

Cserni Gábor, Bori Rita

Kecskemét , Bács-Kiskun Megyei Kórház

A neoadjuvánsan kezelt emlőtumorok patológiai feldolgozása



UICC definíciók

- **Regresszió (R):** meglévő elváltozások **legalább 50%-os redukciója új laesio nélkül**
 - Komplet: klinikai (CR), patológiai (**pCR**)
 - Részleges, parciális (PR)
- **Stabil betegség (SD):** **<50% redukció - <25% progresszió**
- **Progresszív betegség (PD):** **legalább 25%-os növekedés vagy új laesio**

pCR

- A patológiai komplett regresszió
 - sok klinikai vizsgálat egyik végpontja;
 - jobb prognózist tükröz;
 - megítéléséhez nagyobb blokkszám lehet szükséges;
 - megítélése nem igényel szükségszerűen IHC-t, csak ha a HE metszetek gyanúsak.

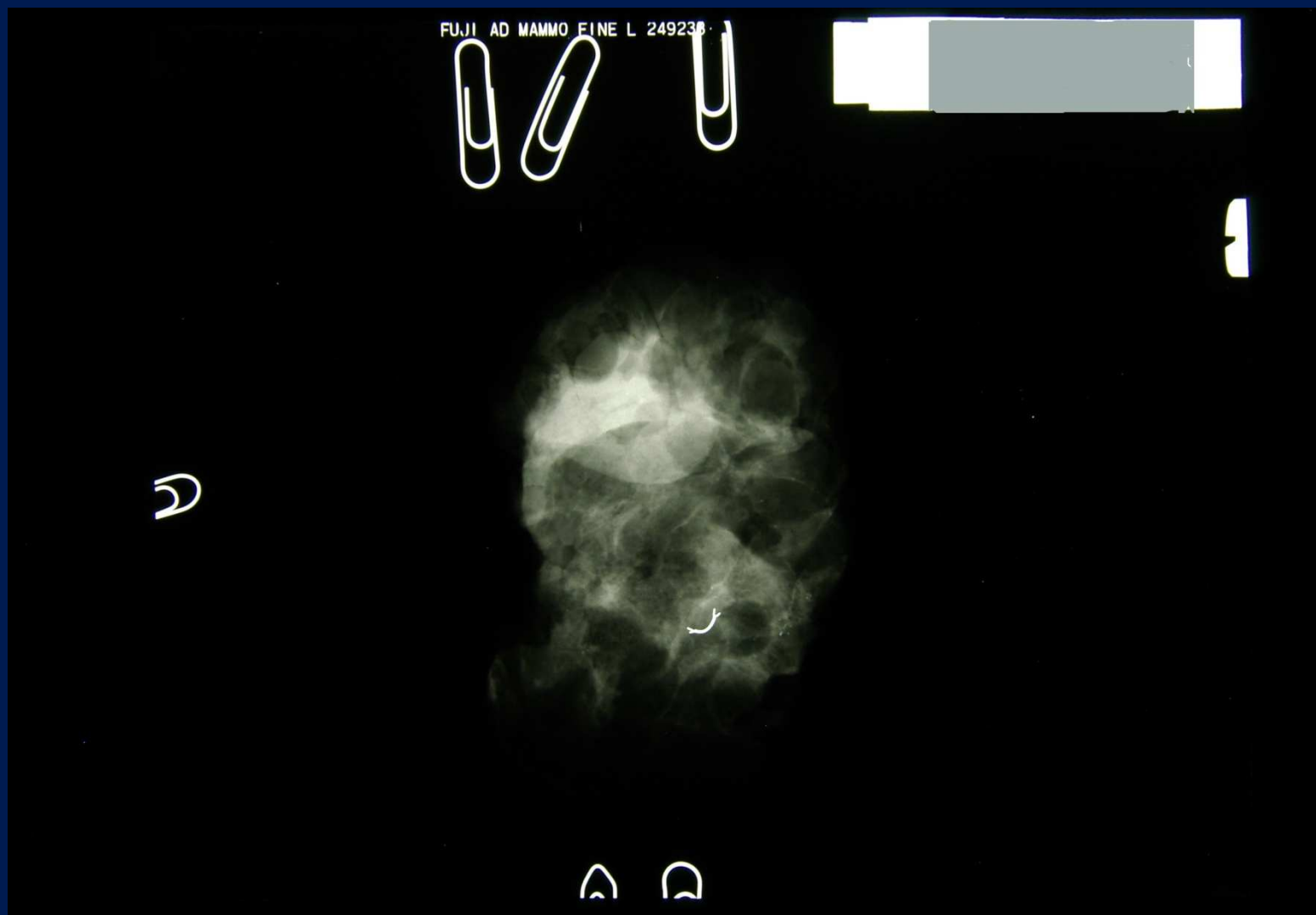
Kivágás / Feldolgozás

- A kivágás elvei lényegében egyeznek a kezelés nélküli emlőanyagok indításának elveivel, de különösen fontos a **klinikai adatok** [tumor(ok) **helye, mérete**...] ismerete. **Clip** van-e? Hol?
- A tumort eredetileg tartalmazó, és optimális esetben a kezelés megkezdése előtt megjelölt terület (**tumorágy**) és **környezete részletesen feldolgozandó** a valós regresszió megállapítása céljából.
- **Radio-patológiai összehasonlítás** (specimen mammográfia, szeletekről készült specimen mammográfia) és **óriásblokk** technika **javasolt**.
- **Blokkok száma** a tumor és az eltávolított emlő(részlet) méretének is a függvénye. **Nincs előírás**.

Pinder S et al. Histopathology 2007;50:409

Konszenzus dokumentum - Cserni G et al. Magy Onkol 2010;54:217.

Specimen mammográfia



Specimen mammográfia szeletelés után



Kivágás / Feldolgozás

- Különös figyelmet kell fordítani a **többgócúság** megállapítására is.
- **Jól reagáló esetekben** néha csak egy lágyult, centrális vizenyőt mutató kötőszövetes terület marad, ami nem emlékeztet tumorra.
- Ha szükséges, hagyományos festés mellett **bizonytalan megítélés esetén citokeratin immunhisztokémia is igénybe vehető** a reziduális tumor kimutatására.
- A regresszió megítélését segítheti a korábbi **hengerbiopsziás mintával való összevetés**.

Pinder S et al. Histopathology 2007;50:409

Konszenzus dokumentum - Cserni G et al. Magy Onkol 2010;54:217.

Szövettan

- Gyakran a **tumor helyének az azonosítása** is kérdéses, illetve az, hogy **van-e reziduális tumor**.
- Gyakran van **központi fibroticus heges terület**, ami segít az eredeti tumor helyének azonosításában. Ezen a területen **általában nincsenek normál elemek** (ductusok, lobulusok) – kivéve ILC kapcsán. A stromában **vizenyő, nyákos vagy myxoid átalakulás, esetleg necrosis** lehet.
- (K)T okozta **elváltozások gyakoriak**, prognosztikai paraméterek megítélését nehezíthetik. **Histiocytoid tumorsejtek** rejtve maradhatnak (IHC). (K)T okozta elváltozások a környező **ép szövetekben is** lehetnek: vigyázni kell, **nehogy reziduális DCIS-ként értékeljük**.

Prognosztikai faktorok

- Nem annyira megalapozottak, mint neoadjuváns kezelés nélküli vizsgálatkor.
- Tumorméret: TNM szerint ugyanúgy kellene mérni, mint ha nem lett volna neo-(K)T, de a gyakorlatban ez néha nehéz, különösen multiplex gócok esetén. Ha eredetileg egy góc volt, akkor célszerű egybe mérni utána is. A **csökkenő tumorméret jobb prognózist** tükröz.

Prognosztikai faktorok

- Grade: post-(K)T változhat, kifejezettebb pleomorphismus, esetleg csökkenő mitózisindex; prognosztikus értéke így is lehet. A pre-(K)T core biopsiás grade, amit célszerűbb figyelembe venni.
- LVI: lokoreg. recidíva gyakoribb
- Áttétes nyirokcsomók száma: recidívával ez is összefügg
- Többgócúság: lokoreg. recidíva gyakoribb

Prediktív faktorok

32 releváns tanulmány összefoglalása alapján:

- ER és/vagy PR: változott 4/8 tanulmány szerint, a betegek 8-33%-ában. A változást negáló tanulmányok kisebb esetszámúak voltak.
- HER-2 státusz viszonylag stabil volt FISH esetén, de a neo-KT előtti és utáni státusz gyakrabban eltért IHC esetén.
- Ha a neoadjuvans KT-t trastuzumabbal kombinálták akkor a kezelés után 43%-ban negatívvá vált a HER2 státusz.
- Komolyabb evidencia hiányában egyelőre célszerűnek tűnik az ismételt vizsgálat, hogy az adjuvans kezelések személyre szabhatóbbak legyenek.

A patológiai regresszió megítélése Chevallier szerint

- G I: Nincs reziduális tumor
- G II: Regresszió mellett csak reziduális in situ carcinoma van
- G III: Regresszió mellett reziduális invazív tumor van
- G IV: Nincs változás vagy csak minor jelek láthatók

A patológiai regresszió megítélése Sataloff szerint

- TA: **Teljes** vagy szinte teljes **regresszió**
- TB: **>50%-os regresszió**, de kisebb fokú, mint TA-nál
- TC: **<50%-os regresszió**
- TD: **Nincs regresszió**
- NA: **Nincs metastasis**, therápiás hatás jelei (nodalis komplett **regresszió**)
- NB: **Nincs metastasis**, **nincs regressziós** jel
- NC: **Metastasis regressziós** jelekkel
- ND: **Metastasis regresszió** jelei **nélkül**

A patológiai regresszió megítélése

Miller – Payne szerint

- G I: Nincs regresszió, vagy csak minor jelek
- G II: Kisfokú regresszió (<30%)
- G III: 30-90%-ban látható regresszió
- G IV: kifejezett regresszió (>90%)
- G V: teljes regresszió; DCIS lehet (pCR)

A patológiai regresszió megítélése EWGBSP Konszenzus dokumentum

Primer tumor (TR)

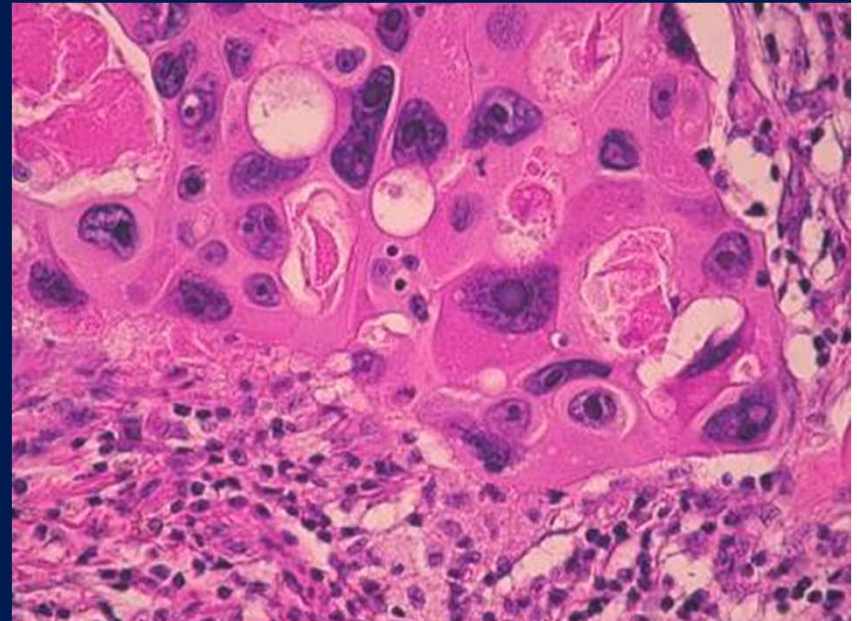
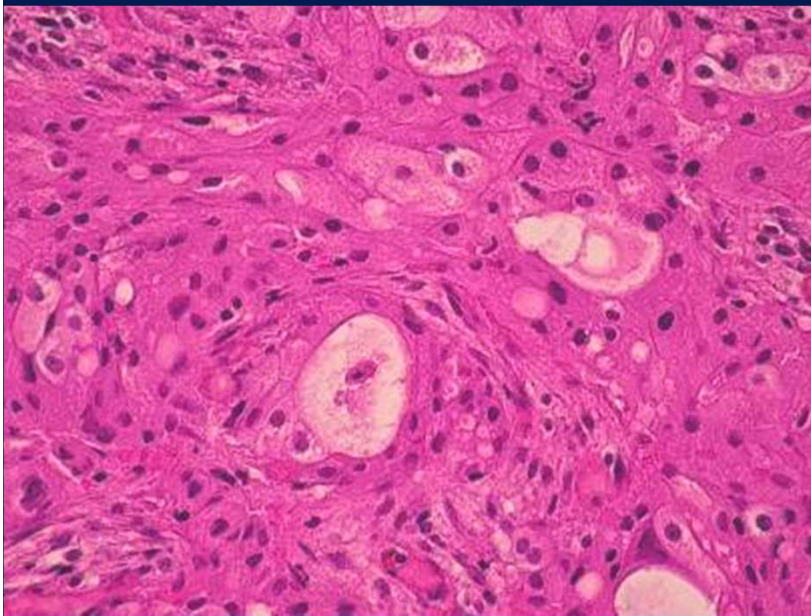
- 1: Teljes patológiai regresszió
 - a: nincs reziduális carcinoma
 - b: nincs reziduális invazív carcinoma, de van reziduális DCIS
- 2: Részleges terápiás válasz
 - a: minimális (<10%) reziduális (invazív) daganat
 - b: egyértelmű terápiás válasz 10-50% közötti reziduális (invazív) daganattal
 - c: egyértelmű terápiás válasz, de >50% reziduális (invazív) daganattal
- 3: Nincs regresszióra utaló jel.

Nyirokcsomók (NR)

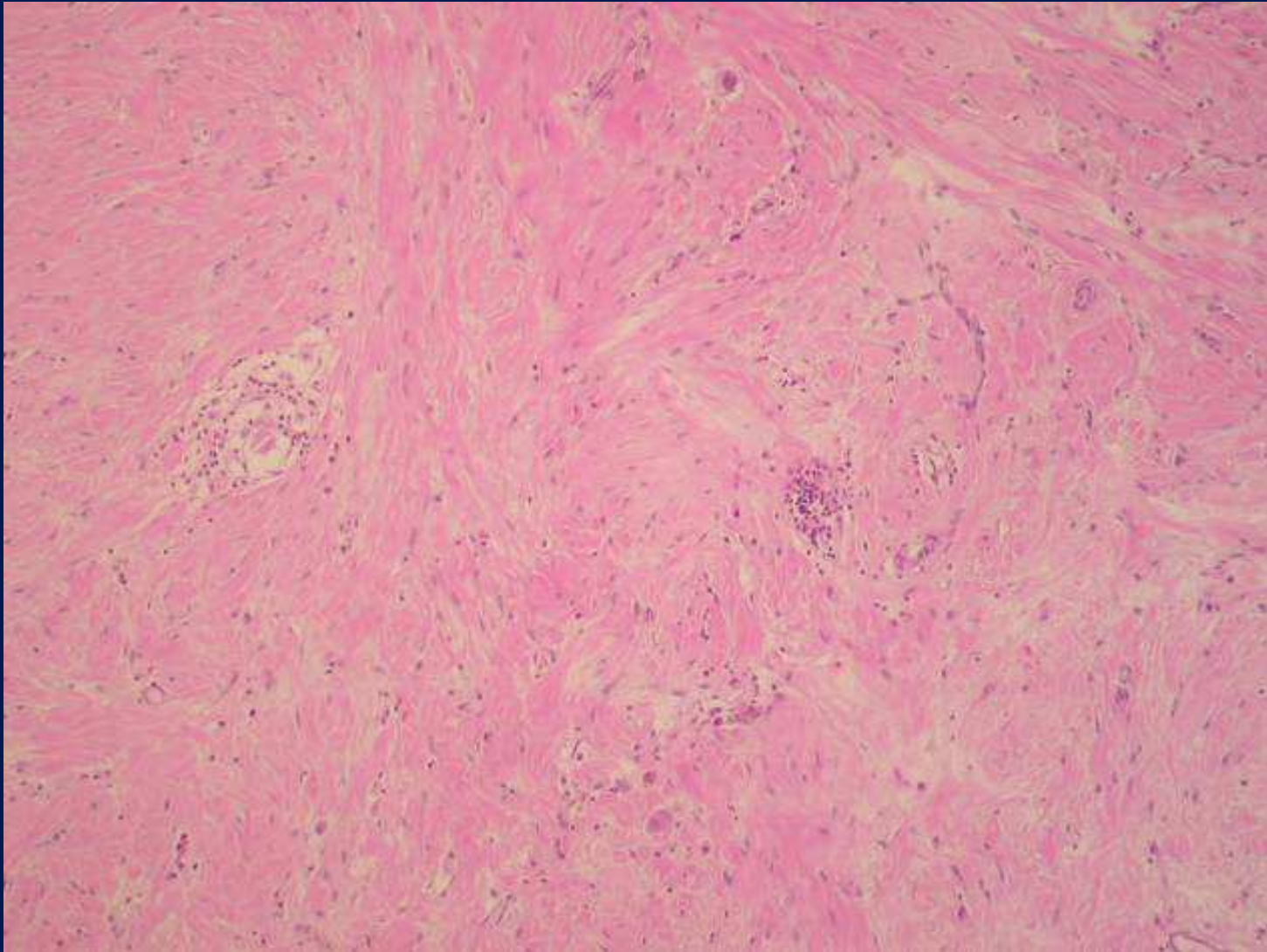
- 1: nincs metasztázis, regressziós jelek sem láthatók;
- 2: nincs metasztázis, de regresszió jelei láthatók;
- 3: metasztázis regresszió jeleivel;
- 4: metasztázis regressziós jelek nélkül

A kezelés hatásai

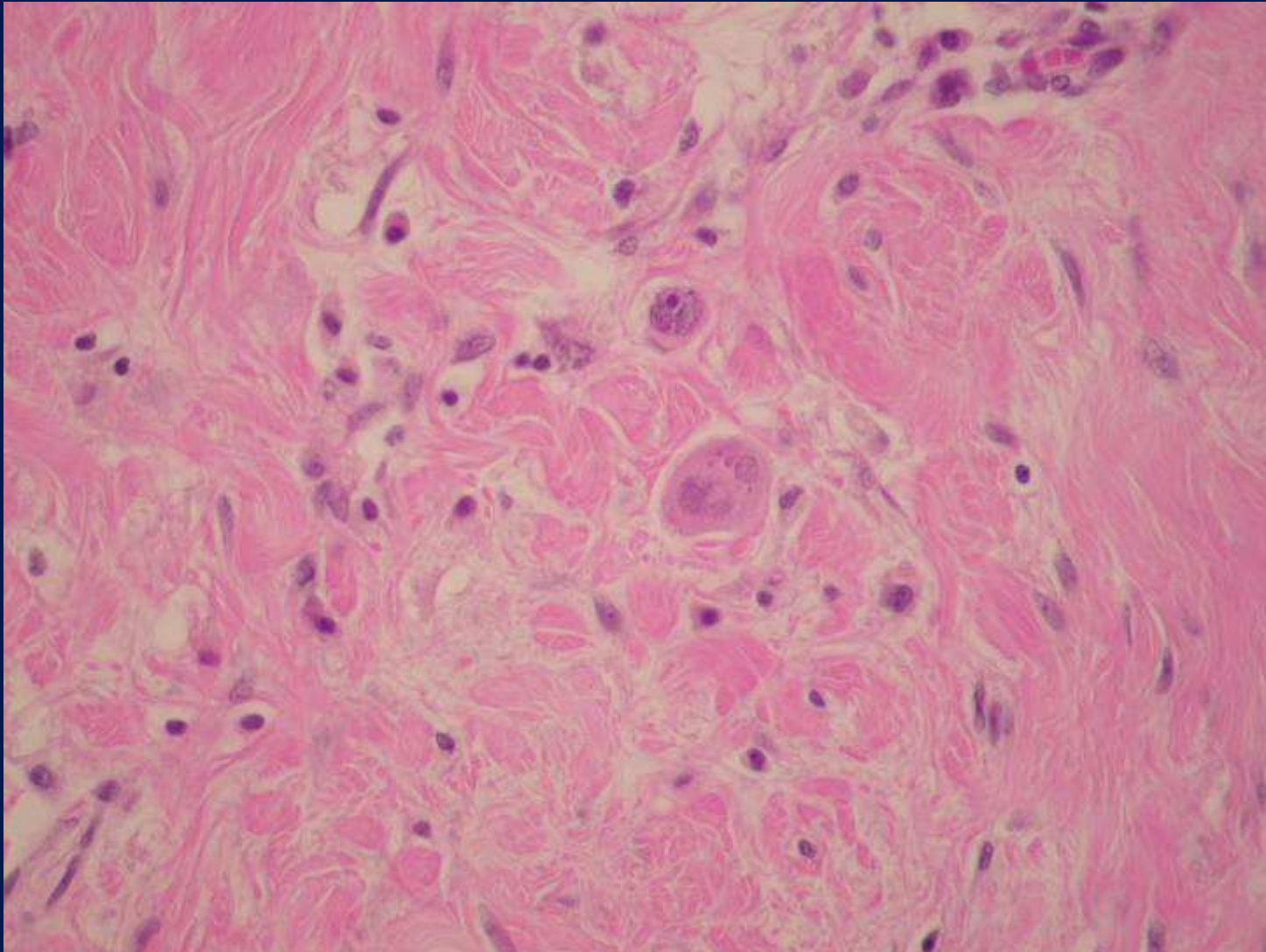
- A cytoplasma hypereosinophiliája
- Vacuolisatio
- A sejtmag méretnövekedése, multinucleatio
- Vesicularis chromatin



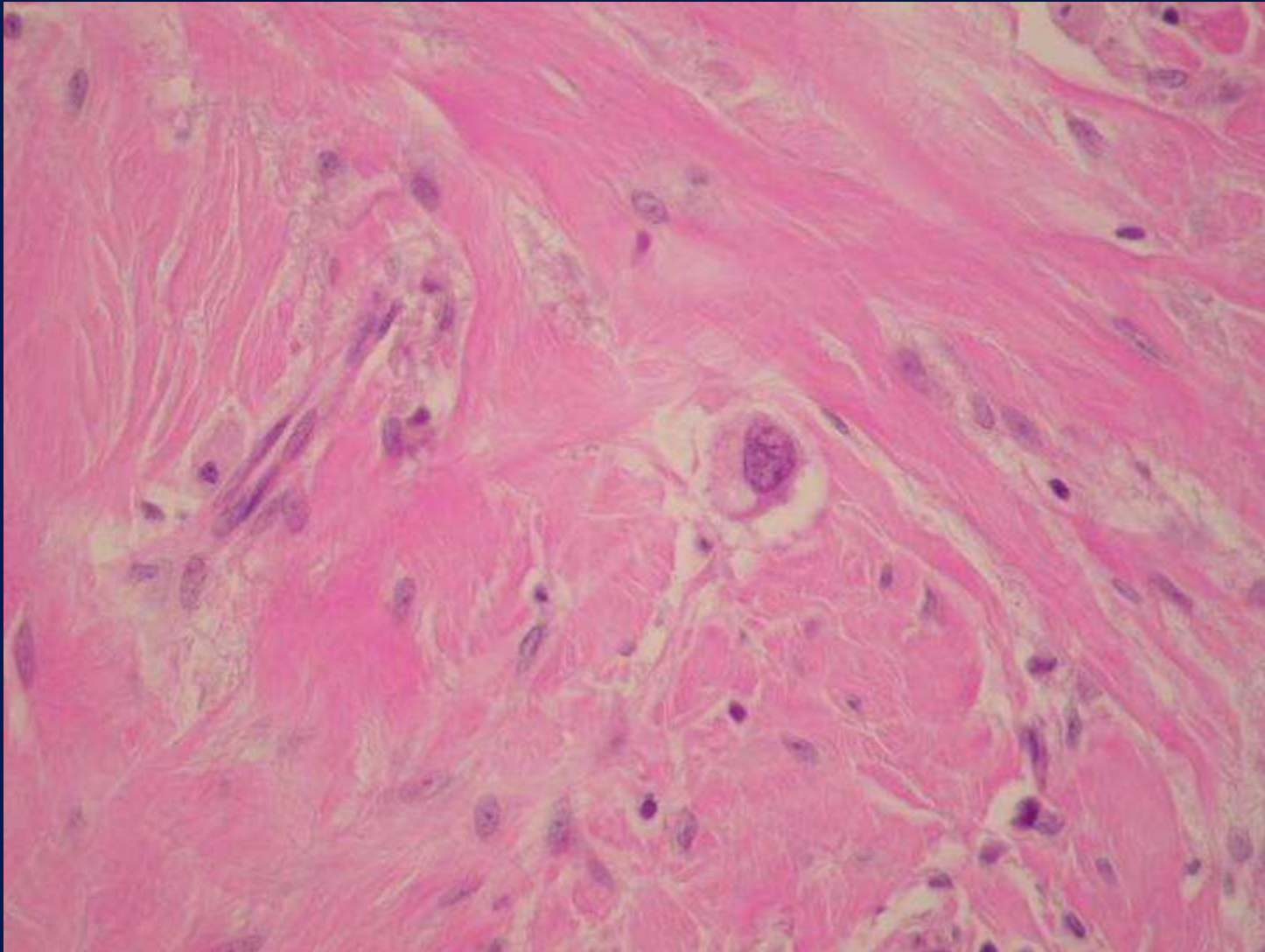
Tumorágy



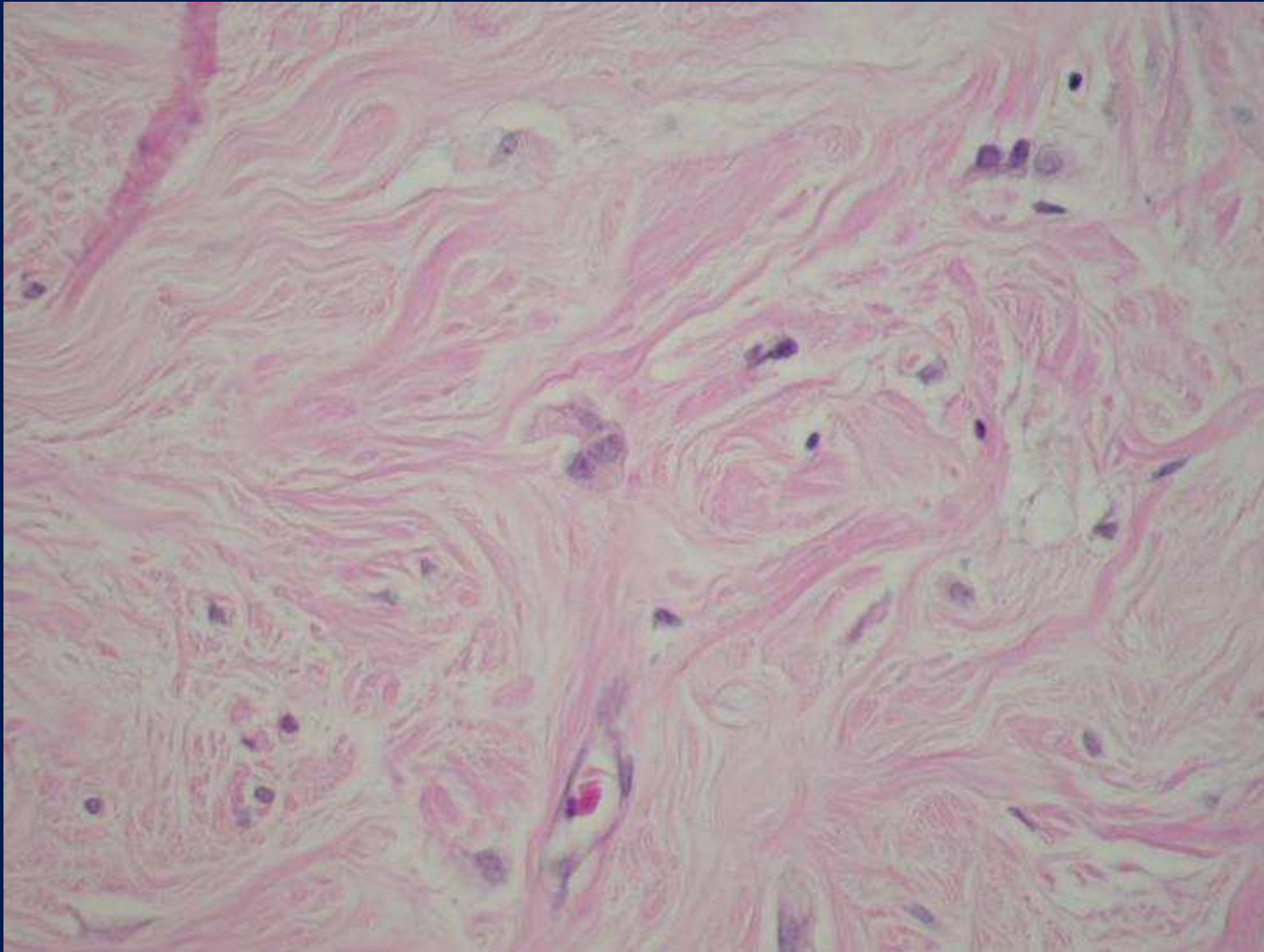
Bizarr sejtmagok



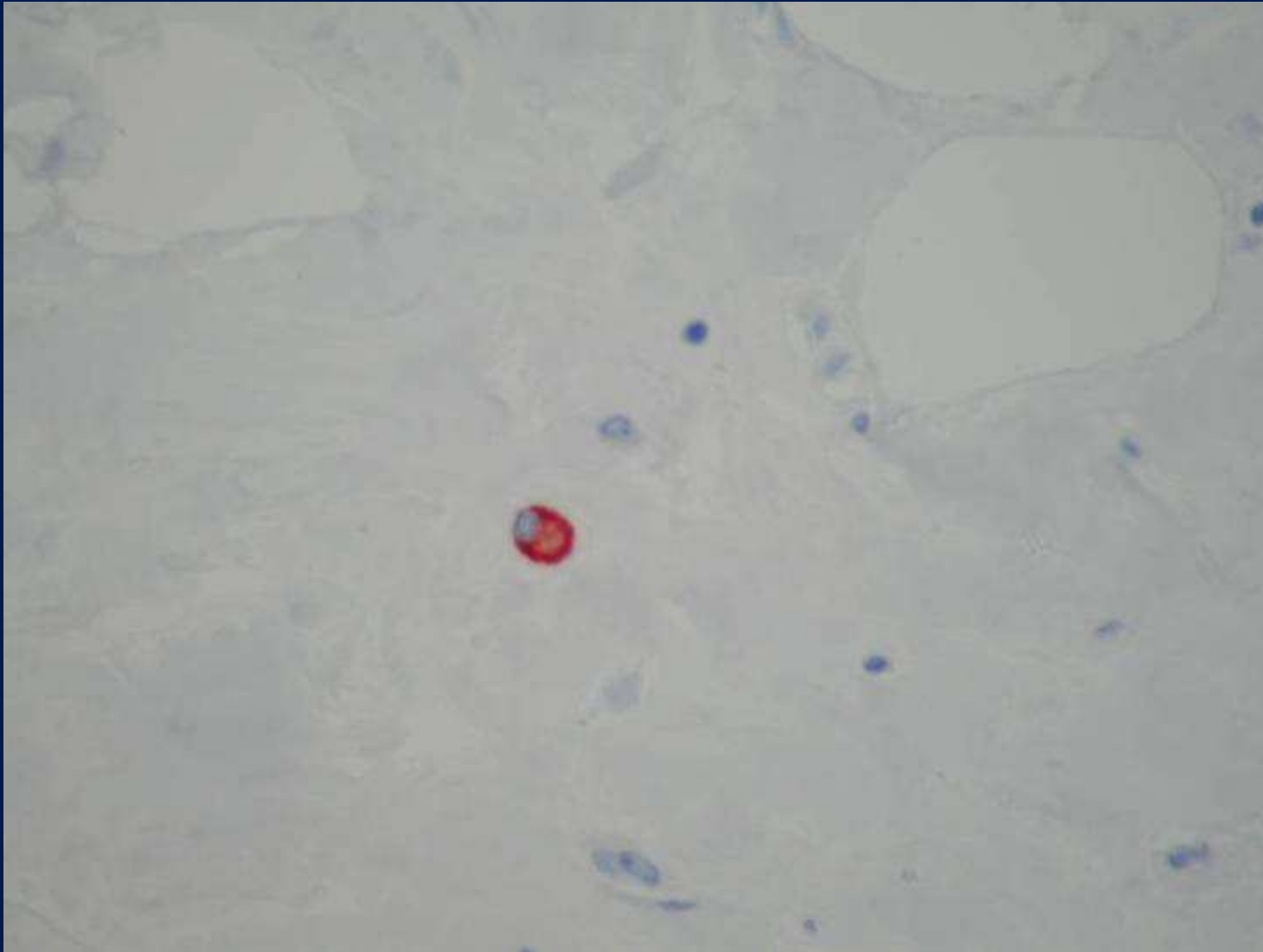
Bizarr sejt – vacuolizált



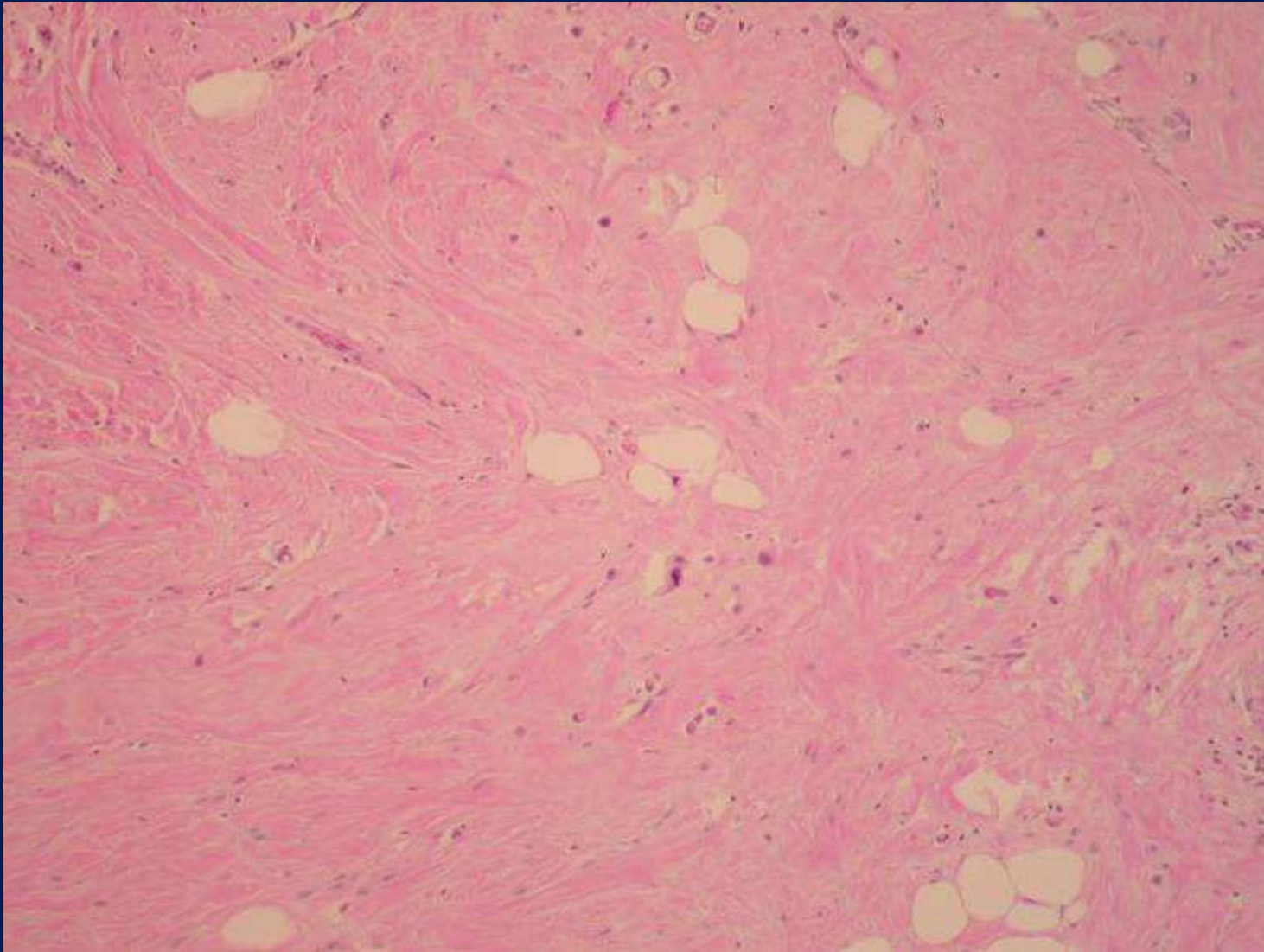
Kötőszöveti sejtek?



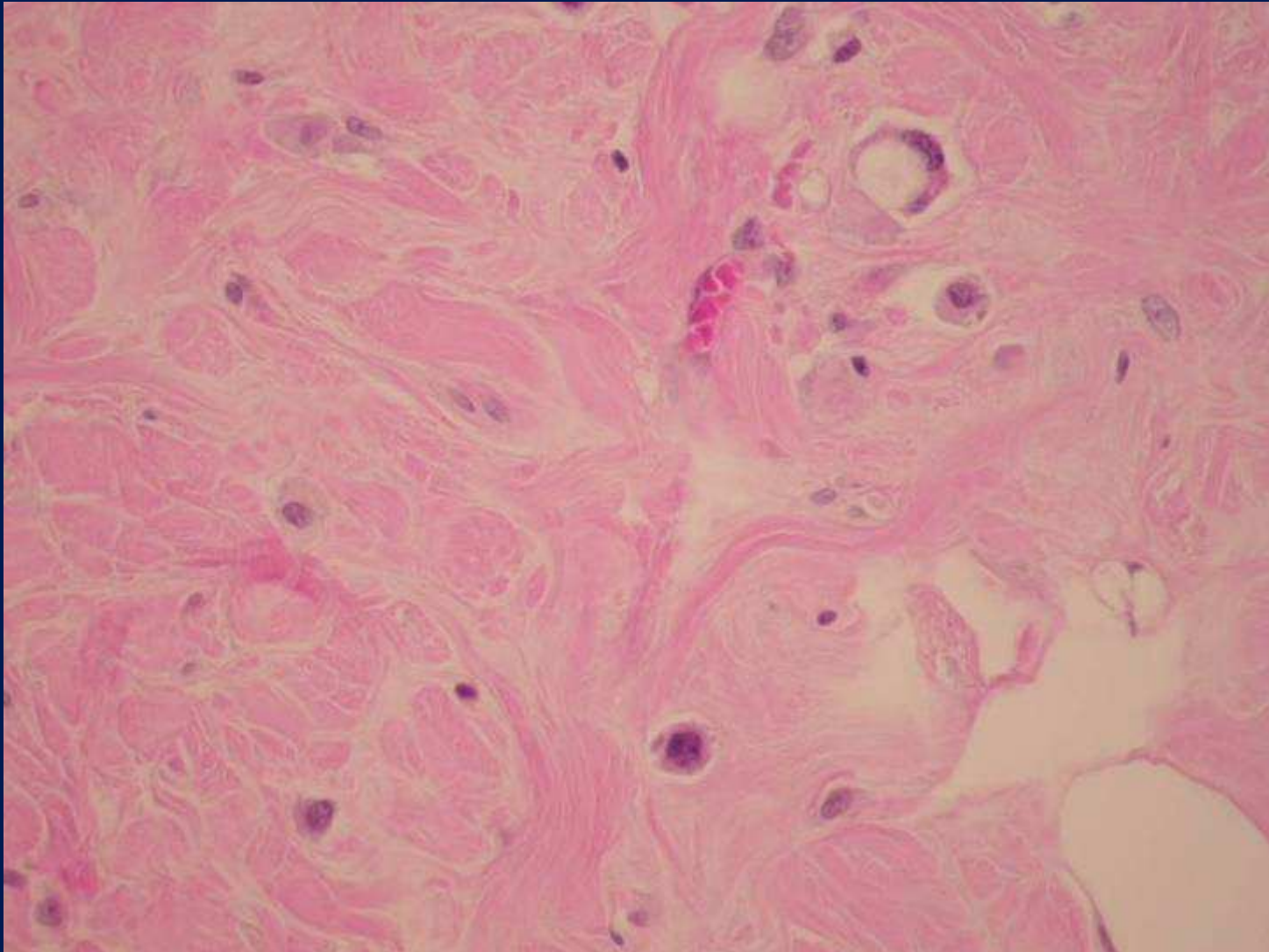
AE1/AE3 (CK) – hámsejt (ILC sejt)



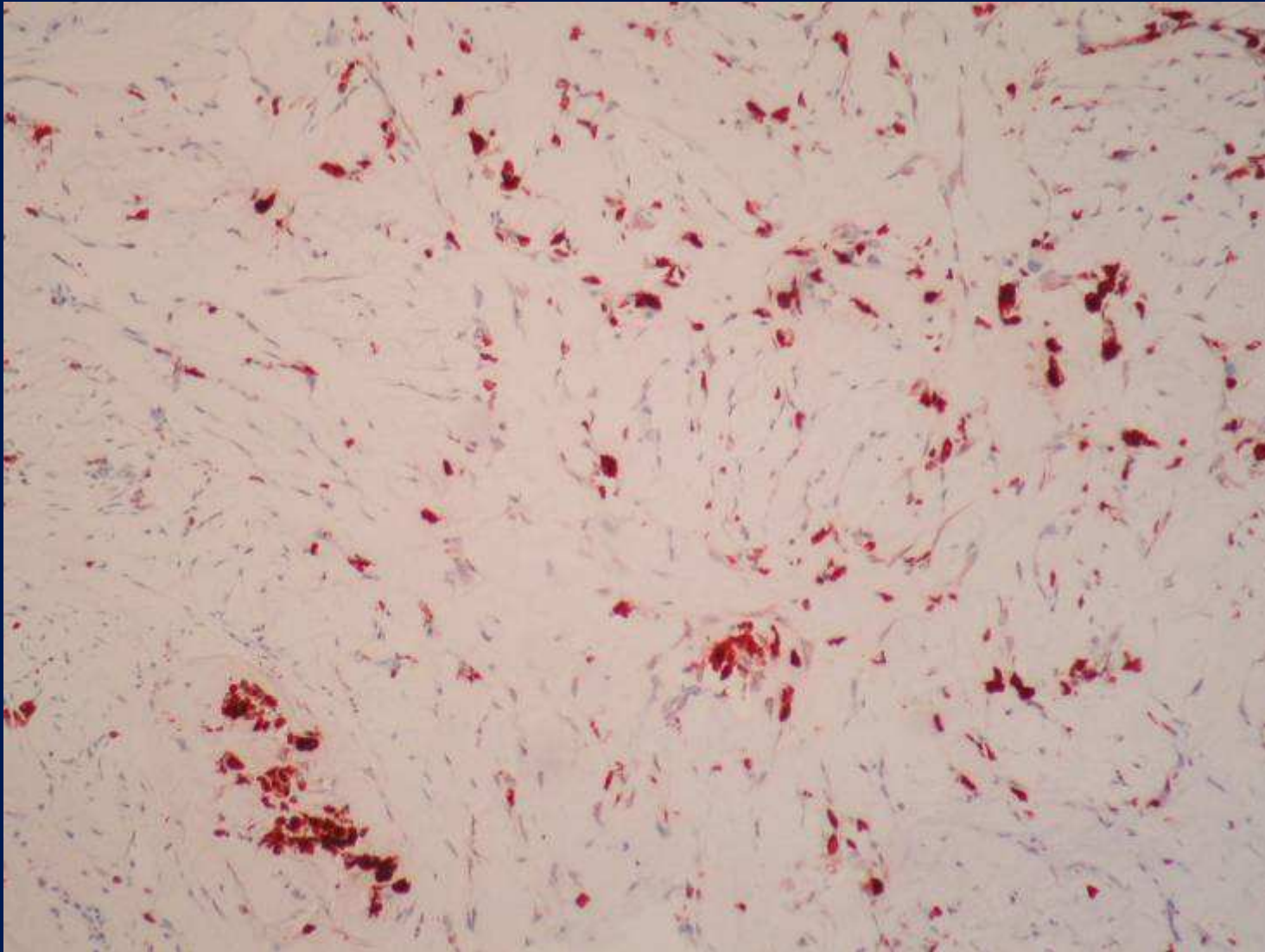
Másik terület



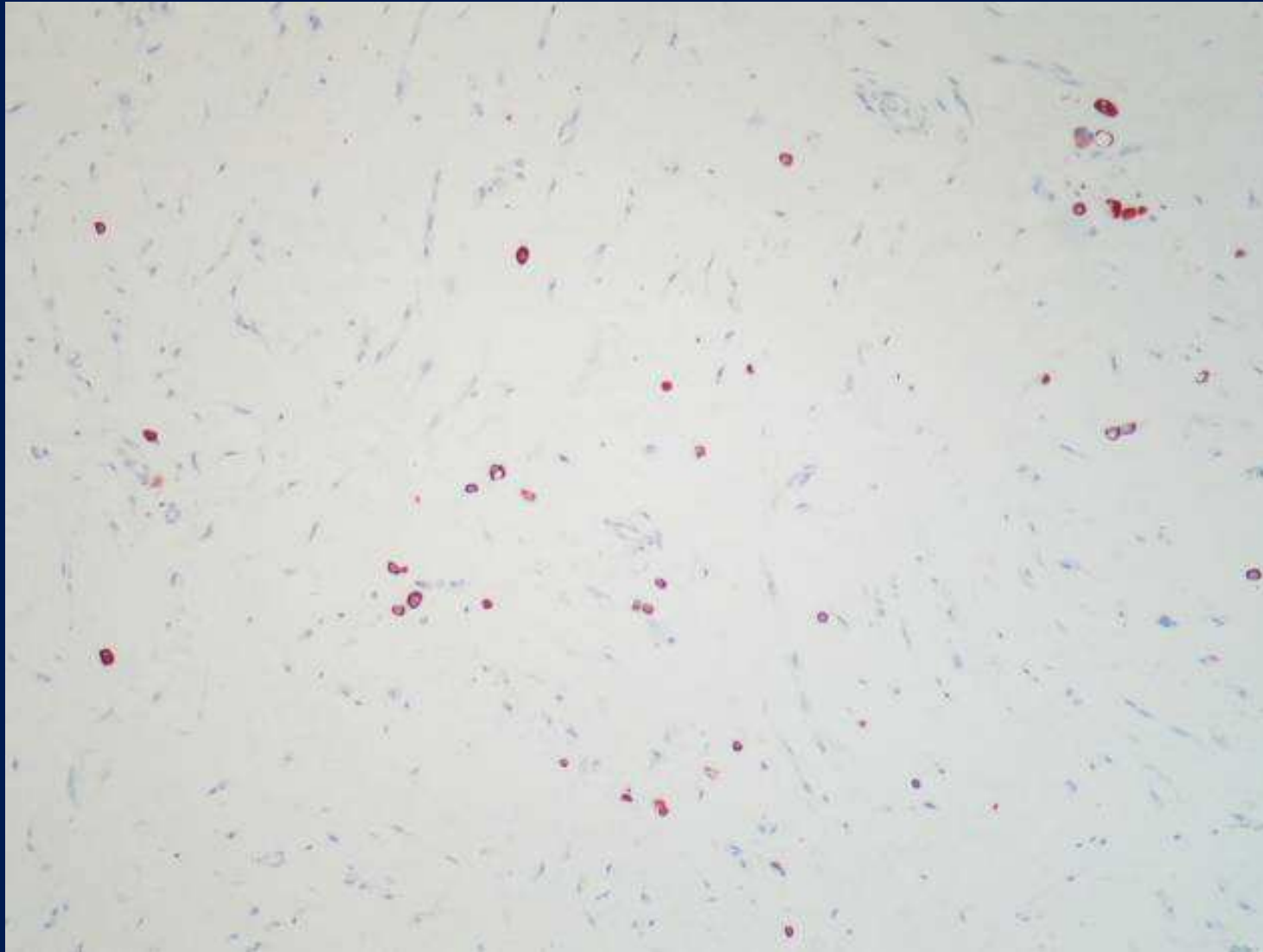
Vacuolizált és histiocytoid sejt(ek)



CD68 – macrophagok tömege

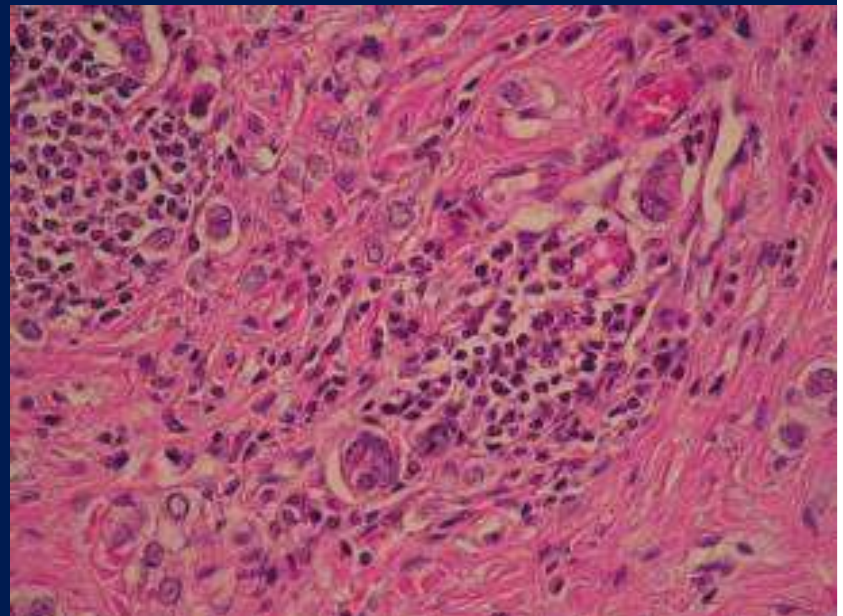
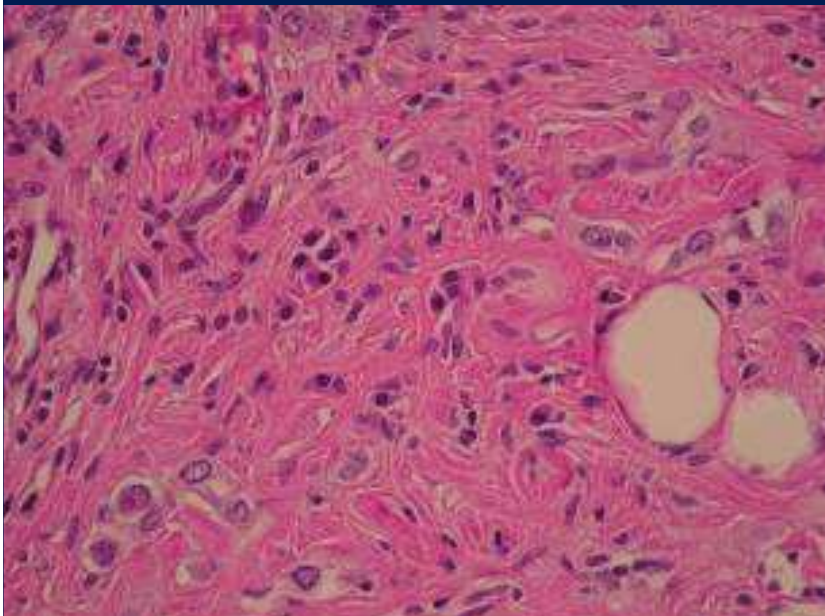
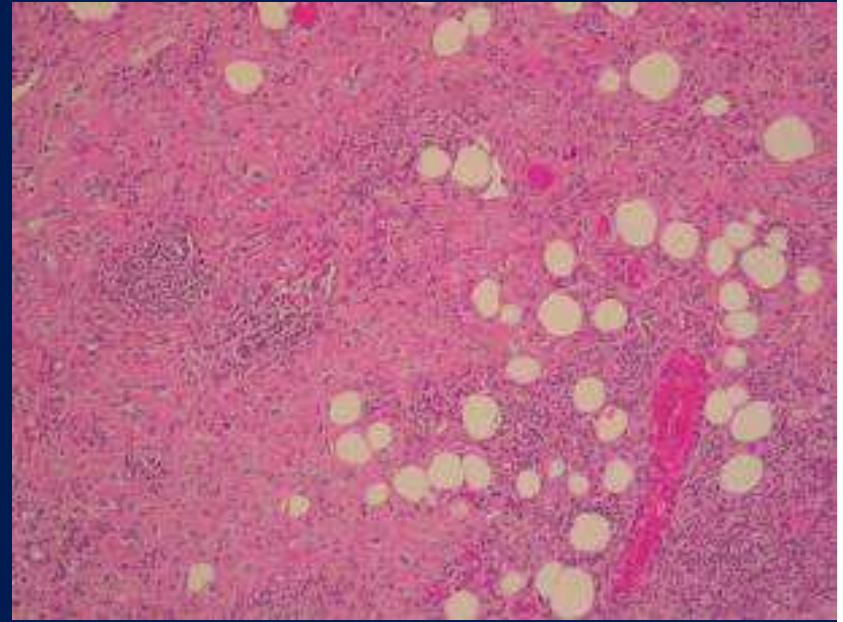


CK (AE1/AE3) – elszórtan rezid. ILC sejtek
Chev GII; Sataloff TA; M-P GIV; **TR2a**

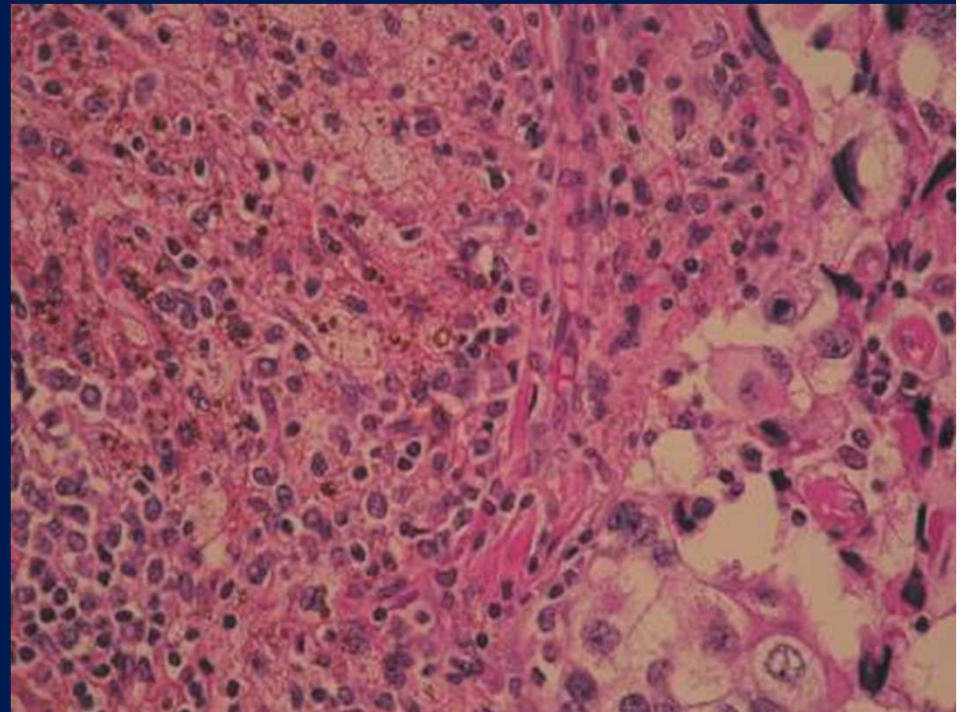
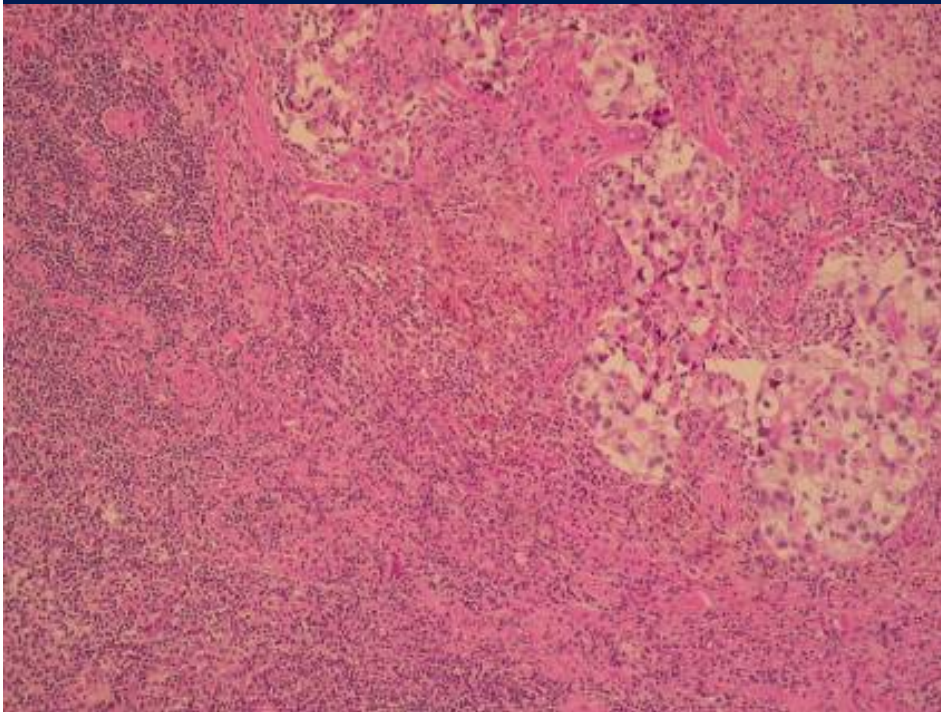


Hatás nyirokcsomóban, heges reakció

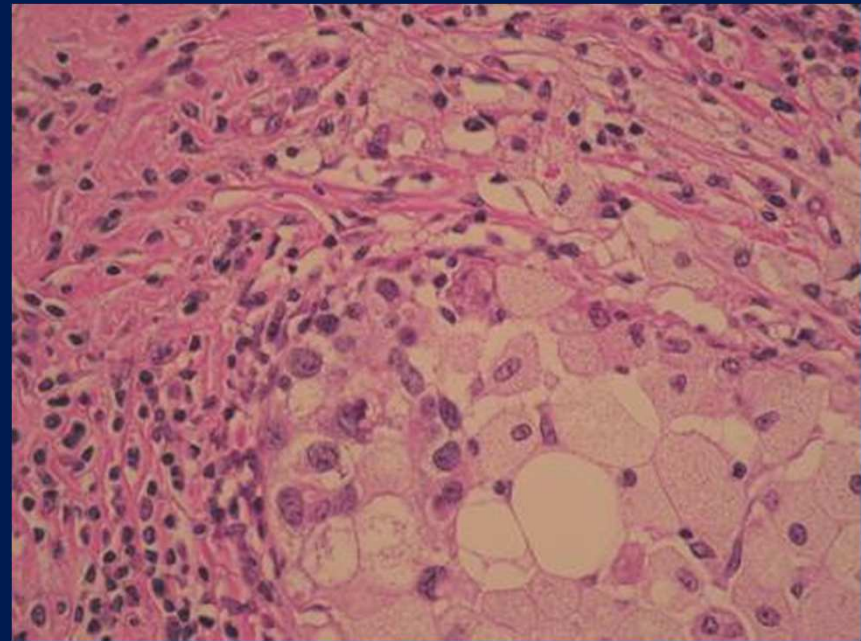
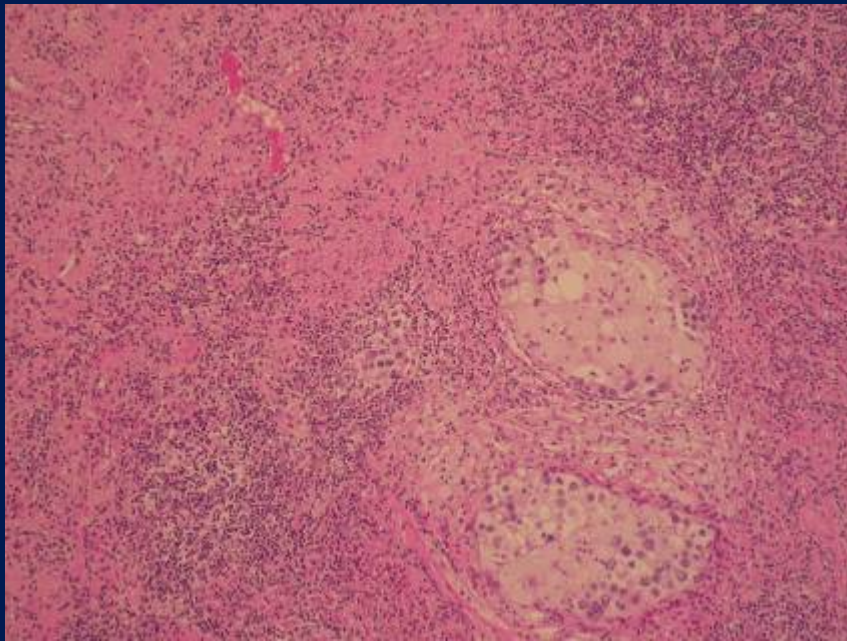
- Sataloff: NC
- Konszenzus/EU: NR3



Hatás nyirokcsomóban: haemosiderin tartalmú macrophagok



Habos sejtek nyirokcsomóban



yTNM

yT/ypT

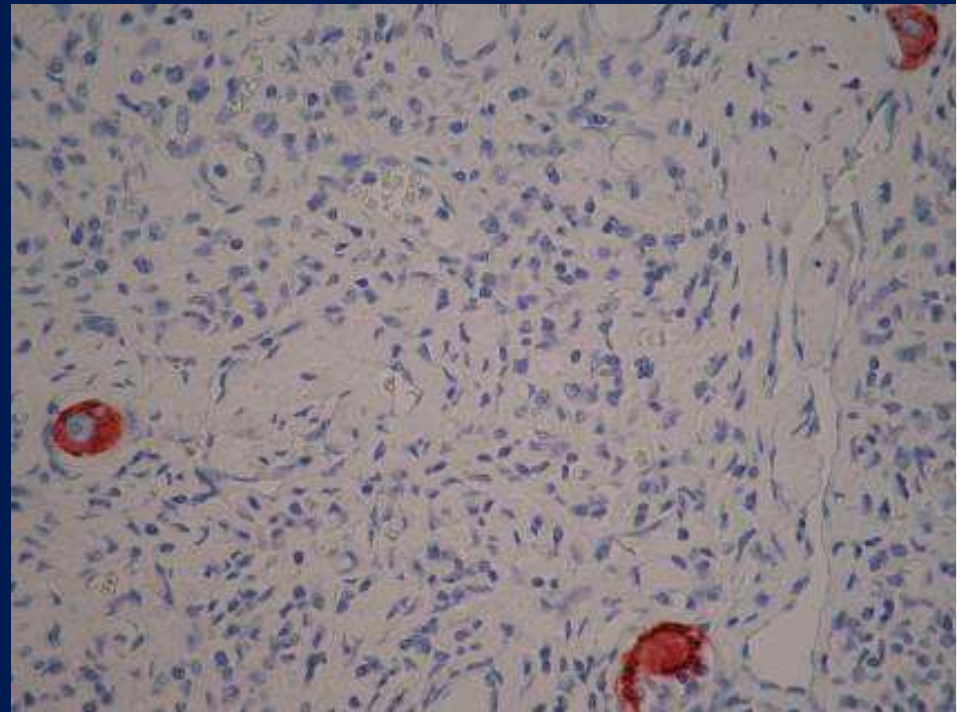
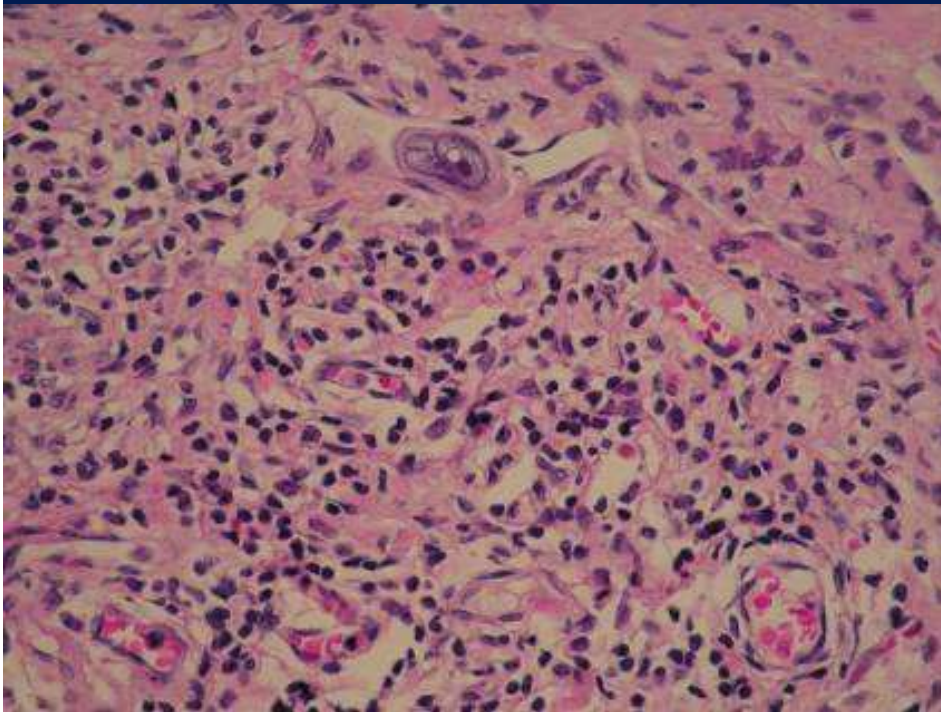
- Neoadjuvans kezelés esetén a kezelés előtti klinikai T (cT) a **klinikai és képalkotó vizsgálatokon** kell, hogy alapuljon.
- A neoadjuvans kezelés után meghatározható T lehet a klinikai T, amelyik fizikális és képalkotó vizsgálaton alapul (**ycT**) és a pathológiai T (**ypT**)
- Az **ypT** meghatározásának alapja a **legnagyobb szövettanilag azonosított összefüggő tumorgóc** (nagy tumorok esetén makroszkópos tumorgóc). A **multiplicitást külön kell jelölni**; pl: ypT1c(m) vagy ypT2(3)
- Megjegyzés: Az **ypT meghatározása ellentmondásos**, és átalakulásokon mehet keresztül.

yTNM

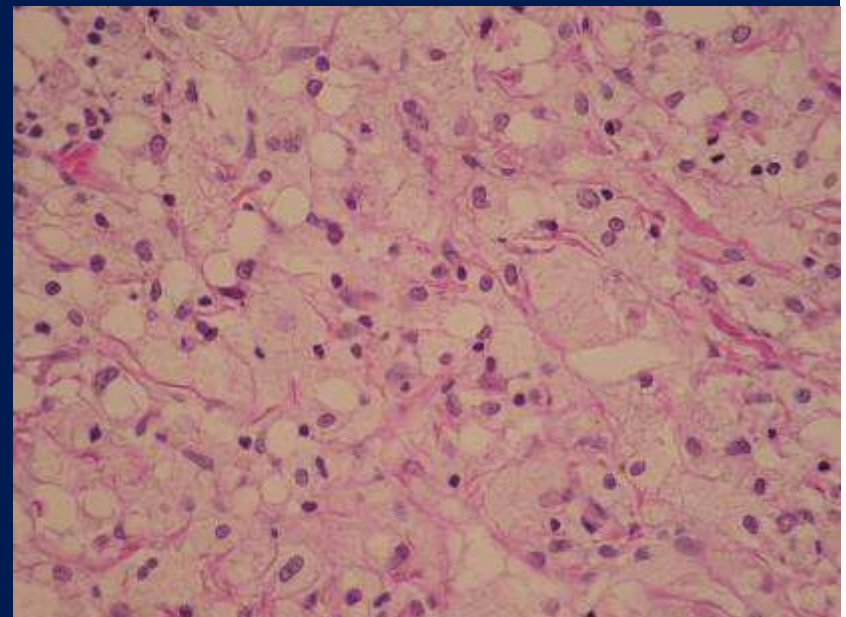
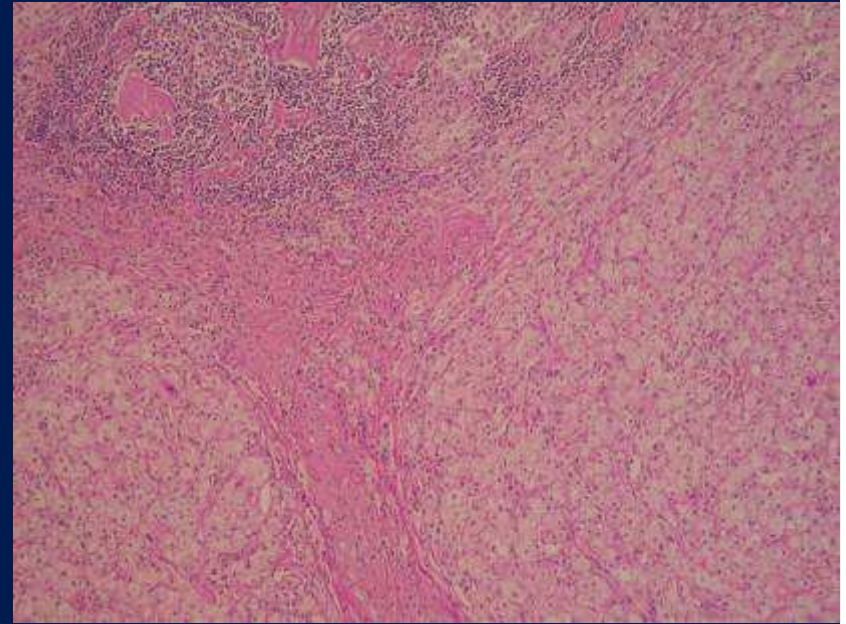
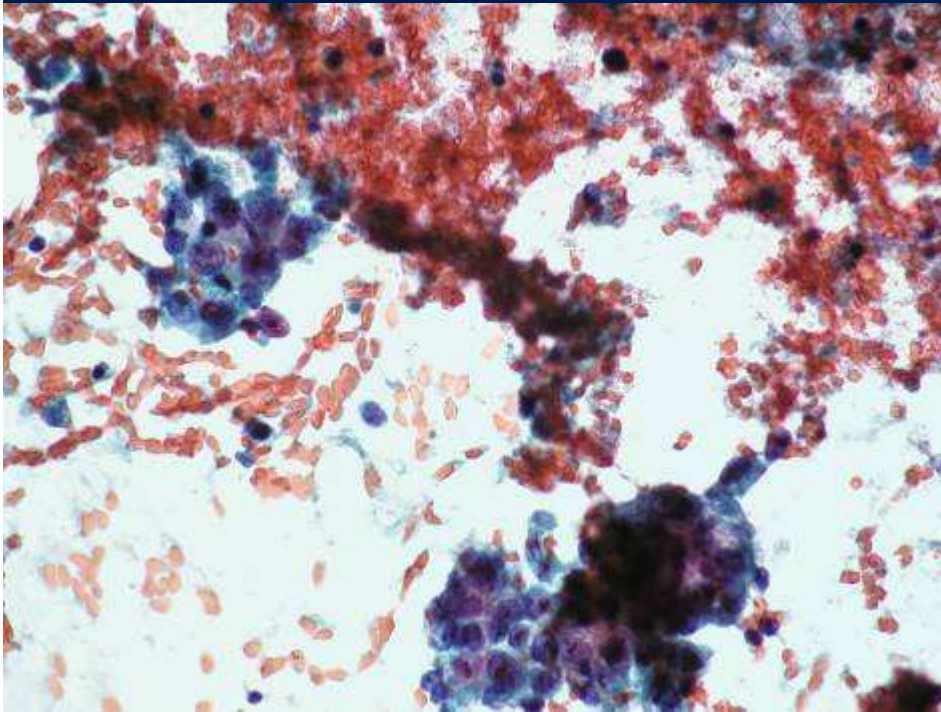
yN/ypN

- A negatív vagy pozitív nyirokcsomó státusznak megfelelő **klinikai N (yN)** kategória megállapításának módját is jelezni célszerű. Ez lehet **fizikális vizsgálat, FNAC (f), core biopsia, őrszemnyirokcsomó biopsia (sn)**.
- A kezelés után, a 0,2 mm-nél nem nagyobb tumoros érintettség **ypN0(i+)** akár csak a kezelésben nem részesülő betegeknél. **Ha ez fennáll, akkor** a primer tumor eltűnése esetén **sem lehet** komplett patológiai regresszióról (**pCR**) beszélni.

ypN0(i+)(sn)

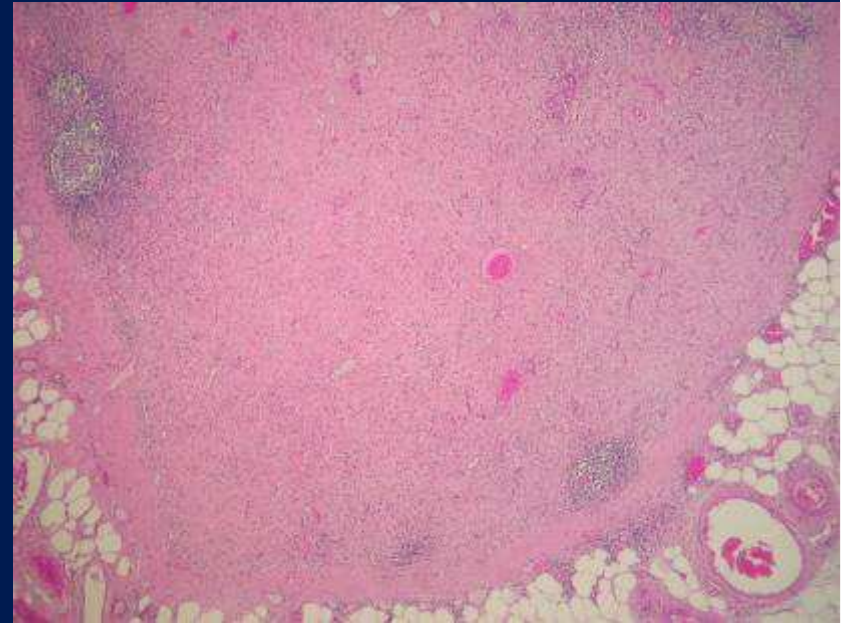
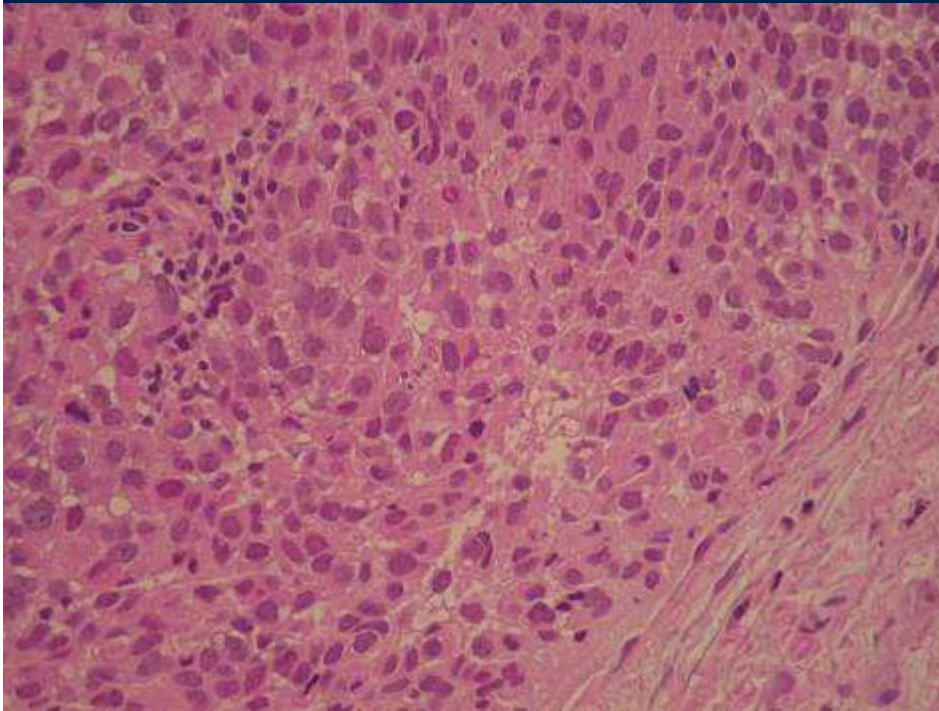


A neoadjuváns kezelés hatásai (1)

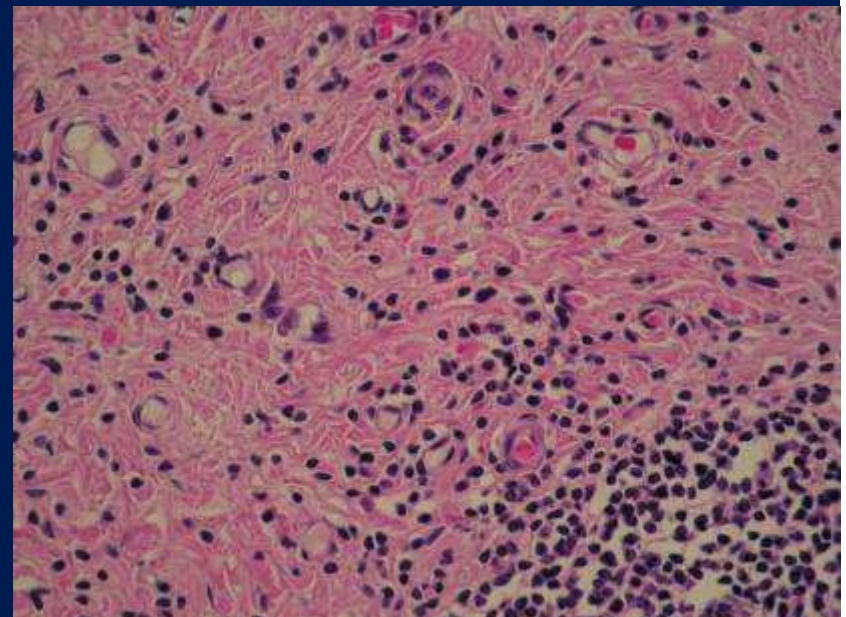


FNAC áttétes nyacs-ból neoadjuváns szisztémás
kezelés előtt: **minimum cN1a(f)**
&
Maximális szövettani eltérés az axillaris nyacs-kban
A kezelést követően: **ypN0**

A neoadjuváns kezelés hatásai (2)



Core biopsia áttétes nycs-ból neoadjuváns
szisztémás kezelés előtt: **minimum cN1a(CB)**
&
Maximális szövettani eltérés az axillaris nycs-kban
A kezelést követően: **ypN0**



yTNM

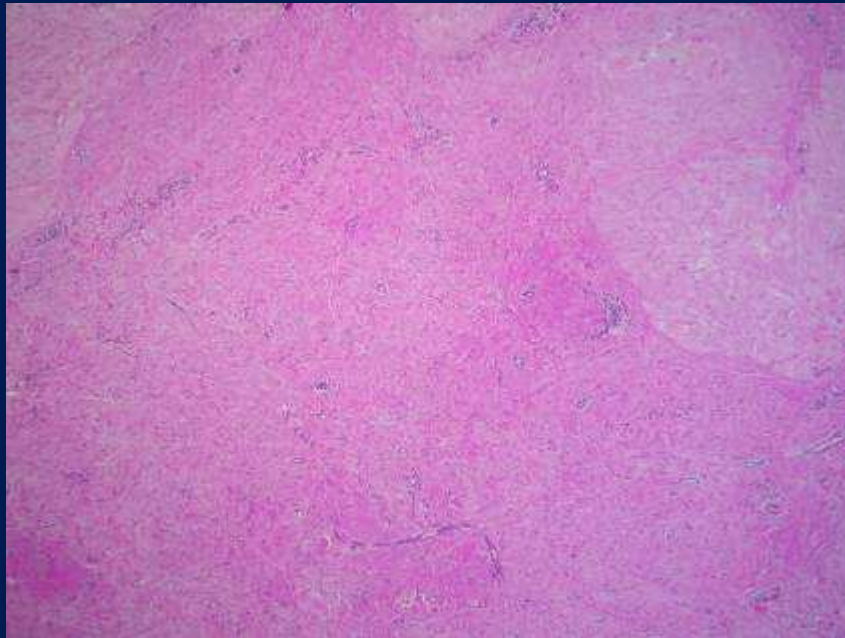
yM

- Azon betegek, akiknél a **neoadjuváns kezelés előtt klinikailag kimutatott áttét** állt fenn, a **kezelés után is M1** kategóriába (**IV. stádiumba**) sorolandók, akkor is, ha a kezelés hatására az áttét eltűnik.

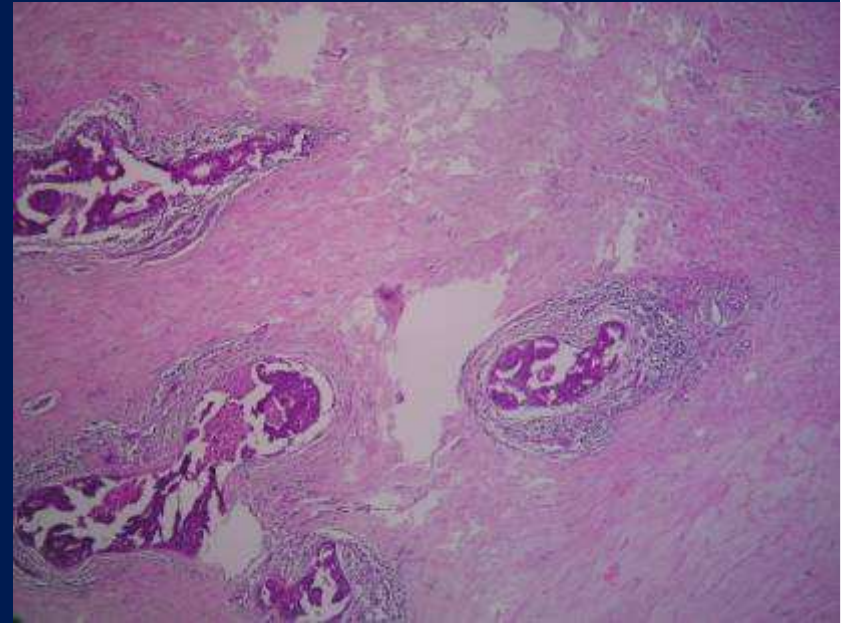
Neoadjuváns Taxan+Anthracyclin+ HERCEPTIN

Heterogenitás a válaszbán

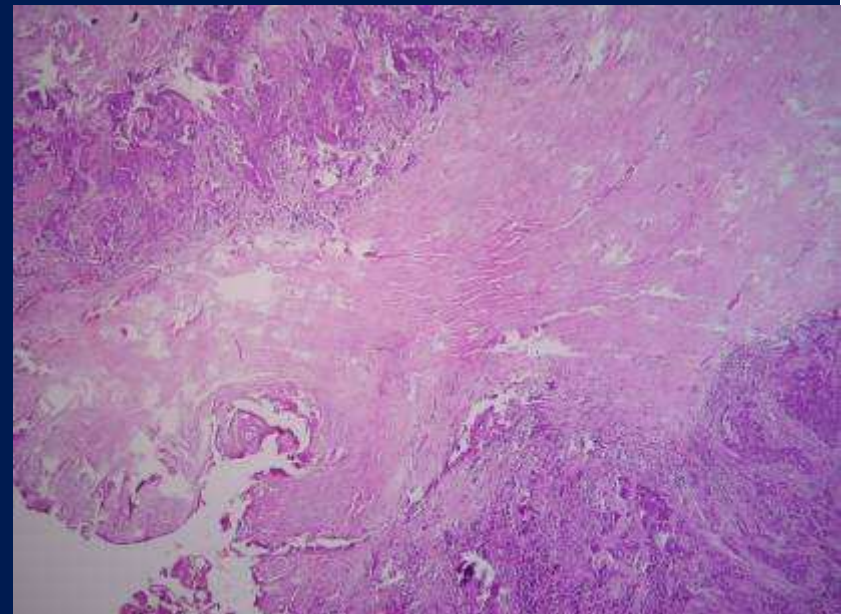
Nincs reziduális tumor



Reziduális in situ carcinoma



Reziduális invazív carcinoma



Összefoglaló a lelet tartalmáról

- Invazív és/vagy in situ carcinoma jelenléte
- A reziduális tumor szövettani típusa
- **A reziduális tumor mérete és a tumorágymérete** (ha lehet)
- Sebészi szélek
- Nyirokcsomó érintettség foka (Nycs szám, áttétes nycs szám, regressziót mutató nycs-k száma)
- **Fibrosis, necrosis, gyulladásos reakció** százalékos aránya
- Multifocalitás jelenléte
- LVI
- **Terápiás hatás** an invazív és in situ carcinomás részben
- A terápiás hatás **gradálása** a javasolt rendszerben
- **ypTNM**

