

Specimen feldolgozás



Jani Nóra

71. Patológus Kongresszus
Siófok, 2013. október 26-28.

A patológiai feldolgozás szerepe

A megfelelő anyagkezelés és indítás

- Megkönnyíti a leletezést
- Lehetővé teszi a prognosztikai paraméterek *pontos* megítélését
- Szerepet játszik a *pontos* stádium meghatározásban
- Szerepet játszik a minőségbiztosításban (sebészet, képalkotók)

Bizonyos prognosztikai információk csak makroszkópos vizsgálat során határozhatók meg!

Specimenek típusai

- Endoszkópos biopszia
- Polypectomia
- Mucosectomia
- Resectios preparátumok

Polypectomia

Indítás szempontjai:

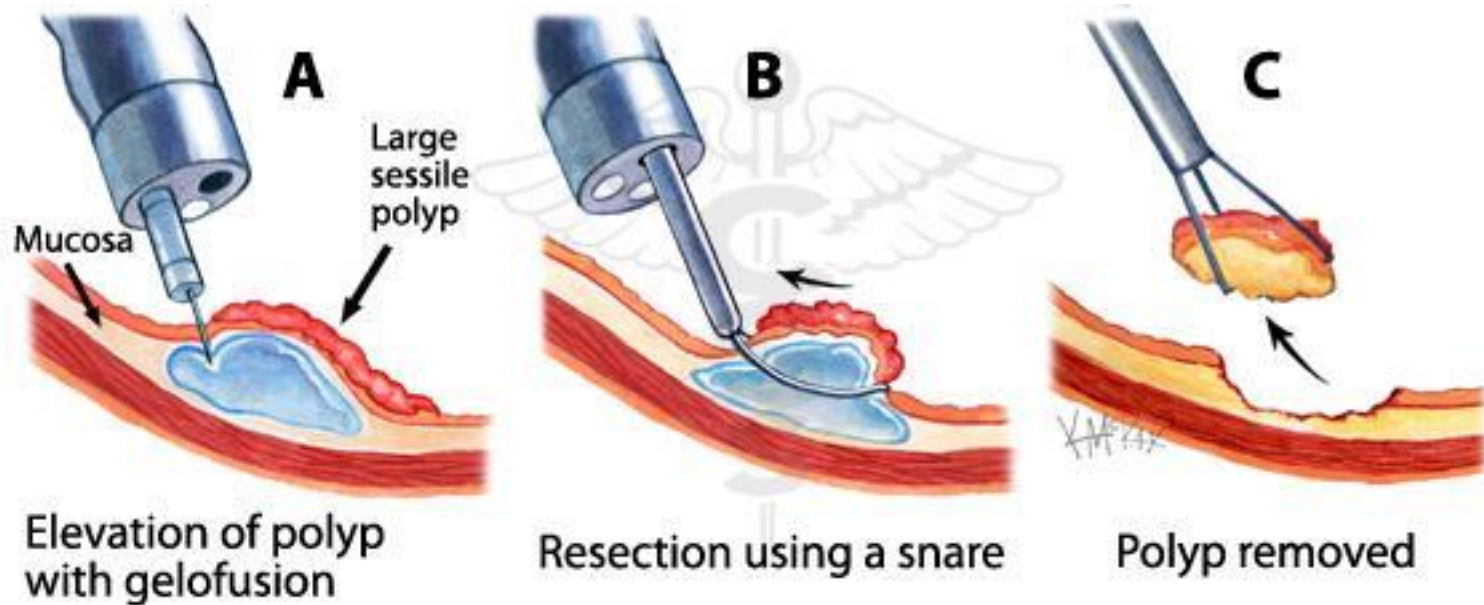
- Minden esetben teljes feldolgozás
- Ha látszik a resectiós szél, meg kell festeni, jellegét rögzíteni (pl. pontszerű, széles alapú, nyeles stb.)
- Kis polyp – egészben beágyazni
- 1 cm-nél kisebb polyp – kettévágni a nyélen keresztül
- 1 cm-nél nagyobb polyp – párhuzamosan szeletelni. Legyen olyan centrális szelet, amelyben a nyél megítélhető.
- A több darabban érkezett minta általában nem rekonstruálható, de teljes egészében elindítandó.



Mucosectomia

Általában terápiás célú beavatkozás.

A kimetszés síkja a mély submucosa, a muscularis propria junctio síkjában.

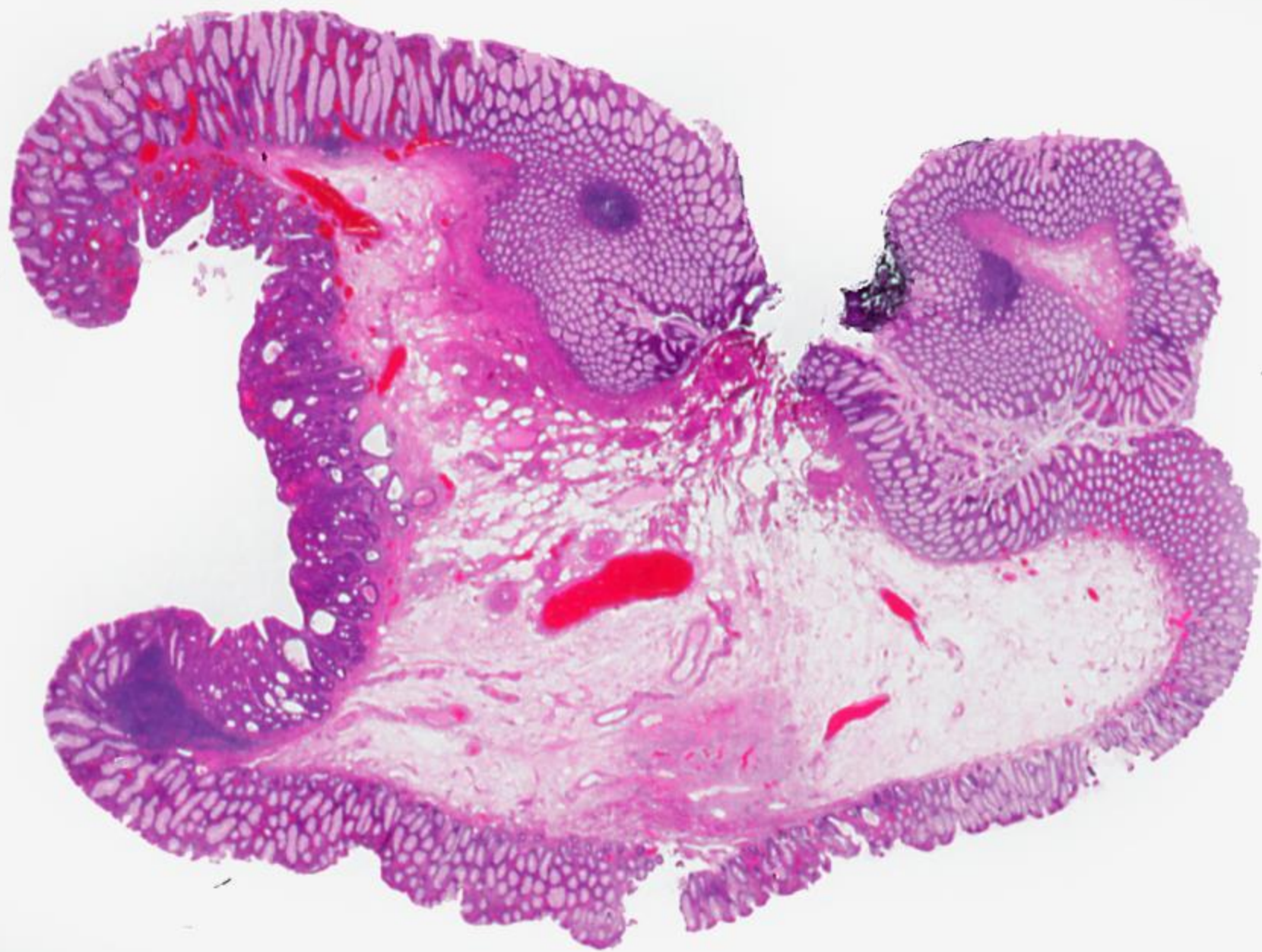


Mucosectomia

Akkor éri el a célját, ha

- az invazív daganat nem terjed túl a submucosán
- a resectiós szélek tumormentesek

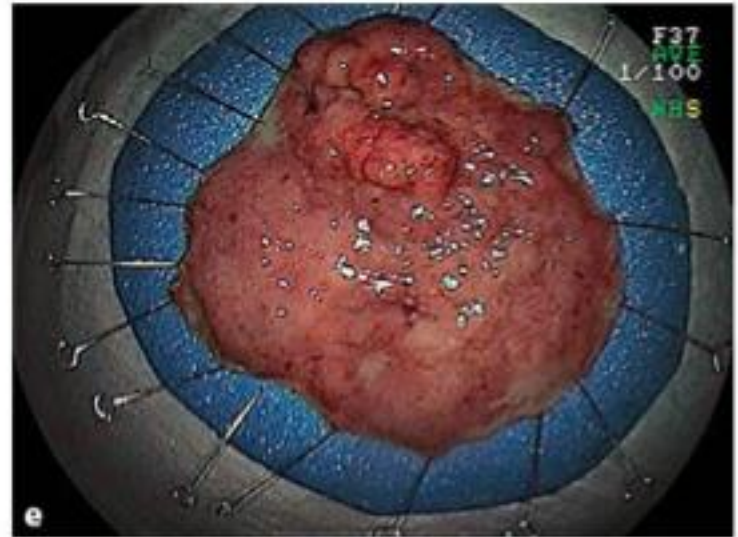




Mucosectomia

Feldolgozás menete:

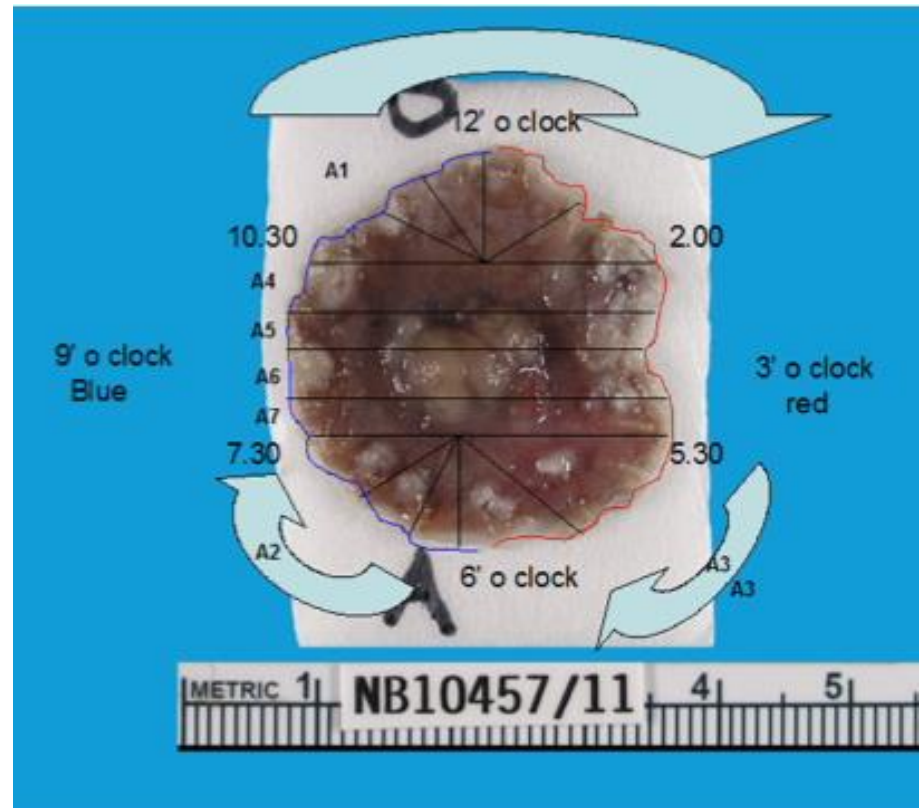
1. A friss minta fix felületen (pl. parafa) történő rögzítése
2. Makroszkópos leírás (fixálás előtt):
 - Minta mérete
 - Lézió mérete
 - Kifekélyesedett, indurált területek leírása
 - Lézió széléhez való viszonya
3. Fotódokumentáció
4. Min. 24 óra fixálás



Mucosectomia

Feldolgozás menete:

4. Szélek tusjelölése (mély és lateralis)
5. 0,3 cm vastag szeletek készítése
6. Indításról ábra készítése
7. Orientálás agar gél segítségével

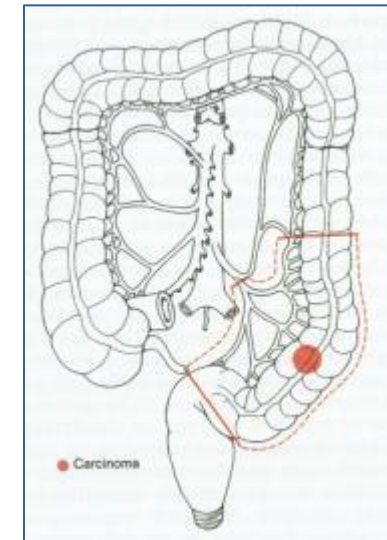
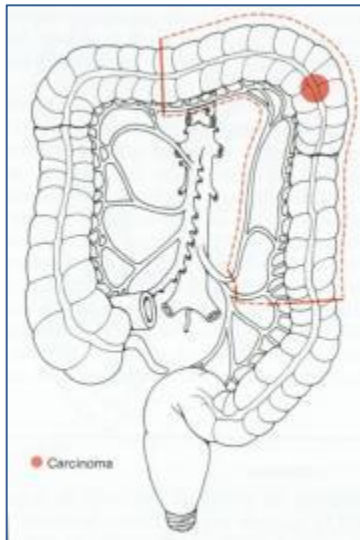
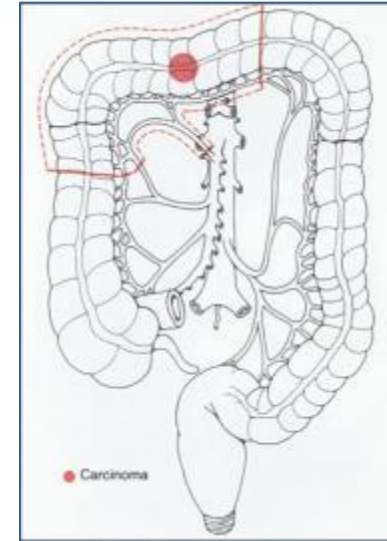
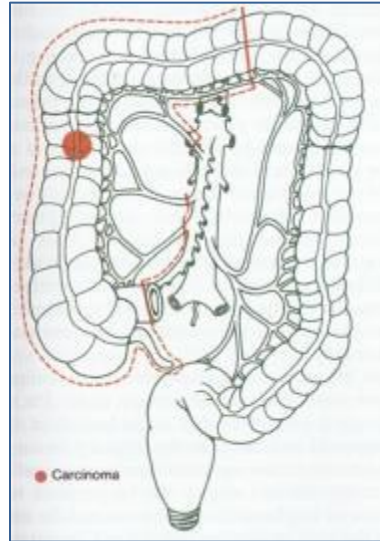
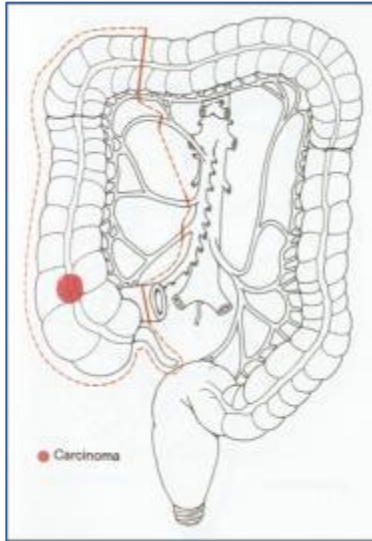


Resectiós preparátumok típusai

1. Colectomia:

Total colectomia, partialis colectomia vagy segmentresectio (jobb/bal hemicolectomia, haránt colectomia, sigmoidectomia)

Resectió preparátumok típusai



Resectiós preparátumok típusai

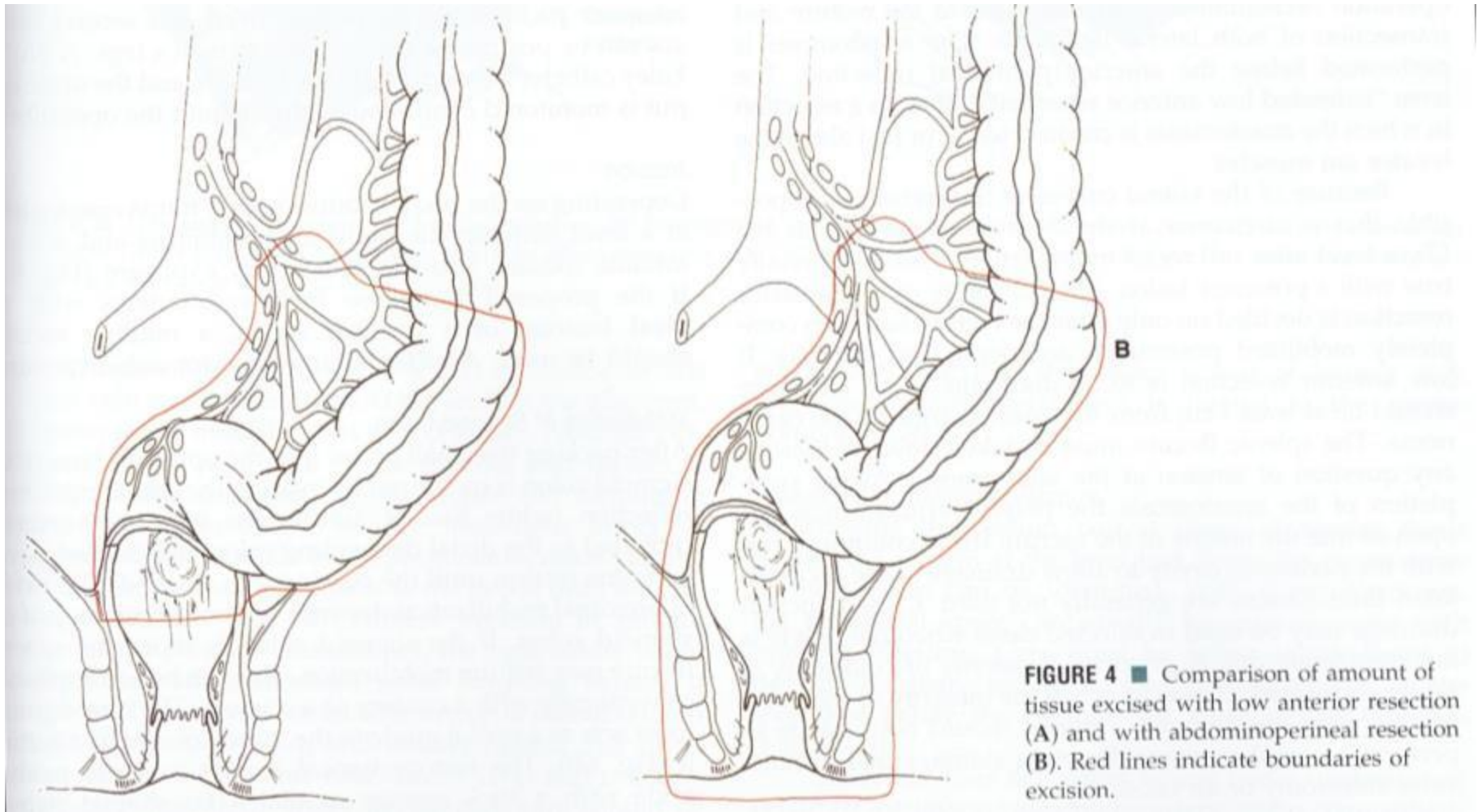
2. Rectum resectio:

Felső harmadi tumorok: anterior resection

Középső és alsó harmadi tumorok: low anterior resection (very low anterior resection, ultra low anterior resection)

Sphincter magasságában lévő tumorok:
abdominoperinealis rectumexstirpatio

Resectió preparátumok típusai



Resectiós preparátumok típusai

2. Rectum resectio:

Felső harmadi tumorok: anterior resection **+PME**

Középső és alsó harmadi tumorok: low anterior resection
(very low anterior resection, ultra low anterior
resection) **+TME**

Sphincter magasságában lévő tumorok:
abdominoperinealis rectumexstirpatio **+TME**

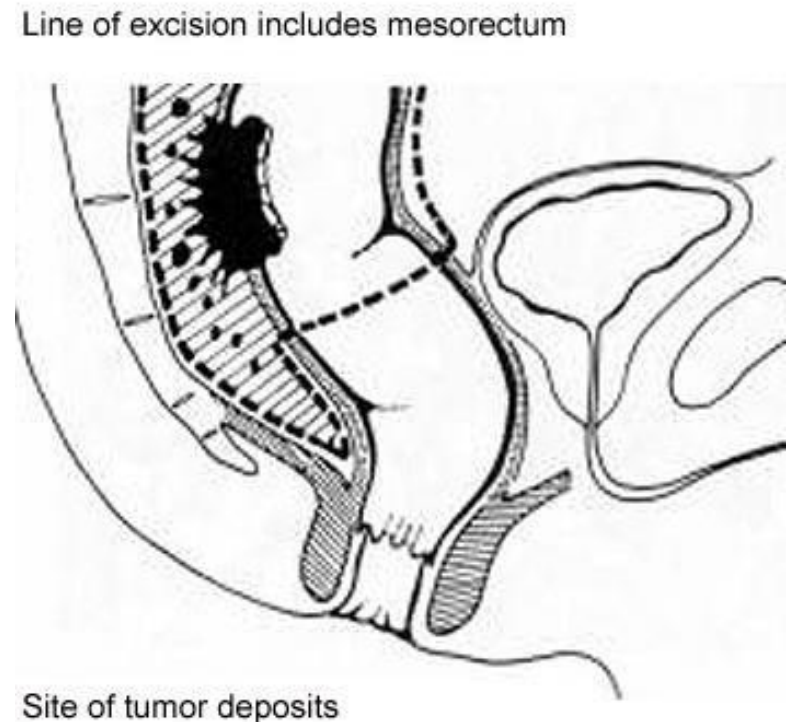
TME: totális mesorectalis excisio

PME: parciális mesorectalis excisio

Resectiós preparátumok típusai

Totális mesorectalis excisio (TME)

A rectumot övező 2-3 cm-es mesorectalis zsírszövet en bloc eltávolítása kismedencei visceralis fasciával együtt a medencealapig, a benne található erekkel, nyirokerekkel és nyirokcsomókkal együtt.



Jó lokális tumorkontroll mellett a kismedencei autonóm idegek megőrzése lehetséges.

Resectiós preparátumok típusai

3. En bloc multivisceralis resectio



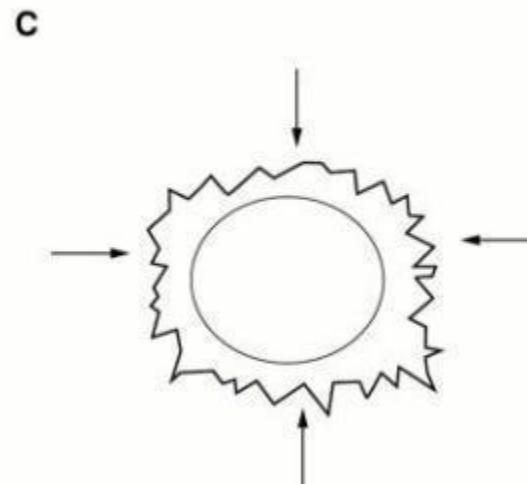
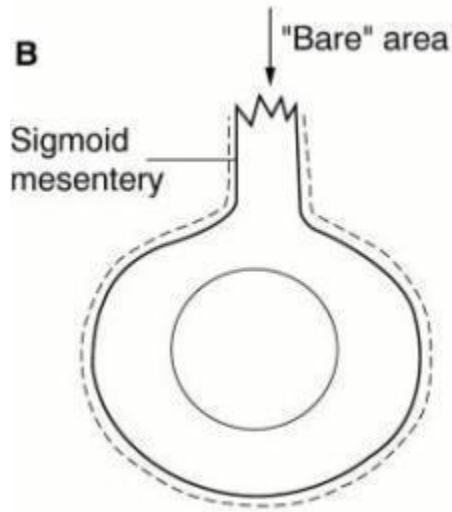
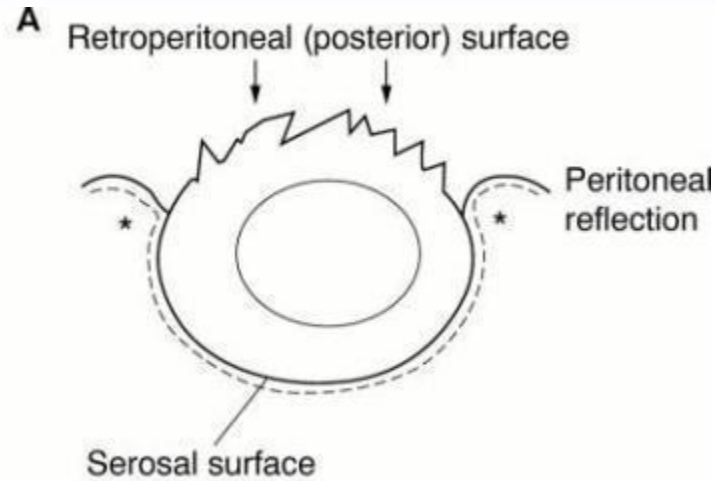
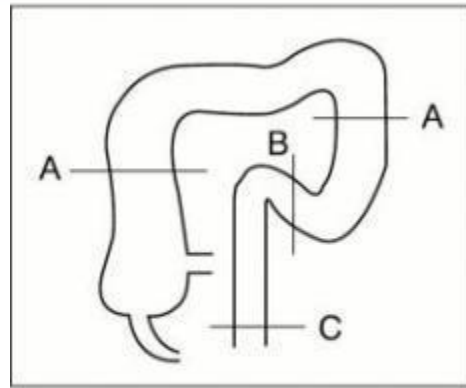
Specimen kezelés szempontjából lényeges prognosztikus faktorok

- Resectiós szél statusa
 - Körkörös/retroperitonealis resectiós szél
 - Lateralis resectiós szél
- Mesorectalis excisio patológiai megítélése
- Tumor lokalizációja
- Stádium
 - pT: daganat lokális kiterjedése (infiltráció szintje, peritoneális érintettség, daganatos perforáció, környező struktúrákra terjedés)
 - pN: nyirokcsomó status

Specimen kezelés szempontjából lényeges prognosztikus faktorok

- Resectiós szél statusa
 - **Körkörös/retroperitonealis resectiós szél**
 - Lateralis resectiós szél
- Mesorectalis excisio patológiai megítélése
- Tumor lokalizációja
- Stádium
 - pT: daganat lokális kiterjedése (infiltráció szintje, peritoneális érintettség, daganatos perforáció, környező struktúrákra terjedés)
 - pN: nyirokcsomó status

Nem peritonealizált resetiós szél



Körkörös resectiós szél (CRM)

- Rectum carcinomák esetén a CRM érintettsége a lokális recidiva legfontosabb prognosztikai tényezője.

Pozitív CRM esetén 22%, míg negatív CRM esetén 5% a lokális recidiva előfordulási gyakorisága.

Wibe et al Br J Surg 2002; 89:327-34

- Pozitív CRM esetén magasabb a távoli metastasisok aránya és rövidebb a túlélés.
- A CRM érintettnek tekintendő, ha a tumor kevesebb, mint 1 mm-re közelíti meg a körkörös resectiós szélt.

(College of American Pathologists, Royal College of Pathologists)

Körkörös resectiós szél (CRM)

Pozitív nyirokcsomó-CRM viszonya:

- A komplett TME node+ esetekben is csökkenti a lokális recidiva esélyét. Cecil TD et al Dis Colon Rectum 2005;48:2224-31.
- Érintettnek tekintendő a CRM abban az esetben is, ha intranodalis daganatszövet található kevesebb, mint 1 mm-re a körkörös sebészi széltől.
- Az áttétes nyirokcsomó miatt pozitívnak ítélt CRM jelentősége valószínűleg kisebb a lokális recidiva szempontjából, mint a közvetlen tumoros ráterjedés általi CRM érintettségé.

Körkörös resectiós szél (CRM)

Makroszkópos megítélése a nem peritonealizált felszín tusjelölését követően sorozatos haránt irányú metszéslapon történik



Körkörös resectiós szél (CRM)

Feldolgozás menete:

1. Natív, intakt specimen
2. Nem peritonealizált felszín tusjelölése
3. Elülső felszínnek megfelelően feltárás a tumorig
4. Laza, formalinnal átitatott gézcsík átvezetése a felvágatlan részen
5. Fixálás 48 órán keresztül



Körkörös resectiós szél (CRM)

Feldolgozás menete:

5. A felvágatlan szakasz területén 3-5 mm (!) vastag sorozatos szeletek készítése

24 órás fixálást követően



48 órás fixálást követően



Körkörös resectiós szél (CRM)

Feldolgozás menete:

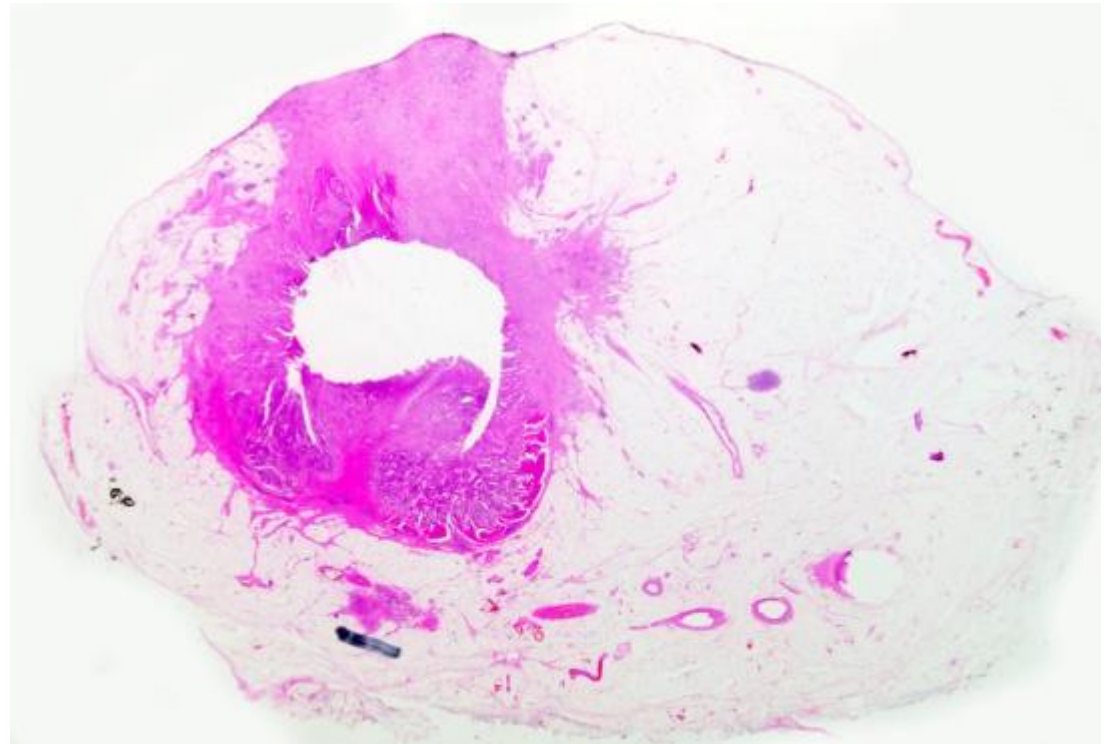
7. CRM makroszkópos megítélése

- Ha a tumor-CRM távolság több, mint 1 cm, elég a makroszkópos vizsgálat
- Ha a tumor-CRM távolság kevesebb, mint 1 cm, mikroszkópos vizsgálat szükséges (3 blokk)
- A CRM-hez közel elhelyezkedő nyirokcsomók indításakor a tussal jelölt felszínhez való viszony is legyen reprezentálva

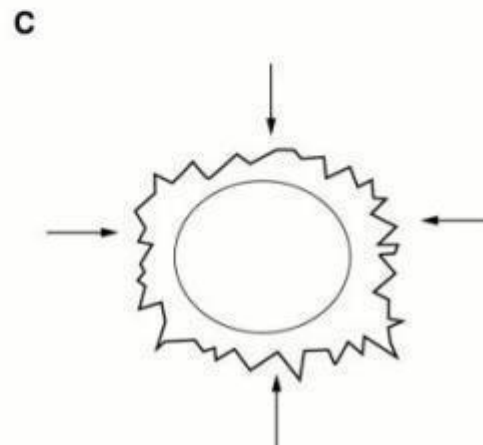
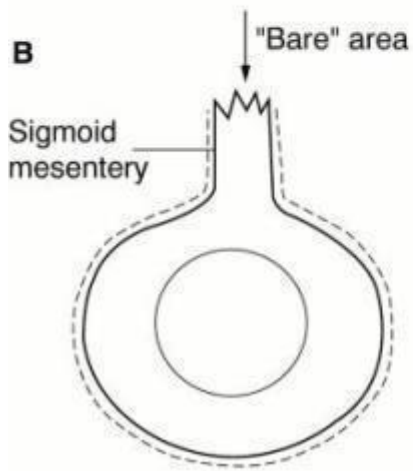
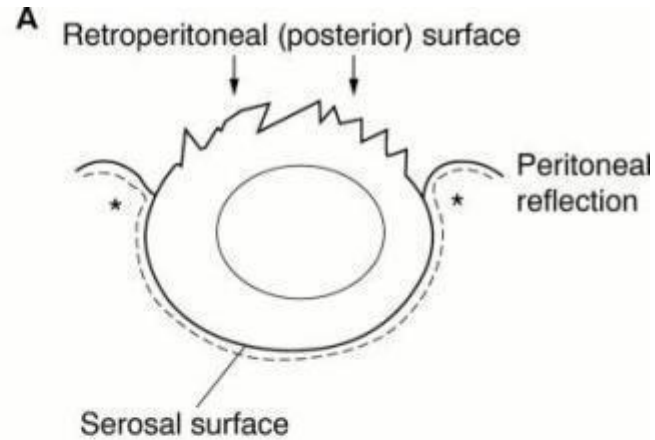
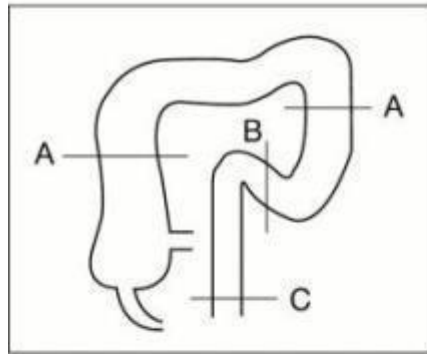
Körkörös resectiós szél (CRM)

Makroblokk technika

- A CRM a teljes kerületnek megfelelően megítélhető
- A képalkotó vizsgálatok minőségellenőrzésének alapját képezi
- Nehéz lemetszeni



Nem peritonealizált resectió szél



Burroughs, Williams: Examination of large intestine resection specimens J Clin Pathol 2000;53:344-349

Retroperitonealis resectiós szél (RSM)

- Distalis coecum és proximális colon ascendens tumor esetén vizsgáljuk
- Jelentősége még nem tisztázott
- Coecum tumorok esetén pozitív RSM hasonló arányban (7%) fordul elő, mint a lokális recidiva (10%)
- RSM érintettség esetén postoperatív sugárterápia lehetősége szóba jön

Specimen kezelés szempontjából lényeges prognosztikus faktorok

- Resectiós szél statusa
 - Körkörös/retroperitonealis resectiós szél
 - **Lateralis resectiós szél**
- Mesorectalis excisio patológiai megítélése
- Tumor lokalizációja
- Stádium
 - pT: daganat lokális kiterjedése (infiltráció szintje, peritoneális érintettség, daganatos perforáció, környező struktúrákra terjedés)
 - pN: nyirokcsomó status

Lateralis resectiós szél (oralis/aboralis)

- Leginkább mély anterior rectum resectatumok distalis végénél problémás
- Ritkábban érintett, mint a körkörös resectiós felszín (2% vs 20%)
- Az adekvát lateralis szél:
 - colectomia esetén: 5 cm
 - rectum distalis szél esetén: 2 cm
 - T1/T2 tumornál 1 cm is elég lehet (College of American Pathologists)

Holland TME trial eredményei:

A lateralis szél tumortól való távolsága a TME esetek 40%-ában kevesebb, mint 2 cm

A lokális recidiva ezen esetekben nem szignifikánsan gyakoribb, mint 5 cm-nél távolabbi lateralis ép szél esetén (Nagtegaal et al European Journal of Cancer 38 (2002) 964-9729)

- Érintettsége mucosalis vagy extramucosalis lehet

Lateralis resectió szél

Feldolgozás menete:

- Lehetőség szerint fixálatlan állapotban mérni
- A teljes falvastagság makroszkópos megítélése szükséges
- A lateralis szél és a nyálkahártyagyűrűk szövettani vizsgálata akkor indokolt, ha a daganat kevesebb, mint 30 mm-re közelíti meg (The Royal College of Pathologists)

Specimen kezelés szempontjából lényeges prognosztikus faktorok

- Resectiós szél statusa
 - Körkörös/retroperitonealis resectiós szél
 - Lateralis resectiós szél
- **Mesorectalis excisio patológiai megítélése**
- Tumor lokalizációja
- Stádium
 - pT: daganat lokális kiterjedése (infiltráció szintje, peritoneális érintettség, daganatos perforáció, környező struktúrákra terjedés)
 - pN: nyirokcsomó status

Teljes mesorectalis excisio jelentősége

- A TME komplett vagy inkomplett volta a lokális recidiva rizikójának prediktív faktora

Inkomplett mesorectum esetén szignifikánsan magasabb a lokális recidiva rizikója, mint komplett TME esetében (36% vs 20%). (Nagtegaal et al. J Clin Oncol 2002;20:1729-34)

Az esetek 60%-ában észlelhető tumor deposit vagy pozitív nyirokcsomó, ezek mintegy harmada a mesorectum legkülső területén található. (Wang et al J Surg Oncol 2005;91:167-72)

- A komplett ill. közel komplett TME prognosztikai jelentősége között nincs statisztikai különbség
- Különösen negatív CRM esetén fontos prognosztikai tényező, pozitív CRM mellett nincs hozzáadott értéke
- Minőségbiztosítás (sebészeti ellátás minősége)

Teljes mesorectalis excisio patológiai megítélése

	Komplett	Közel komplett	Inkomplett
Mesorectum	Intakt, sima	Közepes tömegű, szabálytalan	Kis tömegű
Defektus	Nem mélyebb, mint 5 mm	Több, mint 5 mm, a muscularis propria nem látható	A muscularis propriaig hatol
Kúposítás	Nincs	Mérsékelt	Igen
CRM	Sima, szabályos	Szabálytalan	Szabálytalan

Nagtegaal-Krieken-féle ajánlás

Komplett TME



Inkomplett TME



Fotó dokumentáció!

Specimen kezelés szempontjából lényeges prognosztikus faktorok

- Resectiós szél statusa
 - Körkörös/retroperitonealis resectiós szél
 - Lateralis resectiós szél
- Mesorectalis excisio patológiai megítélése
- **Tumor lokalizációja**
- Stádium
 - pT: daganat lokális kiterjedése (infiltráció szintje, peritoneális érintettség, daganatos perforáció, környező struktúrákra terjedés)
 - pN: nyirokcsomó status

Tumor lokalizációja

Rectum carcinomák esetén rosszabb prognózist jelent:

- Peritonealis áthajlás alatt elhelyezkedő tumor
- Anterior lokalizáció
- Anális lokalizáció

Feldolgozás menete:

- A makroszkópos leírás során a tumor peritonealis áthajláshoz való viszonya (anterior felszínen megítélve) ill. anterior elhelyezkedése dokumentálandó
- A tumor linea dentatától való távolsága mm-ben megadandó (APR)

Specimen kezelés szempontjából lényeges prognosztikus faktorok

- Resectiós szél statusa
 - Körkörös/retroperitonealis resectiós szél
 - Lateralis resectiós szél
- Mesorectalis excisio patológiai megítélése
- Tumor lokalizációja
- **Stádium**
 - pT: daganat lokális kiterjedése (infiltráció szintje, peritoneális érintettség, daganatos perforáció, környező struktúrákra terjedés)
 - pN: nyirokcsomó status

Patológiai stádium

Szerepe:

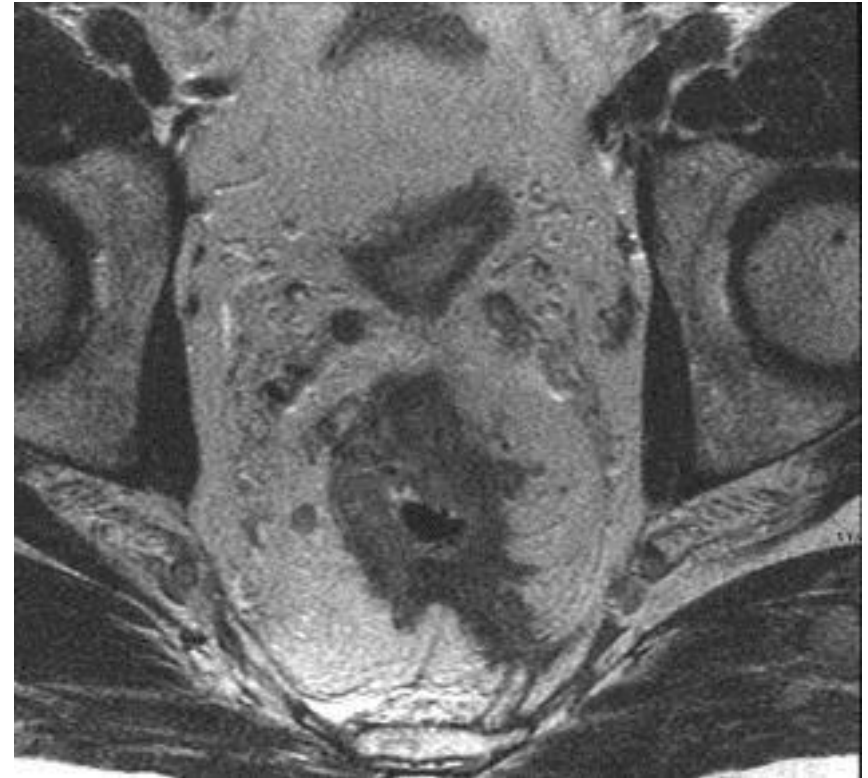
- alapvetően befolyásolja a terápiás döntéseket
- prognosis becslés (önmagában nem elegendő)
- terápia hatékonyságának megítélése (ypTNM)
- minőségbiztosítási szerep

Patológiai stádium

pT

Az infiltráció szintjén alapuló osztályozás.

Más szervektől eltérően (pl. emlő, vese stb.) a tumor méretét nem foglalja magában, azonban a kiterjedés megadása (átmérő, legnagyobb mélység) minőségbiztosítási szempontból indokolt.



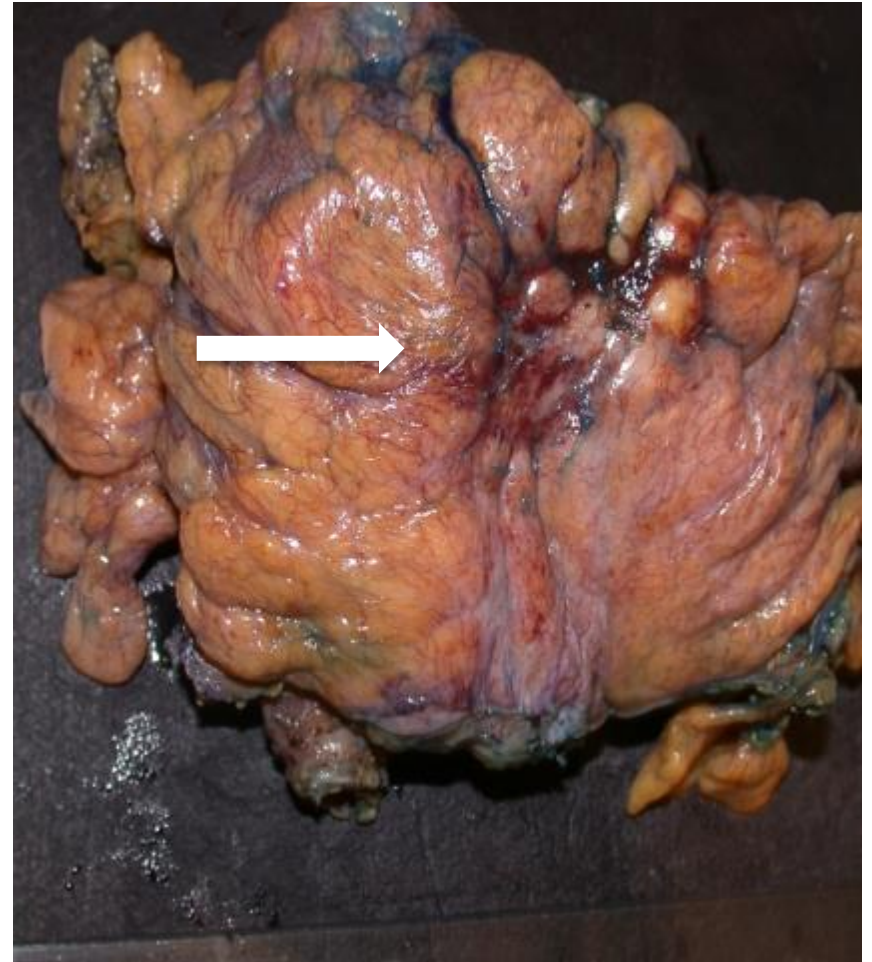
Patológiai stádium

pT

Feldolgozás menete:

- Infiltráció szintjét makroszkóposan értékelni, dokumentálni (nyálkahártya megvastagodása, izomfal kiszélesedése, megjelenés a pericolicus zsírszövetben)
- Nyilatkozni a peritonealis felszínhez való viszonyról, daganatos perforációról, más szerv érintettségéről
- Az invazív front területéről megfelelő számú blokk indítása (min. 4) – hisztológiailag igazolandó prognosztikus faktorok optimális megítélhetősége

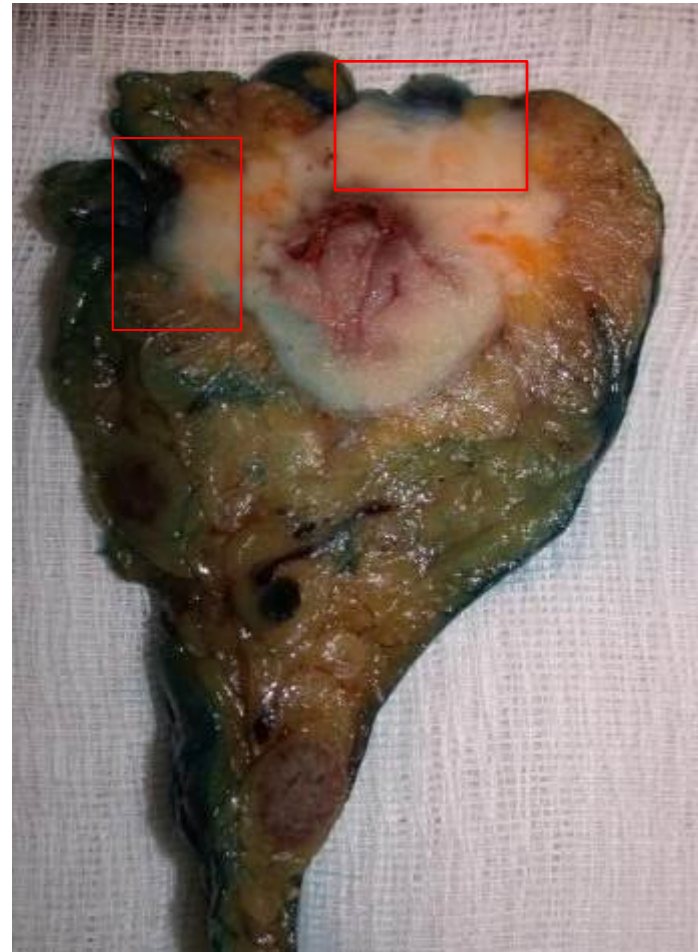
Patológiai stádium pT4a – serosa érintettség



Patológiai stádium

pT4a – serosa érintettség

- Gyakori az alulértékelés. A pT3 stádiumú tumorok 26%-ában a serosai touch preparatum citológia tumorsejteket tartalmaz! Zeng et al. Cancer, 1992
- A behúzódt, mély peritonealis rések területén gyakori, ezért sokszor nehéz megítélni

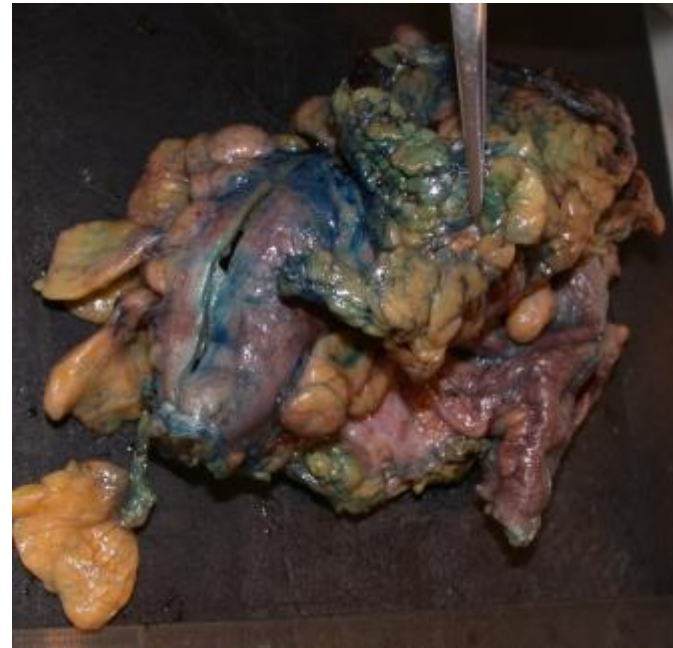


Részletes feldolgozás szükséges! (minimum 2 blokk)

Patológiai stádium

pT4b – egyéb szerv daganatos infiltrációja

- Peritoneumon áttörő tumor; retro-/subperitonealis szervek infiltrációja
- Colon másik szegmensének infiltrációja is ide tartozik
- Nem tartozik ide a hosszirányú terjedés (pl. coecumtumor ileumra terjedése)

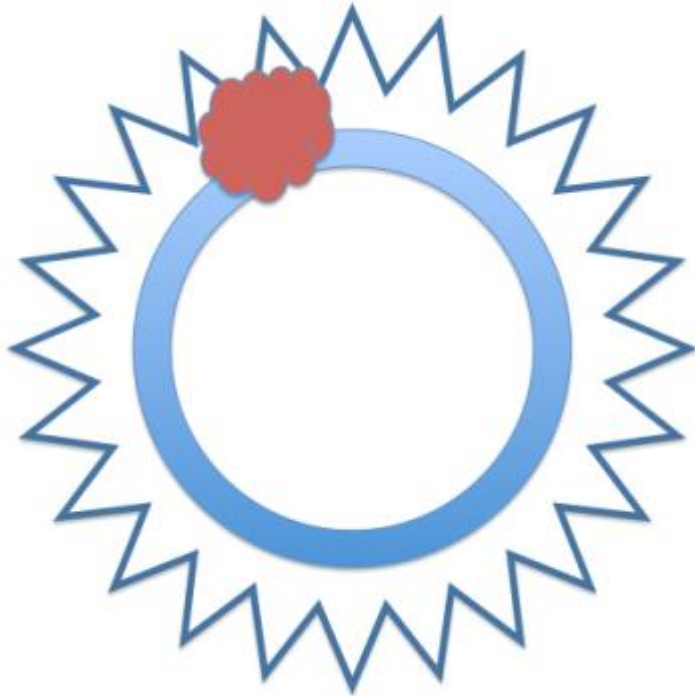


Az adhaesio területében a daganatszövet jelenlétének mikroszkópos igazolása szükséges!

Pozitív CRM – Serosa érintettség

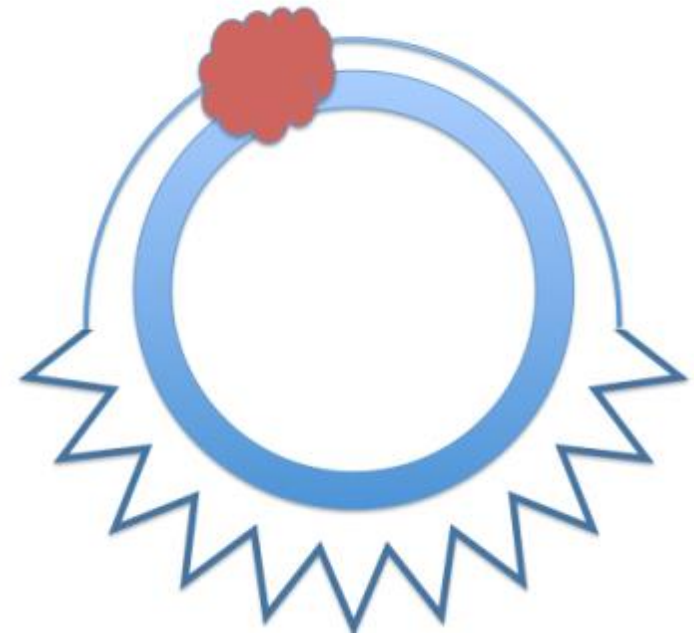
Stádium: pT3

Resectio: inkomplett (R1/R2)



Stádium: pT4a

Resectio: komplett (R0)



Patológiai stádium

pN

- A teljes túlélés legfontosabb prognosztikai tényezője (szisztémás terjedés rizikójával jobban asszociált, mint a lokális recidivával)

Az 5 éves túlélés node+ esetekben szignifikánsan alacsonyabb a node- esetekhez képest

(40% vs 68%) Nagtegaal, van Krieken Eur J Cancer 2002;38:964-72

- Terápiás következmény: a node+ esetek adjuváns kemoterápiában részesülnek

Nyirokcsomószám: Mennyi az ideális?

A nyirokcsomószám függ:

- életkor
- lokalizáció
- eltávolított zsírszövet mennyisége (sebészi minőség, nem, egyéni változatosság)
- preoperatív radioterápia
- patológus alapossága

Nyirokcsomószám: Mennyi az ideális?

TNM guideline: minimum 12 nyirokcsomó vizsgálata szükséges pN0 stádiumba soroláshoz

pN0 nem állapítható meg pontosan 12-18-nál kevesebb nyirokcsomó vizsgálatával

Blenkinsopp WK, et al. J Clin Pathol 1981; 34:509-13
Scott KWM, Grace RH. Br J Surg 1989; 76:1165-7
Goldstein N, et al. Am J Clin Pathol 1996; 106:209-16
Ratto C, et al. Dis Colon Rectum 1999; 42:143-58
Burdy G, et al. Dis Colon Rectum 2001; 44:1682-8
Tepper JE, et al. J Clin Oncol 2001; 19:157-63
Cianchi F, et al. World J Surg 2002; 26:384-9
Goldstein N. Am J Surg Pathol 2002; 26:179-189
Wong JH, et al. Dis Colon Rectum 2002; 45:1341-8
LeVoyer TE, et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2912-9
Swanson RS, et al. Ann Surg Oncol 2003; 10:65-71
Joseph NE, et al. Ann Surg Oncol 2003; 10:213-8
Law CHL, et al. J Surg Oncol 2003; 84: 120-6

- Nem mindig lehet ennyit találni
- Nem lehet megelégedni ennyivel, ha több is van

Nyirokcsomószám: Mennyi az ideális?

- Nincs minimum szám
- Minél több a vizsgált nyirokcsomó, annál pontosabb a staging

Caplin S, Cerottini J, Bosman F, et al. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666–72.

Tepper J, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of node retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157–63.

- A kipreparált nyirokcsomók száma önmagában független prognosztikus faktor

Johnson PM, Porter GA, Riccardi R, et al: Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3570-3575

Pheby DFH, Levine DF, Pitcher RW, et al: Lymph node harvests directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit. *J Clin Pathol* 2004; 57: 43-47

Swanson RS, Compton CC, Tewart AK, et al: The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71

Nyirokcsomó preparálás érzékenységet fokozó módszerek

A nyirokcsomók 93%-a, az áttétes nyirokcsomók 70%-a kisebb, mint 5 mm.

Wang C, Zhou ZG, Wang Z, et al. Mesorectal spread and micrometastasis of rectal cancer studied with large slice technique and tissue microarray. J Surg Oncol 2005;91:167–72.

Metódusok:

- Alkohol-alapú
- Xylén-alapú
- Éter-alapú
- Wintergreen olaj/cédrus olaj
- Ex vivo metilénkék jelölés

Nyirokcsomó preparálás érzékenységet fokozó módszerek

Ellentmondásos megítélés:

- Speciális felszereltséget igényel(het)
- Meghosszabbítja a leletátfutási időt (1 nap-3 hét)
- Egészségre káros anyagok használata
- Drága
- Alkalmazása az esetek 8,6%-ában stádium változást eredményez (Stage II-Stage III)

Chapuis P, Dixon M, Fielding L, et al. Staging of colorectal cancer (clinical conference). Int J Colorectal Dis 1987, 2, 123– 138.

- A CRM megítélését akadályozhatja

Mikor érdemes alkalmazni?

- Ha kevesebb, mint 12 nyirokcsomót találtunk hagyományos feldolgozással (CAP ajánlás)
- Neoadjuváns kezelést követően

Apicalis nyirokcsomó

- Az érlekötéshez legközelebbi nyirokcsomó – szubjektív meghatározás
Rectum – a. rectalis superior
Colectomia – több érlekötés is lehet
- pN stádiumtól független prognosztikus faktor
- Külön jelölt kazettában indítandó
- Ideális esetben a sebész jelöli



Neoadjuváns radioterápia

1. Short term radioterápia

+TME

- Célja a lokális recidiva csökkentése
- Műtét a sugárterápiát követő 7-10. napon
- Nincs downstaging, nincs változás a resectiós szélek érintettségét illetően
- Csökken a nyirokcsomó szám

2. Long term radioterápia

- Célja az operabilitás elérése
- Műtét a sugárterápiát követő 4. héten
- Downstaginget eredményez (akár teljes, vagy majdnem teljes regresszió)
- Csökken a nyirokcsomó szám

Neoadjuváns terápia

Feldolgozás menete:

- Nincs általánosan elfogadott specimen kezelési protokoll
- Fontos a klinikai és anamnesztikus adatok ismerete (preoperatív szövettani eredmény, pontos lokalizáció, képalkotókkal észlelt regressziós válasz)
- Makroszkópos viabilis daganat hiányában alapos indítás szükséges (min. 5 blokk)
- Ha mikroszkóposan daganatszövet jelenléte nem igazolható, az adott terület teljes szövettani feldolgozása szükséges, a blokkok három síkban történő vizsgálatával
- Egyértelmű tumortömeg hiányában fixálást követően teljes feltárás lehet szükséges a nyálkahártya felszín pontos megítélése céljából

Leletsablon használata

- Számos prognosztikai információ rögzítése szükséges
- Javítja a feldolgozás és leletezés minőségét
- Megkönnyíti a multidiszciplináris team munkáját
- Az adatok könnyen regisztrálhatók, nemzetközi vizsgálatok során összehasonlíthatók

Leletcsohírtás használatára

Description

Tumour diameter: mm

Tumour to nearer cut end mm

Classification (pT4) Yes No

Classification is serosal retro/intra peritoneal

Locations:

Tumour to peritoneal reflection (tick one):

Astride Below

Surgical excision (tick one):

Transanal

Transrectal

Transperineal

Distance of tumour from dentate line mm

APPENDIX D PROFORMA FOR LOCAL EXCISION SPECIMENS

Surname: Forenames: Date of birth:

Hospital: Hospital no: NHS no:

Date of receipt: Date of reporting: Report no:

Pathologist: Surgeon: Sex:

Specimen type

Polypectomy / Endoscopic mucosal resection / Transanal endoscopic microsurgical (TEM) excision / Other

Comments:

Gross description

Site of tumour:

Maximum tumour diameter (if known) mm

Histology

Tumour type

Adenocarcinoma Yes No

If No, Other

Differentiation

Well/moderate Poor

Local invasion

Confined to submucosa (pT1)

Into muscularis propria (pT2)

Beyond muscularis propria (pT3)

Background adenoma: Yes No

Margins

Not involved

Involved by adenoma only

Deep margin Involved by carcinoma

Peripheral margin Involved by carcinoma

Historical measurement from carcinoma to nearest deep excision margin.....mm

For pT1 tumours:

Maximum thickness of invasive tumour from muscularis mucosae mm

Haggitt level (polypoid tumours) 1 / 2 / 3 / 4

Kikuchi level (for sessile/flat tumours) sm1 / sm2 / sm3

Pathological staging

Complete resection at carcinoma at all margins

Yes (R0) No (R1 or R2)

Lymphatic or vascular invasion:

None

Possible

Definite

pT stage

Signature: Date: .. / .. / .. SNOMED codes T: .. / M

27

NO residual tumour cells / mucus lakes only

Minimal residual tumour

No marked regression

Signature: Date: .. / .. / .. SNOMED Codes T: .. / M

Köszönöm a figyelmet!