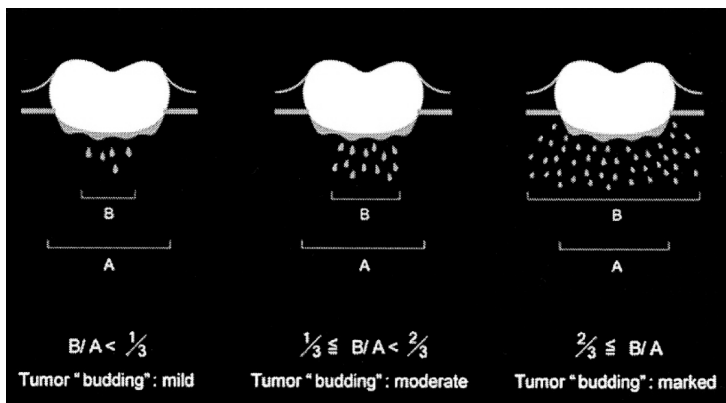
Uen YH és mtsai 4 féle mRNS molekuláris markert (human telomerase reverse transcriptase, cytokeratin-19, cytokeratin-20, és carcinoembryonic antigen mRNS) vizsgálva **műtétet követően keringő tumorsejtek** prognosztikus jelentőségét vizsgálták I-III stádiumú CRC-ban. A betegeket, a keringő tumorsejtek műtét előtti és utáni kimutathatósága alapján: -/-, +/-, +/+ csoportokba osztották. Többváltozós analízissel a nyirokcsomó áttét és érinvázió mellett a keringő tumorsejtek perzisztáló kimutathatóságát találták szignifikáns, független prognosztikus jellegnek. Ha e jeleket kombinálták, azt tapasztalták, hogy mindenegyes további pozitív prediktor hétszeresére növeli a műtét utáni relapszus kockázatát. Következtetésük szerint a keringő sejtek műtét utáni perzisztálásának kimutatása segíti az adjuváns kezelésre szoruló betegek kiválasztását.

Rasheed S és mtsai a St Marks Hospital-ben 1971-1996 között operált 1549 T1(18,2%), T2(81,2%) stádiumú beteg anyagában, az invázió mélysége, a differenciáció és érinvázió függvényében vizsgálták nyirokcsomó áttét valószínűségét. A nyirokcsomó áttét incidenciája hasonló volt a két csoportban: 12,7%(T1) és 19%(T2). Eredményeik szerint a rossz differenciáció ($P = 0.001$) az extramuralis érinvázió ($P = 0.002$) és a nyirokcsomó áttét szignifikáns összefüggést mutatott, míg az invázió mélysége (T1-sm1-3 vagy T2) szerint nem észleltek különbséget a nyirokcsomó áttétes és negatív csoportban. A korai rectum carcinomák lokális excíziójának mérlegelésénél a fentieket figyelembe kell venni.

Nakamura T és mtsai a tumor bimbózás jelentőségét vizsgálták 200 II. stádiumú CRC-ás betegnél. Hematoxylin-eosin (HE) festéssel vizsgálva, tumor bimbózás alapján a betegeket alacsony és magas grádusú csoportba sorolták.

Az 5 és 10 éves túlélést vizsgálva a low grade csoportnál (93.9 és 90.6%-os), a high grade csoportnál (73.9 és 67.8%-os) túlélést észleltek ($P < 0.001$). A tumor bimbózás szempontjából magas grádusú II. stádiumú betegek és a III. stádiumú betegek túlélése nem mutatott szignifikáns eltérést. A máj ($P < 0.001$) és peritonealis ($P = 0.003$) metasztázisok a magas grádusú tumor bimbózást mutató csoportban szignifikánsan gyakrabban fordultak elő.

Kanazawa H és mtsai a tumor bimbózást 159 CRC-ás betegen vizsgálták. HE festéssel a teljes növekedési szél kiértékelve a tumor bimbózást 3 kategóriába sorolták. Enyhe bimbózás, ha a teljes invazív szél $<1/3$ -ban; közepes, ha $1/3$ - $2/3$ -ban; kifejezett, ha $>2/3$ -ban látható. Enyhe bimbózást 54 (34%), középest 59 (37%) és kifejezett bimbózást 46 (29%) esetben észleltek. A bimbózás mértéke a rossz differenciációval, nyirokcsomó áttéttel, és az előrehaladott TNM stádiummal mutatott összefüggést.



Rubio CA a daganat növekedési frontjáról leszakadó tumor bimbókat hematoxylin eosin (HE), MNF 116 (immunhisztokémiai epithelialis marker), Ki67 (proliferációs marker) és laminin-5 (sejt-migrációs marker) vizsgálta. Az azonos mezőkben MNF116-al átlagosan 86.2, HE-al 5.8, Ki67-el 9.7, végül laminin-5-el 9.3 tumor bimbót tudott kimutatni. Következtetése szerint a tumor növekedési frontjában keletkező MNF116 immunhisztokémiai festéssel kimutatható tumor bimbók túlnyomó többségét HE, Ki67 és laminin-5 festésekkel nem lehet látni. A gazdaszervezet inváziójára a bimbózó sejtek csak a sejtciklus kikapcsolódása után képesek (G_0).

Wang LM és mtsai a tumor bimbózás vizsgálatára gyors és reprodukálható módszert kívántak kidolgozni. Ecélből 128 T3N0M0 carcinomában vizsgálták a tumor bimbózást, melyet a daganat növekedési szélén jelentkező izolált tumorsejtek, illetve <5 sejtből álló tumorsejt csoportok formájában definiáltak. A bimbó számlálást HE festés és 200x-os nagyítás mellett, 5 látóterben végezték el. A medián bimbó szám alapján alacsony (medián=0) és magas (medián ≥ 1) csoportokra osztották a betegeket.

A carcinomák 45%-ban magas, míg 55%-ban alacsony bimbó számot vélelmeztek. A magas bimbó szám szignifikáns összefüggést mutatott az invazív növekedési szél mintázattal ($P < 0.0001$) és

a lymphovascularis invasioval ($P=0.005$). Az 5 éves tumor specifikus túlélés a magas bimbó szám esetén szignifikánsan rosszabbnak bizonyult 63% v. 91% ($P<0.0001$). A vizsgálók közötti egyezés a gyors bimbó számlálásnál 92.5%-nak adódott.

A tumor bimbó számlálás HE metszetken gyors, reprodukálható és független prognosztikus marker, mellyel a T3N0M0 betegek közül kiválaszthatók a magas rizikójúak csoportja, akik az adjuváns kezelésből profitálhatnak.

Baretton GB, Aust DE : Intraepithelial neoplasia/dysplasia – A colitis ulcerosa histopathológiája

A colorectalis carcinomák 1-2%-a keletkezik IBD talaján és az IBD-s betegek mintegy 15%-a colorectalis carcinoma következtében hal meg. Az IBD következtében kialakuló intraepithelialis neoplasziát/dysplasiát precancerosus lézióként definiálják. Az intraepithelialis neoplasia lapos vagy polypoid elváltozás lehet, melyet előbbi esetben dysplasia-asszociált lézióként (DALM) említenek. A legtöbb centrumban a high-grade intraepithelialis neoplasia/dysplasia és/vagy DALM terápiás következménye a szinkron vagy metakron carcinomák magas rizikója miatt a proctocolectomia. A colitis ulcerosa asszociált intraepithelialis neoplasia elkülönítése a regeneratív elváltozásoktól és a colitis ulcerosában is előforduló sporadikus adneomáktól (ALM) még mindig a gastrointestinalis pathologiák egyik legnagyobb kihívása. Az intra- és interobserver variabilitás a low-grade intraepithelialis neoplasia és a regeneratív laesiók elkülönítésében magas. Ez részben a hisztomorfológiai nehézségekből, részben az elváltozások ritkaságából adódnak (az IBD-s betegek 10%-a).

A hosszú ideig fennálló colitis ulcerosa colorectalis carcinomára hajlamosít. A UC asszociált carcinoma megelőzése, időben történő felfedezése nehéz, mivel a precancerosus dysplasiás területek gyakran normál kinézetűek. Sporadikus CRC-ban az aberráns crypta fókusz (ACF) több vizsgáló szerint az adenoma-carcinoma szekvencia prekursor elváltozása. **Kukitsu T és mtsai** tanulmányukban az ACF genetikai hátterét tanulmányozták és az ACF endoszkópos kimutathatóságát vizsgálták, az UC asszociált carcinoma surveillance-e szempontjából. Nagyító endoszkóppal 28 UC betegből 27-ben az ACF sötétebb metilénkék festődése, nagyobb átmérője ovális vagy résszerű lumene és vastagabb hámbélése alapján endoszkóposan jól azonosítható volt. Szövettanilag az UC-ACF sokkal kifejezettebb lymphocytás infiltrációt mutatott, mint a sporadikus ACF. Az ACF szám szignifikáns növekedését észlelték az UC-es, majd dysplasiával szövődő UC-es, végül carcinomás betegeknél. Molekuláris vizsgáló módszerekkel a sporadikus ACF sokkal gyakrabban mutatott K-ras mutációt és p16 overexpressziót, míg az UC-ACF negatív volt K-ras mutáció és a gén hypermethylociója következtében p16 expresszió szempontjából is. Az eredmények arra utalnak, hogy a sporadikus és UC asszociált ACF etiológiája eltérő. Mivel tapasztalataik szerint a rectumban észlelhető ACF szám korrelál a teljes colorectumban lévő ACF számmal, így az UC asszociált CRC surveillance a rectumra korlátozódó 10-15 perces vizsgálattal kivihető.

Irodalom:

1. *Asmussen L, Pachler J et al:* Colorectal carcinoma with dome-like phenotype: an under-recognised subset of colorectal carcinoma? *J Clin Pathol.* (2008) 61:482-486.
2. *Baretton GB, Aust DE:* Intraepithelial neoplasia/dysplasia – Histopathology in ulcerative colitis. *Pathologe.* (2008) Nov;29 Suppl 2:280-5.
3. *Cho YB, Yun SH et al:* Carcinoma obstruction of the left colon and long-term prognosis. *Hepatogastroenterology.* (2008) 55:1288-1292.
4. *Davies M, Arumugam PJ et al:* The clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and stage II colorectal cancer. *Clin Transl Oncol.* (2008) 10:175-179.
5. *Faerden AE, Sjo O et al:* Sentinel lymph node mapping does not improve staging of lymph node metastases

- in colonic cancer. *Dis Colon Rectum*. (2008) 51:891-896.
6. *Fujii S, Katsumata D et al*: Limits of diagnosis and molecular markers for early detection of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *Digestion*. (2008) 77 Suppl 1:2-12.
7. *Gelos M, Gelhaus J et al*: Factors influencing lymph node harvest in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. (2008) 23:53-59.
8. *Hohenberger W, Matzel KE et al*: Standardised Surgery for Colonic Cancer: Complete mesocolic excision (CME) and central ligation – Technical notes and outcome. *Colorectal Dis*. (2008) Nov 7. [Epub ahead of print]
9. *Jiang Y, Casey G et al*: Development of a clinically feasible molecular assay to predict recurrence of stage II colon cancer. *J Mol Diagn*. (2008) 10:346-354.
10. *Jiao YF, Nakamura S et al*: Serrated adenoma of the colorectum undergoes a proliferation versus differentiation process: new conceptual interpretation of morphogenesis. (2008) 74:127-34.
11. *Jimi S, Hotokezaka M et al*: Circular tumor growth: a prognostic factor in stage II colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. (2008) 55:926-929.
12. *Kanazawa H, Mitomi H et al*: Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis*. (2008) 10:41-47.
13. *Kil Lee, Il Kim T et al*: 1: Comparison of the clinicopathologic features between flat and polypoid adenoma. *Scand J Gastroenterol*. (2008) 43:1116-21.
14. *Koga Y, Yao T et al*: Flat adenoma-carcinoma sequence with high-malignancy potential as demonstrated by CD10 and beta-catenin expression: a different pathway from the polypoid adenoma-carcinoma sequence. *Histopathology*. (2008) 52:569-77.
15. *Kukitsu T, Takayama T et al*: Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clin Cancer Res*. (2008) 14:48-54.
16. *Nakamura T, Mitomi H et al*: Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis Colon Rectum*. (2008) 51:568-572.
17. *Ohtsuki K, Koyama F et al*: Prognostic value of immunohistochemical analysis of tumor budding in colorectal carcinoma. *Anticancer Res*. (2008) 28:1831-1836.
18. *Park DH, Kim HS et al*: Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Dis Colon Rectum*. (2008) 51:43-9.
19. *Polydorides AD, Mukherjee B et al*: Adenoma-infiltrating lymphocytes (AILs) are a potential marker of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncology. Am J Surg Pathol*. (2008) 32:1661-1666.
20. *Quah HM, Chou JF et al*: Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. (2008) 51:503-507.
21. *Rasheed S, Bowley DM et al*: Can depth of tumour invasion predict lymph node positivity in patients undergoing resection for early rectal cancer? A comparative study between T1 and T2 cancers. *Colorectal Dis*. (2008) 10:231-238.
22. *Rubio CA*.: Arrest of cell proliferation in budding tumor cells ahead of the invading edge of colonic carcinomas. A preliminary report. *Anticancer Res*. (2008) 28:2417-2420.
23. *Schlemper RJ, Riddel RH et al*: The Vienna Classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* (2000) 47: 251-255.
24. *Scott N, Jamali A et al*: Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal Dis*. (2008) 10:289-293.

25. *Sträter J, Wiesmüller C et al:* Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) immunohistochemistry in Barrett's and colorectal mucosa: only significant overexpression favours a diagnosis of intraepithelial neoplasia. *Histopathology*. (2008) 52:399-402.
26. *Tsai HL, Yeh YS et al:* Predicting factors of postoperative relapse in T(2-4)N (0)M (0) colorectal cancer patients via harvesting a minimum of 12 lymph nodes. *Int J Colorectal Dis*. (2008) Oct 14. [Epub ahead of print]
27. *Uen YH, Lu CY et al:* Persistent presence of postoperative circulating tumor cells is a poor prognostic factor for patients with stage I-III colorectal cancer after curative resection. *Ann Surg Oncol*. (2008) 15:2120-2128.
28. *Wang LM, Kevans D et al:* Tumor Budding is a Strong and Reproducible Prognostic Marker in T3N0 Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2008 Oct 28. [Epub ahead of print]
29. *West NP, Morris EJ et al:* Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*. (2008) 9:857-865.
30. *Zlobec I, Baker K et al:* Node-negative colorectal cancer at high risk of distant metastasis identified by combined analysis of lymph node status, vascular invasion, and Raf-1 kinase inhibitor protein expression. *Clin Cancer Res*. (2008)14:143-8.
31. *Zlobec I, Terracciano LM et al:* Local recurrence in mismatch repair-proficient colon cancer predicted by an infiltrative tumor border and lack of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res*. (2008) 14:3792-3797.