

Nyelőcső carcinomák műtéti anyagainak vizsgálata neoadjuváns terápiát követően

Dr. Györffy Hajnalka Ph.D.

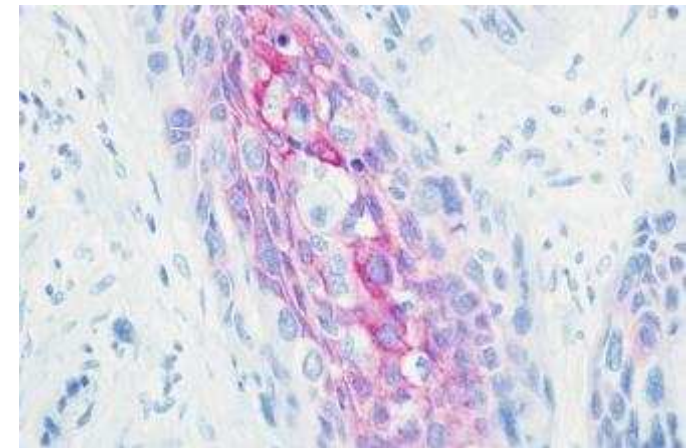


Semmelweis Egyetem
II. Patológiai Intézet



Nyelőcső rosszindulatú daganatai

- **Magyarországon évi ~700 ember hal meg nyelőcsőrák miatt**
- Incidenciája terén Európában a 2. helyen állnak a férfiak
- Incidenciája lassan nő (rizikófaktorok, jobb dg. módszerek)
- Összes daganatok 2%-a, GI-rendszer 4%-a
- Férfi:nő = 7:1 (Magyaro.) ----- 3-4:1 (Nyugat-EU, USA)
- 60-70 évesek
- Mortalitása terén is a lista vezetőik között vagyunk
- Mortalitás 87%
- Túlélés sikeres rezekció után:
 - 1 éves 70%
 - 2 éves 25-30%
 - 5 éves 15%



Az elmúlt öt év a II. Pathológiai Intézetben

- 82 beteget operáltak az I. Sebészeti Kl-n
 - 69 laphámcarcinoma (84%)
 - 9 adenocarcinoma (10%) --- 23% !!!
 - 4 egyéb daganat
 - 3 GIST
 - 1 haemangioma
- A nyelőcső-daganatos betegek
~ 95% kap PST-t



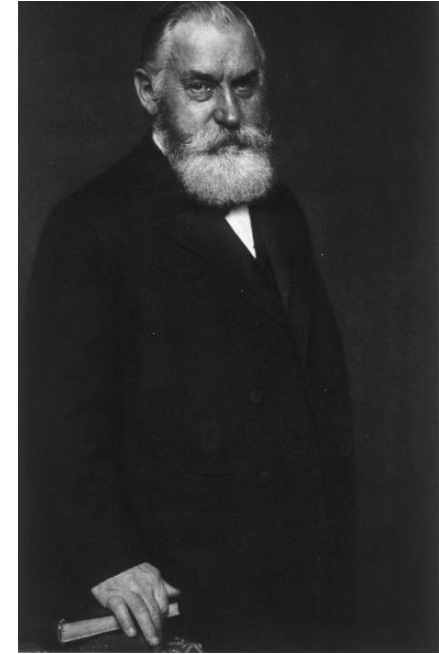
Történelmi áttekintés

- 1877. **Czerny** (Heidelberg) első nyelőcső-rezekció (1 éves túlélés)
- 1913. Denk (Bécs) leírja a „kihúzásos” rezekciót, de nem alkalmazzák.
- 1913. Frank Torek (New York) első thoracotomiás rezekció (13 év)
- 1933, 1938. Ohsawa, Marshall: sikeres nyelőcsőpótlás
- 1950-es évek alsó harmadi tumorok kiirtása
- Kp. harmadi tumorok kapcsán 2 ülésű nyelőcső pótlás vagy stoma-képzés
- **Mellkasfal előtt vezetett pótlás (vastagbél)**
- 1950-es évek Magyarország: Rubányi Pál, Imre József
- 1970-es évek inoperábilis tumorok palliatív irradiációja
- Nyelőcsősebészeti centrumok kialakulása
- 1980-as évek McKeown műtét (thoracotomia+laparotomia)
- Transhiatalis nyelőcső-rezekció
- Laryngo-pharyngo-oesophagectomia (Mo. Kiss János)
- Szabad vékonybél-átültetés (Horváth Örs Péter)
- Gépi anastomosisok
- Képpalkotók fejlődése – stádium meghatározás
- 1990-es évek végén neoadjuváns kezelések ...



Vincenz Czerny

- *1842. Trutnov (Csehország/Habsburg Birodalom)
- Prágai Egyetem, Bécsi Egyetem
- Bécsben – Billroth asszisztense
- 1877. Heidelbergben professzor
- 1906. Kísérletes Rákkutató Intézet alapítása
- Daganatos betegeknek ápoló kórházat alapít
- Első sikeres nyelőcső kiírtás (1877)
- Első nephrectomia
- Inguinalis hernia
- Első teljes hysterectomia (1879)
- Első emlő-implantatum lipoma eltávolítást követő asszimetria miatt
- A kozmetikai sebészet „atyja”
- † 1916. Heidelberg (sugárzás indukálta leukémia)

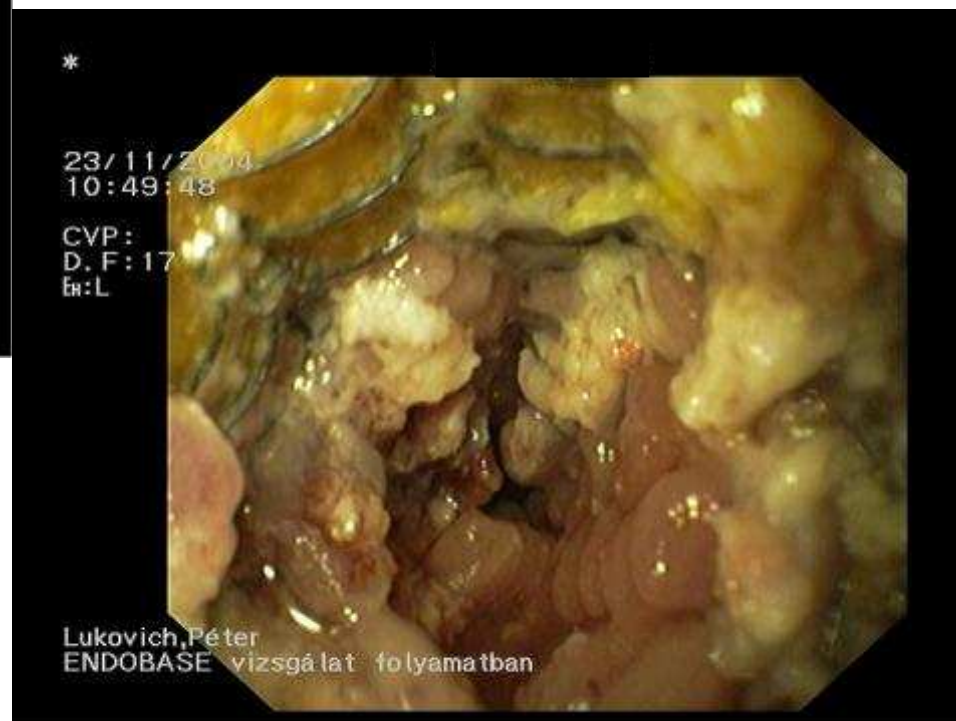


Kezelés

- Intraepithelialis és csupán a muscularis mucosaera terjedő (Tis, T1a) daganatoknál endoscopos *mucosectomia* vagy endoscopos kezelés a thoracotomia nélküli nyelőcsőkiirtás mellett.
- Submucosus (T1b) daganatoknál transthoracalisan vagy transhiatalisan végzett *szubtotális resectio* és 2 mezős nycs-eltávolítás.
- T2-es nyelőcsdaganatoknál kizárólag a transthoracalis *szubtotális resectio* tekinthető kuratív módszernek 2-3 mezős nycs-eltávolítással.
- Előrehaladott (T2–T3-as) cardiarákoknál Siewert típustól függő *rezekció* + 2 mezős nycs-eltávolítás
- T3-4-es daganatok ***neoadjuváns chemo- és radioth.*** + responderекnél *rezekció*
- Palliatív beavatkozások (pl. stent)



Előrehaladott nyelőcső daganat - stent



Előrehaladott nyelőcső daganat –
stentet benövő daganat

A daganatok szisztémás kezelésének fő vonalai

- Preoperatív chemo-radiotherapia (PST)
- Perioperatív chemo-radiotherapia (3+3)
 - adenocarcinoma
- Szekvenciális chemoth. / chemo-radioth.
- Definitív chemo-radiotherapia
- Postop. chemo-radioth.
 - adenocarcinoma

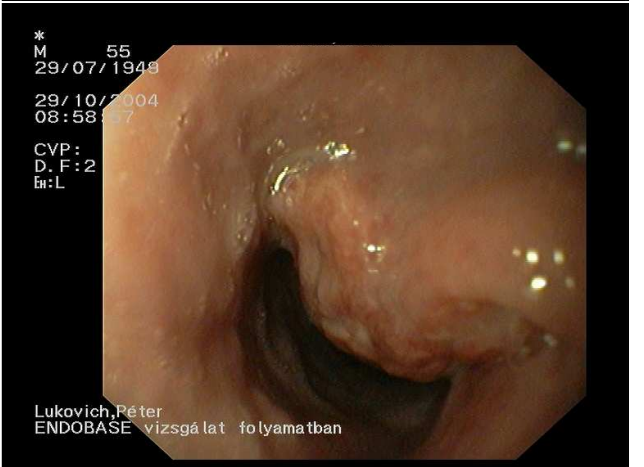
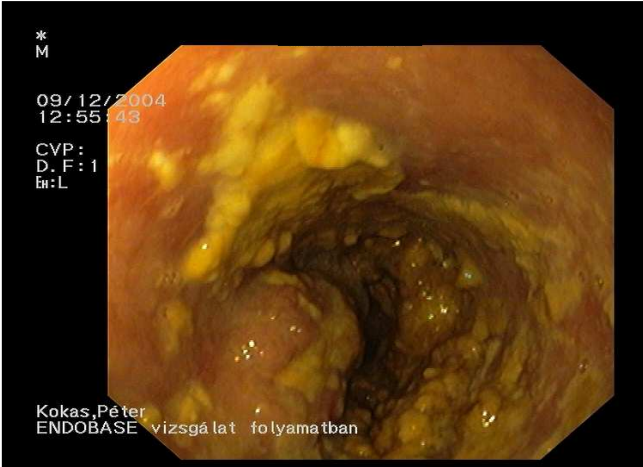
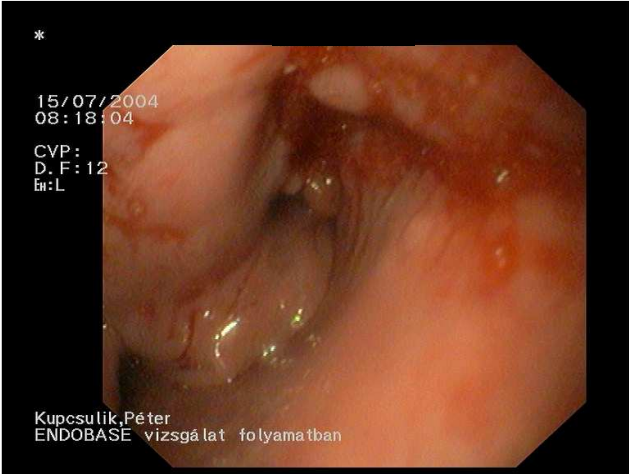
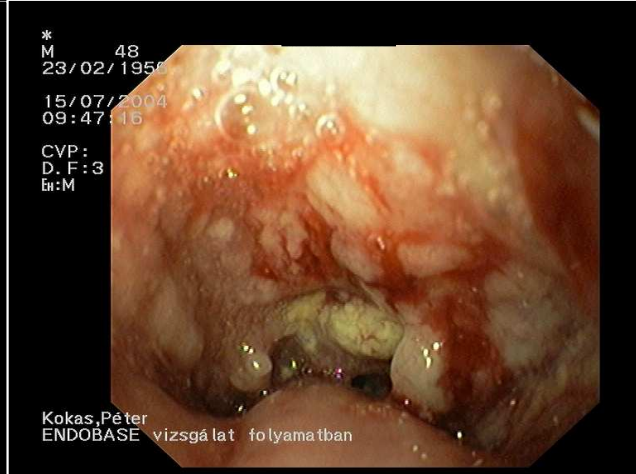
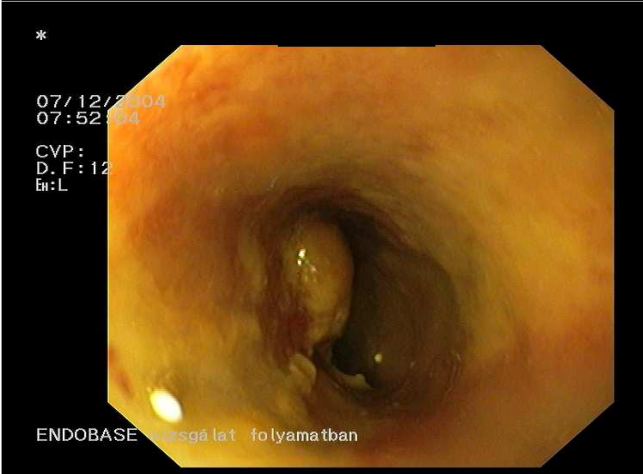
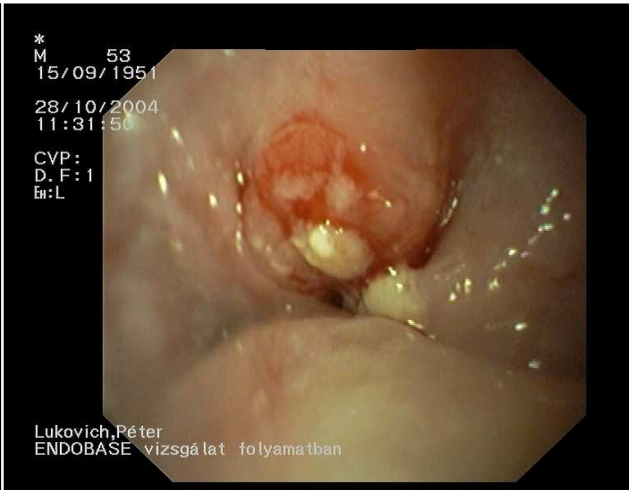
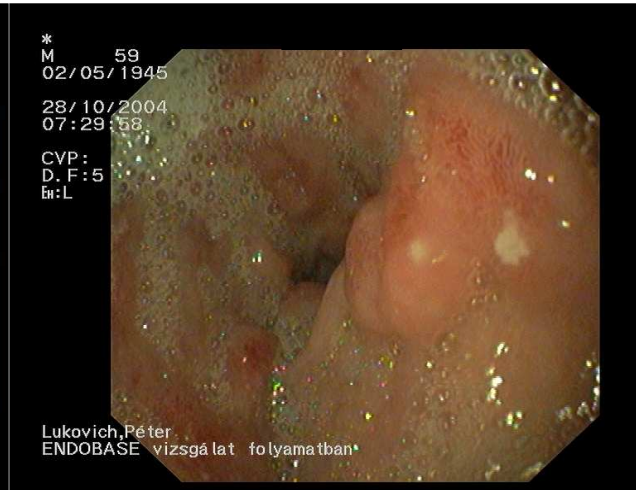
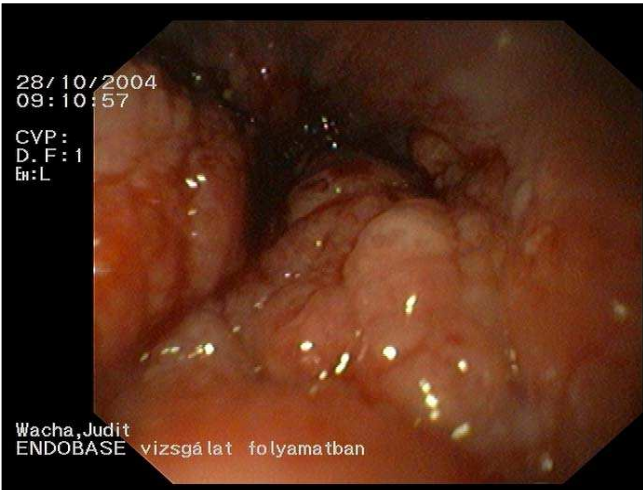


Sikeres chemotherápia után küldhető képeslap

Onkoteam

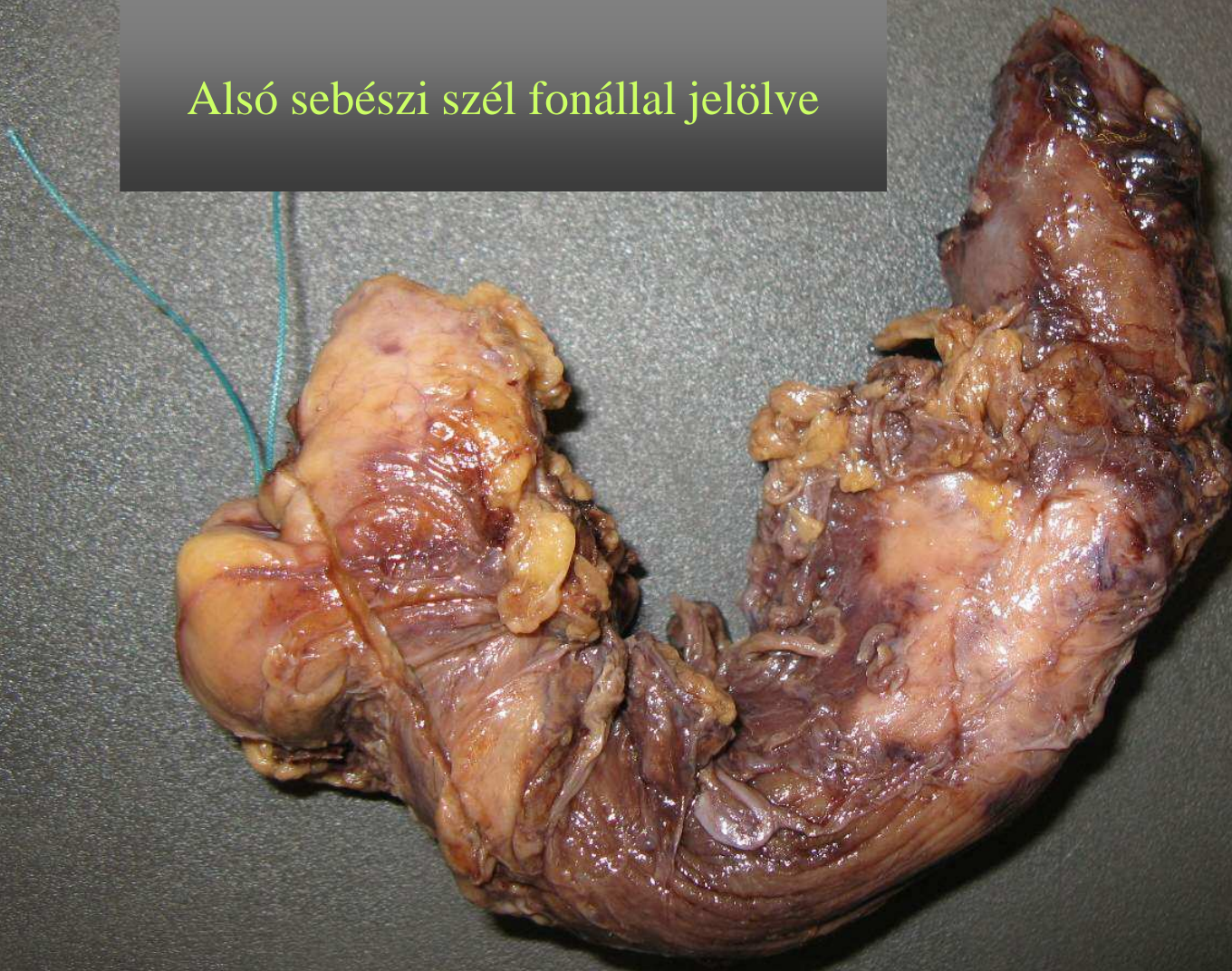
- Onkoteam: sebész, pathológus, onkológus, radiológus
- Részletes kivizsgálás (UH, CT, labor, stb.)
 - diagnosztikus algoritmus
- Endoscopia – biopsia, szövettani lelet
- Klinikai staging (cTNM) ----- Képkotók határai!!!
- Neoadjuváns kezelés (chemo + radiotherapia)
- Klinikai re-staging (ycTNM)
- Műtét
 - max. 90 nappal halasztott műtét javítja a PST hatásait, a beteg ált. állapotát
- Pathológiai staging (ypTNM)
- Ismételt kezelés utáni staging (rTNM)





Nyelőcső-rezekátum

Alsó sebészi szél fonállal jelölve

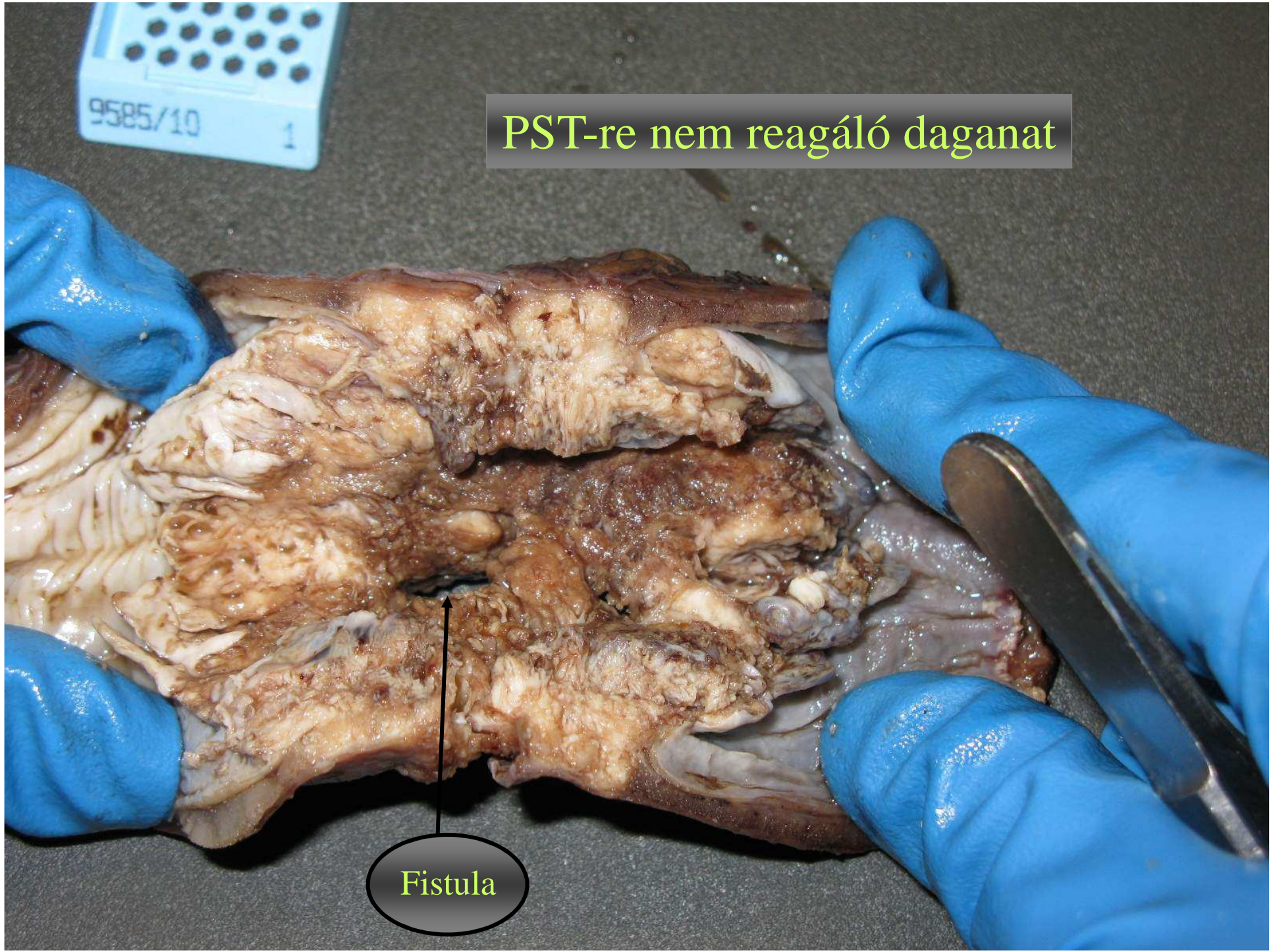


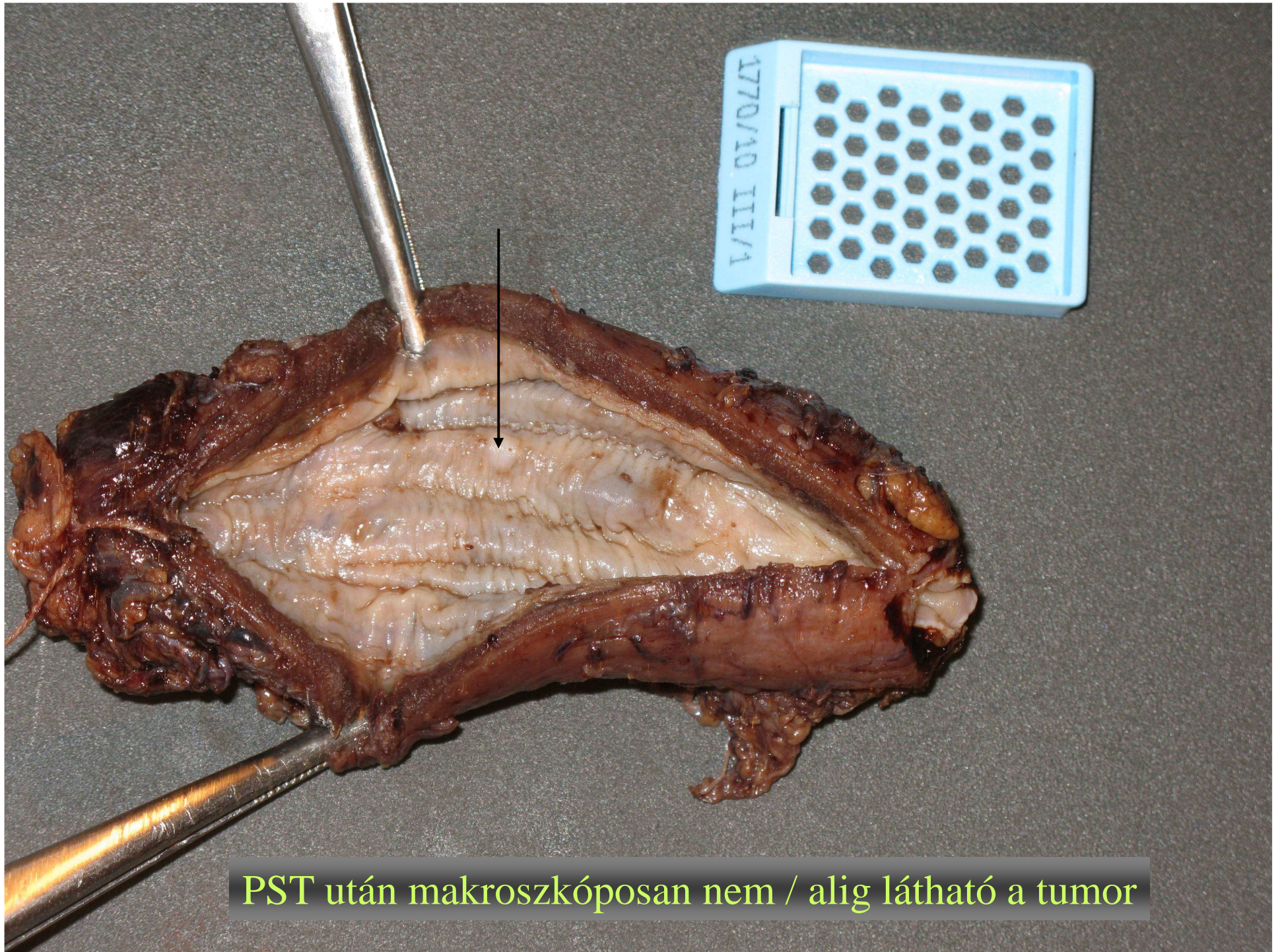
9585/10

1

PST-re nem reagáló daganat

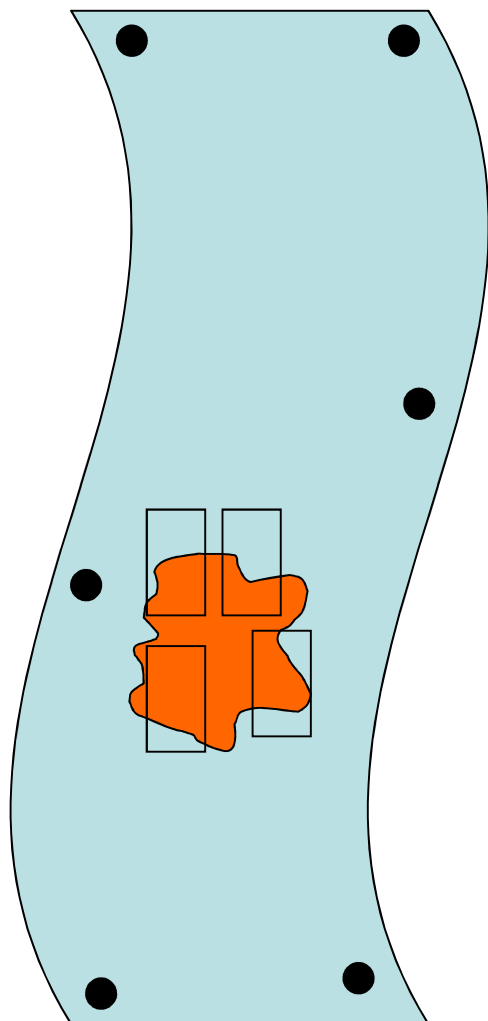
Fistula





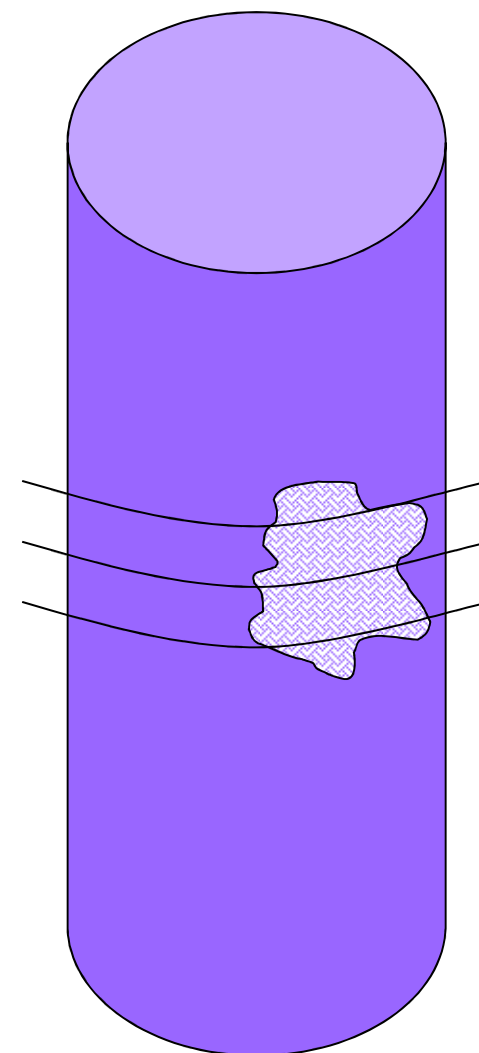
PST után makroszkóposan nem / alig látható a tumor

Indítás

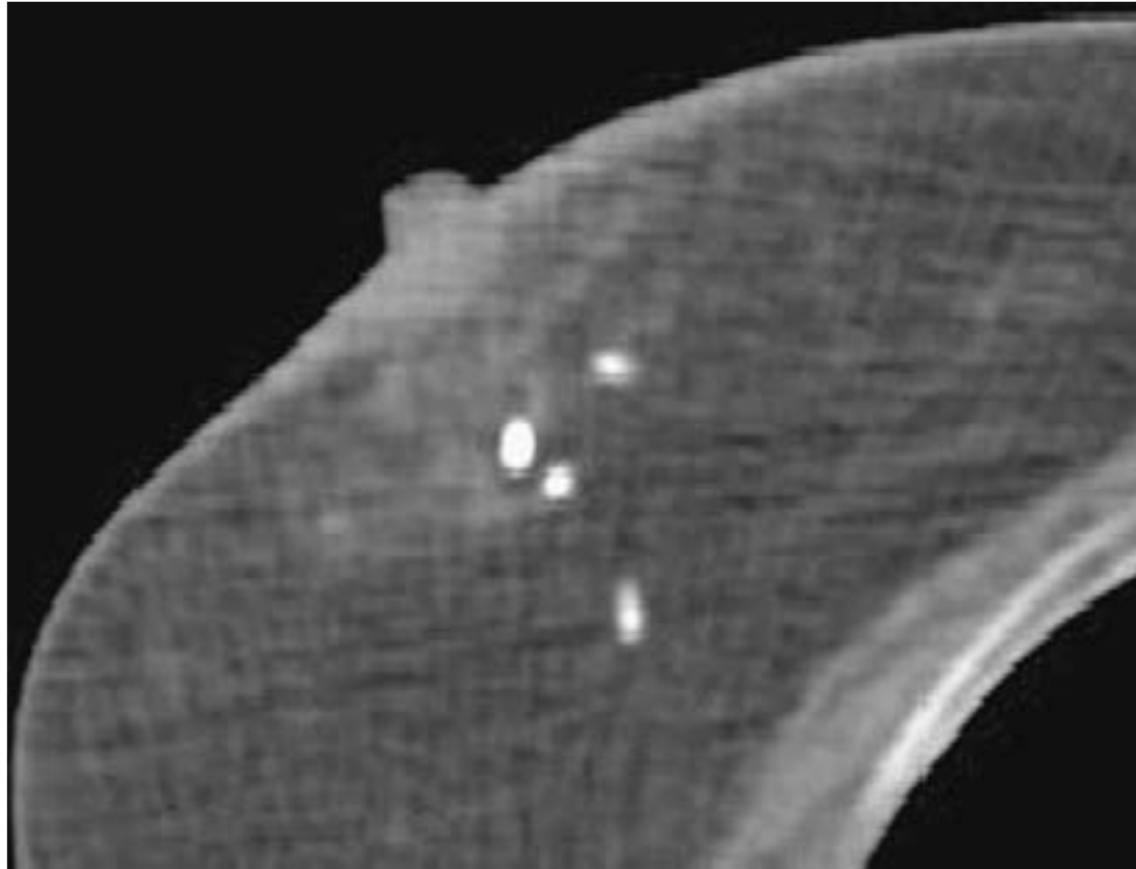


Rosai (9th ed.)

- Mély rezekciós felszínek festése
- Longitudinális megnyitás / **nem**
- kiszegelés – egész éjszakás fixálás
- fotó
- méretek
- daganat leírása, jellege, mérete
- nyálkahártya, fal, Barrett
- gyomor (ha van)
- nyirokcsomók (3 szintről)
- 8-10 blokk
- PST után az egész daganatos szakaszt el kell indítani (jó lenne, ha jelölve lenne – **Titanium clip**)



Royal College of Pathologists



Emlődaganat eltávolítása után kialakult seroma, amely nem mutat kapcsolatot a tumorágyba helyezett **titanium-clipekkel***

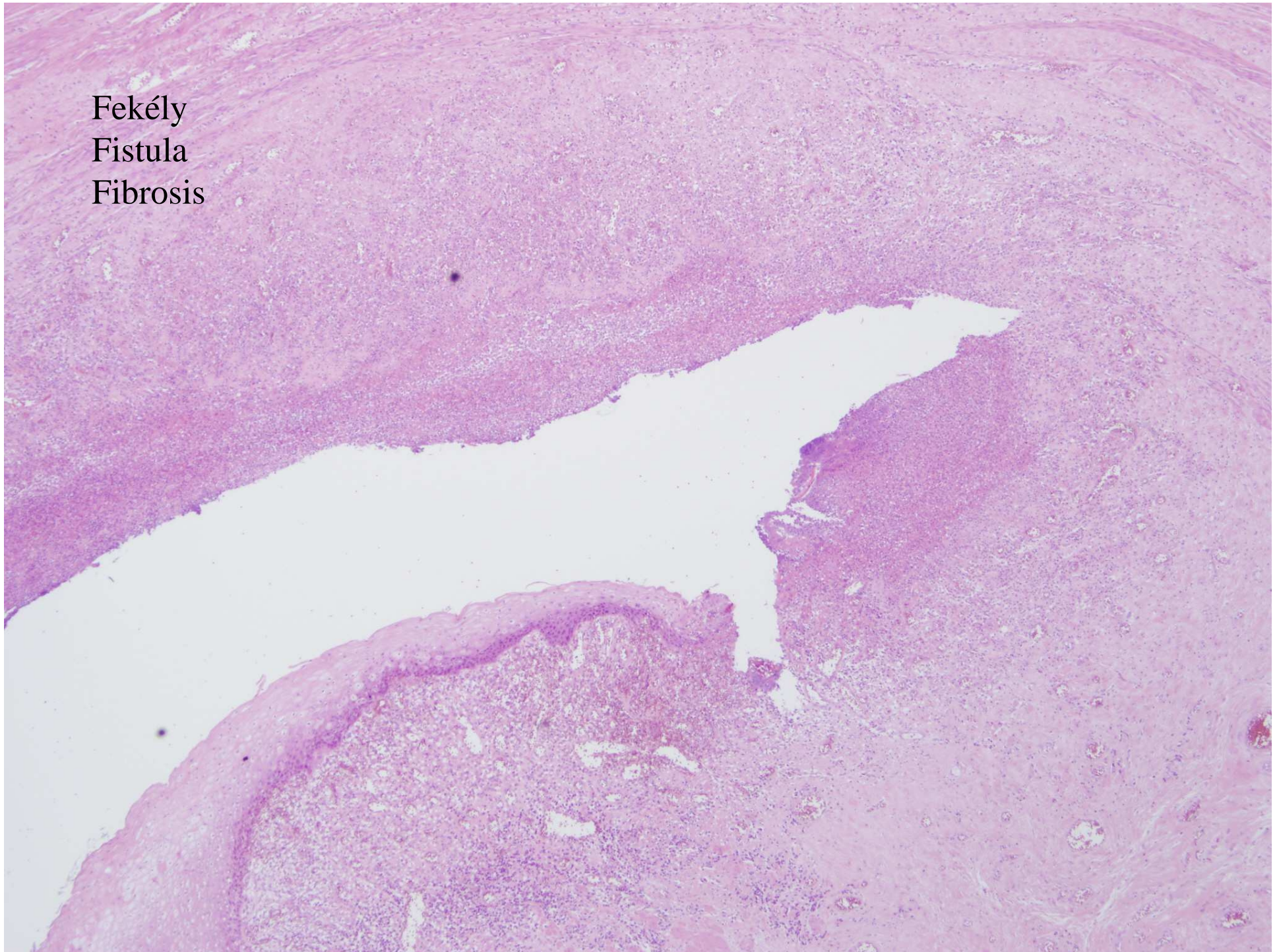
*Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, Jena R, Wishart GC. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. Eur J Surg Oncol. 2009 Jun;35(6):578-82.

Indítási problémák

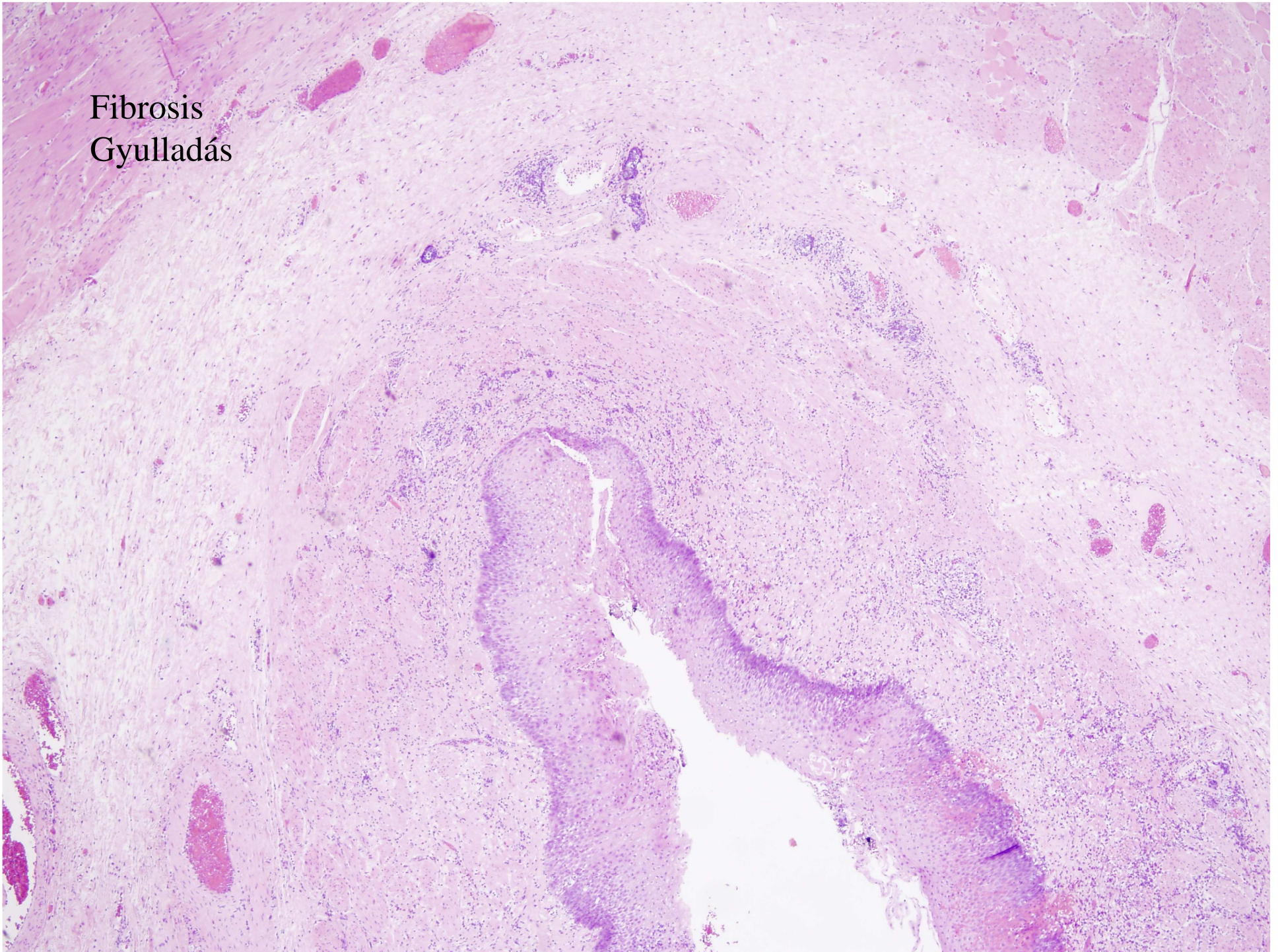
- Kevés „daganatos” blokk indul, így magasabb lehet a regresszió mértéke, ypTNM nem lesz helyes
- A PST következtében a nyirokcsomók is kisebbek, esetleg utófixálás/előhívás segíthet



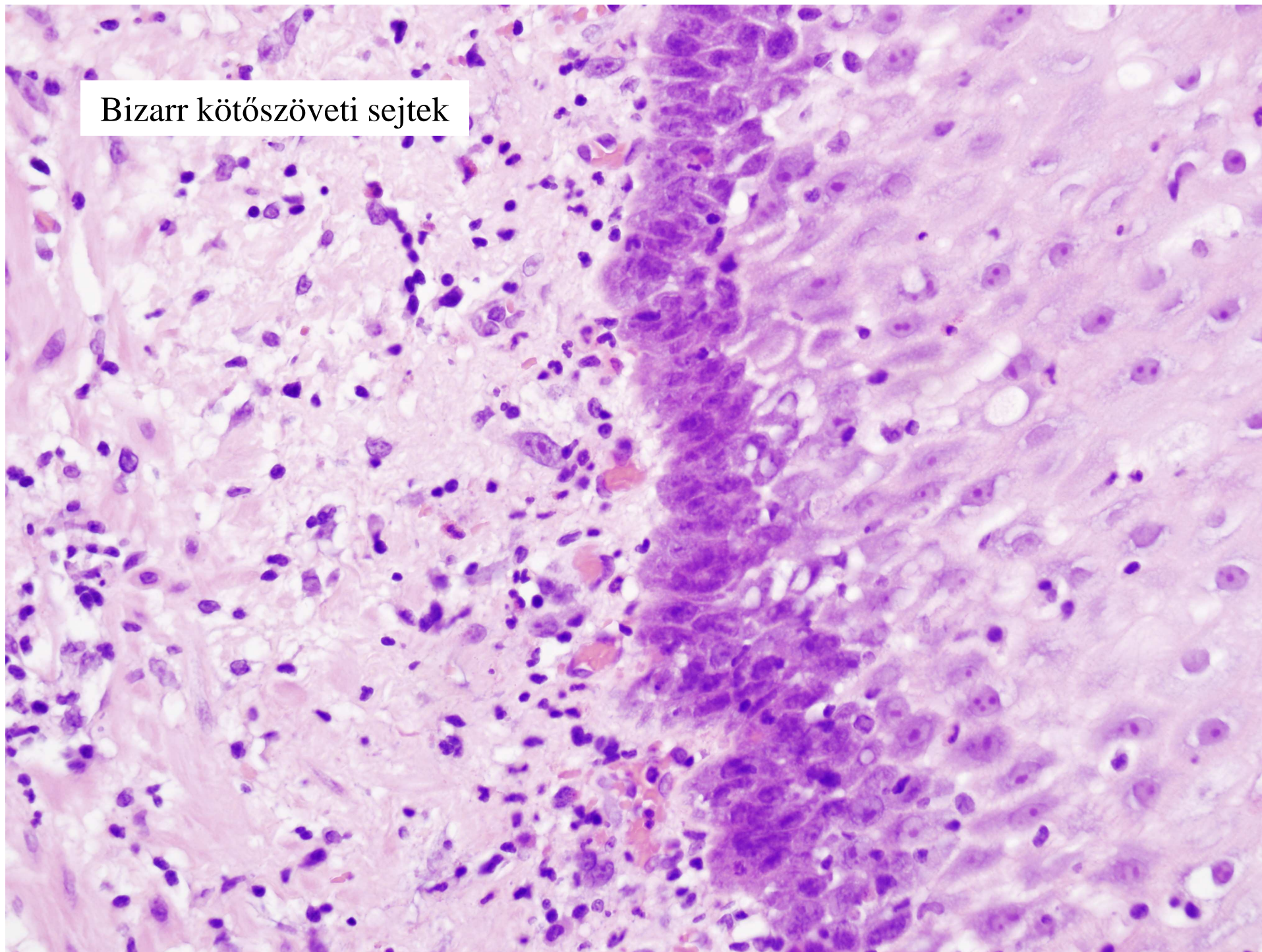
Fekély
Fistula
Fibrosis



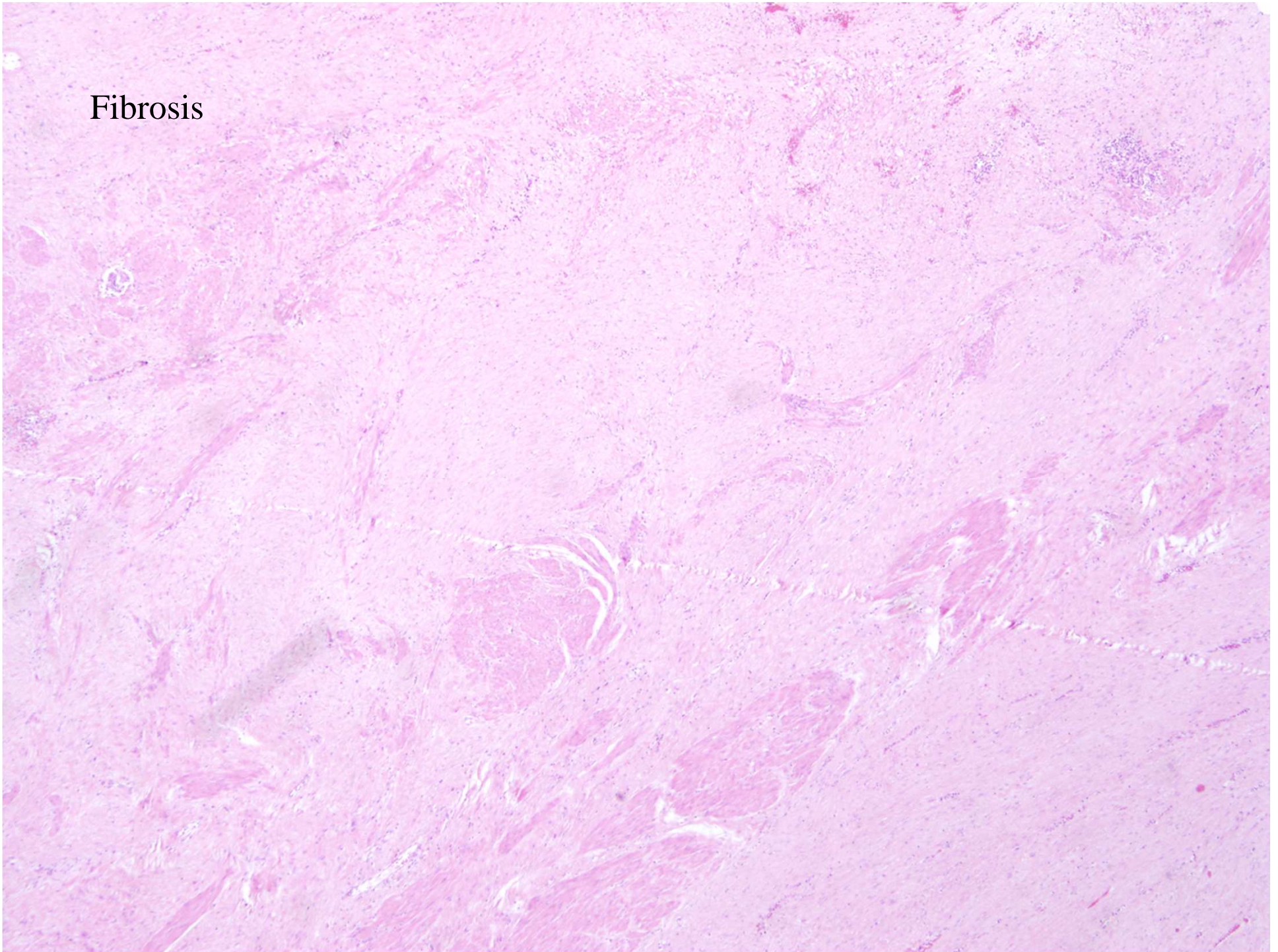
Fibrosis
Gyulladás



Bizarr kötőszöveti sejtek



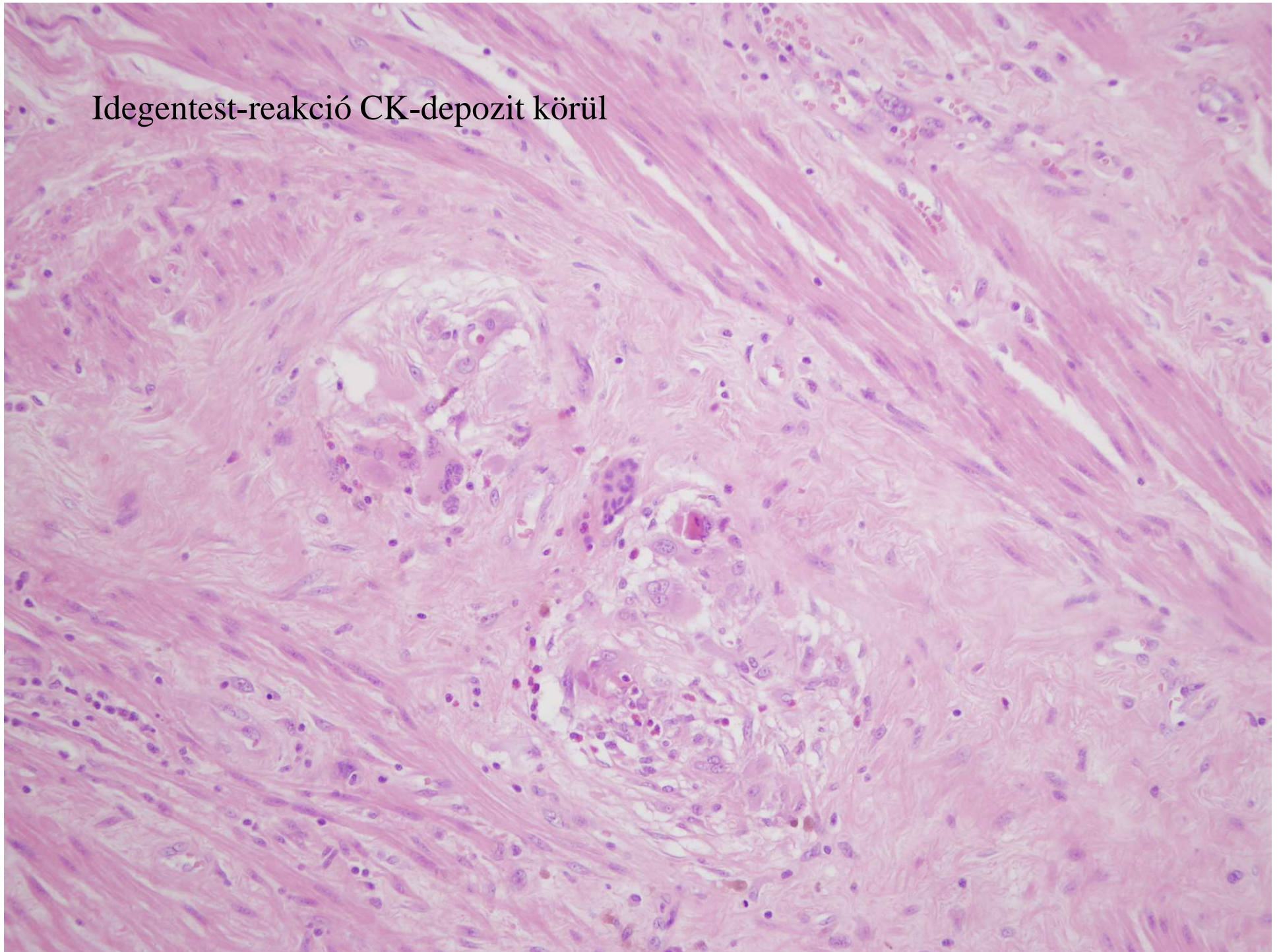
Fibrosis



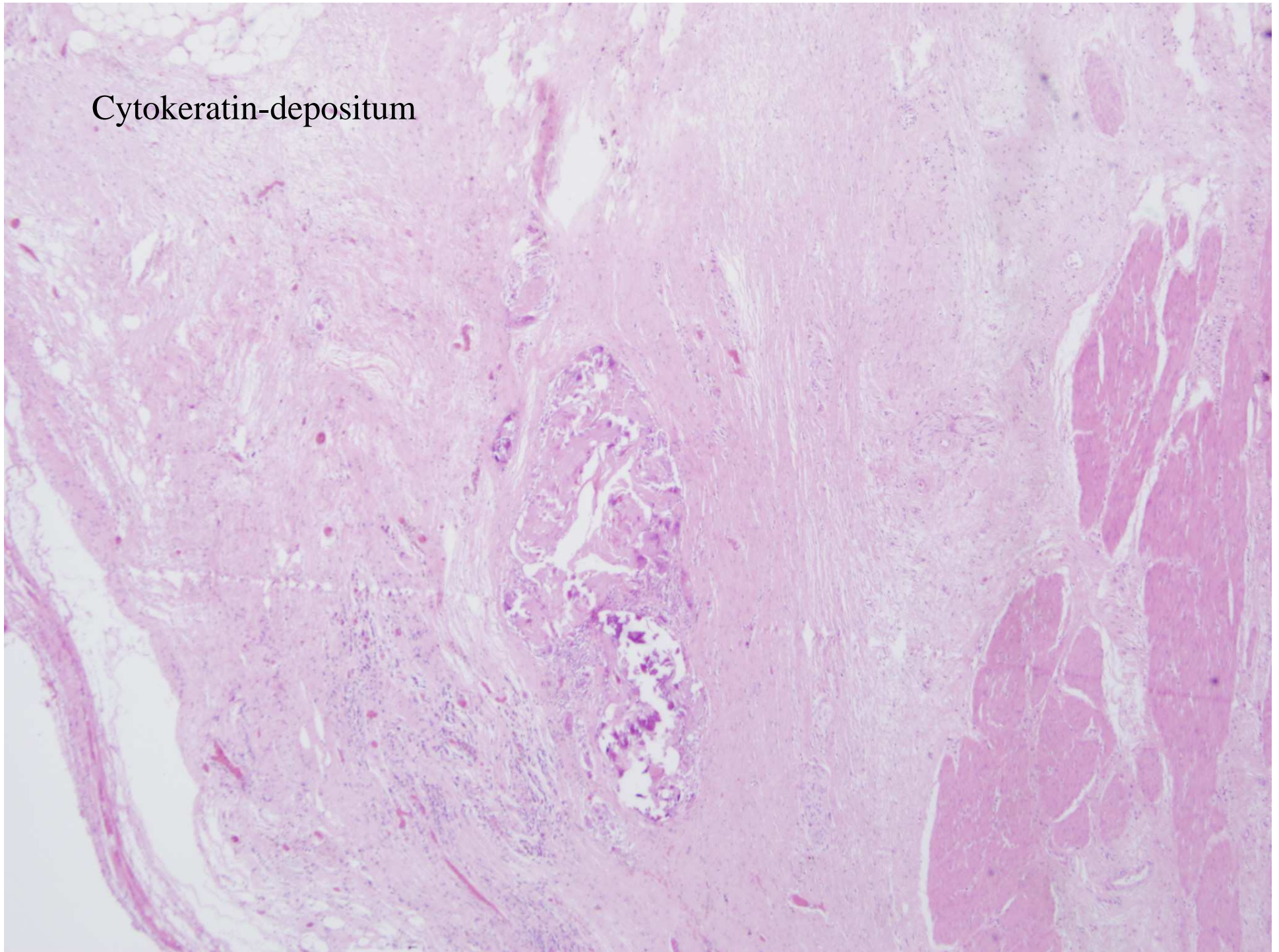
Erek szűkülete (endothel vastagodás, thrombosis)



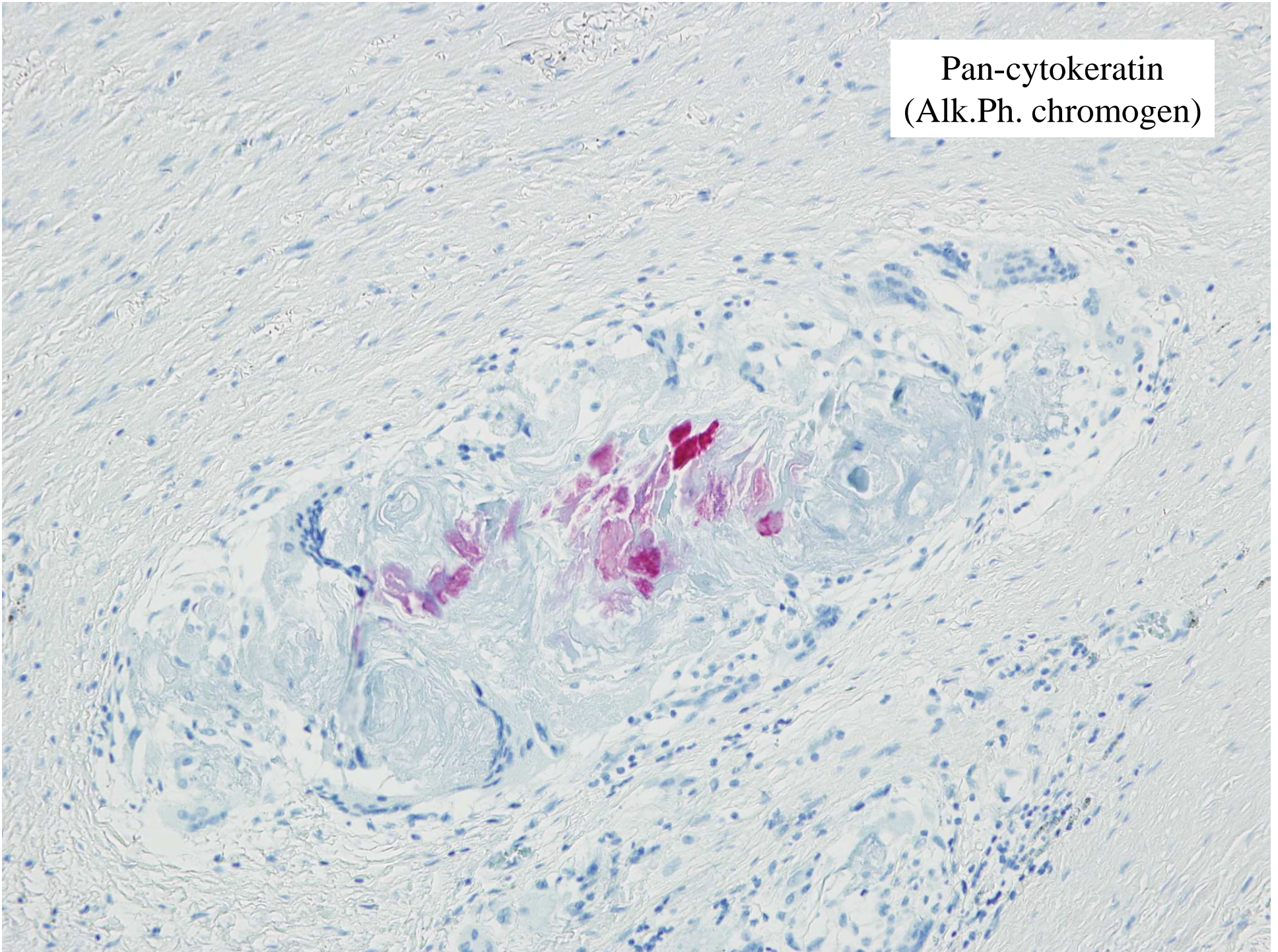
Idegentest-reakció CK-depozit körül



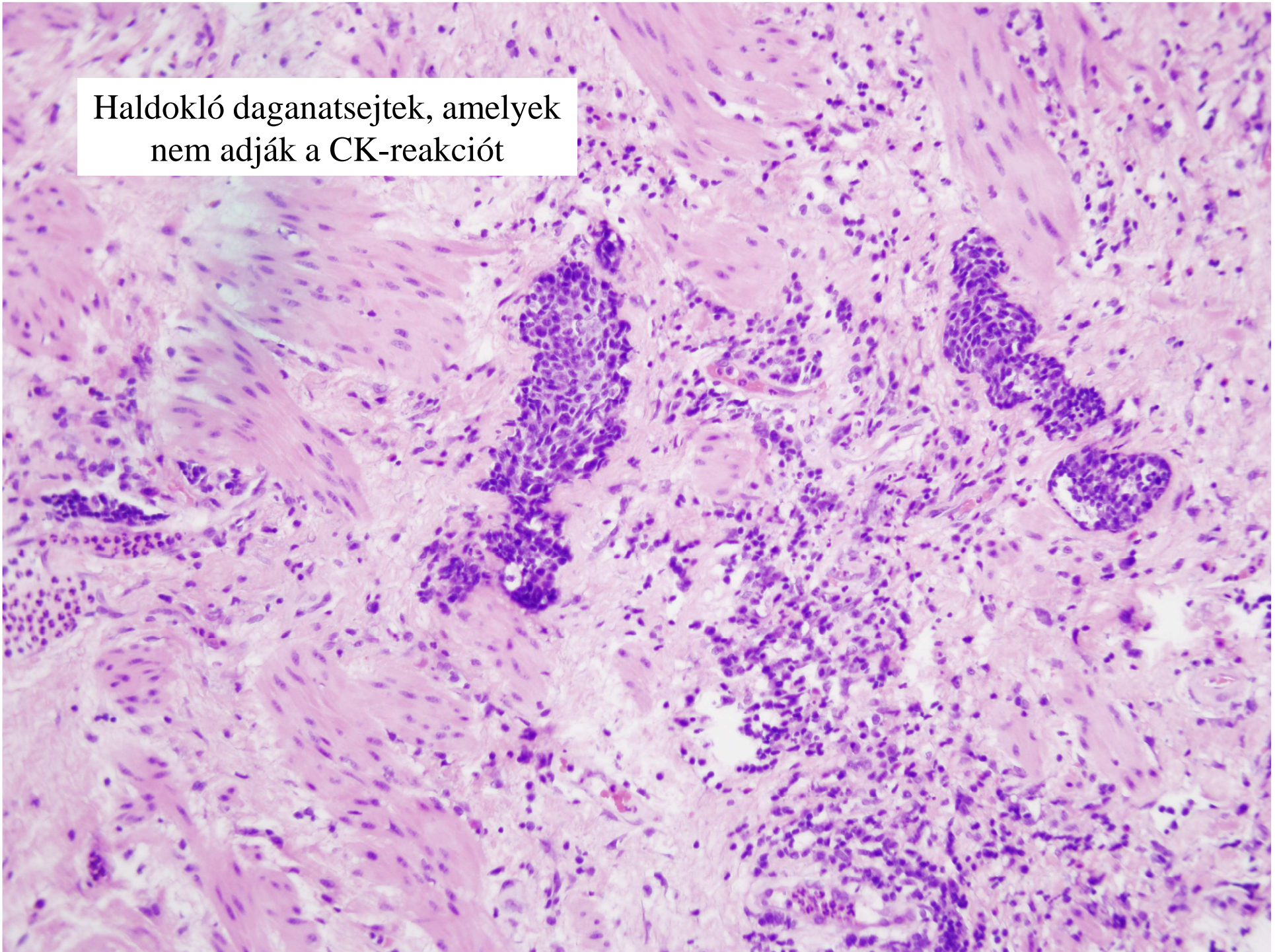
Cytokeratin-depositum



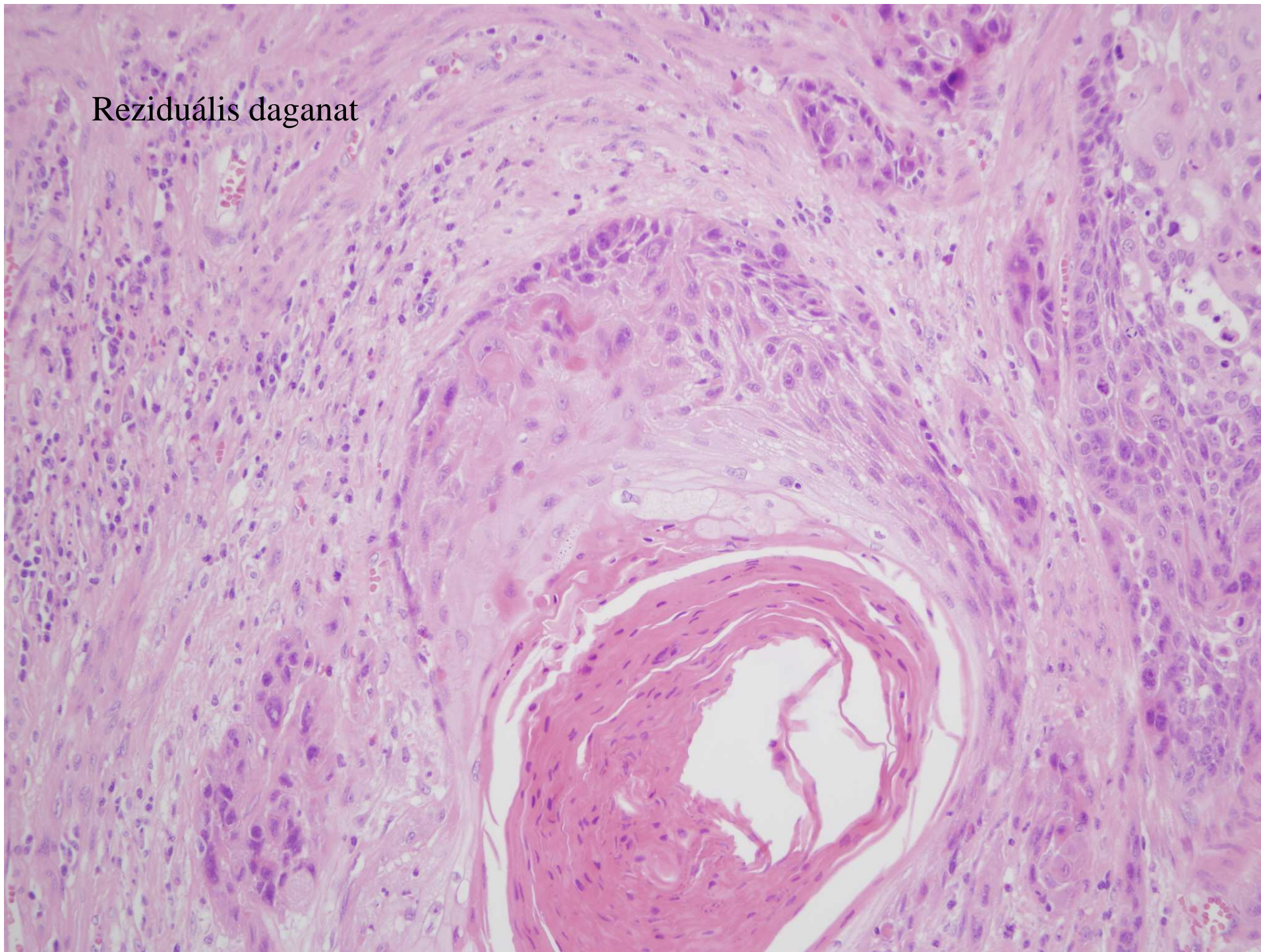
Pan-cytokeratin
(Alk.Ph. chromogen)



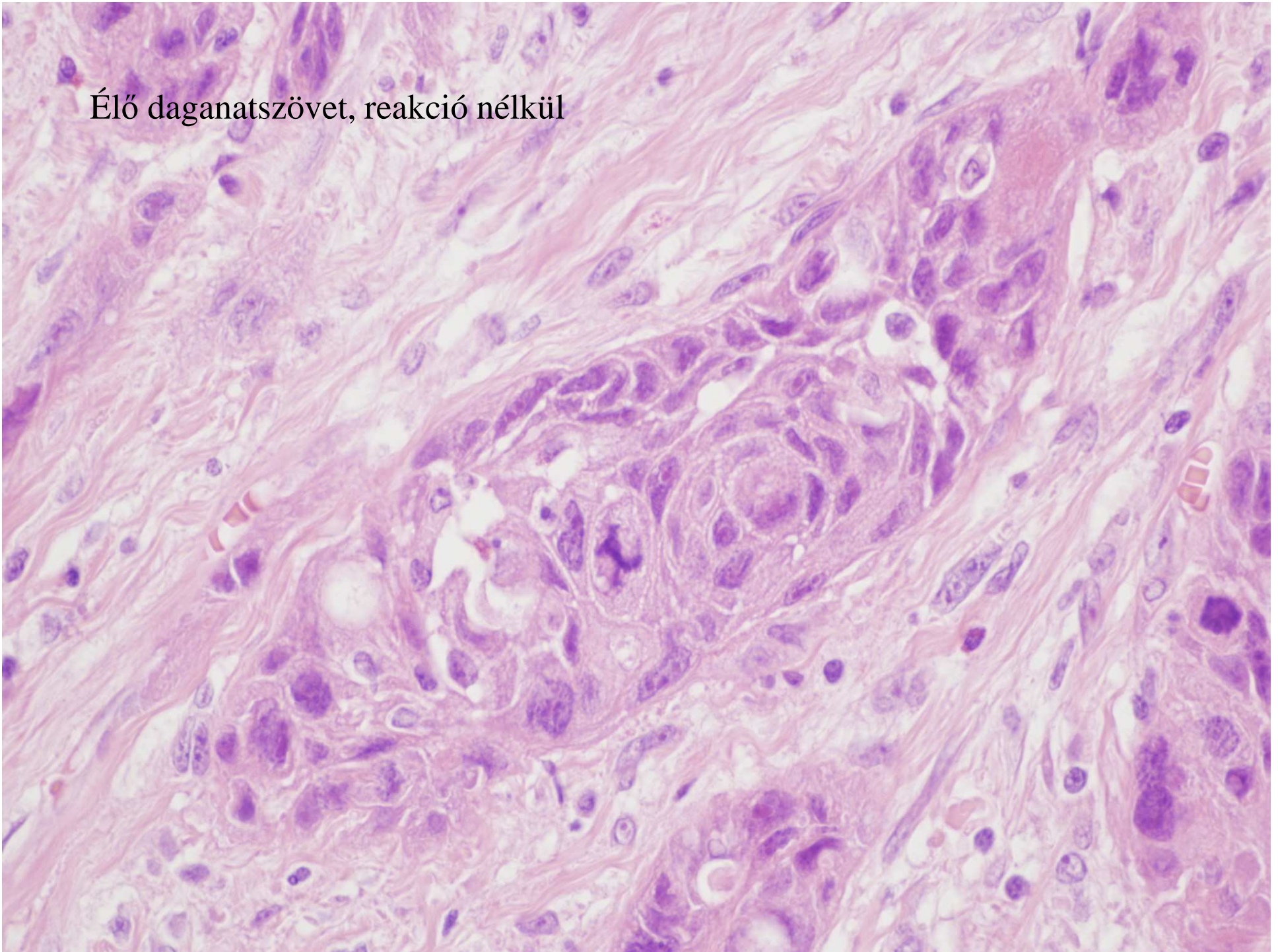
Haldokló daganatsejtek, amelyek
nem adják a CK-reakciót



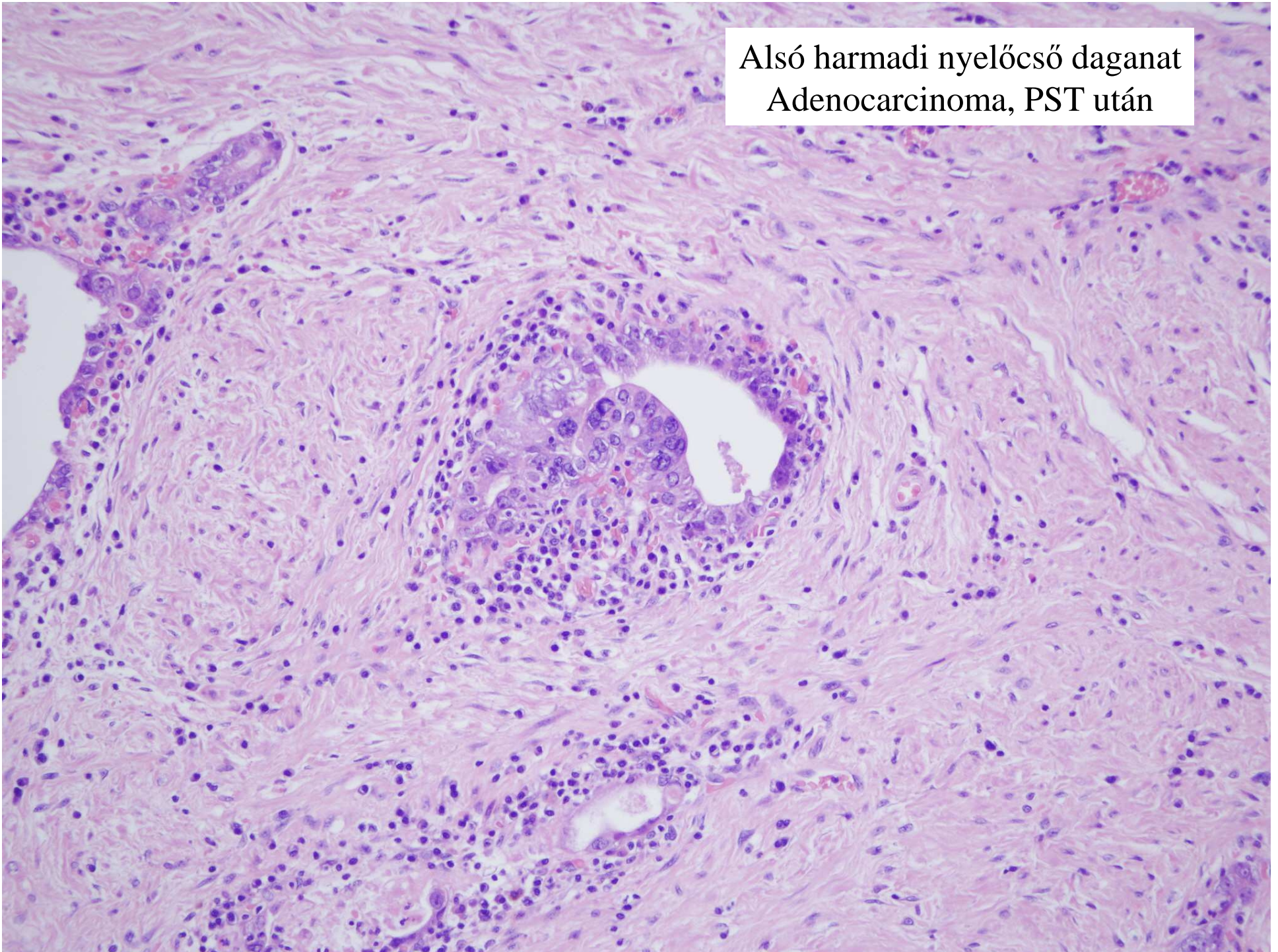
Reziduális daganat

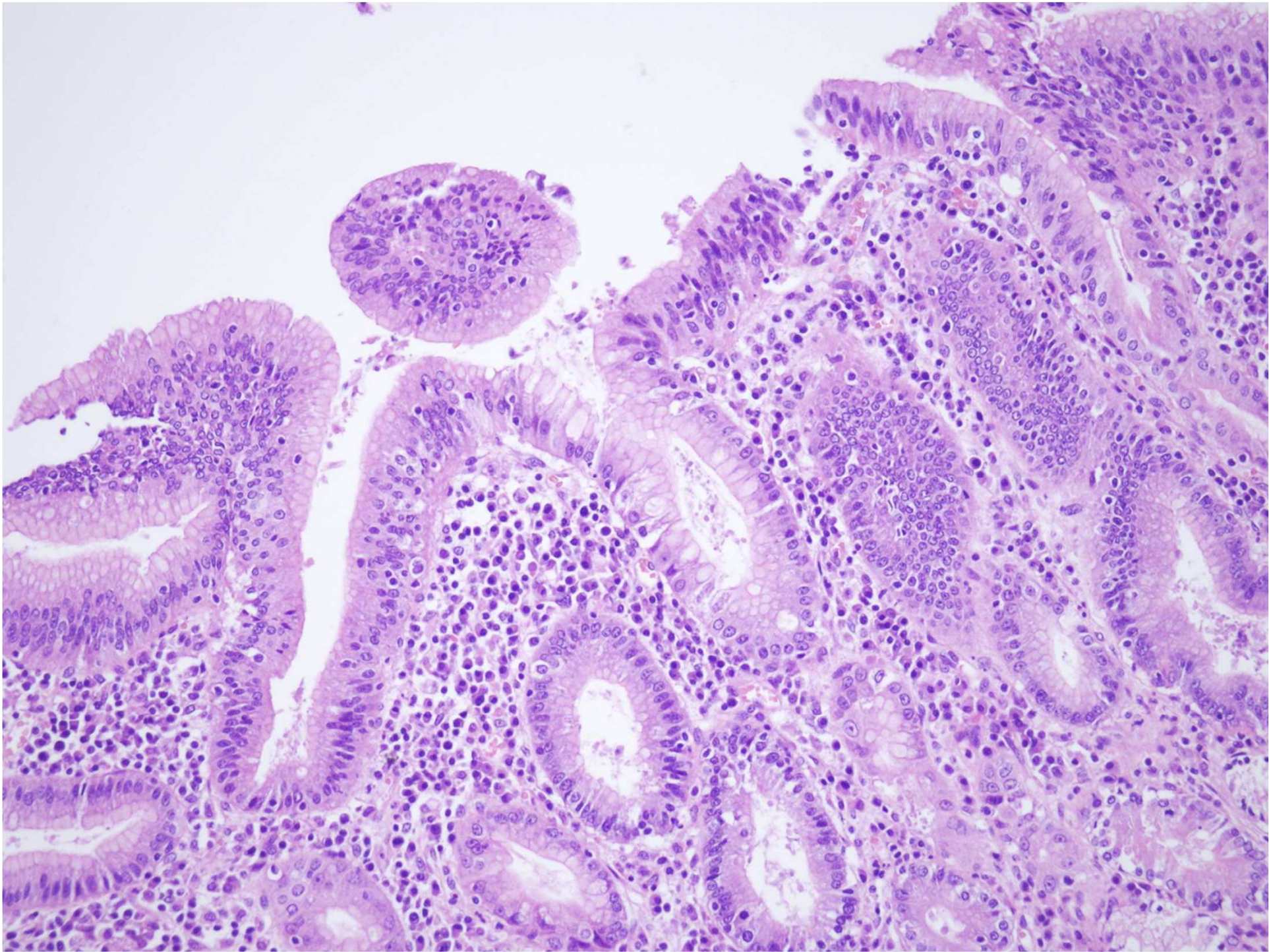


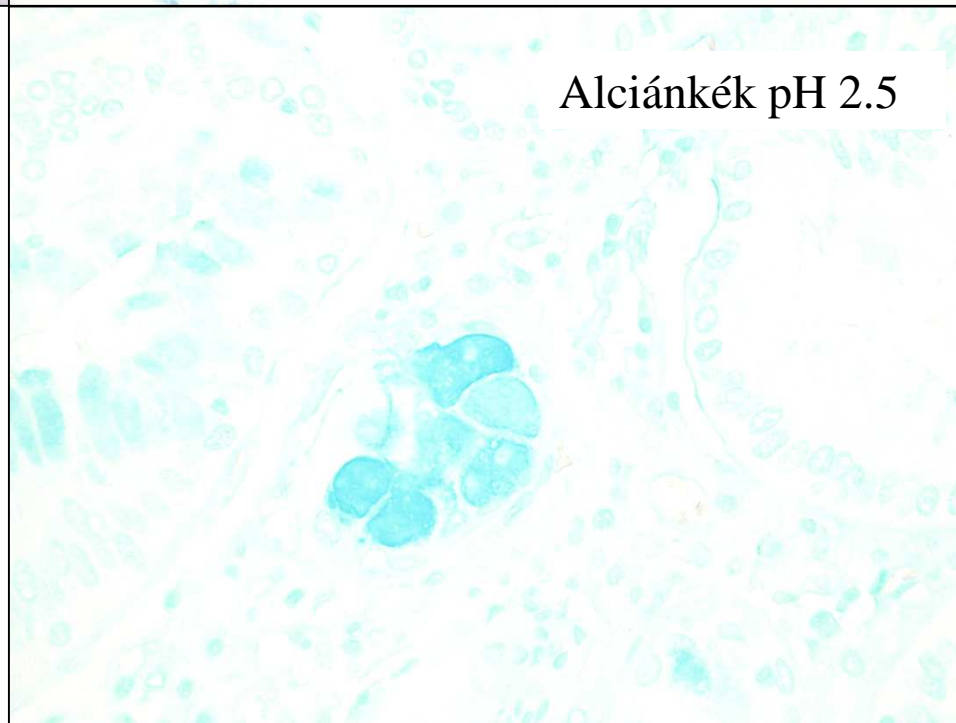
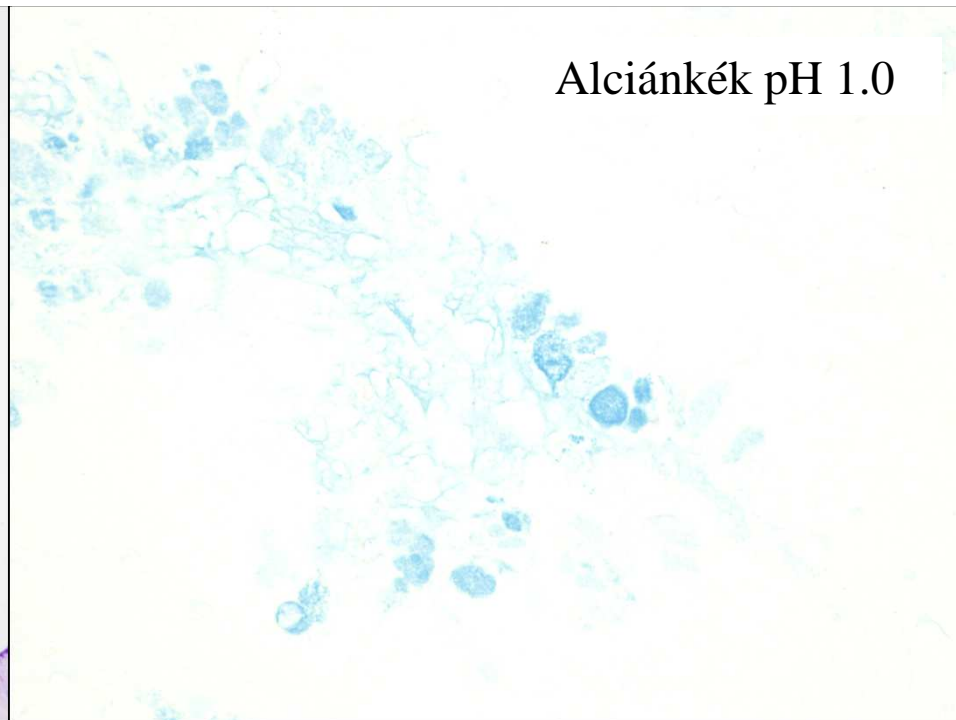
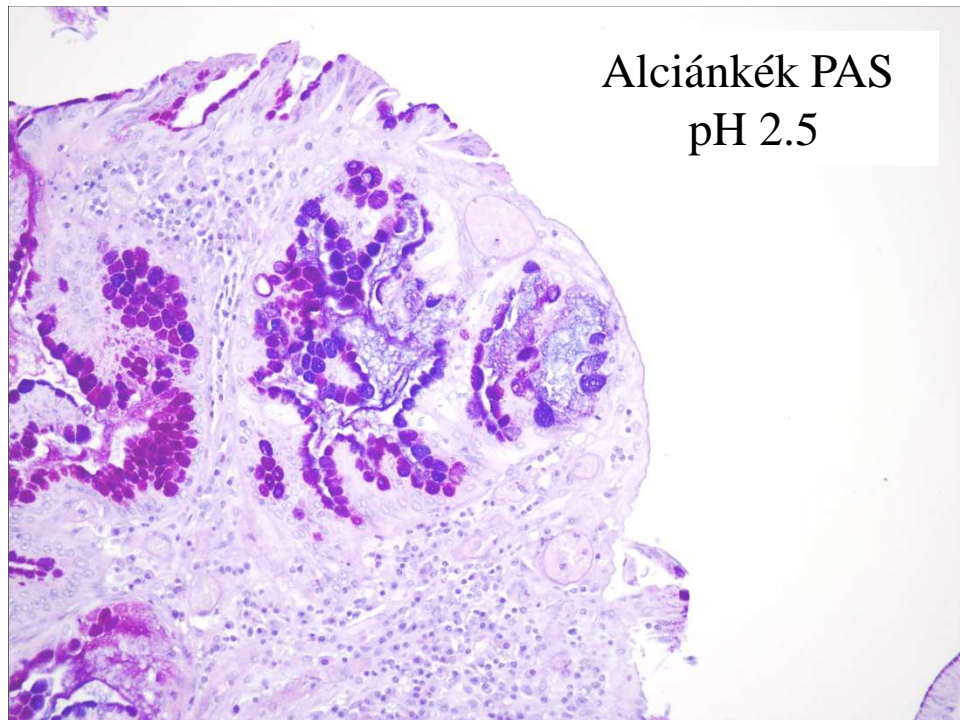
Élő daganatszövet, reakció nélkül



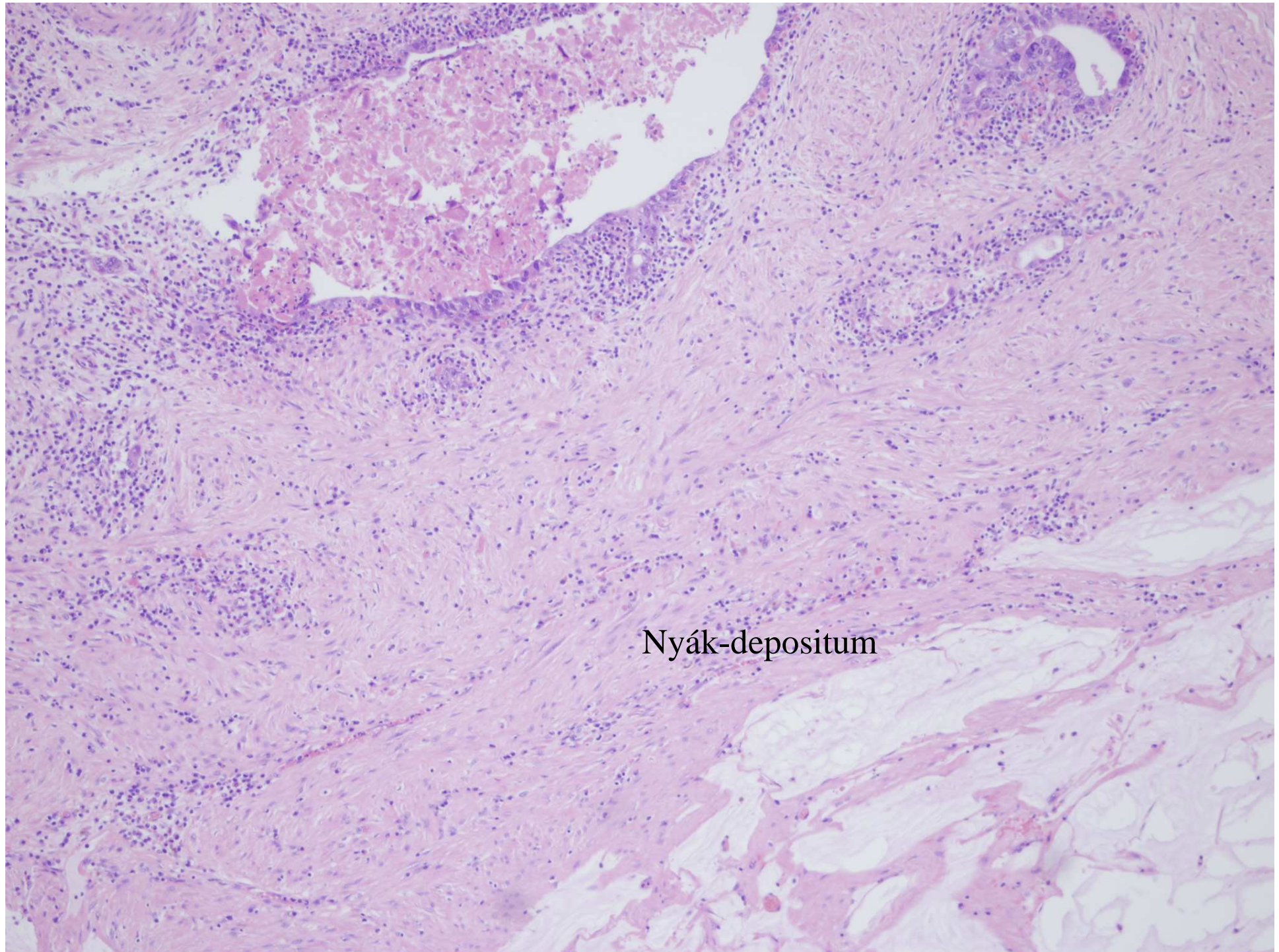
Alsó harmadi nyelőcső daganat
Adenocarcinoma, PST után







Speciális festéssel bizonyítjuk
a Barrett metaplasia jelenlétét



Nyák-depositum



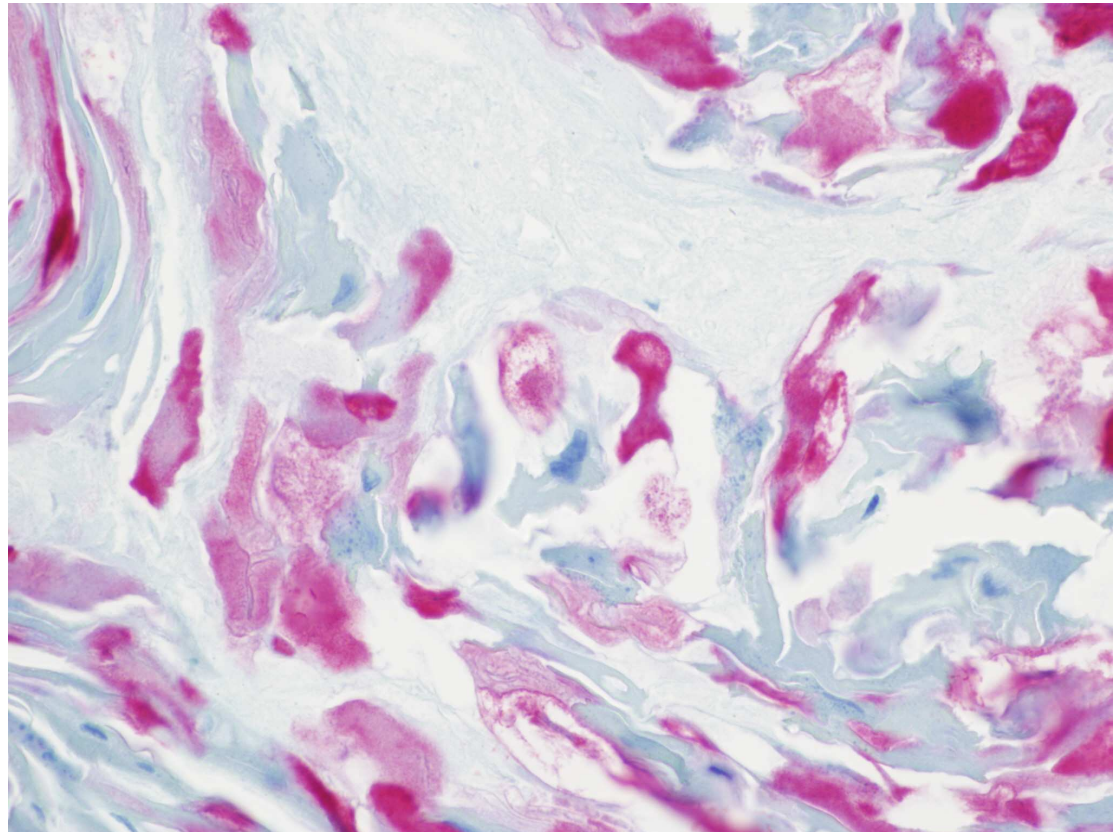
Nyirokcsomó tokjában nyák-depositum

This histological image shows a neurofibroma, a benign peripheral nerve sheath tumor. The tumor is composed of a dense proliferation of spindle-shaped Schwann cells and fibroblasts arranged in a haphazard pattern. A prominent feature is a large, central, pale, amorphous deposit of hyaline material, which is a collagen deposit. The surrounding tissue shows a cellular reaction with numerous small, dark-staining nuclei. The overall appearance is characteristic of a neurofibroma with a central collagen deposit.

Egyéb vizsgálatok

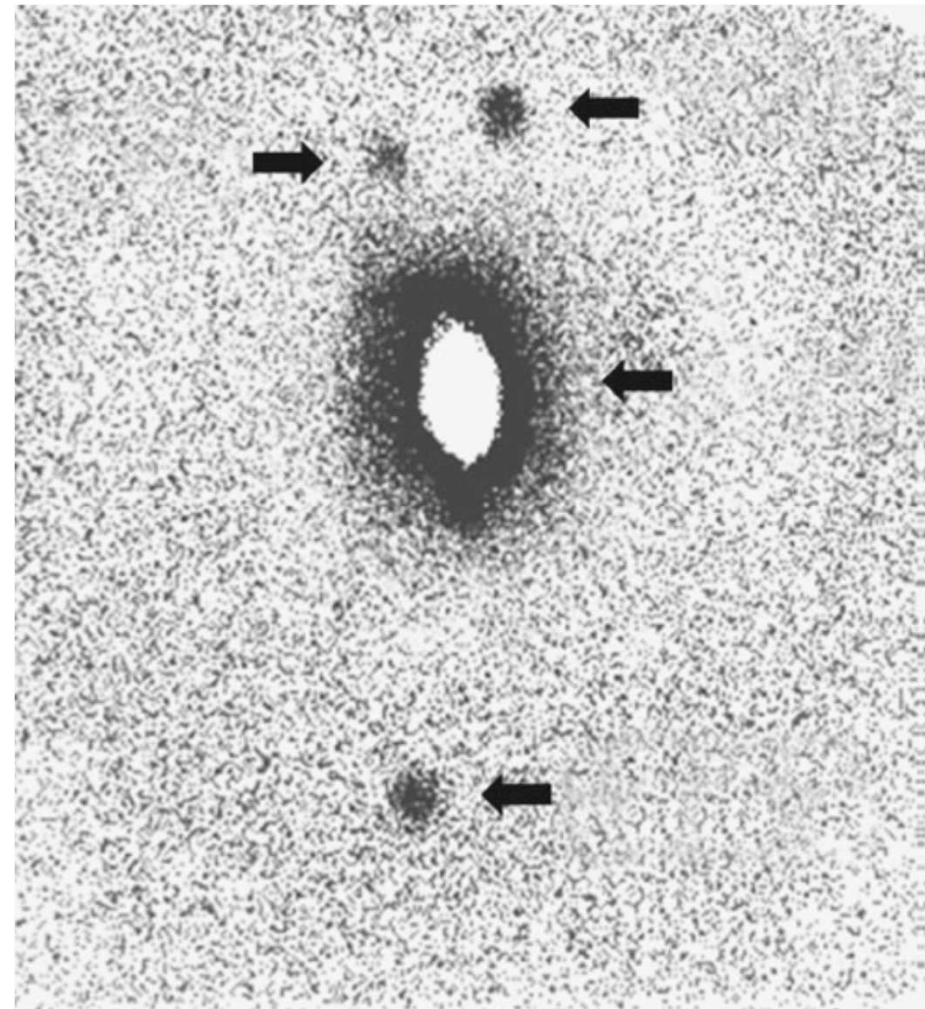
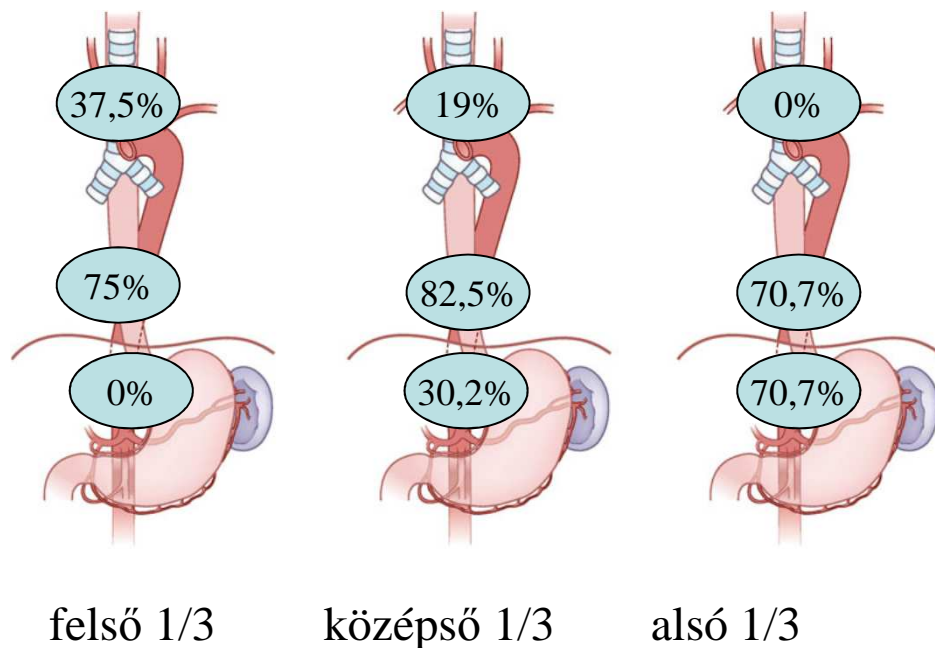
- CK
- CD34, D240
- Orcein
- PAS
- Alciánkék

Pan-CK: „haldokló” daganatsejtek
Cytokeratin-depositum



Sentinel nyirokcsomó

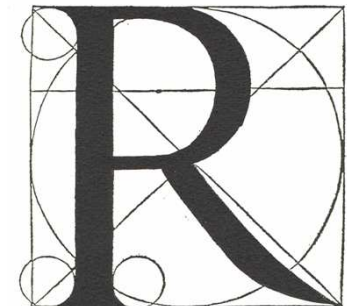
- **cT1N0** betegek
- Egy nappal a műtét előtt
- Lymphoscitigraphia
- Kisebb mértékű invazív beavatkozás



Yoshikazu Uenosono et al. 2011

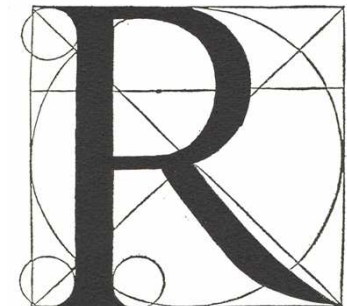
Szövetteni lelet 1.

- Reziduális daganat felmérése, regresszió meghatározása (Klinikai)
 - R0 = komplett
 - R1 = inkomplett
 - R2 = nincs válasz
- *Mandard*-score (TRG) (1994.)
 - TRG 1 = Komplettn regresszió – nincs reziduális daganat, minden rétegben fibrosis jelenik meg
 - TRG 2 = Kevés reziduális daganatsejt
 - TRG 3 = nagyobb számú tumorsejt << fibrosis
 - TRG 4 = reziduális daganat >> fibrosis
 - TRG 5 = nincs válasz
- *Becker*-grade (2003.)
 - 1a = Nincs reziduális tumor Responder
 - 1b = < 10% reziduális tumor Responder
 - 2 = 10%-50% reziduális tumor Parciális responder
 - 3 = > 50% reziduális tumor Non-responder
- *Schneider* és *mtsai* (2005): „Response Class System”
 - Class I. minor histomorfológiai regresszió
 - a. nycs-metastasissal
 - b. met nélkül
 - Class II. major histomorfológiai regresszió
 - a. nycs-metastasissal
 - b. met nélkül



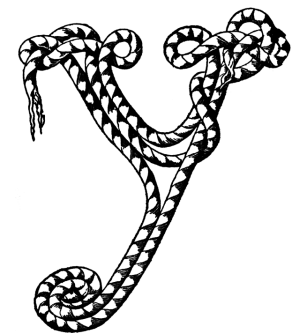
Szövetteni lelet 2.

- *Hermann és mtsai (2006)*
 - Komplet/inkomplet regresszió
- TNM - „R” státusz
UICC TNM classification, 7th ed.
AJCC Cancer Staging Handbook, 7th ed.
 - Rx = nem lehet meghat. a reziduális tumort
 - R0 = nincs reziduális tumor
 - R1 = mikroszkópikus méretű reziduális tumor
 - R2 = makroszkópos méretű reziduális tumor



Szövettani lelet 3.

- A szövettani leletben fel kell tüntetni a daganat elleni kezelés összes fellelt formáját: *necrosis, fibrosis, meszesedés, granulációs szövet, habos plasmájú macrophagok, nyák-residuum, cytokeratin depositum.*
- Hány %-ra tehető a reziduális daganatsejtek/terület mennyisége
- Fontos összehasonlítani leletünket a megelőző mintavételben leírt daganatszövettel (grade).
- TNM szerinti **yp**TNM stádium
- Összefoglalás / Vélemény + Regressziós válasz



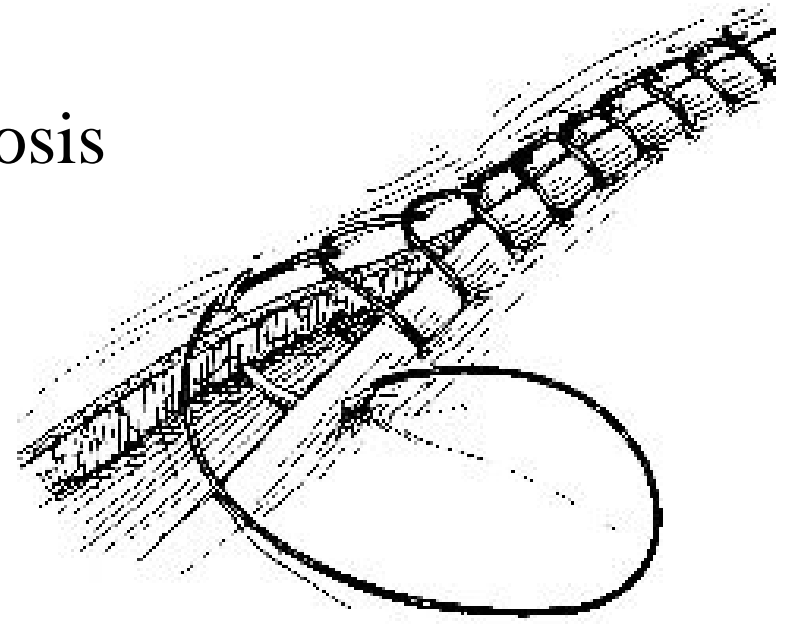
Prognózis



- PST-s betegeknél jobb a túlélés az alacsonyabb T, N stádiumnál; az érbetörés, lymphatikus, perineuralis terjedés hiánya esetén.
- A jobb szövettani válasz (R) szintén javítja túlélést.
- Idősebb betegek rosszabb túlélők jobb egyéb prognosztikai faktorok mellett is.
- Molekuláris markerek már kezelés előtt is segíthetnek a válaszadás minőségében 5-FU/cisplatin kezelés előtt:
 - Methionine synthase (vad típus – rosszabb prognózis)
 - checkpoint kinase 2 (CHK2) (ha pozitív – jobb válasz)
 - Metallothionein (rossz prognózis)
 - p53 expresszió – rosszabb szövettani válasz
 - COX2 mRNS-expresszió – rosszabb tumorválasz, rosszabb túlélés
- Her-2: nem bef. a túlélést, de ACC-k target-terápiájában hasznos lehet
- Serum-markerek (CEA, VEGF??) -- *CYFRA* ↑ rosszabb prognózis
- FDG (fluoro-deoxy-glucose)-PET: a tumor magasabb glükóz-metabolizmusán alapszik. Jó válasznál csökken a cukor-felvétel.

Szövődmények

- Nyelőcső falának fibrosisa, stenosis
 - Fekély, fistula, perforáció
 - Varratelégtelenség
 - Szövődményes mediastinitis
 - Szisztémás komplikációk
-
- DE! a PST önmagában is javítja a nyelési képességet



Take home message



- Klinikopathológiai párbeszéd
- Neoadjuváns kezelés előtt és után staging (cTNM, ycTNM)
- Műtétnél jelölni a daganatot és rezekciós vonalakat
- Indítás: kiszegelés/nem, fixálás, egész daganatos terület elindítása
- Nyirokcsomók gondos keresése (akár utófixálással/előhívással is)
- Szövetteni lelet: daganat regresszió mértéke, a neoadjuváns kezelés hatása
- Reziduális daganat pontos meghatározása (Rx/R0/R1/R2)
- Kiegészítő vizsgálatok
- ypTNM
- Vélemény !!!



Irodalom

- Terek F. The first successful resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* 1913;16:614-17.
- Ohsawa T. Surgery of the esophagus. *Arch Jpn Chir.* 1933;10:605-8.
- Marshall SF. Carcinoma of the esophagus: successful resection of lower end of esophagus with reestablishment of esophageal gastric continuity. *Surg Clin North Amer.* 1938;18:643.
- Morson BC, Belcher JR. Adenocarcinoma of the oesophagus and ectopic gastric mucosa. *Br J Cancer.* Jun 1952;6(2):127-30.
- Sugimachi K, Ikebe M, Kitamura K, Toh Y, Matsuda H, Kuwano H. Long-term results of esophagectomy for early esophageal carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1993 Jun;40(3):203-6.
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994 Jun 1;73(11):2680-6.
- Doki Y, Ishikawa O, Mano M, Hiratsuka M, Sasaki Y, Kameyama M, Ohigashi H, Murata K, Yamada T, Miyashiro I, Yokoyama S, Ishiguro S, Imaoka S. Cytokeratin deposits in lymph nodes show distinct clinical significance from lymph node micrometastasis in human esophageal cancers. *J Surg Res.* 2002 Sep;107(1):75-81.
- Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, Böttcher K, Siewert JR, Höfler H. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98: 1521-1530
- Schneider PM, Baldus SE, Metzger R, Kocher M, Bongartz R, Bollschweiler E, Schaefer H, Thiele J, Dienes HP, Mueller RP, Hoelscher AH. Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: implications for response classification. *Ann Surg.* 2005 Nov;242(5):684-92.
- Hermann RM, Horstmann O, Haller F, Perske C, Christiansen H, Hille A, Schmidberger H, Füzesi L. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use? *Dis Esophagus.* 2006;19(5):329-34.
- Faller J. A nyelősőrák sebészeti kezelésének változása az elmúlt 50 év folyamán. *Magyar Sebészet* 2009; 62(1): 4–8
- Theisen J, Krause B, Peschel C, Schmid R, Geinitz H, Friess H. Early response evaluation and prediction in neoadjuvant-treated patients with esophageal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2009 Nov 30;1(1):30-7.
- Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, Jena R, Wishart GC. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Jun;35(6):578-82.
- by Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J, Wrba F, Schultheis A, Pluschnig U, Maresch J, Zacherl J, Hejna M, Birner P. Expression of Her-2 in carcinomas of the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2010 Dec;34(12):1868-73.
- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a nyelöcső daganatok ellátásáról (Készítette: A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, a témában érintett Gasztroenterológiai, Nucleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti, Szakmai Kollégiumok jóváhagyásával) 2010.
- Kim T, Grobmyer SR, Smith R, Ben-David K, Ang D, Vogel SB, Hochwald SN. Esophageal cancer--the five year survivors. *J Surg Oncol.* 2011 Feb;103(2):179-83.
- Uenosono Y, Arigami T, Yanagita S, Kozono T, Arima H, Hirata M, Kita Y, Uchikado Y, Okumura H, Matsumoto M, Natsugoe S. Sentinel node navigation surgery is acceptable for clinical T1 and N0 esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jul;18(7):2003-9.
- Hirst J, Smithers BM, Gotley DC, Thomas J, Barbour A. Defining cure for esophageal cancer: analysis of actual 5-year survivors following esophagectomy. *Ann Surg Oncol.* 2011 Jun;18(6):1766-74.
- Gwynne S, Hurt C, Evans M, Holden C, Vout L, Crosby T. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer--a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 Apr;23(3):182-8.
- Ott K, Rachakonda PS, Panzram B, Keller G, Lordick F, Becker K, Langer R, Buechler M, Hemminki K, Kumar R. DNA Repair Gene and MTHFR Gene Polymorphisms as Prognostic Markers in Locally Advanced Adenocarcinoma of the Esophagus or Stomach Treated with Cisplatin and 5-Fluorouracil-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2011 Sep;18(9):2688-98.
- De Vita F, Orditura M, Martinelli E, Vecchione L, Innocenti R, Sileni VC, Pinto C, Di Maio M, Farella A, Troiani T, Morgillo F, Napolitano V, Ancona E, Di Martino N, Ruol A, Galizia G, Del Genio A, Ciardiello F. A multicenter phase II study of induction chemotherapy with FOLFOX-4 and cetuximab followed by radiation and cetuximab in locally advanced oesophageal cancer. *Br J Cancer.* 2011 Feb 1;104(3):427-32.
- Castoro C, Scarpa M, Cagol M, Ruol A, Cavallin F, Alfieri R, Zanchettin G, Rugge M, Ancona E. Nodal Metastasis From Locally Advanced Esophageal Cancer: How Neoadjuvant Therapy Modifies Their Frequency and Distribution. *Ann Surg Oncol.* 2011 May 10.



Köszönetnyilvánítás

Makroszkópos felvételekért:

II. Patológiai Intézet

rezidensei

és szakorvosjelöltjei

Endoscopos felvételekért:

I. Sebészeti Klinika Endoscopos Laboratórium

Prof. Dr. Kupcsulik Péter

Dr. Lukovich Péter

Dr. Wacha Judit

Dr. Kokas Péter