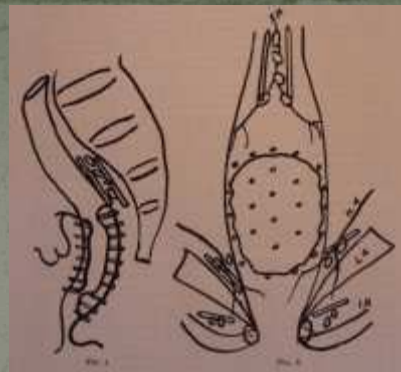


*Patológiai feladatok és problémák a
neoadjuvánsan
kezelt rectum carcinomák műtéti
anyagaiban*

Bogner Barna
PTE Pathologia Intézet
70. Pathologus Kongresszus
2011

Section of Surgery.
 SUB-SECTION OF PROCTOLOGY.
 President—Sir CHARLES GORDON-WATSON, K.B.E., C.M.G., F.R.C.S.
 [November 9, 1937.]
 Treatment of Cancer of the Rectum with Radium by Open
 Operation.
 PRESIDENT'S ADDRESS.
 By Sir CHARLES GORDON-WATSON, K.B.E., C.M.G., F.R.C.S.
 RADIUM THERAPY.



SUMMARY OF RESULTS.

The time as yet has been too short and the number of cases too few to justify definite conclusions on the value of this method of treatment. Certain questions can, however, be answered tentatively.

(1) *Is the Treatment Dangerous to Life?*

Of the fifteen patients treated one died within a month from broncho-pneumonia, but extensive secondary deposits were found in the liver. One patient nearly succumbed during the reaction period but in the end responded better than any other. This suggests that to secure the best results it may be necessary to run risks. The remainder were not seriously affected by the treatment.

(2) *Can Rectal Carcinoma be Destroyed by Radium?*

These results show that in both operable and non-operable cases the primary growth can be destroyed, but there is no evidence at present to show that lymphatic spread can be checked or local recurrence prevented.

(3) *Apart from Cure, can the Local and General Condition be so improved as to render the Treatment Worth While?*

The results obtained so far in general and local improvement certainly justify an attempt at cure.

(4) *Are Some Cases more suitable than Others?*

Growths below the peritoneum and confined to the posterior wall are the most favourable. In the female, growths involving the anterior wall below the peritoneum can be dealt with very efficiently through the vagina.

Growths firmly fixed to the base of the bladder or extending to the peritoneal surface of the rectum are unsuitable.

(5) *Can a Fixed Inoperable Growth be Rendered Mobile and Suitable for Excision?*

This has been accomplished very successfully in one case.

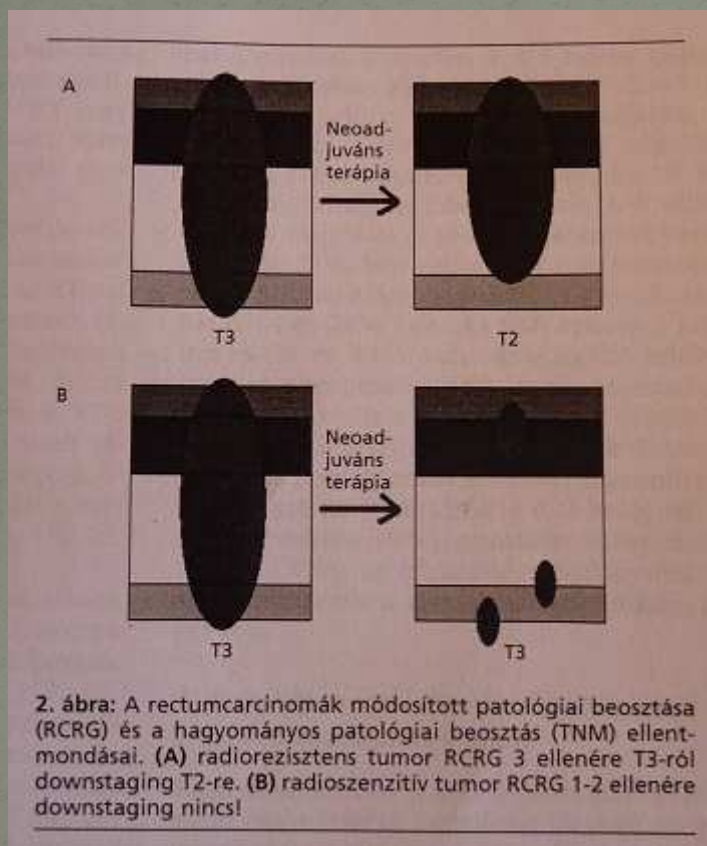
→ Mi a kezelés ára?

→ RCRG, komplett regresszió

Pre- és post CRT staging, megjósolható-e előre a CRT-ra adott válasz?

→ Downstaging, downsizing

Hogyan reagálhatnak a rectum carcinomák a CRT-ra?



Mátrai Z és mtsai.
Orv Hetil 2006;147:2011-2020

Table 4

Primary tumor response after preoperative therapy

Authors	Year	pCR (%)
Chen [40]	1994	10%
Picciochi [41]	1994	15%
Rich [42]	1995	29%
Willett [43]	1995	31%
Grann [44]	1997	9%
Valentini [45]	1998	9%
Allal [46]	2000	8%
Roh [47]	2001	10%
Onaitis [31]	2001	24%

Abbreviations: pCR, pathologic complete response rate.

RCPATH Dataset for colorectal cancer (2nd edition) September 2007

Recording of **marked or complete tumour regression** in patients with rectal cancer that have received preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy. There is emerging evidence that **this is predictive of outcome when resection margins are clear but there is uncertainty over the best way for it to be assessed**. It is therefore recommended that only complete regression or the presence of minimal residual tumour is recorded at present.

Mi a CTR utáni tumor/ tumorgyanús terület feldolgozásának adekvát módja?

Dataset for colorectal cancer (2nd edition) September 2007

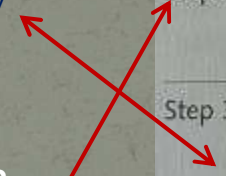
Rectal tumours that have undergone neoadjuvant therapy may undergo regression such that no definite residual tumour can be recognised. In such cases at least five blocks from the site of the original mass should be taken in the first instance.^{12,28} If these do not show residual tumour on microscopic examination (after examining sections from multiple levels) then the whole of the tumour site and/or the scarred area should be blocked for histology.

Histopathology 2009;54:713-721.

A mean of 5,6 tumour blocks/case (range 2-18) were taken.

Table 5. A recommended method for sampling and examining the tumour site from colorectal excision specimens removed following neoadjuvant therapy

Step 1	Take 4-5 blocks from the area of the macroscopic lesion (assuming one exists), i.e. the same as dealing with a specimen from a patient who has not received neoadjuvant therapy. These should include the closest macroscopic approach of the macroscopic lesion to the peritoneal surface and/or the mesorectal excision plane, as appropriate
Step 2	If no viable tumour is identified within the initial 4-5 blocks, submit the whole of the remainder of any macroscopic lesion in additional blocks
Step 3	If no viable tumour is identified within the initial or extra blocks, examine three further levels from all of these blocks. If no viable tumour is identified within these sections it is reasonable to conclude that complete histological tumour regression has occurred



The Royal College of Pathologists
Pathology: the science behind the cure



Response to neoadjuvant therapy

There is preliminary evidence that completely excised rectal carcinomas that have received pre-operative neoadjuvant chemoradiotherapy that has resulted in complete or marked regression have a better prognosis than those without significant regression. However, there is no consensus over how lesser degrees of regression are estimated histologically. While this evidence alone may not be sufficient to warrant recording of response to therapy as a core data item, the fact that it is also regularly sought by oncologists at multidisciplinary team meetings has led to the recommendation that the most obvious degrees of regression are documented.

Accordingly, the following categories are included:

- no residual tumour cells and/or mucus lakes only
- minimal residual tumour, i.e. only occasional microscopic tumour foci are identified with difficulty
- no marked regression.

For tumour staging following neoadjuvant therapy, only the presence of tumour cells in the surgical specimen is taken to determine the stage. Fibrosis, haemorrhage, necrosis, inflammation and acellular mucus are ignored. Cases with complete regression are therefore recorded as pT₀ (or more precisely ypT₀).

Melyik regressziós grádus meghatározó rendszert használjuk?

Ann Surg Oncol 2008;15:3471-3477

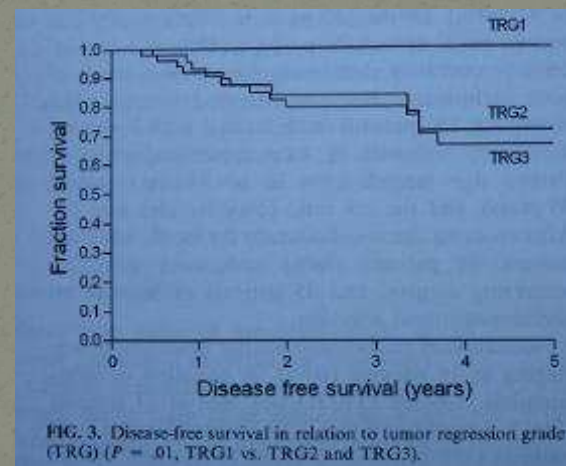
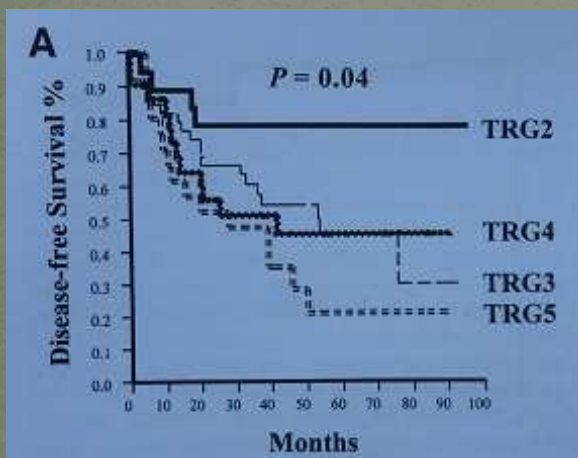
Colorectalis carcinoma
Neoadjuváns kezelés után a tumor regresszió mértékének (TRG) megítélése

5-ös fokozatú skála	Leírás	3-as fokozatú skála
1	Nincs látható daganatsejt	1
2	Egy-egy sejt vagy kisebb daganatsejt csoportok	
3	A residuális daganat mennyiségénél nagyobb fibrosis	2
4	A daganat a jelentős fibrosist túlnövi	3
5	Nincs fibrosis extensiv residuális daganat jelenlétében	

TABLE 1. The 5-point vs. 3-point tumor regression grade

5-point TRG	Description	3-point TRG
1	No cancer cells	1
2	Single cells or small groups of cancer cells	1
3	Residual cancer outgrown by fibrosis	2
4	Fibrosis outgrown by cancer	3
5	No fibrosis with extensive residual cancer	3

TRG, tumor regression grade.



„Tumor regression grade, grade of regression, rectal cancer regression graded, residual tumor cell density, grade of pathological response”

A nomenklatúra zűrzavara mellett egyik regresszió grádus meghatározó rendszer sem mond semmit a nyirokcsomó státuszról, ami pedig a túlélést meghatározó legfontosabb jelleg.

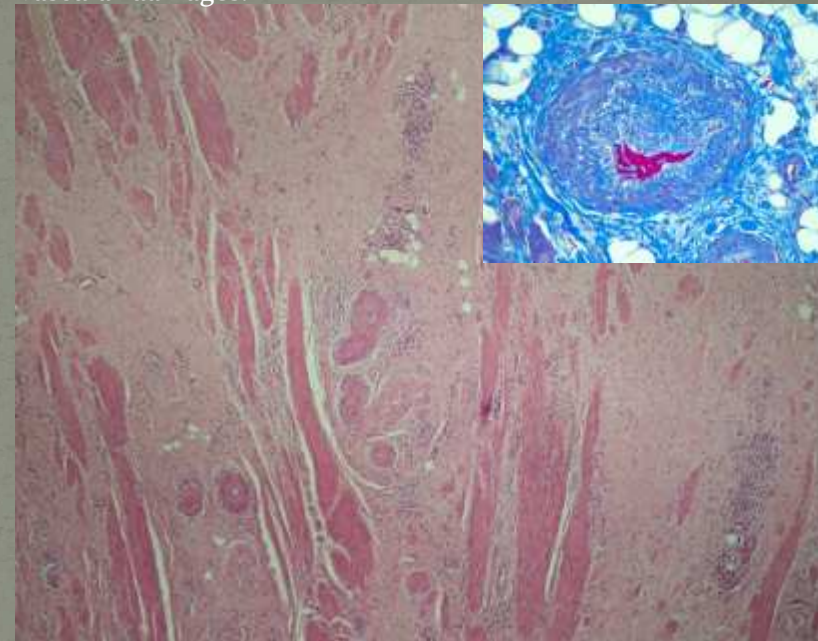
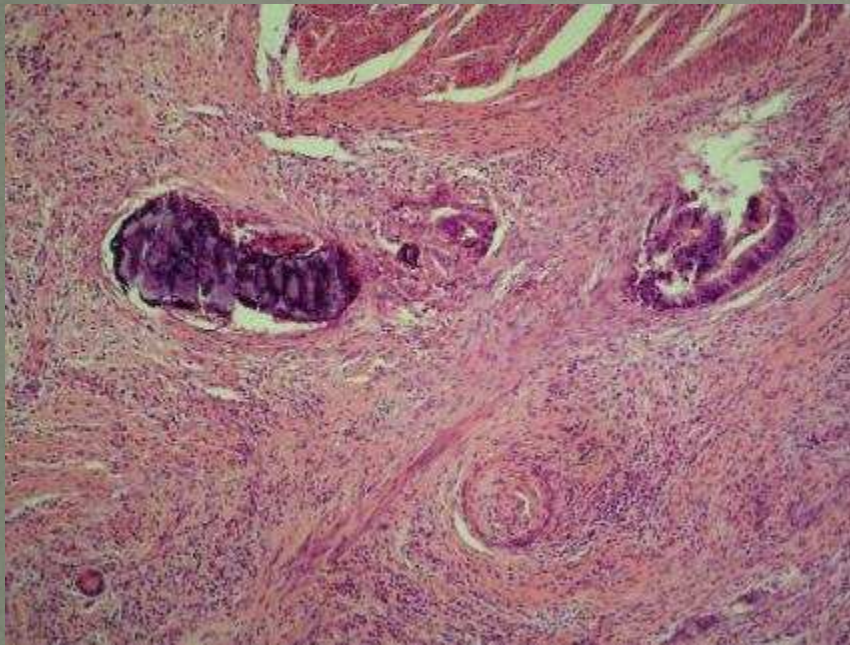
(Pathology 2011;43:24-30)

Hum Path 2003;34:541-548

CRT okozta szöveti elváltozások: meszesedés, fibrosis, vascularis elváltozások

Am J Pathol. 2006 Oct;169(4):1484-95.

Influence of endothelial cells on vascular smooth muscle cells phenotype after irradiation: implication in radiation-induced vascular damages.



Több regresszió grádus meghatározó rendszer a regresszió mértékét a reziduális daganat és a fibrózis aránya alapján állapítja meg.

Ez a koncepció pontatlan, mivel a tumor környezetében lévő fibrózis nem feltétlenül jelent regressziót – a tumor indukálta dezmozplázia utánozhatja. Különösen nehéz ennek megítélése a daganat növekedési frontjában, ahol a tumoros dezmozplázia összeolvad a CRT okozta fibrózissal.

Mivel vannak stroma-bő és stroma-szegény tumorok, ennek preoperatív mértéke a jelenlegi képalkotó módszerekkel nem ítéhető meg, azt sem tudhatjuk hogy az egyes összetevők volumene hogyan változott a kezelés hatására.

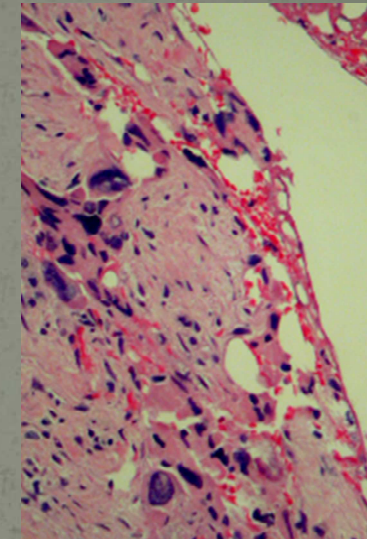
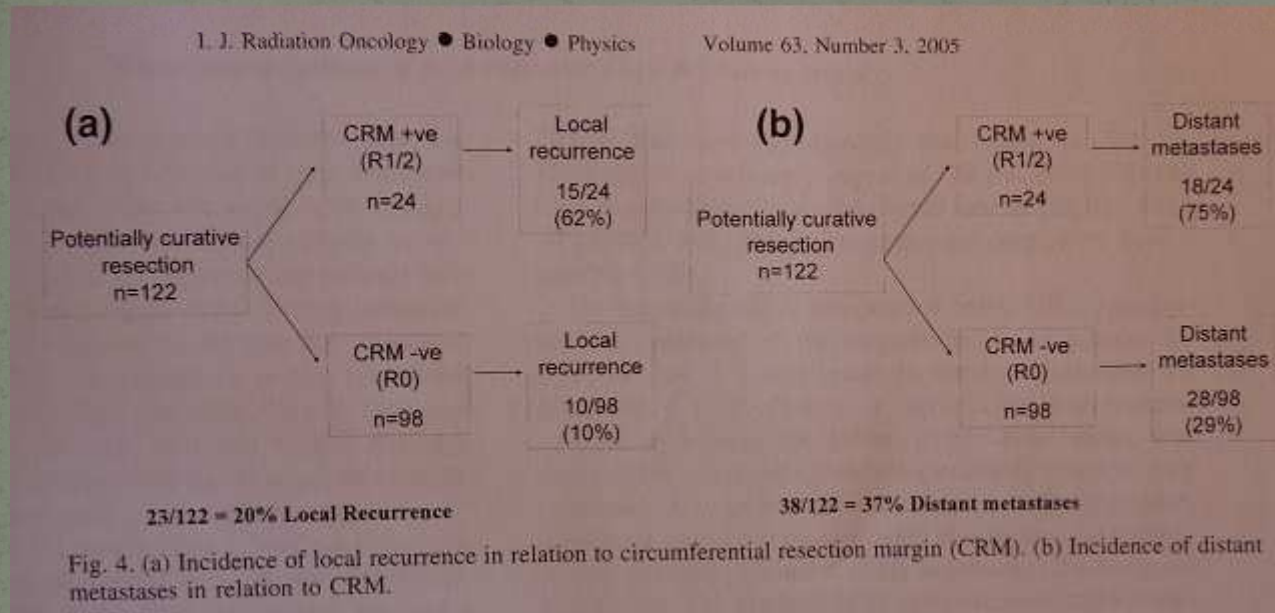
Preoperatív CRT alkalmazása és a regresszió patológiai megítélése -2010

ypT megoszlás		
Városi kórházak	Megyei kórházak+ ÁEK	Egyetemi intézetek
11,1% (min-max: 0-40%)	25,3% (min-max: 0-45%)	38,1% (min-max: 0-81%)

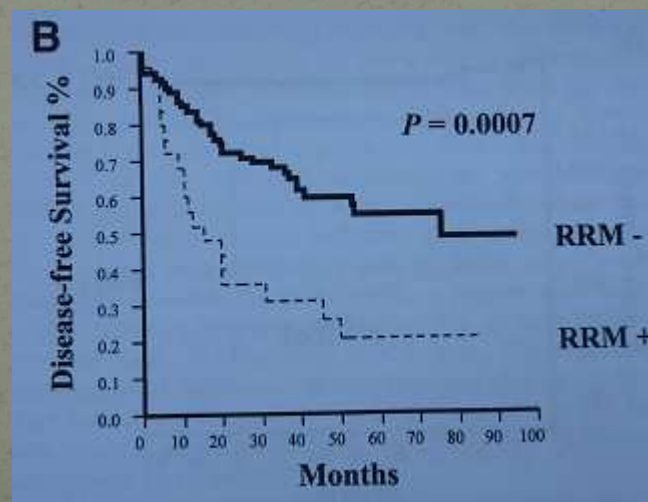
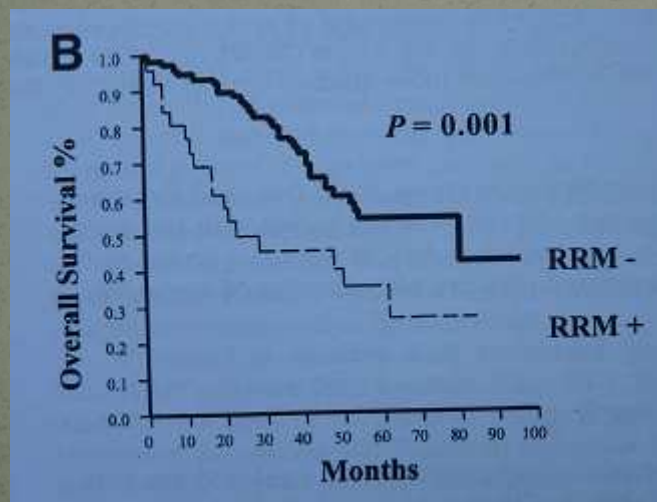


Leíró jellemzés	10%
Wheeler (3 osztatú)	19%
Mandard 5 osztatú	36%
Japán beosztás	8%
Nem jellemzik	25%
Nem merült fel a patológusban és a klinikus sem közölte	2%

A radialis/circumferencialis resectios szél érintettségeinek prognosztikus jelentősége CRT után



Hum Path 2003;34:541-548



Stage II/III rectal cancer with intermediate response to preoperative radiochemotherapy: Do we have indications for individual risk stratification? Sprenger et al. World J Surg Oncol 2010;8:27

Table 4: Comparison of DFS and OS with respect to ypT, ypN status and Tumor Grading

Parameter	Variable	Estimated 5 Year DFS Probability (%)	p-value: *univariate **multivariate	Estimated 5 Year OS Probability (%)	p-value: *univariate **multivariate
ypT	2/3a	85	*0.6	94	*0.5
	3b-d	77	**0.56		
ypN	0	88	*0.04		
	1/2	64	**0.03		
Residual Tumor Differentiation	High	88	*0.04		
	Low	62			

Az előrehaladott transmuralis tumor invázióknak CRT után nincs prognosztikus jelentősége, amennyiben az R0 reszekció elérhető. Az ypN státusz sokkal fontosabb!

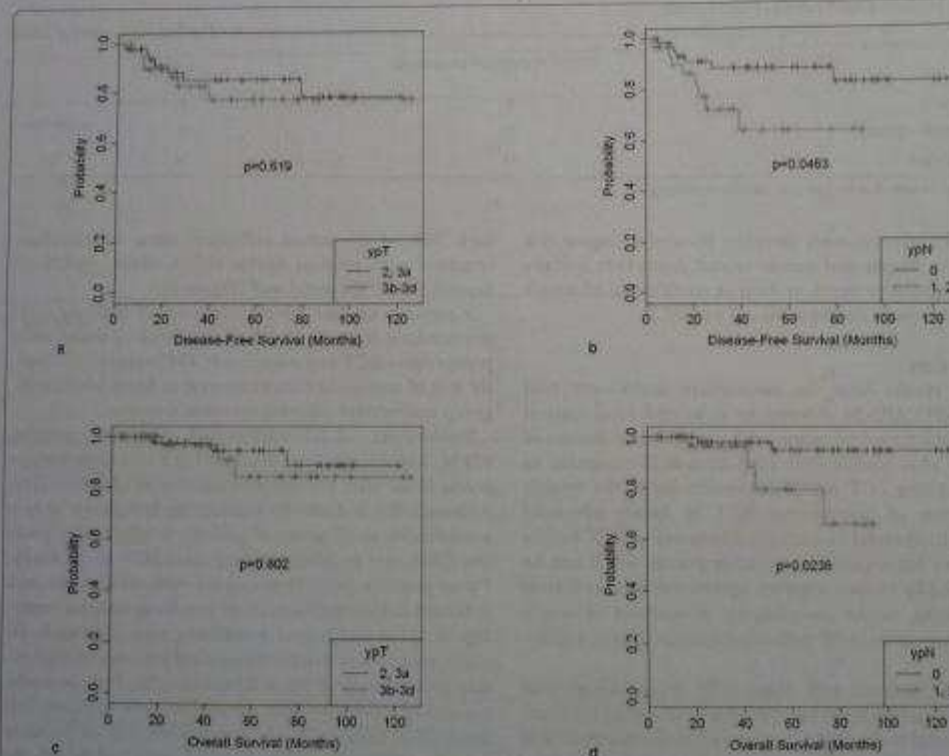
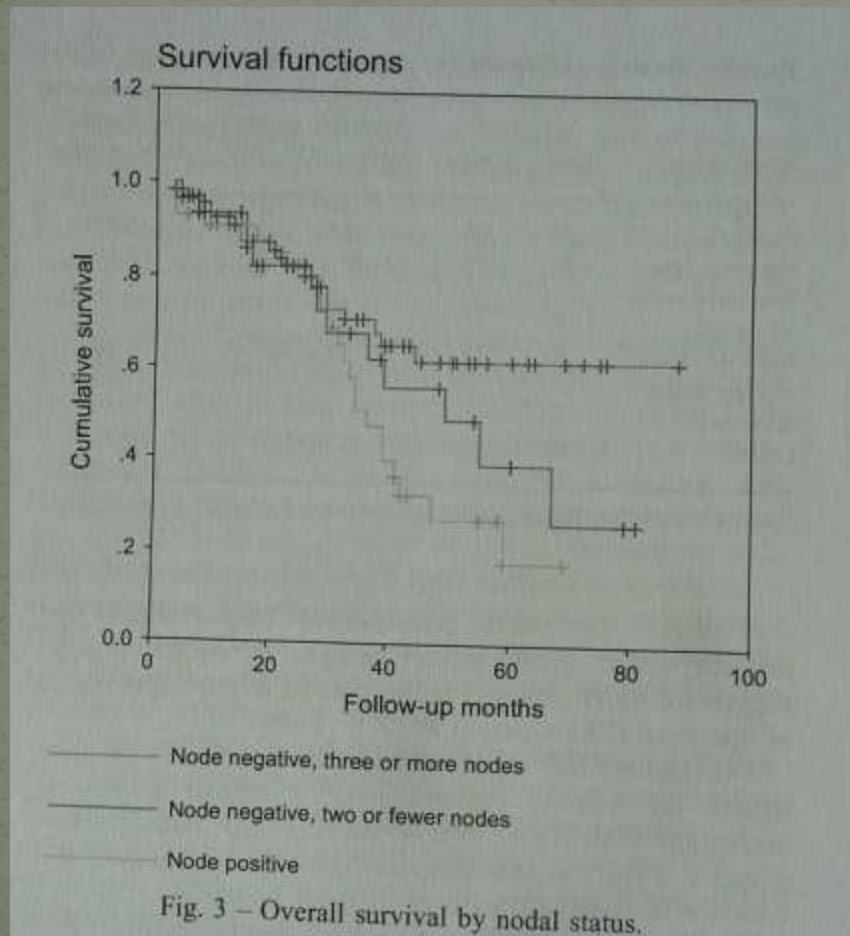


Figure 3 DFS in patients with rectal cancer and intermediate response to preoperative RCT stratified by ypT stage (3a) and ypN stage (3b). OS in patients with rectal cancer and intermediate response to preoperative RCT stratified by ypT stage (3c) and ypN stage (3d).

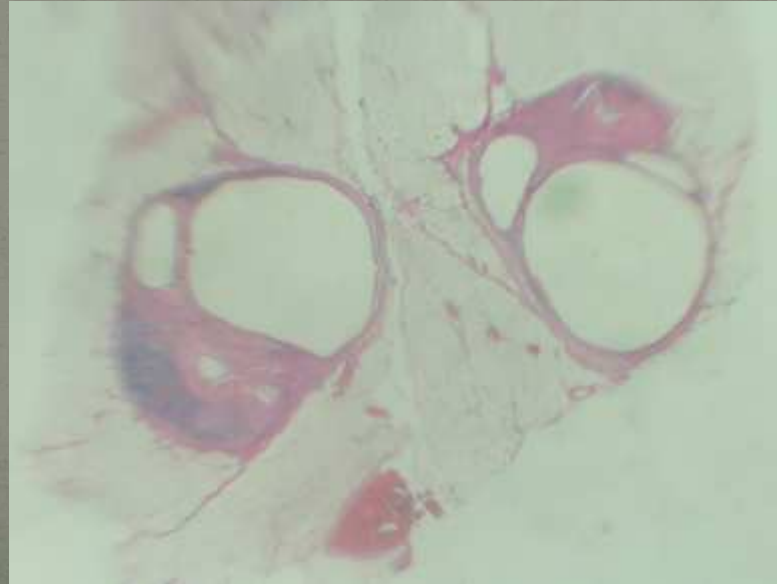
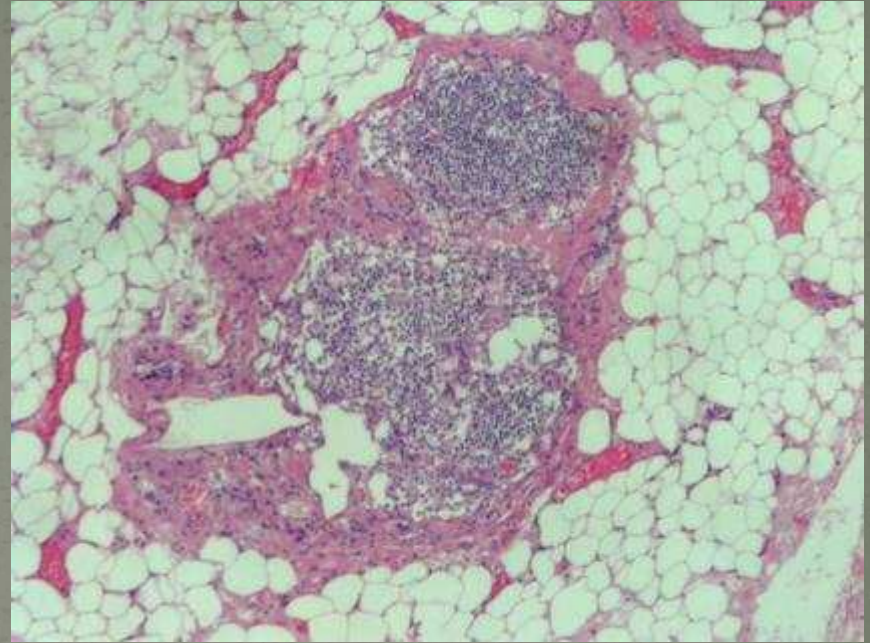
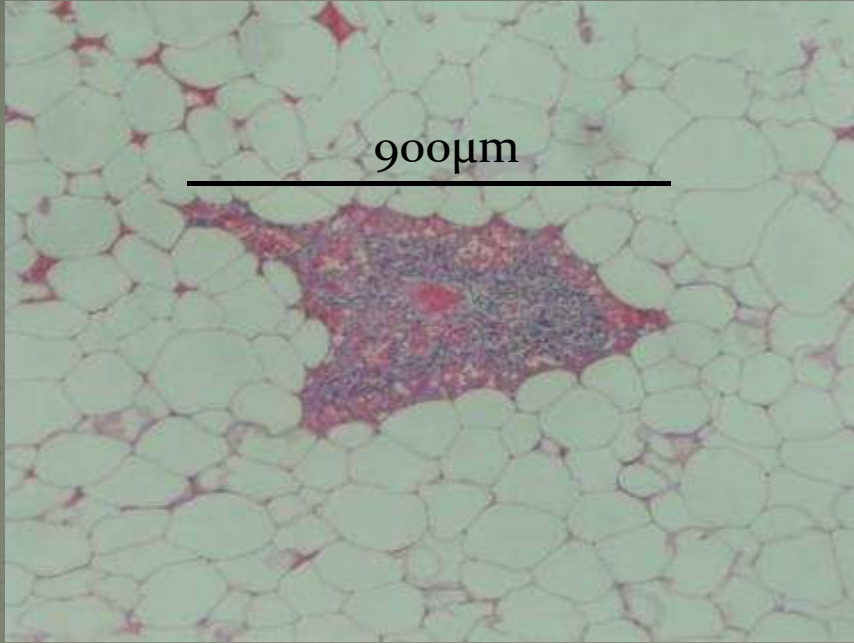
Az adekvát nyirokcsomószám CRT után – itt is érvényes a 12-es szabály???

Nyirokcsomó szám CRT nélkül	Nyirokcsomó szám CRT után	ypT0-2	ypT3-4	TRG1-2	TRG 3-5	Forrás
20,6±1,9	15,4±1,0	13,6±1,0	19,0±2,0	13,1±1,1	18,6±1,7	Dis Colon Rect 2009;52:549-557
Nyirokcsomó szám zsiroidás és CRT nélkül	Nyirokcsomó szám zsiroidás után ,CRT nélkül	Nyirokcsomó szám zsiroidás nélkül, CRT után	Nyirokcsomó szám zsiroidással, CRT után	Pozitív nycs. zsiroidás nélkül, CRT-/+	Pozitív nycs zsiroidással, CRT-/+	
9,6±1,3	27,6±2,5	5,2±0,6	20,4±1,2	0,5±0,2 0,4±0,2	1,0±0,3 1,2±0,3	Dis Colon Rect 2009;52:1767-1773
21,4±10,8	-	12,9±5,1	-	2,3±4,4 1,0±2,4	-	World J Surg 2009;33:340-347
		A preoperatív neoadjuváns CRT-ban részesült 97 eset nyirokcsomó átlaga 6,98 .				

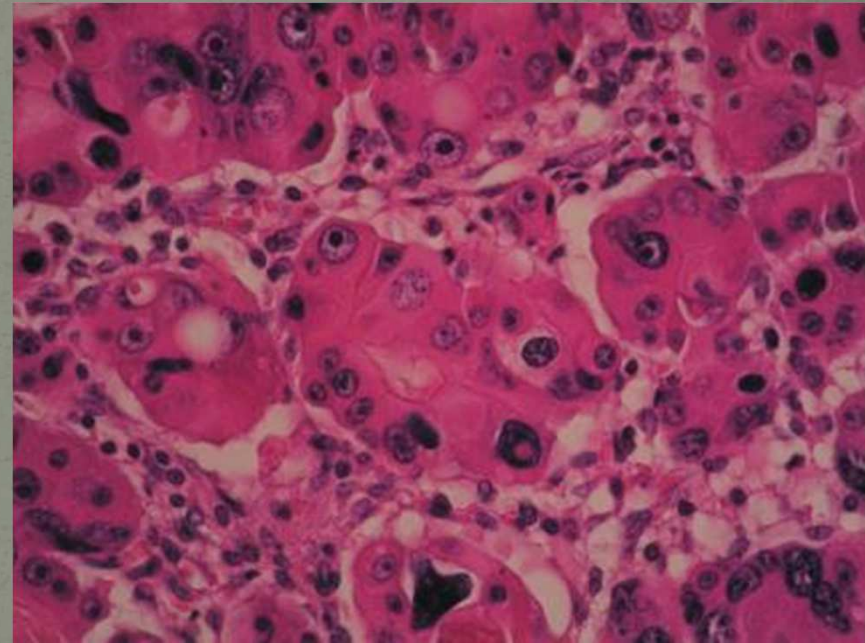
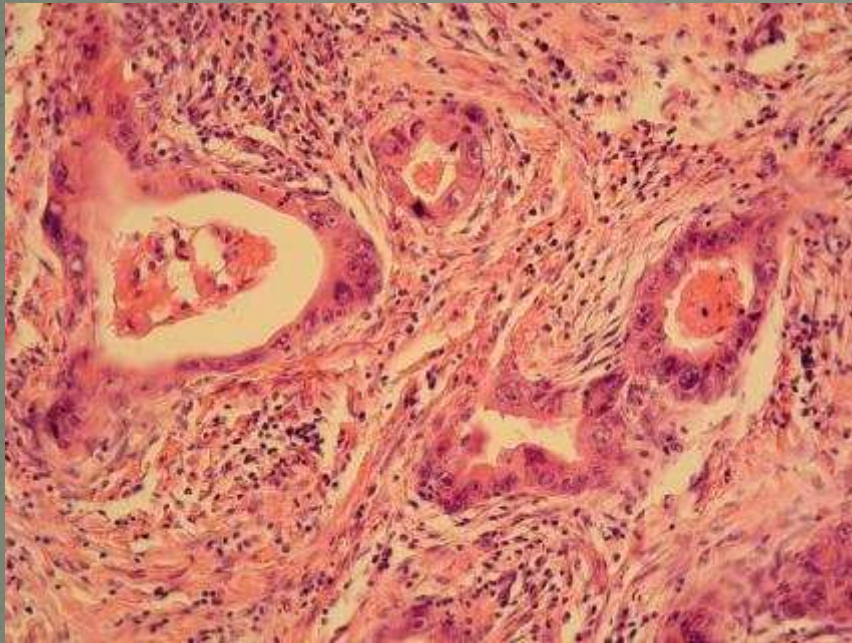
Beresford M et al: The reliability of lymph node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. Clin Oncol 2005;17:448-455.



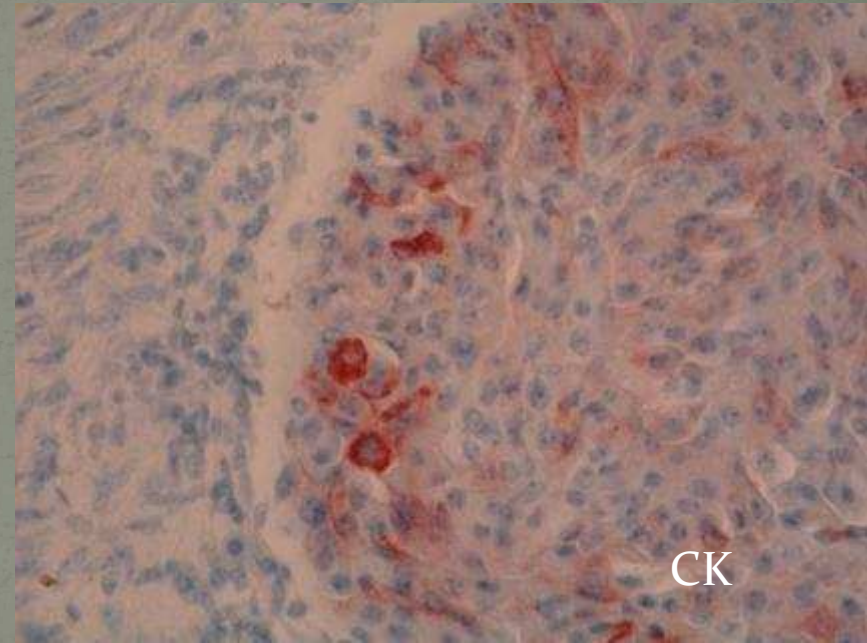
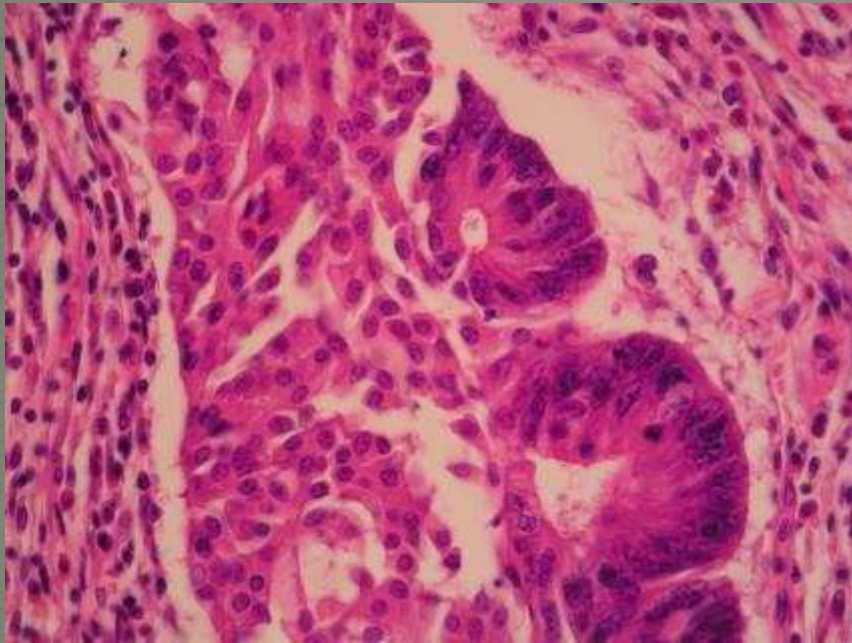
- Több tanulmány megerősítette, hogy a nyirokcsomószám alacsonyabb CRT után, mint a pusztán sebészileg eltávolított rectumokban.
- Az irradiált nyirokcsomók kisebbek és ritkábban tartalmaznak áttéteket.
- Minimum 3 nyirokcsomó eltávolítása szükséges!
- A CRM szél érintettsége erősebb prognosztikus faktor volt, mint a N státusz.



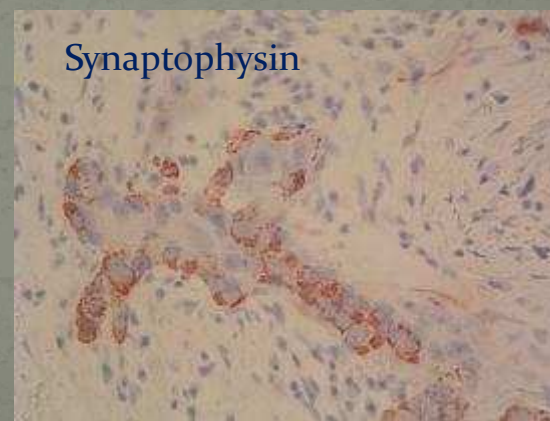
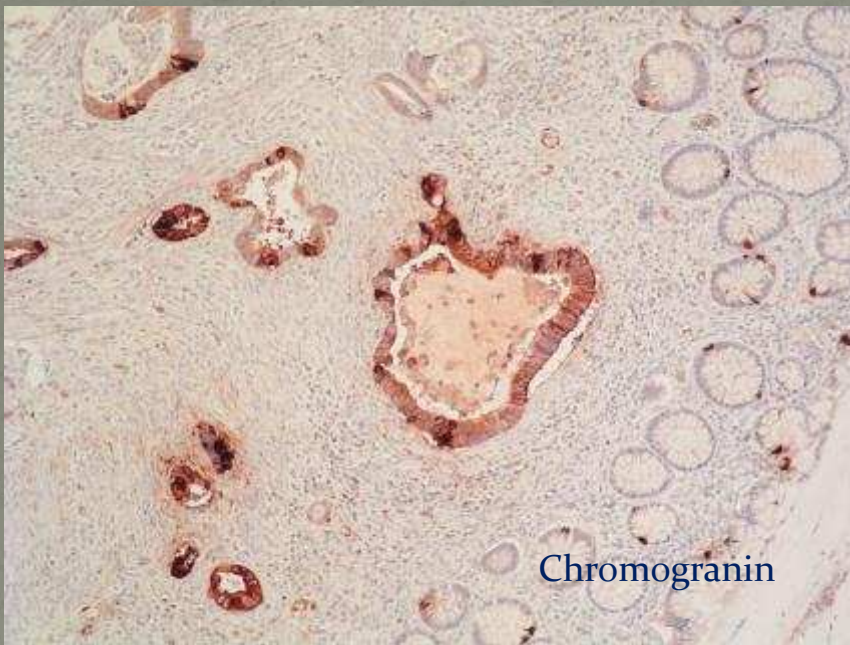
CRT okozta citológiai elváltozások és oncocytoid átalakulás – a CRT és grade kapcsolata!



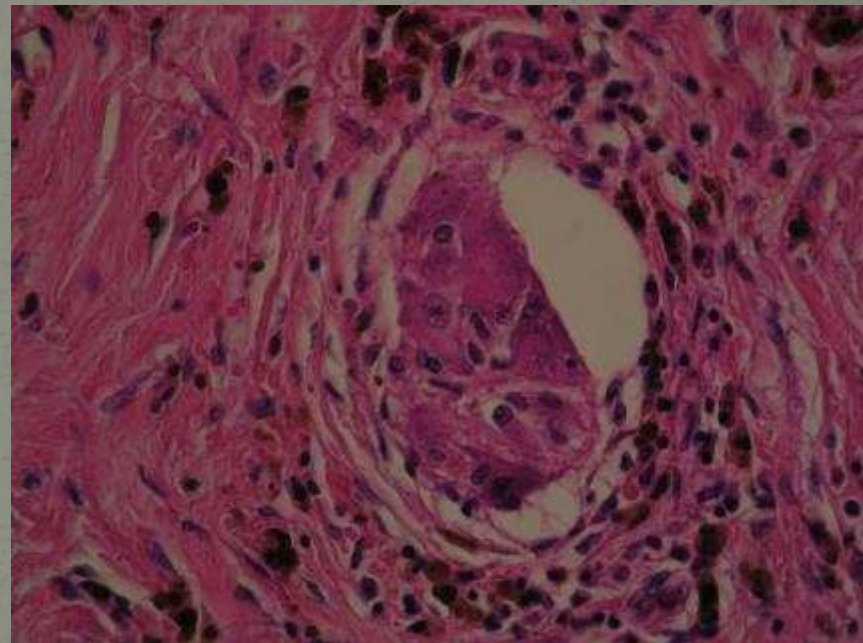
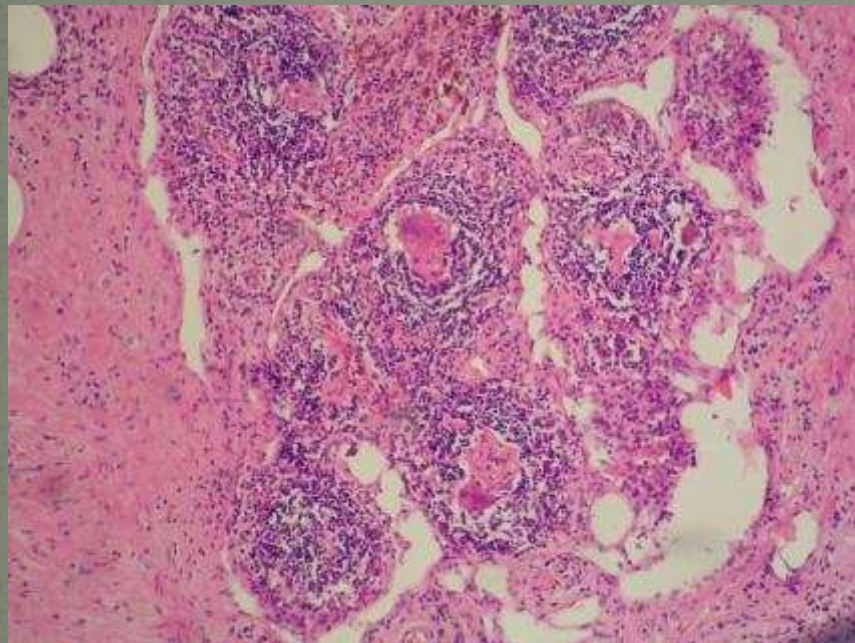
Histiocytákat utánzó post CRT átalakulás



Neuroendokrin differenciáció CRT után

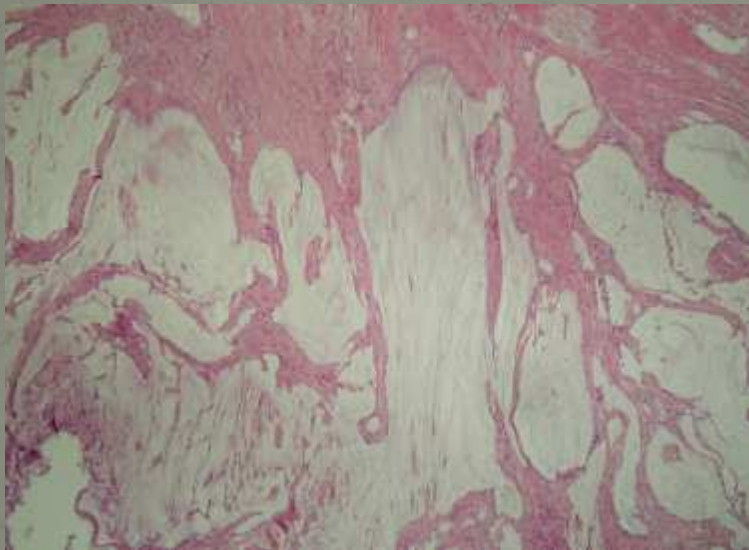


Crohn betegségét utánzó granulomatosis reakció CRT után



Mucinosus /colloid átalakulás

A CRT utáni stádium meghatározásnál csak a sebészi reszekátumban fellelhető daganatsejtek alapján történhet, a fibrózist, gyulladást, acellularis nyáktavakat figyelmen kívül kell hagyni. A komplett regresszó eseteit ypTo-ként kell jelölni. (RCPath)



- A **kolloid választ** mutató esetekben a betegek túlélése magasabb volt mint regresszió hiányában és **alacsonyabb mint a komplett regresszió eseteiben**.
- Ez azt mutatja, hogy a kolloid választ az élő daganatsejtek jelenlététől függetlenül **figyelembe kell venni a patológiai stádium meghatározáskor**.
- A circumferencialis tumoros érintettség definíciója ez alapján: **daganatsejtek vagy mucin tavak jelenléte a befestett peritoneummal nem fedett sebészi felszínen**.
- Tapasztalataink szerint a teljes tumor feldolgozásával és sorozat metszetek készítésével **mindig található daganatsejt a nyáktavakban és ez a stádium meghatározást befolyásolja**. (Am J Surg Pathol 2005;29:602-606)

Rullier A et al: Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma. Am J Surg Pathol 2005;29:602-606

- A CRT megváltoztathatja a daganat morfológiáját- benne praedomináns kolloid válasz jelentkezhet reziduális daganatsejtekkel vagy azok nélkül.
- A kezeletlen rectumokban 7% a mucinózus fenotípus előfordulása.
- Short course RT után ez 13%, long course CRT után 20-30%.
- A CRT után jelentkező mucinózus /kolloid fenotípus különbözik a kezeletlentől, mivel itt 50-90% a mucinózus komponens és a daganatsejtek ritkán elszórva észlelhetők.
- A post irradiált mucintavak kevésbé basophilak, mint a kezeletlen mucinózus carcinomákban.

TABLE 2. Type of Recurrence According to Tumor Response

	Downstaging (n = 59)	Colloid Response (n = 39)	No Response (n = 102)
Local recurrence	0 (0%)	1 (3%)	10 (10%)
Distant recurrence	7 (12%)	11 (28%)	29 (28%)

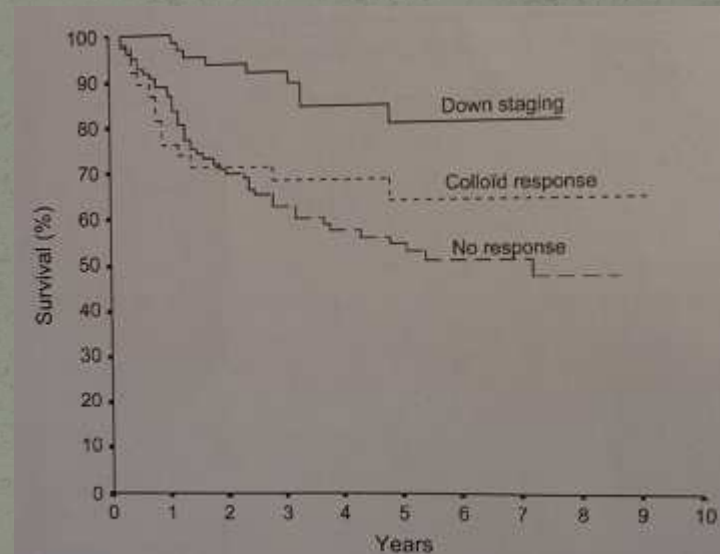
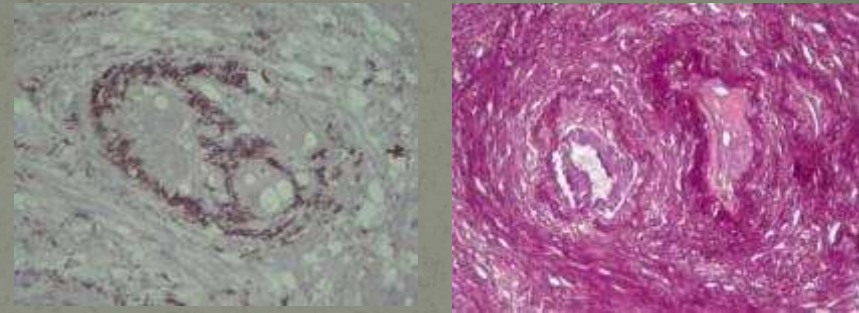


FIGURE 2. Disease-free survival of patients treated for rectal cancer according to tumor response.

A vascularis invasio gyakorisága CRT után és ennek prognosztikus jelentősége



Szerző	VI gyakoriság	Forrás
Kim JC et al	0% (0/26)	Ann Surg 2001;234:352-359
Komuro Y et al	47% (45/96)	Cancer 2002;95:1199-1205
Bouzourene H et al	36% (37/104)	Hum Path 2003;34:541-548
Rullier A et al	21% (42/200)	Am J Surg Pathol 2005;29:602-606
Rullier A et al	24% (71/292)	Am J Surg Pathol 2010;34:562-568
Topova L et al	4% (7/174)	Dis Colon Rect 2011;54:401-411

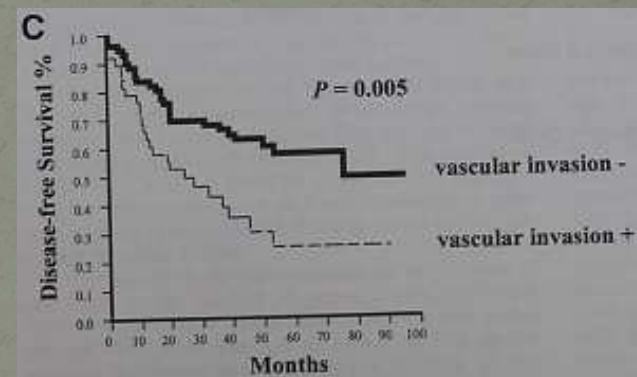


TABLE 2. Correlation Between Histological Parameters and Survival and Local Control in a Series of 104 Patients With Rectal Cancer Treated With Preoperative Radiotherapy

Histological parameter	OS	DFS	Local control
pT1-2 versus pT3-4	p 0.1	p 0.03	p 0.7
pN stage	p 0.001	p 0.0004	p 0.4
Tumor differentiation	p 0.2	p 0.4	p 0.6
TRG 2-4 versus TRG5	p 0.02	p 0.03	p 0.02
Positive RRM	p 0.001	p 0.0007	p 0.001
clearance < 2mm	p 0.9	p 0.7	p 0.005
Vascular invasion	p 0.01	p 0.001	p 0.2

NOTE: P value < 0.05,

Hum Path 2003;34:541-548

Immunhisztokémia markerek

Marker	Funkció	Hogyan fejt ki a hatását?	Értékelés
Telomerase reverse transcriptase	A kromoszómák végeit védi a besugárzás okozta károsodástól	RNS függő DNS polymerase	Magas TERT aktivitás = radiorezisztencia
Ku fehérje	A sugár okozta DNS károsodás felismerése és kijavítása	Ku70 és Ku86 heterodimer képződés	Ku pozitívitas = radiorezisztencia
P53	Sejtciklus és apoptózis szabályozás	Apoptosis indukció	Összefüggés a p53 státusz és a regresszió között?
P21	Sejtciklus függő protein	Cyclin dependens kinase	Nincs összefüggés a regresszióval
p16	Sejtciklus függő protein	Sejtciklus függő protein	Neaktiv festődés = radiorezisztencia
Cox-2	Sejtproliferatio, angiogenesis, apoptózis gátlás, csökkent antitumoralis immunválasz	PGE2 szintézis	Erős expresszió = kevés regresszió
VEGF	Angiogenesis promotor		Erős expresszió = kevés regresszió
Bax	Apoptosis promotor	Proapoptotikus	Nincs összefüggés a regresszióval
BCL2		Antiapoptotikus	Nincs összefüggés a regresszióval
Apoptosis Protease-Activating Factor 1 (APAF-1)	A mitokondriális apoptotikus út regulátora	A cytochrom c-vel és caspase 9-el apoptosome komplexet képez	Erős expresszió = kifejezett regresszió

A rectum carcinomák radioszenzitivitásának immunhisztokémiai predikciója

TABLE 4 Multivariate Analyses for Tumor Radiosensitivity

Factor	Univariate	Multivariate		
	P	Hazard rate	95%CI	P
Ku - : +	<0.001	12.2	2.9-43.2	<0.001
p53 - : +	0.031	1.4	0.59-7.6	0.25
p21 + : -	0.014	2.2	0.71-10.1	0.14
p16 + : -	<0.001	4.6	1.1-13.0	0.033

TABLE 5 Relation between the Combination of Ku70 and p16, and Tumor Radiosensitivity in Rectal Carcinoma

	Radiosensitive group	Radioreistant group	P
Ku negative			
p16 positive	18	7	
Ku positive			
p16 positive	8	7	
Ku negative			
p16 negative	2	4	
Ku positive			
p16 negative	2	32	<0.001

Results were analyzed by using Mann-Whitney Analysis.

Hepatogastroenterology

2005;52:666-671,

2005;52:985-989

Colorect Dis 2011 Jun 16. doi:

10.1111/j.1463-1318.2011.02697.x.

[Epub ahead of print]

A gén expressziós profil vizsgálatának hatékonysága a CRT-ra adott válasz predikciójában

- Ghadimi BM és mtsai. JCO2005;23:1826-1838.
- Vizsgált gének száma 54.
- A terápiás válasz helyes megjósolása 78%.
- A terápiás válasz elmaradásának helyes predikciója 86%.
- A nagyobb pontosság hiányának lehetséges okai: az intratumoralis heterogenitás, a vizsgált mintáknak ép rectum nyálkahártyával, adenomatosus részletekkel vagy stromális szövetrel való kontaminációja; emellett a vizsgált gének poszttranszlációs módosulásai is befolyásolhatták a kezelésre adott választ, ami a gén expressziós mintázat alapján természetesen nem állapítható meg.
- Liersch T és mtsai. Cancer Gen Cytogen2009;190:57-65.
- Vizsgált gének száma 20 – ebből 7 a korábbi 54-el átfedést mutatott.
- A lokális válasz mellett a túlélési adatokat is vizsgálták.
- Következtetésük szerint a tumor lokális választ eredményező genetikai bázisa nem független a recidívát adó tumor genetikai bázisától – így a genetikai profil segítségével nem csupán a responderek és non responderek elkülönítése lehetséges, hanem a recidíva szempontjából veszélyeztetett betegcsoport is meghatározható.
- Rimkus C et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:53-61.
- 42 gént vizsgáltak, 4 különböző területről, 1 vizsgált gén sem mutatott átfedést a korábbiakkal.
- A vizsgált gének a DNS károsodás és repair, az apoptosis kontroll és indukció, valamint a mikrotubulus organizáció meghatározásáért felelősek.
- **Problémák:** a tanulmányok eltérő összetételű gén chipet használnak; az intratumoralis heterogenitás kiküszöbölésére többszörös és nem csupán a tumor felszínéből származó mintavételre lenne szükség!

Mi a teendő komplett klinikai tumor regresszió esetén?

- **Hughes R et al:** CRT-t követően a cT₃-cT₄ stádiumú primer tumor komplett regressziója megjósolja-e a regionális nyirokcsomók sterilizációját, az alacsony lokális recidíva hajlamot és sebészi kimetszés megfelelő voltát? Int J Colorectal Dis 2006;21:11-17
- **NEM!** Az esetek **17%-ban ypTo ypN+** igazolódott. A 143 betegből 13-nál (9,1%) nem találtak nyirokcsomót a mesorectumban!
- A betegek **38 %-nál távoli áttét jelentkezett** a 25 hónapos medián betegkövetés i idő alatt, mely a pCR ellenére a kezelés előtt előrehaladott stádiumú betegség rossz prognózisára utal. (Int J Colorect Dis 2006;21:11-17)
- **Habr-Gama A et al:** „A betegek jelentős részénél a komplett tumor regresszió következtében még fekély sem mutatható ki klinikailag. Náluk a sebészi kimetszés egyetlen hozadéka a 0 stádium patológiai alátámasztása....Tanulmányunkban ypTo mellett **15%-ban nyirokcsomóáttét igazolódott**. Ez arra utal, hogy a CRT downstaging effektusa ellenére a nyirokcsomó stádium marad a legfontosabb prognosztikus faktor reszekábilis rectum carcinomákban. (J Gastrointest Surg 2005;9:90-101)
- **Glynne-Jones R et al:** A klinikai komplett válasz ≠ a patológiai CR-al. A „wait and see” kezelési mód retrospektív tanulmányokon alapul és jelenleg még nem eléggé megalapozott ahhoz, hogy a sebészeti beavatkozás elmaradjon, kivéve a rossz állapotú betegeket. (Dis Colon Rectum 2008;51:10-20)

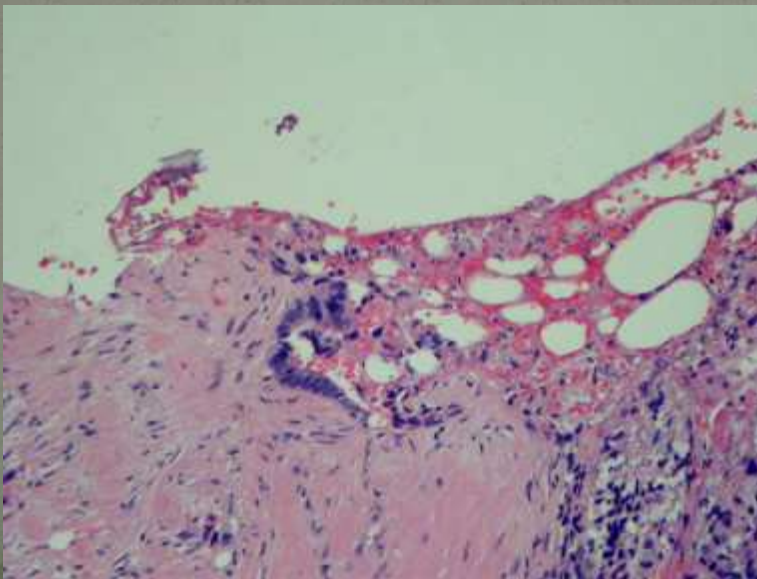
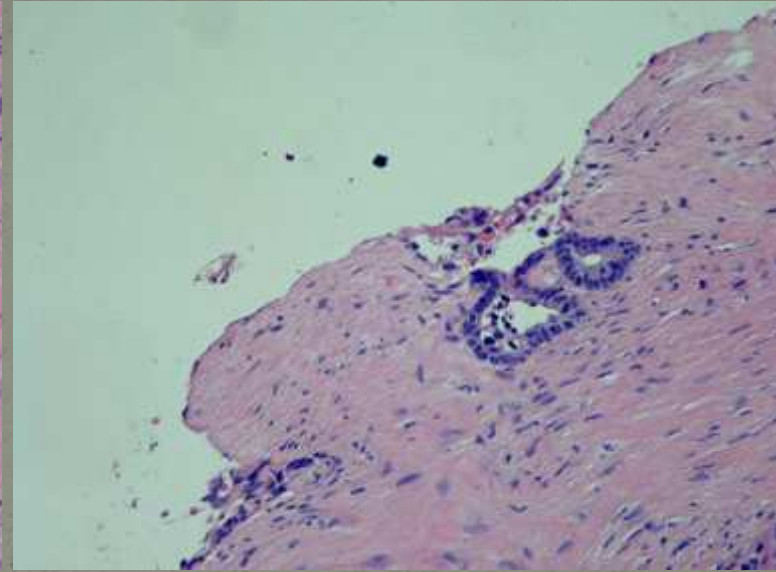
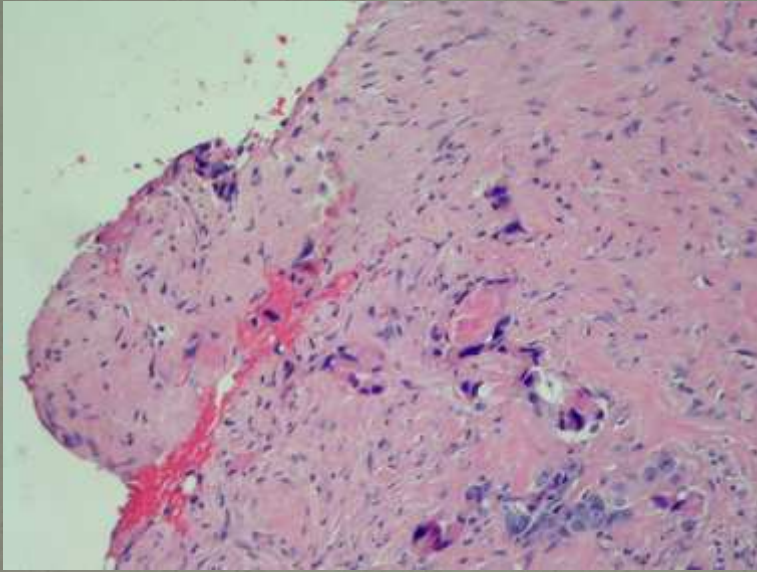
Köszönöm a figyelmet!

Neoadjuváns metszetszeminárium

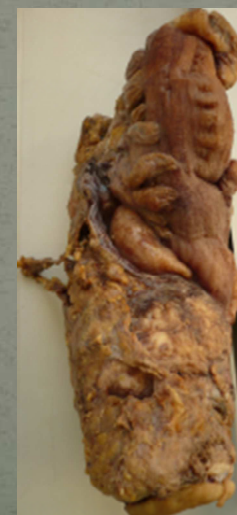
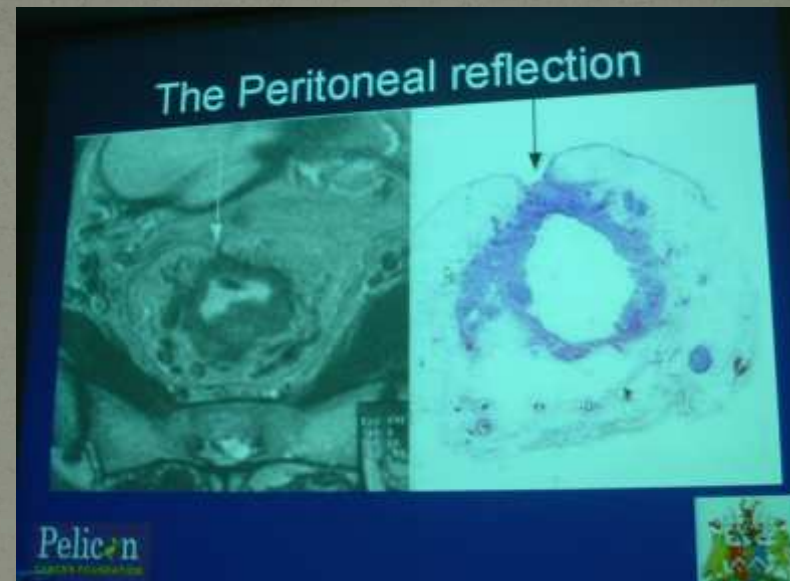
1. eset (BA 2827/C₃ és H/2011)

58 éves férfinél neoadjuváns kemoradioterápiát követően a rectum felső és középső harmad határán elhelyezkedő adenocarcinoma miatt Hartmann műtét történt. A vizsgálat metszetek egyike (C₃jelz.) a sebészi reszekátum tumorosan infiltrált területéből, a másik (H jelz.) a mesorectumban talált góccok egyikéből származott.

A peritoneummal nem fedett sebészi szél (CRM) érintettsége – R1-dir



Onkoteam – CRM – sebészi síkok



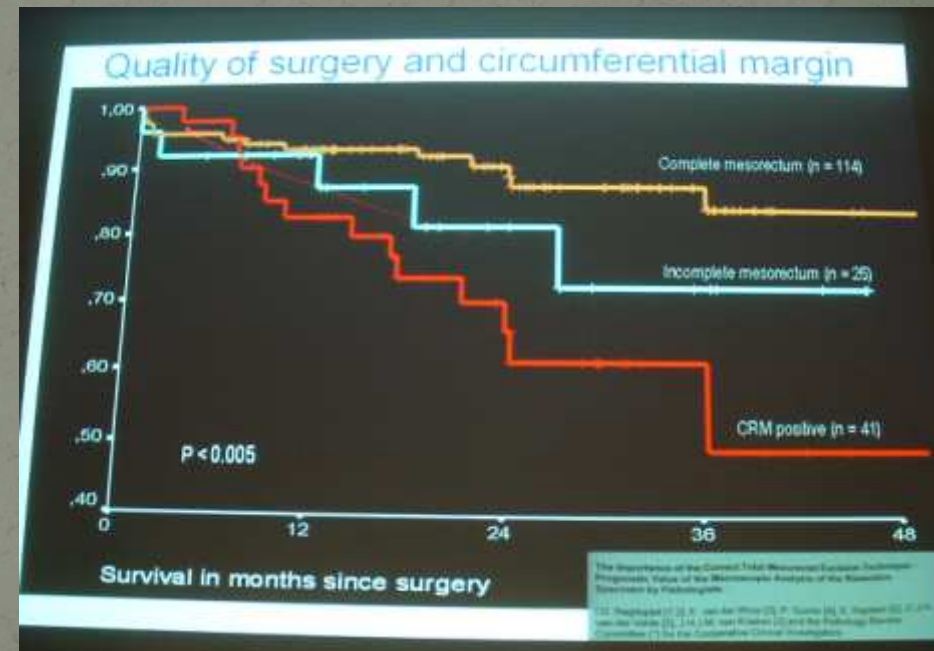
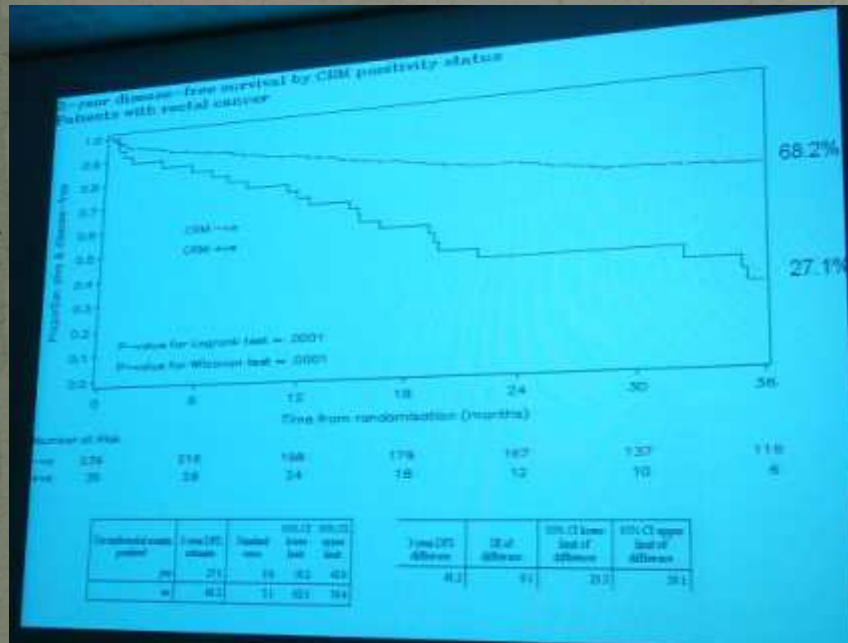
Wieder HA et al: MR imaging before neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for prediction of tumor-free circumferential resection margins and long term survival. *Radiology* 2007;243:744-751

- A CRM érintettség megítélésének adekvát eszköze az MRI.
- A preoperatív CRT előtti állapot prognosztikus jelentőséggel is bír!
- Szenszitivitás 100%, specificitás 88%.

Az onkoteam ne engedje a betegeket CT/MR lelet nélkül megoperálni!!!

	CRM ≤1mm	CRM 1-5 mm	CRM >5mm
Lokális recidíva	33%	2.5%	3.6%
5 éves túlélés	39%	70%	90%

A CRM és sebészi síkok prognosztikus jelentősége



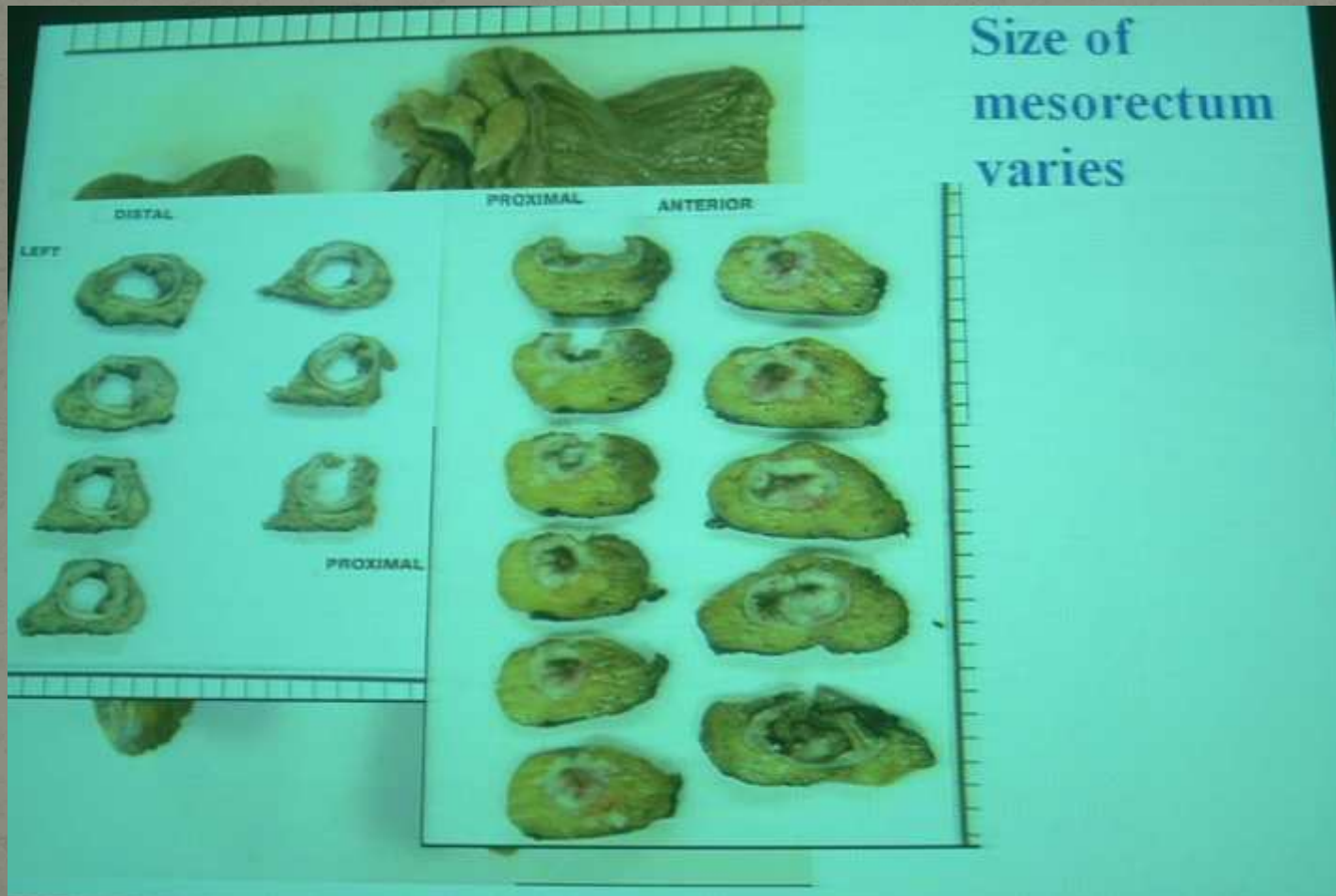
Mitől függhet a CRM érintettség?

- Betegfüggő okoktól: nem – anatómiai adottságok
- A daganat sajátosságaitól
- Preoperatív képalkotó technikák minőségétől
- Preoperatív neoadjuváns CRT-tól
- Sebészi technika minőségétől, a műtét típusától (anterior resectio/APRE), technikájától (nyílt/laparoscopos)
- A pathológiai feldolgozás minőségétől
- A definíciótól – 1 vagy 2 mm?
- **RX** - reziduális tumor jelenléte nem megítélhető
- **R0>1mm** - nincs reziduális tumor vagy a tumor és reszekciós szél közötti távolság >1mm-nél
- **R1≤1mm** – nincs reziduális tumor, de a tumor és a reszekciós szél közötti távolság ≤1mm-nél
- **R1-dir** - mikroszkópos reziduális tumor, mely direkt módon érinti a reszekciós szélt (a tumort átmetszették)
- **R2a** - lokális makroszkópos reziduális tumor
- **R2b** - távoli makroszkópos reziduális tumor
- **R2c** - makroszkópos reziduális tumor mindkét lokalizációban

Wittekind C, Compton C, Quirke P et al: A uniform residual tumor R classification. Integration of the R classification and the circumferencial margin.

Cancer 2009; 115:3483-8.

Betegfüggő sajátosságok



Daganatfüggő okok – TNM stádium

- Számos tanulmány bizonyította, hogy minél előrehaladottabb a stádium, annál gyakoribb a CRM érintettség.
- Az előrehaladott stádium nem egyértelműen definiált – egyesek a T3-T4 stádiumot, míg mások a nyirokcsomóáttét meglétét értik alatta.

T stádium	2004	2005	2006	2007	összesen
T1	-	-	1	-	1 (2.3%)
T2	-	1	1	-	2 (4.7%)
T3	3	4	9	6	22 (52.3%)
T4	3	7	4	3	17 (40.4%)

N stádium	2004	2005	2006	2007	összesen
N+	4	6	9	7	26 (62%)
N-	2	6	6	2	16 (38%)

A circumferenciális szél érintettségének módjai – daganatfüggő szöveti jellemzők

- A daganat direkt ráterjedése (28-29%)
- Diszkontinuus daganat terjedés (14-67%)
- Vénás invázió (14-57%) **Orcein festés jelentősége!!!**
- Nyirokérinvázió (9%)
- Áttétes nyirokcsomó (12-14%)
- Perineuralis terjedés (7-14%)
- A betegek kb. 30%-ában többféle CRM érintettség egyszerre észlelhető

Nagtegaal I, Quirke P: What is the role of the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?
JCO 2008;26:303-312

	2004	2005	2006	2007	összesen
VI +	3	6	13	9	31 (73.8%)
VI -	3	6	2	0	11 (26.1%)
PNI+	2	4	6	6	18 (42.8%)
PNI -	4	8	9	3	24 (57.1%)
Invazív szél	1	3	10	6	20 (47.6%)
Expanzív szél	5	9	5	2	21 (50%)
NM	-	-	-	1	1 (2.4%)

A preoperatív neoadjuváns kemoirradiáció hatása a CRM érintettségre

	2004	2005	2006	2007
RCRG1	7 (41%)	8 (40%)	9 (45%)	6 (43%)
RCRG2	10 (59%)	10 (50%)	9(45%)	5(36%)
RCRG3	-	2(10%)	2(10%)	3(21%)
Összes /CRT	50/17 (34%)	46/20 (43%)	53/20 (37%)	34/14 (41%)

	2004	2005	2006	2007	Össze- sen
RCRG 1 (pCR)	1	-	-	1	2 (11%)
RCRG 2	-	3	6	2	11 (61%)
RCRG 3	1	-	2	2	5 (28%)

A CRM érintettség jelentősége preoperatív CRT után

- A CRM érintettség a legfontosabb pathológiai jellemző radiokemoterápia után. Bár a tumor regresszió növeli a tumor-mentes CRM lehetőségét, de CRM érintettség a regresszió mértékétől függetlenül rossz prognózist jelent. **Gosens MJEM et al: Clin Cancer Res 2007;13:6617-6623.**

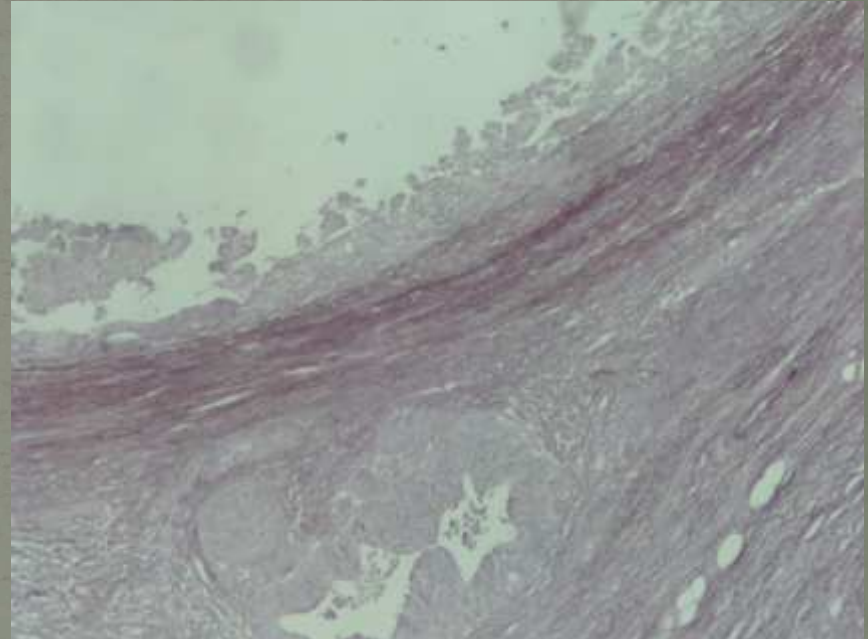
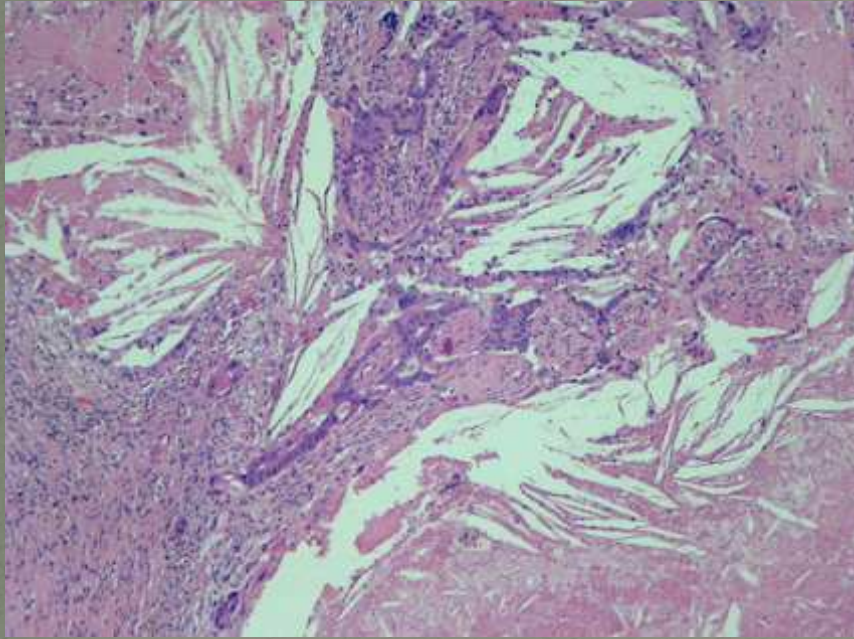
- A CRM neoadjuváns kezelésben részesült betegeknél a lokális recidiva legerősebb prediktora. A CRM érintettség a tumor kemoradiorezisztenciájára és a downstaging hiányára utal.

Nagtegaal I, Quirke P: What is the role of the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? **JCO 2008;26:303-312**

- A nyirokcsomó áttét kemoradioterápia után kemoradiorezisztenciát jelez. A kemoradioterápiás karon jelentkező magasabb távoli áttét rizikó arra utal, hogy a kemoradiorezisztens nyirokcsomó áttétel rendelkező rectum carcinomás betegeknél magasabb a távoli áttétképződésre való hajlam.

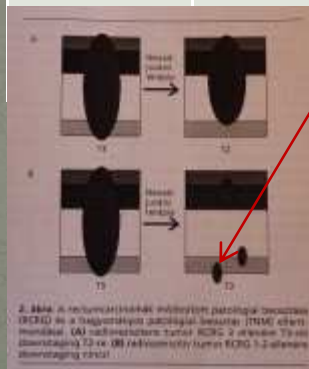
Bujko K et al: Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:369-377**

ypN(5/7+)



A CRT után jelentkező szatellit tumoros nodulusok jelentősége

Szerző	Forrás	Elnevezés	Az elváltozás természete
Singh AK et al	Dis Colon Rect 2000;43:1217-1221	Non nodal metastatic foci	lokalizált tumor implantátum a lágyrészben
Ratto C et al	Ann Surg 2006;13:1393-1402	Neoplastic mesorectal microfoci (MMF)	-endovascularis daganat depositum (VASC+) -endolymphaticus (LYMPH+) -perineuralis (NEUR+) -nyirokcsomó stuktúra nélküli a primaer tumortól távoli góc (ISOL+)
TNM7		N1c	Nyirokcsomó áttét hiányában a mesorectumban talált góc alaktól és mérettől függetlenül



???

Saját magam a TNM5., 6. és 7. verziója szerint is jellemzem ezeket a góccokat.

TABLE 3. Patterns of mesorectal involvement 32,6

Patterns	No. patients	Percent
Direct infiltration + nodal spread + MMF	11	23.9
Direct infiltration + MMF	10	21.7
Direct infiltration + nodal spread	10	21.7
Direct infiltration	7	15.2
Nodal spread	3	6.5
MMF	3	6.5
Nodal spread + MMF	2	4.3

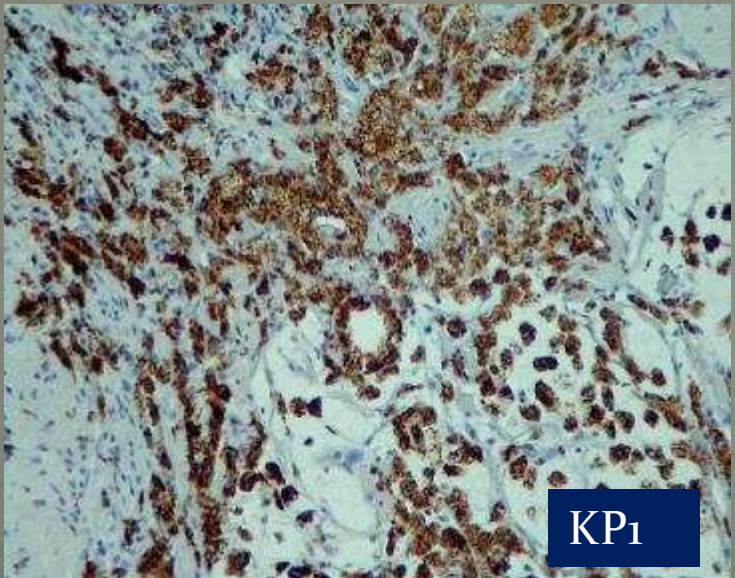
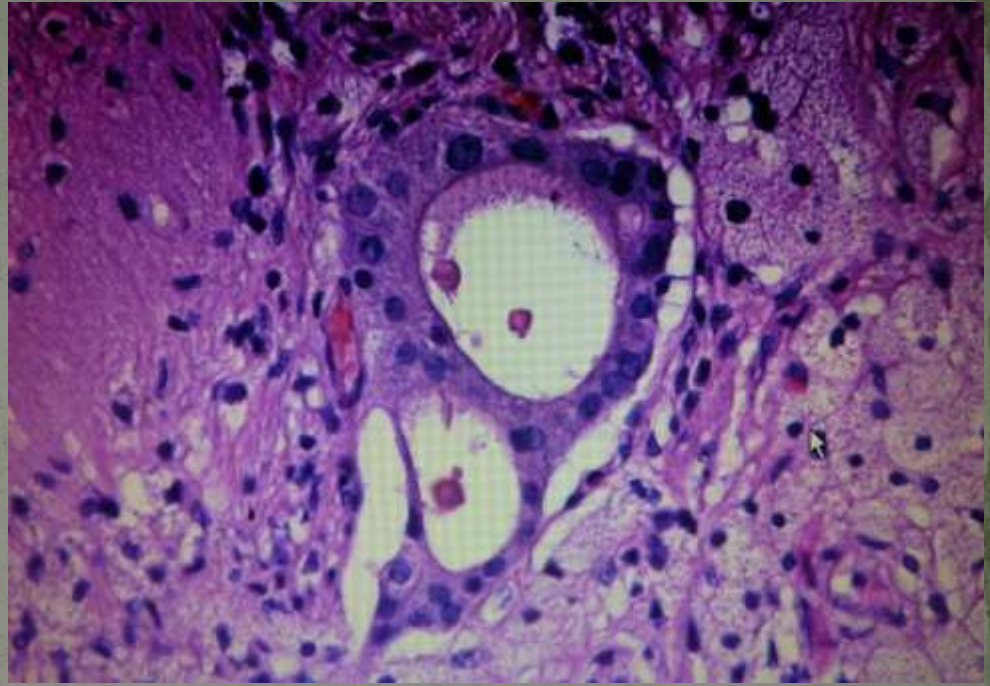
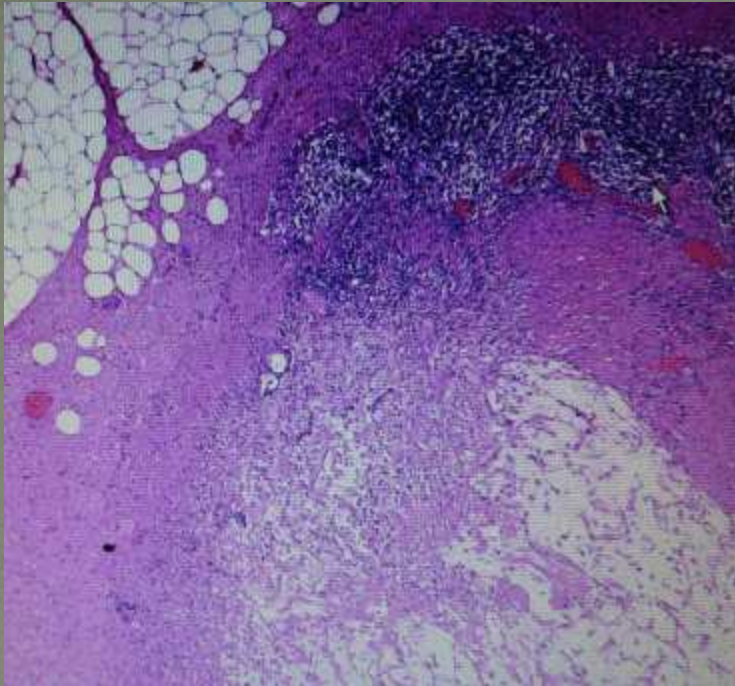
TABLE 4. Patterns of neoplastic MMF 26,8

Patterns	No. patients	Percent
1 pattern	12	46.2
VASC+	4	15.4
LYMPH+	0	0
NEUR+	4	15.4
ISOL+	4	15.4
2 patterns	6	23.1
VASC+ and LYMPH+	3	11.5
VASC+ and NEUR+	1	3.8
LYMPH+ and NEUR+	1	3.8
LYMPH+ and ISOL+	1	3.8
3 patterns	7	26.9
VASC+ and LYMPH+ and NEUR+	5	19.2
VASC+ and LYMPH+ and ISOL+	1	3.8
VASC+ and NEUR+ and ISOL+	1	3.8
4 patterns	1	3.8
VASC+ and LYMPH+ and NEUR+ and ISOL+	1	3.8

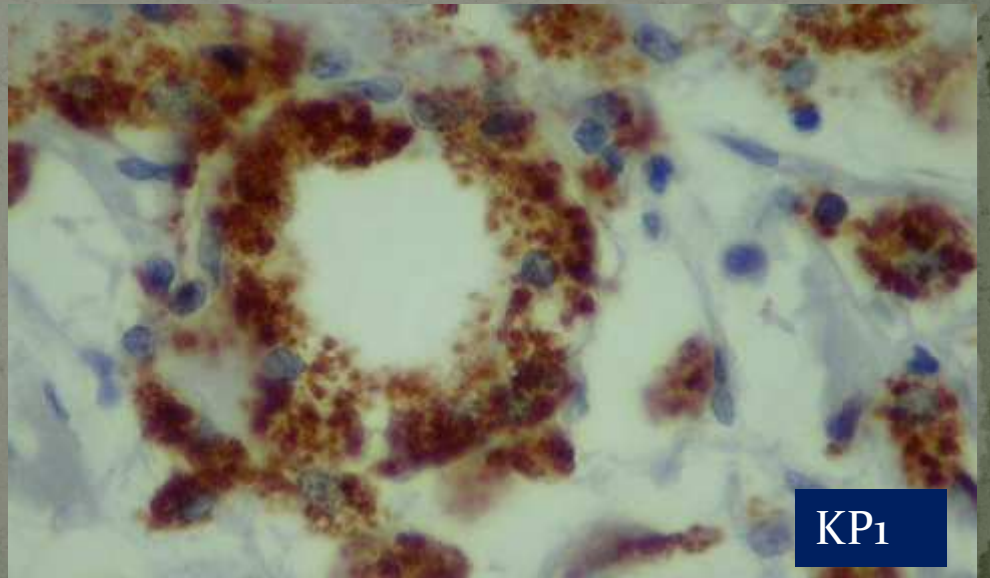
Neoadjuváns metszetszeminárium

2. eset (BA 7061/A és G/2011)

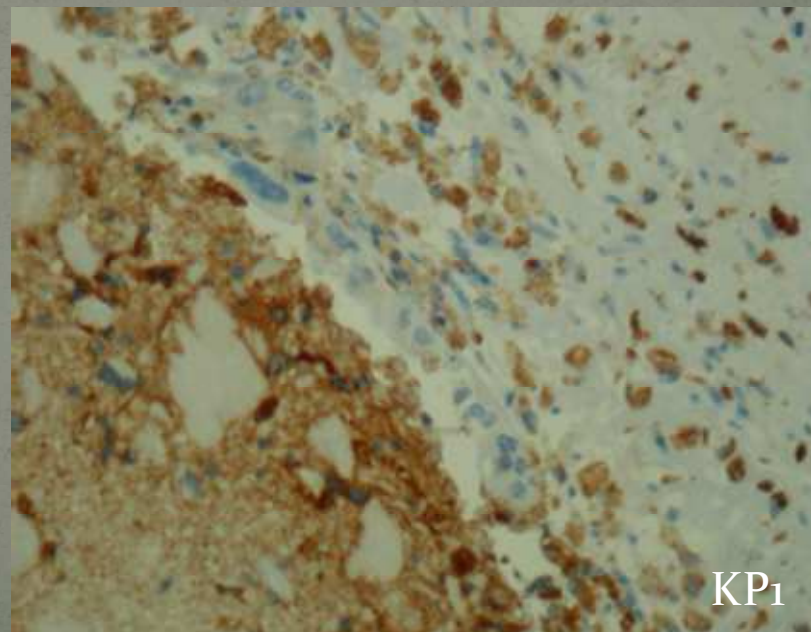
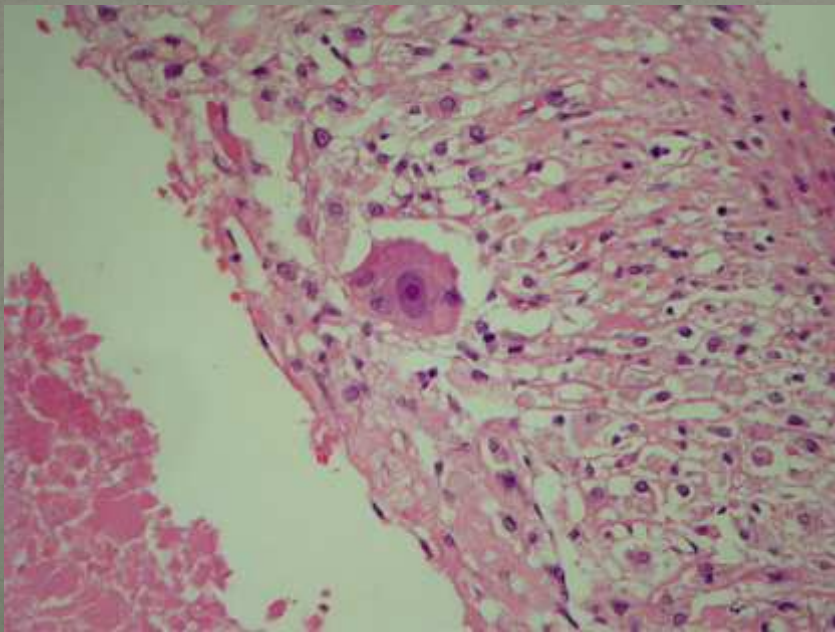
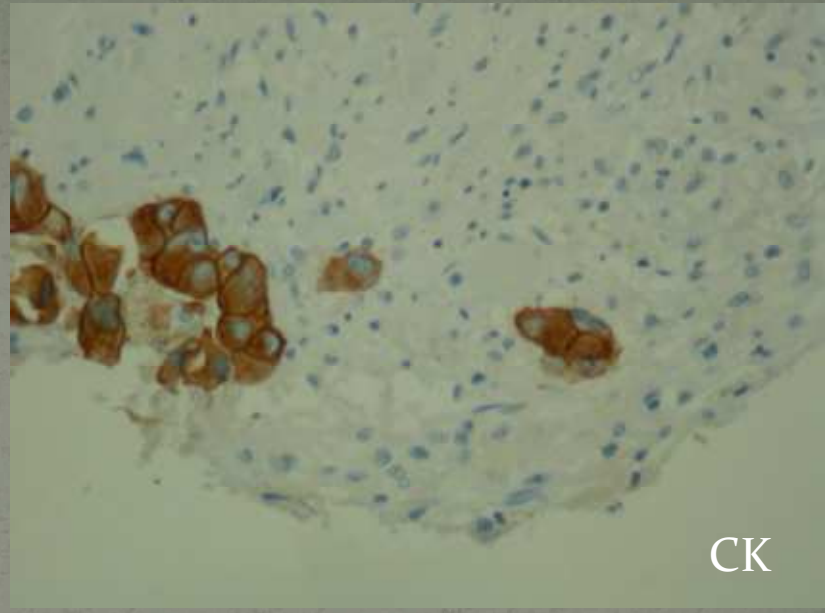
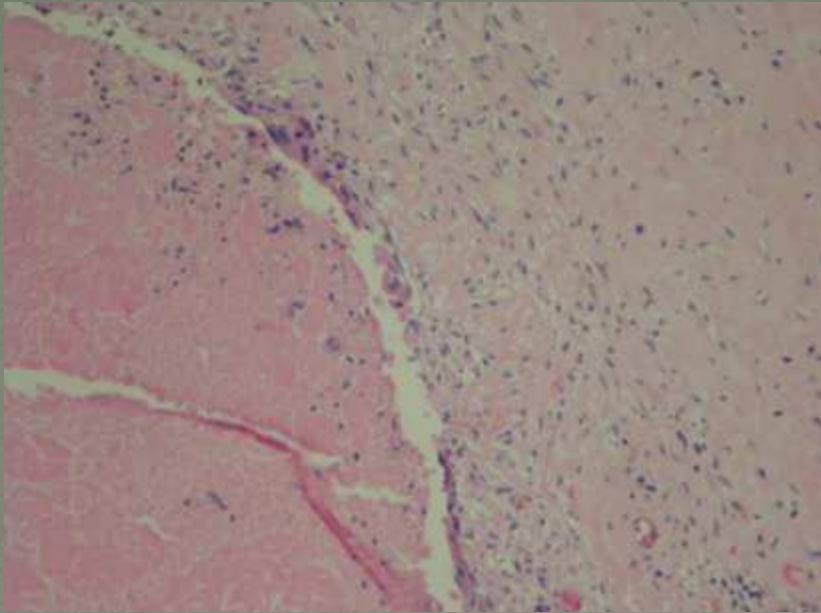
66 éves nő a felső harmadi rectum tumora miatt neoadjuváns kemoradioterápiában, majd a kezelés befejezését követően 8 héttel anterior reszekción esett át. A képalkotó vizsgálatok eredményével egyezően makroszkóposan a primer daganat teljes regressziója mutatkozott. A bemutatott metszetek a heges mesorectumban talált gócból származnak.

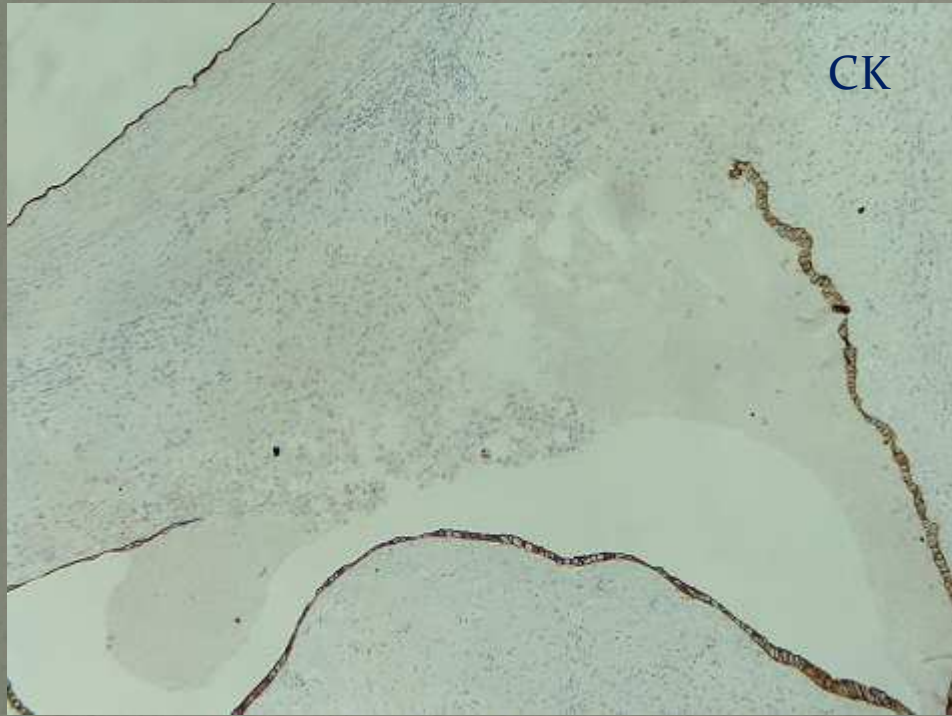
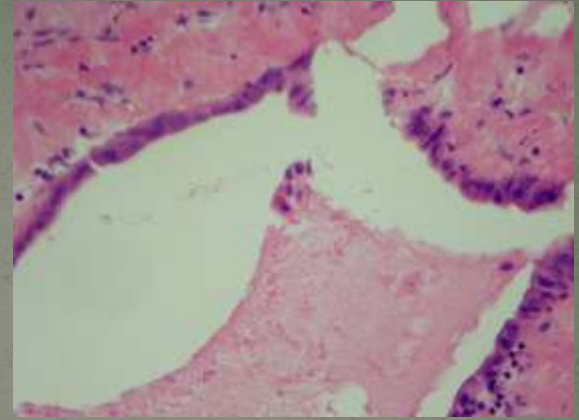
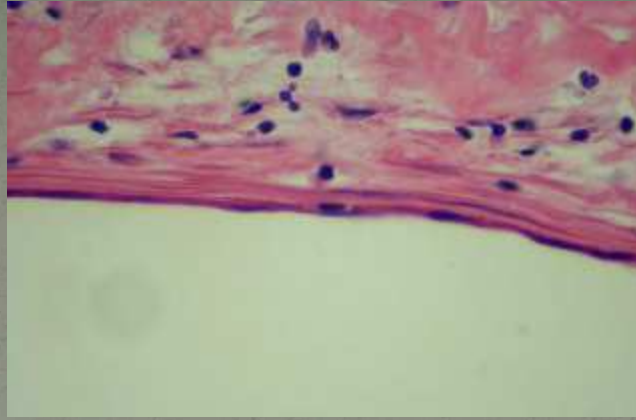
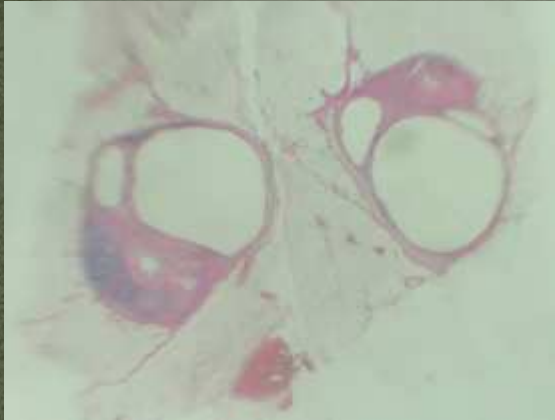


KP1



KP1





[Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi](#). 2010 Mar;13(3):189-92.

[Occult lymph node metastasis in the middle and lower third rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy].

[Article in Chinese]

- [Wang HW, Yao YF, Li M, Gu J.](#)

- **Source**

- Department of Gastrointestinal Surgery II, Peking University, Beijing 100142, China.

- **Abstract**

- **OBJECTIVE:**

- To investigate the occult lymph node metastasis in the middle and lower third rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy.

- **METHODS:**

- From June 2003 to December 2006, 74 rectal cancer patients received neoadjuvant radiotherapy (30 Gy/10 f/2 w, CACA-CRC-001) and underwent total mesorectal excision (TME) two weeks later. Fat clearance technique was used in all the samples. Occult lymph node metastasis was detected in the mesorectum using the anti-CK antibody.

- **RESULTS:**

- In total 1883 retrieved lymph nodes, 172 metastasis lymph nodes were harvested by HE examination with the mean diameter [(4.9+/-2.6) mm] being larger than that (2.7+/-1.4) mm of the 1711 negative nodes (P<0.01). In HE negative nodes, occult metastasis was found in 40 lymph nodes (2.33%) from 24 patients. Most of these nodes were less than 5 mm (90.0%) with a mean diameter of (3.2+/-1.2)mm, smaller than those of HE-positive metastasis nodes (P<0.01). Occult metastasis was found in 23.1% (9/39) of HE-negative patients. **Occult metastasis incidence was higher in patients with HE-positive nodes (42.8%,P<0.01).** No correlation of lymph node occult metastasis with tumor differentiation, age, or surgical procedures was found. **There was no significant difference in recurrence-free survival between ypN(o) patients with and without occult metastasis (P=0.157).**

- **CONCLUSION:**

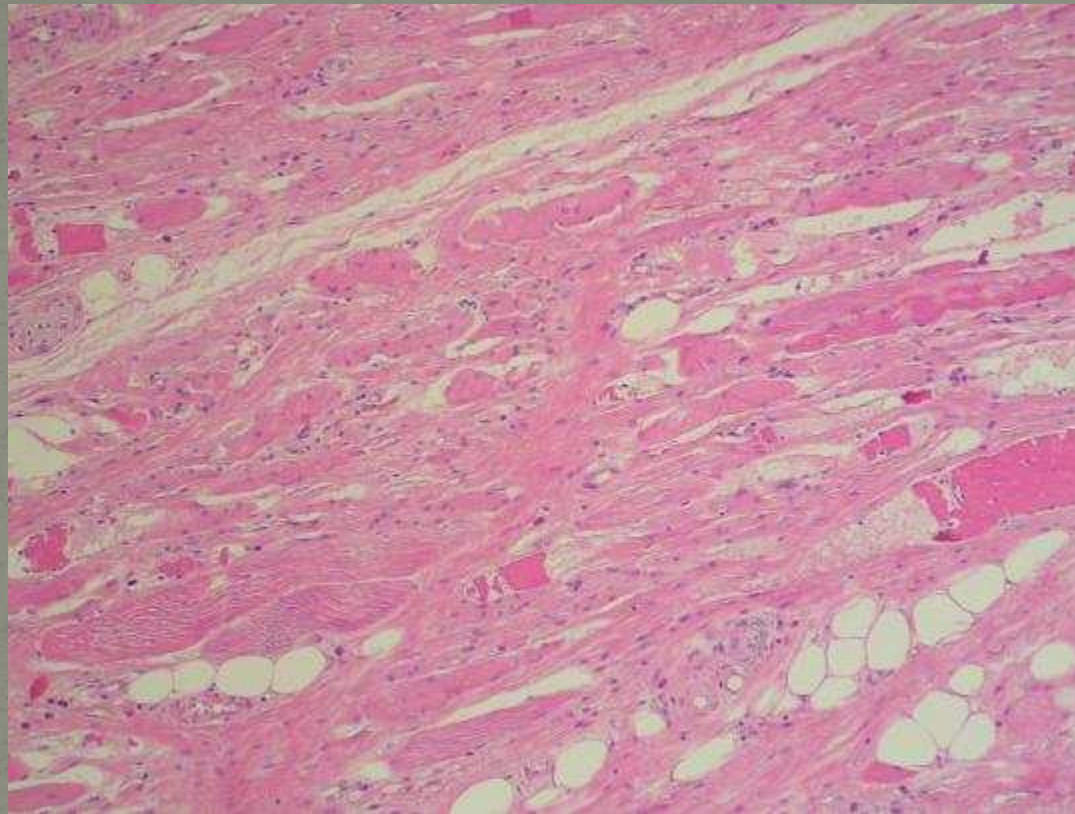
- It is not necessary to include occult lymph node metastasis in the TNM staging in patients with ypN(o) rectal cancer.

Neoadjuváns metszetszeminárium

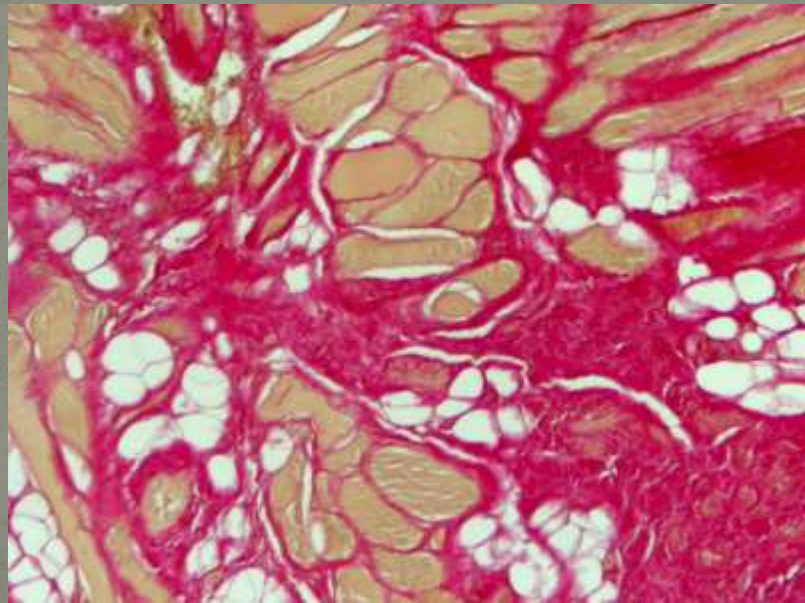
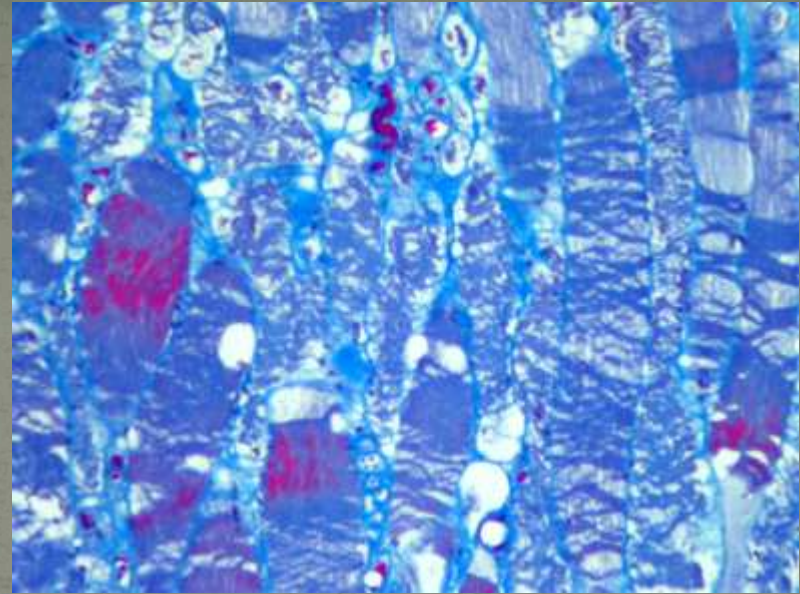
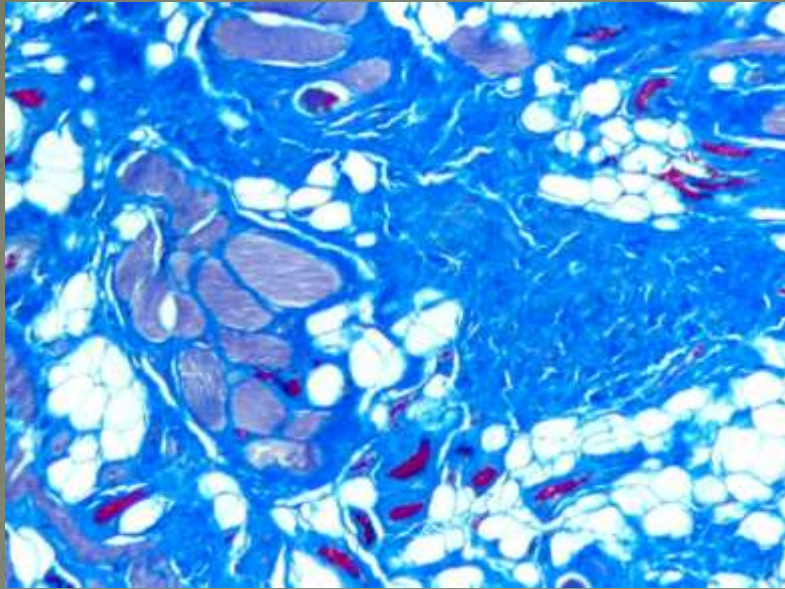
3. eset (BA 9776/G2/2011)

47 éves nő alsó harmadi rectum adenocarcinomája neoadjuváns kezelésre a képalkotó vizsgálatok alapján nem kisebbedett meg, ezért abdominoperinealis rectum exstirpációt végeztek nála. Az exstirpált rectum mellett külön üvegben kaptunk egy részben zsíros, részben hegesen tömött tapintatú szövetrészletet, melyet félbevágva indítottunk el.

CRT utáni hegesedés és lipomatosus metaplasia jeleit mutató sphincter izom



„A sphincter megtartása adekvát funkció nélkül értelmetlen. Egy jól működő colostoma sokkal kívánatosabb, mint egy rosszul működő sphincter.” Wagman R et al. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1998;42:51-57



[Swiss Surg](#) 2003;9(4):193-7.

Long-term expression of fibrogenic cytokines in radiation-induced damage to the internal anal sphincter.

[Gervaz P](#), [Hennig R](#), [Buechler M](#), [Soravia C](#), [Brigstock DR](#), [Morel P](#), [Egger JF](#), [Friess H](#).

- **Source**

- Department of Visceral Surgery and Transplantation, University Hospital Geneva, Switzerland. pascal.gervaz@hcuge.ch

- **Abstract**

- **BACKGROUND:**

- There is accumulating evidence, both quantitative and qualitative, that pelvic irradiation affects anorectal function. However, the molecular mechanisms responsible for radiation-induced damage to the anal sphincter remain unclear.

- **AIM:**

- To determine the expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) and its downstream effector connective tissue growth factor (CTGF) in the anal sphincter of a patient irradiated for prostate cancer.

- **PATIENT:**

- A 82 year-old patient developed a rectal adenocarcinoma and underwent an abdomino-perineal resection (APR), four years after receiving pelvic irradiation for prostate carcinoma.

- **METHODS:**

- Tissue sections of the anal sphincter were processed for histology. Immunostaining for TGF-beta 1 and CTGF were performed.

- **RESULTS:**

- CTGF and TGF-beta 1 immunoreactivity was detected in the irradiated anal sphincter, and was absent in controls. Immunoreactivity for both cytokines predominated in the internal sphincter. CTGF and TGF-beta 1 were preferentially detected in endothelial cells, myofibroblasts and fibroblasts; in addition, there was strong immunoreactivity for TGF-beta 1, but not for CTGF in smooth muscle cells of the anal canal.

- **CONCLUSION:**

- Four years after pelvic irradiation, radiation-induced damage appeared to affect predominantly the smooth muscle layer of the anal canal. The molecular mechanisms responsible for radiation-induced fibrosis to these tissues involve prolonged activation of TGF-beta 1 and its downstream effector CTGF.

Wagman R et al: Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up

Int J Radiation Oncology Biol Phys 1998;42:51-57

- A klinikai vizsgálatok és a medencei MRI információi alapján meghatározzák a GTV-t (gross tumour volume), majd ez alapján definiálják a PTV-t (planning target volume) minden irányban 2-3 cm-t hozzáadva kivéve a hátsó felszínt, melyet a keresztcsont képez.
- E megközelítés célja az abdominoperinealis resectionnak a low anterior resectio-vá és coloanal anastomosissá való konvertálása, ugyanazzal a lokális kontrollal és túlélési aránnyal mint az APR+RCT esetében.
- A funkció jó vagy kiváló 85%-ban. A medián széklet szám 2/nap (terjedelem: 0-8).



Table 3. Preoperative therapy in patients prospectively declared to require an abdominoperineal resection

	Present series (MSKCC)	Gram (MSKCC)	Rouanet (Montpellier)	Hyams (NSABP-R03)
Enrolled (n)	36	32	37	59
Declared to need an APR (n)	36	20	37	22
Underwent surgery (n)	35	20	27	22
T3 (n)	31 (96%)	20 (100%)	12 (32%)	22 (100%)
LAR ± coloanal anastomosis (n)	27 (77%)	17 (85%)	17 (63%)	16 (23%)
Local excision (n)	0	0	4 (15%)	0
% Local failure	17	0	8	N/A
Survival	64% 5-year	100% 2-year	83% 2-year	N/A
Evaluable for sphincter function (n)	27 (77%)	N/A	14 (52%)	N/A
Sphincter function	<u>85% Good to excellent</u>	N/A	<u>71% Perfect</u>	N/A
% Stricture	6	N/A	4	N/A
% Leak	3	N/A	0	N/A

MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; APR = abdominoperineal resection; LAR = low anterior resection; N/A = data not available in the manuscript.

Wallace MH, Glynne-Jones R: Saving the sphincter in rectal cancer: are we prepared to change practice? Colorect Dis 2007;9:302-309

- A low anterior resectio befolyásolja a székürítési funkciót. A betegek hasmenésről, sürgősségről, gyakori székürítésről és esetenkénti inkontinenciáról számolnak be.
- Ezek összefügghetnek a műtéttel, a CRT-val, de a műtét előtti sphincter funkcióval is.
- A preoperatív CRT az NSABP R-03 study szerint 10%-ban, a German study szerint 20%-ban teszi lehetővé a sphincter megtartását.
- A funkcionális végeredményt befolyásolja az anasztomosis szintje, a rekonstrukció típusa, készült pouch és milyen, kapott-e a beteg CRT-t és végül a beteg életkora.
- A CRT utáni betegeknél szignifikánsan gyakrabban jelentkezik éjszakai defekáció (36% vs. 15%) és hasmenés (39% vs 13%).
- A funkcionális eredmények idővel változnak – a radiáció hatásai 1 év után jelentkeznek, majd az idő múlásával romlanak és legprominensebbek 5 évvel a műtét után.
- Technikailag az ultra-low anastomosis az intersphinctericus technikával kivitelezhető, de sok betegnek lesz problémája a sphincter funkciójával, sokan közülük inkontinenssé válnak.
- **Fontos a preop. funkció felmérés, a staging vizsgálatok eredménye, a tumor lokalizációja, az életkor – csak szigorúan szelektált betegeknél van értelme!!!**

Köszönöm a figyelmet!