

Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele
A tápcsatornából vett diagnosztikus szövetminták kórszövettani feldolgozása

Készítette: A Pathologus Szakmai Kollégium és az Országos Pathológiai Intézet

Bevezetés

A patológia a betegségek ismeretének tudománya, amelyet laboratóriumi módszereket igénybe véve speciálisan képzett orvosok gyakorolnak az emberi testből származó szöveti- és sejtkép individuális értelmezésére diagnosztikai, prognosztikai és terápiás célból. A patológiai vizsgálatok nagy többségét a rákmegelőző állapotok és daganatok diagnosztikája képezi. A patológiai diagnosztika ezen a területen abban változott, hogy jelenleg sokkal több lehetőségünk van meghatározni egy adott daganatos betegség kialakulásának közvetlen okát vagy kifejlődésének mechanizmusát. Mindez nagyobb felelősséget ró a patológia művelőire, nem csupán egy újfajta diagnosztika igénye miatt, hanem mert a mai korszerű kezelési stratégiák közül az adott betegnek legmegfelelőbbet csak megfelelő patológiai lelet alapján lehet kiválasztani. A módszertani levél útmutatást kíván adni a tápcsatornából származó biopsziás anyag, valamint a sebészi reszekciós preparátumok korszerű patológiai feldolgozásához, beleértve az elvárható szövet feldolgozási, festési és immunhisztokémiai módszerek alkalmazását és utal egyes molekuláris patológiai eljárásokra.

A módszertani levél „Általános irányelvek” (1) része tartalmazza a beküldött szövetminták kórszövettani vizsgálatához szükséges klinikai adatokat (1.1), a szövetminta előkészítését (1.2), az anyag patológiai feldolgozásának általános elveit (1.3), a patológiai lelet ajánlott szerkezetét (1.4), a kiegészítő leletek készítésének módját és a külső vagy belső konzultáció mechanizmusát (1.5), végül a patológiai lelet klinikai következményeit (1.6). A „részletes irányelvek” (2) ugyanerre a tárgyalásmódra épülve veszi sorra a nyelőcsőből (2.1), a gyomorból (2.2), a vékonybélből (2.3) és a vastagbélből származó endoszkópos biopsziás anyagok és reszekciós preparátumok feldolgozása és vizsgálata során adódó feladatokat.

1. Általános irányelvek

A tápcsatornában látható gócos vagy diffúz elváltozás valódi természetéről és kiterjedéséről a szövettani vizsgálat ad végleges felvilágosítást. Ezért ha csak endoszkópos vizsgálat történik egyszerre több helyről kell biopsziát venni és a lokalizációt jelölni. A polipoid elváltozásokat lehetőség szerint egészben kell eltávolítani és vizsgálatra küldeni.

1.1. A tápcsatornából származó biopsziás anyag kórszövettani vizsgálatához szükséges klinikai adatok

A kórszövettani vizsgálatához az alábbi adatokat kell a patológus rendelkezésére bocsátani:

- a) A beteg azonosítása
 - Név
 - Személyi szám
 - Születési év, hó, nap
- b) A kezelőorvos neve és az a címe, ahova a szövettani leletet várják.
- c) A biopszia vagy a műtét időpontja
- d) További klinikai adatok:

- Kórelőzmény (pl. előzetes diagnózisok és leletszámok, kezelések, Helicobacter pylori teszt, gluten enteropathia, Crohn betegség, nehézlánc betegség, szerzett immunhiányos szindróma, más lokalizációjú daganatos betegség).
- Releváns klinikai leletek. Teljes endoszkópos lelet.
- Műtéti lelet.
- A beküldött minta típusa (citológia, biopszia, polipectomia, rezekátum) és lokalizációja.

1.2. A tápcsatornából származó biopsziás vagy műtéti preparátumok előkészítése kórszövettani vizsgálatra

A kórszövettani vizsgálatra szánt kis biopsziás mintákat 4%-os pufferezett formalinban fixálva a mintavétel napján, de legkésőbb másnap reggel kell vizsgálatra küldeni. A polypoid tumorokat lehetőleg egészben kell eltávolítani kórszövettani feldolgozásra. Egy endoszkópos vizsgálat alkalmával vett többszörös biopsziát külön edénybe kell tenni, amin a beteg neve mellett a mintavétel helye is fel van tüntetve. A műtéti preparátumokat lehetőleg fixálatlanul és a műtétet követően haladéktalanul el kell juttatni a patológiára. Az ilyen anyagot felvágva és kiterítve kell fixálásra előkészíteni. Daganatos betegség esetén a serosai (vagy a sebési) felszint tussal meg kell festeni, hogy a daganatos terjedés viszonyát a környezethez a metszetekben egyértelműen meg lehessen határozni. Célszerű a preparátumot megfelelő jelzéssel ellátni és digitális fényképezőgéppel lefényképezni. Daganatszövetből további vizsgálatokra lenyomati kenetet lehet készíteni, illetve ha a diagnózist nem veszélyeztetni, apró fixálatlan tumorszövet mintát további genetikai vizsgálatok céljára mély fagyasztva félre lehet tenni. Ha a félretett szövetminta nem diagnosztikus, hanem tudományos célt szolgál, ehhez a beteg beleegyezését előre meg kell szerezni. A műtéti preparátumok fixálása is 4%-os pufferezett formalinban történik. A fixálást lehetőleg mikrohullámú besugárzással kell elősegíteni. A mikrohullámú besugárzás maga is azonnali fixáló hatású, továbbá elősegíti a fixálószer gyors penetrációját, ezáltal nem csak a sejtstruktúra, hanem a sejtek makromolekuláinak szerkezete is jobban megőrződik és később az esetleg szükségessé váló speciális vizsgálatok sokkal megbízhatóan elvégezhetőek. A műtéti preparátumot fixálás után lehet xeroxozni vagy sémás rajzot kell készíteni és ebbe bejelölni a szövettani vizsgálatra kivágott blokkok helyét. Az arra érdemes anyagból célszerű (digitális) fényképeket készíteni.

1.3. A tápcsatornából származó biopsziás vagy műtéti preparátumok patológiai feldolgozásának általános elve

Az egy alkalommal különböző régiókból vett és külön edényben érkezett többszörös biopsziát külön-külön kell feldolgozni. Ugyanabból a blokkból készült metszeteket egy tárgylemezre a metszés sorrendjében egymásután kell felhúzni. Polipoid képletet a legnagyobb domborulatán felvágva úgy kell indítani, hogy a metszetben a nyél is jól megítélhető legyen. Nagyobb elváltozás esetén az előző metszés síkjával párhuzamosan vezetett metszéssel kell több blokkot kialakítani. Ha familiáris polipózis szindróma áll fenn carcinoma nélkül, az elváltozást legalább 15 blokkban kell vizsgálni. Ha familiáris polipózis szindróma talaján carcinoma is kialakult, az elváltozás kiterjedtségétől függően 20-30 kivágás szükséges.

Carcinománál meg kell határozni az infiltráció mélységét, a serosa vagy a tumor alatti, illetve az alsó és felső rezekciós sík esetleges érintettségét, valamint az összes (legalább 8) regionális nyirokcsomó állapotát. A tumort úgy kell indítani, hogy annak a legmélyebb infiltrációnak megfelelő teljes harántmetszete vizsgálatra kerüljön. A szomszédos ép nyálkahártyából is indítani kell egy blokkot.

1.4. A patológiai lelet általános szerkezete

Minden patológiai lelet készítéséhez bizonyos általános szempontok meghatározhatók. Fel kell tüntetni a kórszövettani azonosító számot, a beérkezés és kibocsátás dátumát, az elváltozás lokalizációját és a készült blokkok számát. A lokalizáció és a blokkok számának ismerete alapvetően fontos információ a metszetek értékelésekor vagy egy második vélemény igénybevétele esetén. Nem tudjuk például meghatározni, hogy egy daganat részlegesen vagy teljesen került eltávolításra, a sebész széleket a betegség érinti-e vagy nem a nélkül, hogy tudnánk a szövettani blokkok számát és a kimetszés helyét. A klinikai adatok rögzítése a szövettani leletben hasznos lehet, ha a diagnózis egy későbbi időpontban újra értékelésre kerül.

A lelet makroszkópos és mikroszkópos leíró része a legtöbb esetben azonos módon szerkeszthető. A makroszkópos leírásnak tartalmaznia kell a minta nagyságát, és az ép, valamint a kóros szövetrészek arányát. Jelölni kell nem csak a kimetszés helyét és számát, hanem azt is, hogy egy blokkból hány metszet készült. A mikroszkópos leírásnak tartalmaznia kell a szövet típusát, és az alkalmazott speciális módszereket. A gyomor-bél traktus elváltozásainak szövettani diagnosztikájához jelenleg leggyakrabban felhasznált eljárások a következők: PAS vagy mucikarmin festés, MUC1, MUC2, p53, E-cadherin, CK20, MLH1, MSH2 immunhisztokémia. A leletben össze kell foglalni azokat a szöveti jellegzetességeket, amelyek a biztos vagy valószínűsíthető diagnózis és differenciál-diagnózis felállításához szükségesek, továbbá meg kell adni minden olyan információt, amely a klinikus számára később fontos lehet. Több lehetőség felvetése esetén jelölni kell, hogy mi a vizsgáló preferált véleménye. Említeni kell a reszekciós szélek állapotát, a metasztatikus terjedést, az elváltozás kialakulásának valószínűsíthető folyamatát és azokat a jellegzetességeket, amelyek a beteg ellátásában fontosak. A kórszövettani leírás mindig tartalmazza a daganatnak a kimetszés szélétől való távolságát és a környezet (perirectalis fascia) esetleges érintettségét. Ha egy daganat teljes egészében eltávolításra került a TNM-re alapozott stádiumot is meg kell határozni. A gyomor-béltraktus daganatainak részletesebb kórszövettani diagnosztikáját és molekuláris genetikáját illetően utalunk a WHO Tumours of the Digestive System, IARC Press, Lyon, France kézikönyvre. Az összefoglalás vagy a konklúzió – különösen hosszabb leleteknél – rávilágít az értékelés fontos aspektusaira. Nehéz vagy komplikált esetet bonyolult néhány szóval összefoglalni. Továbbá azt is érdemes figyelembe venni, hogy a leletet kézbe vevő klinikus rendszerint nem az egész szöveget, hanem csak a konklúziót olvassa el, ezért adott esetben ezen a helyen is rá kell mutatni az esetleges diagnosztikus nehézségekre, hogy ösztönözzük ez által is az egész lelet részletes átolvasását.

A komputerbe írt és központi szerverben tárolt leletet, amely a patológián kívül is hozzáférhető, nem lehet aláírni. Ilyenkor biztosítani kell, hogy a leletet semmilyen körülmények között se lehessen kívülről megváltoztatni és egy releváns kópiát a patológián kell tárolni. A legtöbb patológiai lelet nagyon bizalmas, ezért kívülálló a tároló komputer rendszert nem érheti el.

1.5. A kiegészítő leletek készítésének módja és a külső vagy belső konzultáció eredményének közlése

A szövettani anyag további feldolgozása vagy az eset későbbi revíziója folytán fontos kiegészítő információ keletkezhet. Ezt helyesebb nem hozzáírni az eredeti lelethez, hanem kiegészítő leletet kell készíteni. Ebben fel kell tüntetni az eredeti leletből megtartott és a megváltoztatott részleteket, továbbá ki kell emelni azt az új információt, ami a beteg kezelését érintheti. Nehéz esetekben, vagy ha a megfelelő feldolgozásra nincs mód, külső konzultációt igénybe lehet venni. A kísérő levélben fel kell tüntetni az elvégzett szövettani vizsgálat dátumát a szükséges klinikai adatokat, a klinikai probléma jellegét, a makroszkópos leírást és a küldött blokkok számát valamint a kivágás lokalizációját, a munka-diagnóztist és a diagnosztikus problémát. Belső konzultáció esetén fel kell tüntetni a megvitatott probléma

lényegét és a konzulensek nevét. A leletet kiadó patológusnak természetesen nem kell feltétlenül egyetértenie a második véleménnyel, a véleménykülönbség lényegét azonban rögzíteni kell.

1.6. A patológiai lelet klinikai következményei

A kórszövetteni leletet is figyelembe véve kell dönteni a kezelés módjáról. Ha a kórszövetteni lelet alátámasztja a klinikai és endoszkópos diagnózist, alátámasztja a döntést a választott kezelést illetően is. Amennyiben a klinikai és endoszkópos vizsgálatok eredménye és a kórszövetteni lelet eltér a választandó eljárás a következő:

- a) Ha a kórszövetteni lelet daganatos betegséget igazol, a továbbiakban ez a lelet az irányadó.
- b) Ha a klinikai és endoszkópos vizsgálat egybehangzó és egyértelmű és e mellett a kórszövetteni vizsgálat eredménye bizonytalan vagy negatív, a szövetteni anyag újraértékelését, további feldolgozását, második vélemény beszerzését kell kérni vagy újabb biopsziás mintavételt kell végezni. Radikális műtétről vagy agresszív, illetve a beteget más módon megterhelő terápiáról egyértelmű szövetteni vélemény birtokában ajánlatos dönteni.

Biopsziából diagnosztizált gastrointestinalis lymphomák esetén a sebészi reszekció sok esetben a túlélést meghosszabbítja. Az előrehaladott stádium és a sebészi szélek tumoros infiltrációja azonban kedvezőtlen prognosztikai jel, kivéve ha a műtétet követően sugárterápiát vagy kemoterápiát is kap a beteg. A szövetteni vizsgálat mellett a PCR alapú diagnózis segítheti a MALT lymphomák konzervatív kezelést követő regressziójának nyomon követését. A PCR vizsgálattal kimutatott klonális B-sejt populáció néha még akkor is megtalálható, ha a szövetteni vizsgálat komplett regressziót mutat. Ennek a jelenségnek az a magyarázata, hogy időeltolódás állhat fenn a szövetteni és molekuláris regresszió között. Ha szövetteni vizsgálattal reziduális lymphoma jelenléte nem igazolható, a kimutatott perzisztáló monoklonális sejtpopuláció további terápiás beavatkozást nem, de időszakos kontrollvizsgálatot indokol.

2. Részletes irányelvek

2.1. Nyelőcső

A nyelőcső alábbi betegségeiben kell endoszkópos biopsziát végezni és szükséges megjelölni, hogy az elváltozás illetve a biopszia helye cm-ben kifejezve milyen távol van a fogsortól:

- a) A nyelőcső minden szűkülete esetén az itt található esetleges rákmegelőző állapotok vagy daganatok felderítésére. Amennyiben az eszköz a szűkületen perforáció veszélye nélkül nem vezethető keresztül, legalább abráziós citológiát ajánlatos végezni.
- b) Reflux betegség. A gyomorsav és epe reflux miatt az oesophagitis gyakori a nyelőcső alsó harmadában. Ha a gyulladás az egész nyelőcsövet érinti, felmerül az immunhiányos állapot gyanúja. Ilyenkor különféle kórokozókat illetve vírus zárványt is keresni kell.
- c) Barrett oesophagus. Állandósult reflux következtében alakul ki. A nyelőcső többrétegű laphámja helyén kehelysejteket tartalmazó intesztinális metapláziás hám jelenik meg, váltakozva laphám szigetekkel. A rövid szegmentű Barrett oesophagus kevesebb, mint 3 cm hosszú. Az ilyen esetekben a szövetteni diagnózis nehéz, különösen akkor, ha az intesztinális metapláziás hám csak a cardiában található. Ilyenkor a diagnózist a károsodott nyálkahártya alatt meglévő nyelőcső mirigyek és ductusok jelenléte biztosítja.

- d) Daganat, vagy annak gyanúja. A nyelőcső rák kiindulhat a többrétegű laphámból vagy a Barrett oesophagusból. A legtöbb adenocarcinoma Barrett nyálkahártya eredetű, de ettől független nyelőcső kiindulású is lehet. A laphámrák rendszerint polipoid megjelenésű, klinikailag sokszor összetéveszthető lágyrész tumorra vagy gyulladással polippal. Laphám papillomák és verrucosus carcinomák humán papillomavírus (HPV) eredetűek.

2.1.1. Az endoszkópos nyelőcső biopszia vagy műtéti reszekátum anyagának előkészítése kórszövettani vizsgálatra

(Lásd: Általános irányelvek. Speciális előkészítést nem igényel.)

2.1.2. A nyelőcsőből származó biopsziás vagy műtéti anyag kórszövettani feldolgozásának elvei

(Lásd: Általános irányelvek. Speciális előkészítést nem igényel.)

2.1.3. A nyelőcsőből származó biopsziás vagy reszekciós anyag szövettani lelete és az adható fontosabb kórszövettani diagnózisok

- a) Gyulladásos elváltozások, Barrett oesophagus és displasia esetén a szövettani leletben az alábbiakra kell kitérni:
- laphámot, junctionalis vagy glanduláris nyálkahártyát tartalmaz-e a metszet,
 - van-e kifelé nyúlás,
 - gyulladásnál annak típusa, súlyossága és kiterjedése,
 - kimutatható organizmusok (gomba, vagy vírus fertőzésre utaló inklúziók)
 - van-e reflux oesophagitis laphám hiperpláziával, „rete ridges” formációval és a lamina propria papillae elongációjával,
 - felismerhető-e Barrett nyálkahártya intesztinális metapláziával és laphám szigetekkel,
 - előfordul-e regeneratív hámelváltozás,
 - dysplasia esetén annak súlyossági foka (enyhe, súlyos, nem meghatározható),
 - szükséges-e újabb biopszia az atípusos hámelváltozások valódi természetének megítélésére.
- b) Daganatos betegségek esetén a szövettani leletben az alábbiakra kell kitérni:
- a metszetben lévő ép szövetek, különös tekintettel a cardiára,
 - a tumor típusa és differenciáltságának foka,
 - a tumor kiterjedése (a nyelőcső fal infiltrációjának mélysége, érinvázió, a nyirokcsomók érintettsége és a metasztatikus nyirokcsomók száma, a tumor távolsága a reszekciós síkuktól, a TNM-re alapozott tumor stádium),
 - prognosztikai faktorok.

Endoszkópos biopszia esetén csak a tumor típusa, differenciáltságának foka, valamint a metszetben előforduló nem daganatos szövetek és kórokozók jelenléte adható meg. A nyelőcső-gyomor junctio adenocarcinoma külön entitás, a junctio feletti területről kiinduló adenocarcinoma nyelőcső, a régió alatti daganat gyomor eredetű. A tumor prognosztikai faktorok a következők: stádium, differenciáltság, a reszekció kiterjedtsége, limfocita infiltráció (jelenléte kedvezőbb prognózisa utal), proliferációs paraméterek (Ki67 jelzési index), DNS ploidia és S-fázis frakció (aneuploid gyorsan proliferáló tumorok kórjósolata kedvezőtlenebb, mint a diploid tumoroké), molekuláris faktorok (immunhisztokémiai

monoklonális p53 pozitivitás, a c-erbB-2 és int-2 fehérje fokozott megjelenése kedvezőtlen prognosztikai jel).

2.1.4. A nyelőcsőből származó kórszöveti anyag leletének klinikai konzekvenciái

Kezelés szempontjából a nyelőcső laphámrákai a stádiumtól függően két csoportra oszthatók: (1) Loco-regionalis betegség, amikor a daganat potenciálisan gyógyítható. (2) Előrehaladott betegség a légutak infiltrációjával vagy távoli áttétekkel. Ilyenkor csak palliatív beavatkozás jön szóba. A nyálkahártyára lokalizált laphámrák endoszkópos nyálkahártya reszekcióval is kezelhető, mert ilyenkor a regionális nyirokcsomó áttét kockázata kicsi. Endoszkópos mucosectomia végezhető súlyos fokú hám dysplasia esetén is. Azon daganat, amelyik a submucosára is ráterjedt vagy még inkább előrehaladott stádiumú, endoszkópos terápiára nem alkalmas, mert a nyirokcsomó áttét valószínűsége több mint 30%. A oesophago-gastricus junctio adenocarcinomáknál szignifikáns összefüggés van a grading és prognózis között. A jól és közepesen differenciált tumorral rendelkező betegek 5 éves túlélési aránya kedvezőbb, mint a rosszul differenciált tumort hordozó betegeké.

2.2. Gyomor

A gyomor betegségeiben általában többszörös biopszia a gyakorlat. A szövettani mintavétel az egyes gyomor elváltozásokban azok jellegétől függően a következő legyen:

- a) Gastritis chronica esetén:
 - a kisgörbület praepyloricus részéből,
 - az antrum kis-és nagygörbületéről,
 - a corpus nagygörbületéről,
 - a subcardialis kisgörbületről.
- b) Ulcus ventriculi esetén:
 - az ulcus széléről, több helyről,
 - az ulcus alapjáról,
 - az ulcustól 1 cm-re lévő felső és alsó nyálkahártyából
 - az antrum kisgörbületéről.
- c) Ulcus duodeni esetén a gyomorból.
- d) Reszekált gyomor esetén:
 - az anasztomózis területéből,
 - a corpus területéből és a subcardialis kisgörbületről.
- e) Tumoros folyamat esetén biopszia szükséges annak széléből, belsejéből és a környező ép nyálkahártyából.
- f) Polipot lehetőleg egészben el kell távolítani. Biopszia csak akkor történhet, ha a képlet a rendelkezésre álló eszközzel nem távolítható el. Tisztában kell azonban azzal lenni, hogy ilyenkor a szövettani vizsgálat korlátozott értékű lehet. A gyomornyálkahártya óriásredős megbetegedéseiben (Menetrier-kór, lymphoma) az ún. „big particle” biopszia ajánlott a redő tetejéből és az árokból, hasonló módon a polipektómiához.

2.2.1. Az endoszkópos gyomor biopszia vagy műtéti reszekátum anyagának előkészítése kórszöveti vizsgálatra

Az általános irányelvekben megfogalmazottnál túlmenő speciális előkészítést nem igényel. A mikrohullámmal segített formalin fixálás kifejezetten ajánlott.

2.2.2. A gyomorból származó biopsziás vagy műtéti anyag kórszöveti feldolgozásának elvei

(Lásd: Általános irányelvek. Speciális előkészítést nem igényel.)

2.2.3. A gyomorból származó biopsziás vagy reszekciós anyag szövettani lelete és az adható fontosabb kórszövettani diagnózisok

A gyomorból történő endoszkópos biopszia leggyakoribb indikációja a krónikus gastritis, az ulcus és a *Helicobacter pylori* vagy *Helicobacter helmanii* fertőzés következtében kialakult nem-ulcus eredetű diszpepszia. A krónikus gastritis többféle osztályozása ismert és használt. Az egyik legegyszerűbb a Wyatt és Dixon osztályozás, ami az etiológiát és a topográfiát kombinálja:

A típusú: anaemia perniciosa-val összefüggő autoimmun gastritis, ami főleg a corpusra lokalizált.

B típusú: *H. pylori* vagy *H. helmanii* okozta gastritis, ami főleg az antrumra lokalizált.

C típusú: kemikáliák-okozta gastritis, ami rendszerint nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek szedése vagy epe reflux következménye. Ilyenkor a gyulladást okozó komponens kismennyiségű, jellemző a nyálkahártya oedema, a mirigyek torzulása, elágazódása, az értágulat és a lamina propria izomrostjainak felszaporodása.

A Sydney krónikus gastritis osztályozás az elváltozás etiológiáját, morfológiáját és endoszkópos kiterjedését veszi figyelembe. Akkor alkalmazható, ha minden régióból legalább két biopsziás szövetminta került eltávolításra. A krónikus gyulladást enyhe és súlyos fokozatra oszthatjuk az aktív gyulladás illetve az atrófia és az intesztinális metaplázia jelenléte alapján. A gastritis chronica speciális típusai (limfociták, granulomatózus vagy eozinofil) külön kategóriát képeznek. Menetrier betegségben a mirigyek megnyúltak, megcsavarodtak, a nyálkahártya mélyebb rétegeiben cisztikusan tágultak, mucinózus metaplázia van a specializált nyálkahártya sejtek helyén és aktív krónikus gyulladás van a lamina propriaiban.

A gyomornyálkahártya dysplasia diagnózisa nehéz a jelenlévő kifejezett, esetleg erozív gyulladás és hámregeneráció miatt, ami maga is dysplasiát utánoz. Dysplasiára utal a mirigystruktúra megváltozása (megcsavarodás, elágazódás, csoportos egymással összefekvő „back to back” mirigyek), a sejtmag atípiája, fokozott mitotikus aktivitás, ami a mirigyek nyálkahártya felőli felső részére vagy felszínére is ráterjed.

Krónikus gastritis, fekélybetegség és dysplasia szövettani leletében az alábbiakra kell kitérni:

- a metszetben lévő nyálkahártya típusa (corpus, antralis),
- kifelé terjedés van-e,
- a krónikus gyulladás típusa (limfociták, plazmasejtes, eozinofil, folliculáris), súlyossága, kiterjedése,
- aktív gyulladás esetén annak súlyossága,
- *H. pylori* vagy *helmanii* jelenléte,
- mirigy atrófia jelenléte és súlyossága,
- intesztinális metaplázia jelenléte, típusa,
- nyálkahártya oedema,
- a nyálkahártya mirigyek strukturális torzulása,
- értágulat,
- kimutatható kórokozók (pl. gombák),
- dysplasia jelenléte és súlyossága,
- az esetleges újabb biopszia szükségessége.

A gyomorpólipok lehetnek soliterek, vagy polipózis szindróma részei. Szövettanilag hiperplastikus-, hamartomatózus- vagy fundus mirigy polipokat és tubuláris-, vilosus-, tubulovillosus- valamint fogazott („serrated”) adenomákat különböztetünk meg.

A hiperplasztikus polipok leginkább *H. pylori* vagy *helmanii* fertőzés hatására alakulnak ki. A foveolaris mirigyrégió megnyúlt és megcsavarodott, hámja proliferál, felszíne rendszerint errodált, a mirigyek fősejteket és parietális sejteket tartalmazhatnak vagy pylorus mirigy típusúak. A hiperplasztikus polip talaján ritkán carcinoma is kifejlődhet, főleg a dysplasiás területekből.

A hamartomatózus polipokban a muscularis mucosae izomrostjai felszaporodtak, elágazódnak, a foveoláris mirigyrégió megnyúlik, elágazódik, hiperpláziás vagy cisztikusan tágult, a mélyebb mirigyrészek sorvadtak. Ezek a polipok rendszerint a Peutz-Jeghers vagy Cowden szindróma illetve a juvenilis poliposis részjelenségei.

A fundus mirigy polipban hiperplázia és változatos nagyságú cisztikus tágulat alakul ki az oxynticus mély mirigyrészekben, és az itt lévő sejtek helyét nyáktermelő nyaki sejtek foglalják el. A sporadikus fundus mirigy polip nem malignizálódik. Kiválthatja hosszú idejű proton puma gátló kezelés vagy a familiáris adenomatózus polipózis (FAP) részjelensége. Ha az utóbbi eset áll fenn, benne dysplasia és carcinoma is kialakulhat.

Az adenomákban különböző súlyosságú dysplasiák találhatók és carcinoma is kialakulhat. A carcinoma jelenlétének valószínűsége az adenoma méretével arányos. Kevesebb, mint 2 cm átmérőjű adenomában a rák előfordulása kb. 2 %, a 2 cm-nél nagyobb adenomákban 40-50 %. Lapos adenomák nagyobb valószínűséggel alakulnak át carcinomává.

Az előrehaladott gyomorrákokat többféleképpen is osztályozhatjuk. A WHO osztályozás leíró jellegű, e szerint a daganatok lehetnek tubulárisak, papillárisak, mucinózisosak vagy pecsétgyűrű sejtsek. Ritka variáns a laphám-, az adenosquamosus- és a differenciálatlan carcinoma. A Laurén osztályozás a carcinomák fejlődésmenetét veszi figyelembe és megkülönböztet inesztinális és diffúz típust. A genetikai osztályozás mikroszatellita stabil (MMS) és mikroszatellita instabil (MSI-H) daganatokat különböztet meg. Az MSI-H rákok lehetnek sporadikusak és a hMLH1 gén promoter régiójában lévő CpG szigetek rákkal összefüggő metilációja következtében, vagy hereditér nem-polipózis colorectalis carcinoma (HNPCC) szindróma részeként alakulhatnak ki és prognózisuk sokkal kedvezőbb, mint az egyéb típusú rákoké.

A korai gyomorrák lehet bármilyen szövettani típusú, csak a nyálkahártyára vagy a nyálkahártyára és a submucosára terjed ki és független a nyirokcsomó státustól. A nyálkahártyára lokalizált carcinomát a kiterjedése alapján kis mucosa carcinomára (<4 cm) és szuperficiális carcinomára (>4 cm) osztjuk. Ha a korai rák submucosa infiltrációja kiterjedt, PenA vagy PenB típusról beszélünk. A PenA típusú rákok az ép szöveteket maguk előtt tolva nőnek és kevésbé gyakoriak, mint a PenB típusúak, amelyek a muscularis mucoae-t több helyen is infiltrálják. A gyomor PenA carcinomái, ellentétben a vastagbél hasonló carcinomáival, rossz prognózisúak.

A gyomor egyéb elsődleges daganatai endokrin tumorok, mesenchymalis tumorok vagy limfómák. A mesenchymalis tumorok között kiemelt jelentőségű gasztrointesztinális strómális tumor (GIST), amely lehet lokalizált vagy metasztázist képez és a tirozin kináz családba tartozó c-kit proto-onkogén funkció-nyerő-típusú mutációja következtében alakul ki. A diagnózist a CD117 és CD34 pozitív immunhisztokémia biztosítja.

A gyomor limfómák között leggyakoribb a MALT limfóma, de egyéb típusok és Hodgkin kór is előfordul.

A gyomorpolipok és carcinomák szövettani leletében értelemszerűen az alábbiakra kell kitérni:

- a polip szövettani jellegzetessége,

- a polip típusa (hiperplasztikus, hamaromatózus, fundus mirigy típusú, adenoma, stb),
- epiteliális dysplasia jelen van-e, és ha igen, annak súlyossága,
- malignitás fennáll-e a polipban,
- a kimetszés komplett vagy nem,
- a daganat típusa, differenciáltsága és súlyossági fokozata,
- kifekélyesedés van-e,
- nem daganatos nyálkahártya van-e a metszetben,
- a tumorról összefüggő nyálkahártya elváltozások megfigyelhető-e,
- szükséges-e újabb biopszia végzése.

2.2.4. A gyomorból származó kórszöveti anyag leletének klinikai konzekvenciái

Idült gastritisben az ismételt biopsziának a betegség nyomon követésében van szerepe. Dysplasia esetén évenkénti kontroll biopszia ajánlott. Azt is figyelembe kell venni, hogy bármely súlyosságú dysplasia hosszú ideig stagnálhat, regrediálhat vagy progrediálhat. Kóros p53 fehérje jelenléte a várható progressziót valószínűsíti. Ha a biopsziás anyagban a dysplasia vagy carcinoma diagnózisa kérdéses, második véleményt is vegyünk igénybe, végső esetben a biopszia megismétlése indokolt. A carcinoma diagnózisa gyomor reszekciót von maga után. Második-harmadik stádiumú MSI-H tumorok esetén az egyébként szokásos adjuváns kezelés hatásossága erősen megkérdőjelezhető. Metasztatikus GIST fennállásakor a tirozin kináz blokkoló gyógyszer a daganat nagyfokú regresszióját és az élet jelentős meghosszabbodását eredményezi. Az alacsony súlyossági fokozatú MALT limfómánál a *H. pylori* eradikációja az esetek 67-84 %-ában remissziót eredményez, főleg azokban az esetekben, amelyekben az elváltozás felszínesen járja át a gyomorfallat. A remisszió ideje 4-6 héttől több hónapig vagy évig változhat, de stabilitása kérdéses.

2.3. Vékonybél és appendix

A vékonybélben a biopsziát az anatómiai elhelyezkedés, a rendelkezésre álló eszköz és az elváltozás jellege együttesen határozza meg. A vékonybél ugyanis – leszámítva a duodenumot, a jejunum rövid felső szakaszát és az alsó ileum kacsot – mintavételre alkalmas fiberoszkóppal nem vizsgálható. Ebből következik, hogy *célzottan* anyagot venni csak az említett vékonybél szakaszokról lehet. A mintavétel másik módja az ún. *vak biopszia*, amit speciálisan kialakított kapszulával végeznek. Ezzel a módszerrel a vékonybél hosszabb szakaszaiból is vehetünk szövetmintát.

Vékonybél biopsziát a bél-eredetű felszívódási zavarok kórismézése és a kezelés hatásosságának megítélése, a coeliakia nyomon követése, a vashiányos anaemia vizsgálata, a daganatos betegségek diagnózisa, végül a fertőzőes eredetű diarrhoea felismerése céljából végeznek. Az utóbbi indikációhoz tartozik az AIDS-ben végzett duodenum biopszia is. Daganat gyanúja miatt történő ampulláris és periampulláris biopsziák másik módszertani levélben kerülnek megtárgyalásra.

A vékonybél reszekció leggyakoribb indikációi a Crohn betegség, az ischaemiás elváltozások, a különféle eredetű stricturák és a daganatok. Ritkán kerül sor reszekcióra divertikulózis, bevérzés vagy rekeszizom betegség miatt. Appendectomiát rendszerint akut appendicitis gyanúja miatt végeznek, de megtörténhet profilaktikus célból is.

2.3.1. Az endoszkópos vékonybél biopszia vagy műtéti reszekátum anyagának előkészítése kórszöveti vizsgálatra

A minták speciális orientációjára feltétlenül szükség van, mert tétől függ a bolyhok állapotának helyes megítélése. Éppen ezért a vékonybél biopsziás szövetmintát a fixálás előtt

– sztereómikroszkópos ellenőrzés mellett – szűrőpapíron alapjára kell fektetni, kiteríteni, egy pillanatig megszáradni hagyni, hogy később el ne mozduljon, és csak ezután behelyezni a fixáló oldatba. Ilyen módon eljárva a szövet orientáltan kerül beágyazásra. Elektronmikroszkópos vizsgálat céljára külön vegyünk mintát.

2.3.2. A vékonybélből származó biopsziás vagy műtéti anyag kórszövettani feldolgozásának elvei

Az általános irányelvekben megfogalmazottnál túlmenő speciális előkészítést nem igényel. Coeliakia esetén négy biopszia vétele javasolt, mer az elváltozás gócos megjelenésű lehet. Hangsúlyozzuk, hogy beágyazáskor fontos az anyag megfelelő orientációja.

2.3.3. A vékonybélből származó biopsziás vagy reszekciós anyag szövettani lelete és az adható fontosabb kórszövettani diagnózisok

A coeliakia jellegzetes szövettani képe a boholy atrófia a felszíni enterociták károsodásával és a kefeszegély elvesztésével, a kripta hiperplázia fokozott mitotikus aktivitással és a krónikus gyulladás, ami a lamina propriát is beszűri. Duodénumban a Crohn betegség szövettani képe rendszerint nem specifikus, leggyakrabban mindössze gócos gyulladás látható granulómák nélkül.

A vékonybél polipok hamartomatózus vagy neoplasztikus eredetűek, polipoid megjelenésű gyulladással pseudotumorok ritkák. A Peutz-Jeghers betegség autoszómális domináns öröklődést mutató rák szindróma, amelyet muco-cutan melanin pigmentáció és főleg a vékonybélben előforduló hamartomatózus polipózis jellemez. A vékonybélben kívüli daganatok kevésbé gyakoriak, ha előfordulnak a petefészket, méhnyakat, heréket, hasnyálmirigyet és az emlőket érinthetik. A Peutz-Jeghers szindróma mellett 10-18-szor gyakoribb a gasztrointesztinális és nem- gasztrointesztinális carcinoma. A 19. kromoszómán lévő LKB1 serin/threonin kináz gén heterozigotizálásának elvesztése esetén van nagy esély a dysplasiák megjelenésére és azok malignus átalakulásra a Peutz-Jeghers polipban.

Az elsődleges vékonybél daganatok lehetnek jóindulatúak vagy rosszindulatúak és ritkábbak, mint a gyomor vagy a vastagbél hasonló tumorai. A vékonybél endocrin tumorai közül a gastrin-sejt tumorok egy része Zollinger-Ellison szindrómát okoz. Ezek a tumorok agresszívebb biológiai viselkedést mutatnak, mint a nem funkcionáló megfelelőik. Az utóbbiak sokszor jóindulatúak vagy alacsony malignitásúak. Az intesztinális T-sejt limfóma kifejeződött plakk, vagy szűkület formájában jelenik meg a proximális vékonybélben. Ezt a betegséget legtöbbször reszekciós preparátumból diagnosztizáljuk. Ritkábban – 6 hónapnál hosszabb klinikai tünetek és gyulladással bélbetegség gyanúja mellett – csak a gyomorból, duodénumból vagy a colonból származó endoszkópos biopszia áll rendelkezésre. Nehezíti a biopsziából történő diagnózist, hogy a daganatos infiltráció lehet kevésbé kifejezett vagy felszínes és nem mindig jár citológiai atípiával. Ilyen esetekben az aberráns fenotípus immunhisztokémiai megjelenítése és a T-sejt receptor (β -lánc) génátrendeződés PCR-rel történő kimutatása biztosítja a diagnózist.

Az appendix tumorai leginkább carcinoidok (tubuláris, pecsétgyűrű sejt és kevert carcinoid-adenocarcinoma). Ezek a tumorok általában jóindulatúak vagy alacsony malignitásúak. A pecsétgyűrű-sejt carcinoidok kifejezettebben agresszívek, mint a közönséges megfelelőik, de kevésbé malignusak, mint az adenocarcinómák. A kevert carcinoid-adenocarcinoma kifejezés azokat a daganatokat takarja, amelyek előzetesen fennálló pecsétgyűrű-sejt carcinoid progressziójából alakultak ki. Ezekben az esetekben az appendix nyálkahártyájában daganatos elváltozás soha nem mutatható ki. A legtöbb pseudomyxoma peritonei (mucosus

anyag található a peritoneum felszínén) az appendix primer nyáktermelő adenocarcinómájának a peritonealis felszínre történő terjedése következtében alakul ki, de okozhatják az epehólyag, gyomor, vastagbél, hasnyálmirigy, tuba, urachus, tüdő és emlő hasonlóan nyáktermelő tumorai is.

A vékonybél biopsziák és reszekciós specimenek szövettani leletében az elváltozás jellegétől függően az alábbiakra kell kitérni:

a) Vékonybél biopszia:

- a biopsziák száma,
- kifekélyesedés van-e,
- a bélbolyhok állapota (ép, megrövidült) és szerkezete,
- kripta hiperplázia, boholy - kripta arány,
- a felszíni enterociták állapota (ép, ellapult, károsodott),
- a kefeszegély megtartott vagy hiányzik,
- intraepiteliális limfocita szám (normális, megemelkedett),
- van-e gyulladásos infiltrátum a lamina propriaiban, ha van annak eloszlása (gócos, diffúz),
- a gyulladás típusa (plazmasejtes, follikuláris, granulomatózus, neutrofil, eozinofil),
- Brunner mirigy hiperplázia, gyomormirigy metaplázia,
- azonosított fertőző ágensek,
- ritka elváltozások (β -lipoproteinaemia, Wipple, kór, amyloidosis)
- daganatok.

b) Vékonybél reszekciós preparátum

- a gyulladásos beszűródés típusa, eloszlása, súlyossága,
- a nyálkahártya fekély típusa, mélysége,
- elhalás (nyálkahártyára lokalizált, tasmuralis),
- submucosa elváltozások (fibrózis, neuron hiperplázia),
- érelváltozások, dilatáció, pangás, vasculitis),
- a serosa elváltozásai (abscessus, fibrosis, fibrin depositum)
- a polip vagy tumor típusa,
- az infiltráció kiterjedtsége (mélység, reszekciós síkok, serosa érintettsége),
- van-e érinvázió,
- az eltávolított és ezen belül a metasztatikus nyirokcsomók száma,
- van-e vékonybél nyálkahártya a tumor mellett és az ép-e (különös tekintettel a coeliákiára).

c) Appendix

- gyulladás (akut, krónikus, follikuláris, granulomatózus),
- azonosított kórokozók,
- daganatok (grading, differenciáció, az eltávolítás teljes/részleges, reszekciós sík).

Ha az appendixben gyulladás nincs, a szövettani lelet rövid. Ha az anyag mégis tartalmaz klinikai információt, az a leletbe bele kell foglalni. Ilyenek lehetnek: Warthin-Finkeldey óriássejt (kanyaróra utal), limfoid hiperplázia (mononucleosis infectiosa részjelensége lehet), endometriosis.

2.3.4. A vékonybélből származó kórszövettani anyag leletének klinikai konzekvenciái

Ha a szövettani vizsgálat coeliakia lehetőségét veti fel, a végső diagnózis a szérumban keringő specifikus antitestek meglététől, és/vagy a glutén megvonást követő klinikai választól függ. A glutén megvonást követő második biopszia a szöveti válaszra ad felvilágosítást. Ha az ismételt szövettani mintákban a glutén megvonást követően sem látszik javulás másodlagos felülfertőződést vagy enteropátiával összefüggő T-sejt limfómát kell keresni.

A duodénumból származó szövetmintából a Crohn betegség szövettani diagnózisa rendkívül nehéz, és soha ne állítsuk ezt fel a nélkül, hogy konzultáltunk volna a klinikus és radiológus kollégákkal. A hibás szövettani diagnózis következménye még ismert Crohn betegségben is súlyos lehet, mert a Crohn-eredetű duodenális fekélyt steroidokkal is kezelik, és ez perforációhoz vezethet, ha a fekély mégis peptikus eredetű.

Az eltávolított appendixek felében az akut gyulladás szövettanilag igazolható, másik felében a féregnyúlvány szövettanilag ép. Legtöbb esetben az akut gyulladás oka nem meghatározható, kis százalékban ismert (féreg, yersiniosis, amoebiasis, actinomycosis). Crohn betegség érintheti az appendixet, ugyanakkor a granulóma jelenléte nem szükségszerűen jelent Crohn betegséget. Colitis ulcerosa szintén előfordulhat az appendixben még a proximális colon érintettsége nélkül is, azonban rendszerint az ilyen elváltozás a már korábban felismert betegség részjelensége. A coecum vagy az appendix daganata is okozhat akut appendicitist a lumen obstrukciója révén. Ha az eltávolított féregnyúlvány serosája gyulladt de a nyálkahártya ép, appendixen kívüli okokat kell feltételezni. A serosa akut gyulladása gyakran fiatal asszonyoknál látható, mint acut salpingo-oophoritist követő másodlagos hashártyagyulladás. Krónikus folliculáris vagy granulomatózus gyulladás meglétekor kötőszövet betegsége, Crohn betegsége, yersiniosisra, tuberkulózisra lehet gondolni.

2.4. Vastagbél és végbél

Az endoszkópiával összekötött célzott biopsziának a vastagbél mind idült gyulladással, mind daganatos elváltozásaiban nem csak diagnosztikus, hanem esetenként terápiás jelentősége is van. Gyulladással járó betegségek esetében elengedhetetlen a kórisme felállításában és a gyulladás kiújulásának felismerésében, az adenomák eltávolításának és a kiújulás folyamatos ellenőrzésének pedig kiemelkedő szerepe a vastagbélrák megelőzésében.

A vastagbél idült gyulladással járó megbetegedéseiből vett célzott biopszia, egyeztetve az endoszkópos lelettel, alátámasztja az ulceratív colitis kórismét, vagy a specifikus granuloma jelenléte biztosítja a Crohn betegség diagnózisát. Ezekben az idült colitis-formákban több helyről kell venni szövetmintát, így a coecumból, a colon ascendensből, a colon transversumból, a sigma bélből és a rectumból. A kísérőlevélben a patológussal közölni kell a betegség fennállásának időtartamát, a klinikai lefolyást, a nyálkahártya elváltozásainak minőségét, a fekélyek és polipoid elváltozások számát és makroszkópos megjelenését, mert az endoszkópos lelet megkönnyíti a szövettani értékelést. Lényeges a gyulladás kiterjedésének ismerete is. Jobboldali colon felet érintő folyamatnál tudni kell, hogy az ráterjedt-e a terminális ileum kacsra. Minden olyan colitis ulcerosában szenvedő beteg, akinek a betegsége több mint 10 éve fennáll és az egész vastagbéltre kiterjed, fokozottan hajlamos colorectalis carcinomára.

Tekintettel arra, hogy a vastagbélben igen gyakori a valódi adenoma és ennek malignus átalakulása, a protrudáló elváltozások egészben történő eltávolítása megkülönböztetett fontosságú. Gondoljunk arra, hogy a biopszia legfeljebb az adenoma tényét erősítheti meg de nem ad áttekintést az egész elváltozásról, pl. arról, hogy van-e infiltráció a nyélben vagy sem. Éppen ezért az adenoma bármelyik típusának diagnózisát polipektómiának kell követnie. Különösen hereditár polipózis/rák-szindrómák esetén, lényegében negatív lelet mellett észlelt minimális endoszkópos eltérések észlelésekor is szükséges a biopszia vétele a flexura hepaticából, a flexura lienalisból, a colon descendensből és a rectumból, mert a kezdődő intramucosalis elváltozások csak így ismerhetők fel. Az adenomák vizsgálatával kapcsolatban a patológus tudomására kell hozni ha halmozódásra utaló elváltozásokról van szó. Általában közölni kell a polipok számát, megjelenési formáját és nagyságát. Carcinoma endoszkópos

gyanúja esetén a kórszövetteni vizsgálat szempontjából ugyancsak lényeges annak ismerete, hogy van-e a rák mellett adenoma vagy esetleg második carcinomás góc.

2.4.1. Az endoszkópos vastagbél biopszia vagy műtéti reszekátum anyagának előkészítése kórszövetteni vizsgálatra és feldolgozásának általános elvei.

(Lásd: Általános irányelvek. A szövettani feldolgozás különös előkészítést nem igényel, ha mód van rá a tumor szövetből és a szomszédos ép nyálkahártyából célszerű eltenni fixálatlan mélyfagyasztott szövetmintát további genetikai vizsgálatok céljára.)

2.4.2. A vastagbélből származó biopsziás vagy műtéti anyag kórszövetteni diagnosztikájának általános elvei

Az ép vastagbél nyálkahártyában a mirigyek egymással párhuzamosan helyezkednek el, a kripta régió közvetlenül a muscularis mucosae fölött van. A kripták szerkezete és egymástól való távolsága csekély természetes variációt mutat, elágazódó kripták előfordulnak. A mirigyeket bélelő hám abszorptív sejtekből, kehelysejtekből és endokrin sejtekből áll, Paneth sejtek normálisan csak a coecumban és a proximális colonban fordulnak elő. A Paneth sejtek megjelenése a distalis colonfélben krónikus gyulladás következménye. T-limfociták és elszórtan eozinofilek a mirigyek között a felszínes nyálka régióban normálisan is megfigyelhetők. Apoptotikus sejtek jelenléte szintén normális lelet. Neutrofilek előfordulhatnak a lamina propriában és a kapillárisok lumenében, de jelenlétük a felszínen vagy a kriptákban kóros folyamatra utal. Krónikus gyulladás domináns sejtjei a plazmasejtek. A kripták bázisa és a muscularis mucosae között felszaporodott plazmasejtek és limfociták erősen utalnak krónikus gyulladással járó bélbetegségre. Limfoid aggregátumok és tüszők normálisan szintén jelen lehetnek a vastagbél nyálkahártyában. A tüszöket fedő hám különbözik a szokásos felszíni hámtól, mert a sejtek inkább köbök mint hengerek és nagyszámú intraepiteliális limfocita is megfigyelhető. Az említett jelenségeket nem szabad összekeverni kóros folyamatokkal. Megjegyzendő, hogy vastagbél biopsziák esetén is fontos a szövetminták helyes orientációja és a lokalizáció pontos feltüntetése.

A vastagbélrák rákmegelőző állapotai a következők: Aberráns kripta gócok, adenoma dysplasiával, hiperplasztikus polip, juvenilis polip, továbbá a colitis ulcerosa és a Crohn betegség. A hiperplasztikus polipokat és a hiperplasztikus polipózis szindrómát (nem azonos a familiáris poliposissal) korábban nem tekintettük rákmegelőző állapotnak. Néhány soliter hiperplasztikus polipban azonban dysplasia előfordul. A dysplasia néha a mirigyek fogazottságával jár együtt, az ilyen elváltozásokat fogazott („serrated”) adenomának nevezzük. Ez abban különbözik a hiperplasztikus poliptól, hogy a tubulovillosus struktúra sokkal komplexebb, a sejtek citoplazmájának eozionfiliája kifejezettebb és az endokrin sejtek hiányoznak. A fogazott adenoma nem felel meg valódi adenomának, mert a proliferációs zóna nem terjed ki az egész elváltozásra, hanem csak a kripták alapján figyelhető meg. A többszörös hiperplasztikus polipok és fogazott adenomák nagyobb rák-kockázatot jelentenek.

Adenocarcinomát akkor lehet diagnosztizálni, amikor a daganatos mirigyek a muscularis mucosae-t áttörik. A diagnózis a jól orientált biopsziás anyagban rendszerint könnyű, kis biopsziás mintából azonban nehéz lehet eldönteni, hogy az anyag vajon adenomából származik, vagy a tumoros infiltráció már fennáll. Ilyenkor a sejt- és a mirigy strukturális rendellenességének súlyossága, valamint a környező stróma állapota segítheti a diagnózist. Stróma desmoplasia malignitás mellett szól.

A reszekációs specimen sikeres vizsgálatához azonnali és optimális fixálás szükséges, ami az autolysist meggátolja. A carcinoma diagnózisa ilyen esetekben nem jelent problémát, de

nagyon fontos a daganat makroszkópus és mikroszkópos kiterjedtségének meghatározása. Erre a célra a legtöbb laboratóriumban az egyszerű és reprodukálható Duker stádium beosztás, illetőleg ennek változatait az Astler-Coller vagy az Australian Clinico-Pathological System (ACPS) rendszert használják. Rectum tumoroknál nagyon fontos a mélységi, valamint az alsó és felső reszekciós sík megítélése. Ha ezek valamelyikét a tumorszövet eléri, a kiújulás veszélye nagy, ezért a műtét palliatívnek tekintendő.

2.4.3. A vastagbélből származó biopsziás vagy reszekciós anyag szövettani lelete és az adható fontosabb kórszövettani diagnózisok

A gyulladásszerű vastagbél betegségek korrekt diagnózisa komoly prognosztikai és terápiás következményekkel jár. Éppen ezért fontos tudni, hogy a különféle colitisek szövettani képe egymást átfedheti. Mind a felnőttek mind a gyermekek a colon vagy rectum biopsziáiban megfigyelt gyulladásszerű jelek elsősorban a colitis ulcerosa, a Crohn betegség vagy a fertőző eredetű colitis lehetőségét vetik fel. A differenciál-diagnosztikában felnőtteknél az ischemiás, az irradiációs, a limfocitás és a collagenosus colitis, gyermekeknél a tehéntej vagy egyéb allergiás colitisek fennállásának lehetőségét kell mérlegelni. Mindezen elváltozásoknak jellegzetes klinikai tünetei is vannak.

A vastagbélben a hiperplastikus polipok és adenomák a leggyakoribbak. A hamartomatózus polipok (Peutz-Jeghers polip, juvenilis polip) gyermekkorban és fiatal felnőttkorban fordulnak elő. Az úgynevezett jóindulatú limfoid polipok egyesével, vagy a diffúz limfoid polipózis részjelenségeként jelentkeznek. A soliter limfoid polipok a rectumban találhatók és nem kóros limfoid szövetből valamint kifejezett nyiroktüszőkből épülnek fel. Limfoid polipózis főleg gyermekkorban fordul elő és leginkább vírus infekcióra adott választ jelent, de leírták familiáris formáját is.

Néhány nagyobb, főleg hosszabb ideje fennálló adenomában mirigyhám szigetek találhatók mélyen a muscularis mucosae alatt is. Ez a jelenség carcinomás infiltrációt utánozhat, valószínűleg a polip nyelének többszörös magcsavarodása következtében alakul ki és ún. pseudo-infiltrációnak tekinthető. Az ilyen mirigyeknél hiányoznak a malignitás szövettani kritériumai és a valódi daganatos növekedést kísérő desmoplasticus kötőszöveti reakció, továbbá gyakran tágult kapillárisok és haemosiderin pigmentáció figyelhető meg. Az adenomában kialakuló valódi dysplasiás és malignus elváltozások diagnózisát a sejtek atípiájára, szabálytalan elhelyezkedésére, a kóros mirigy struktúrára és differenciáltságra kell alapozni. Azt a szövettanilag carcinomára emlékeztető elváltozást, amelyik a muscularis mucosae-t nem infiltrálja helyesebb súlyos dysplasiának tekinteni, mert ilyenkor áttét nem alakul ki.

A familiáris adenomatosis polipózissal (FAP) jellegzetessége a sokszor igen nagyszámú polipózis vagy intramucosalis adenoma megjelenése a colonban és rectumban. Ezek mellett vékonybél adenomatosis polipok, intra-abdominális desmoid tumorok, a retina pigment hámjának congenitális hyperplasiája, osteomák és csont cysták is kialakulhatnak. A Gardner és Turcot szindróma lényegében a FAP variánsainak tekinthető. Az adenomák megjelenése 10-20 éves kor között várható, számuk az életkor előrehaladtával nő. A FAP diagnosztikus kritériumai a következők:

- (a) 100 vagy több colorectalis adenoma.
- (b) Jellemző családi anamnézis és legalább az epidermoid cysta, osteoma vagy desmoid egyikének megléte.
- (c) Az APC gén mutáció kimutatása egyedi DNS-teszt segítségével.

Becslések szerint az összes vastagbélrák 1%-a FAP eredetű.

A típusos Peutz-Jeghers polip centrálisan simaizmot tartalmaz, a mirigyek villózusak vagy elágazódóak és lefűződhetnek a kötőszövetbe, ami valódi daganatos infiltrációval összekeverhető.

A familiáris juvenilis polipózis betegségben a hamartomatosus polipok elsősorban a vastagbélben és végbélben jelennek meg de előfordulnak a gyomorban és a vékonybélben is. Az ilyen betegek fokozottan hajlamosak gastrointestinalis rákra. A hamartomatózus polipok mellett ritkábban valódi adenomák is megtalálhatók, illetve a juvenilis polipok mintegy felében enyhe dysplasia alakul ki, így az elváltozás gyakran hamartomatózus polip – adenoma kevert fenotípusú. A polipokból kialakult carcinomák szövettanilag rosszul differenciáltak vagy nyáktermelők. A kórképet 18q21.1 kromoszóma régióban lévő tumor szupresszor *SMAD4/DPC4* gén örökletes mutációja okozza.

A *Cowden betegség* klinikai jellemzői a következők: a bőrben trichilemmomák, a vastagbélben hamartomatózus polipok jelennek meg, gyakori az uterus leiomyoma, a follikuláris vagy papilláris pajzsmirigyrák, az emlő fibrocystás betegsége és carcinomája. Ezek mellett macrocephalia, mentális retardáció és a kisagy gangliocytomája is előfordul. A betegséget a *PTEN* gén mutációja okozza. A mutáció kimutatása elegendő a Cowden betegség diagnosztizálására, a mutáció hiánya azonban nem diagnosztikus értékű. A *Bannayan-Ruvalcaba-Rilley* szindróma szintén a *PTEN* gén mutációjára vezethető vissza, fő tünetei a macrocephalia, a haemangiomatosis a lipomatosis és a foltozott penis. A tünetek sokszor nagyon hasonlítanak a juvenilis polipózis és Cowden betegség tüneteire és ezért a Bannayan-Ruvalcaba-Rilley kór lényegében része a *PTEN-hamartoma-tumor szindrómának*.

A vastagbélrákokat kétféleképpen osztályozhatjuk. A *WHO osztályozás* szerint vannak tubuláris, mucinózus, pecsétgyűrű-sejtes, adenosquamosus, medullaris vagy differenciálatlan carcinomák. A *genetikai osztályozás* megkülönböztet microsatellita stabil (MSS) és kromoszómálisan instabil, valamint mirosatellita instabil (MSI-H) és kromoszómálisan stabil, végül kevert fenotípusú (MSI-L) rákokat. Az MSS rákok adenomákból alakulnak ki az un. polip-carcinoma szekvencia során és az összes vastagbélrák mintegy 65 %-t teszik ki. Ezek a rosszabb prognózisú daganatok. A MSI-L daganatok legnagyobb része sporadikus hiprtplasztikus polipból vagy a fogazott adenomából indul ki, előfordulási arányuk 15 % és kórlefolyásuk alig valamivel kedvezőbb, mint az MSS típusú rákoké. Az MSI-H vastagbélrákok lehetnek sporadikusak vagy örökletesek. Familiáris előzmény nélkül inkább a jobb colon félben, valamivel gyakrabban nőkben és átlagosan 70 éves kor fölött jelentkeznek. A tumorok soliterek vagy többszörösek, általában differenciált adenocarcinomák gócos nyáktermeléssel és a daganatos mirigyek jellegzetes limfocitás infiltrációjával. A p53 fehérje elszórtan csupán egy-egy daganatsejt magjában mutatható ki. Az MLH1 fehérje a nem-tumoros sejtmagokban immunhisztokémiával láthatóvá tehető, a daganatszövetben gócosan részlegesen vagy teljesen eltűnik. A herediter nem-polipózis colorectalis carcinoma (Lynch szindróma) szintén MSI-H fenotípust mutat. A betegségre hajlamos családtagok mintegy 85%-ában egymásután több generációban már fiatal korban és elsősorban a jobb colon félben megjelenik a vastagbélrák. Az átlag életkor 45 év, a tumor 70%-os gyakorisággal a flexura lienálistól proximálisan helyezkedik el. Egy időben több carcinoma is kialakulhat, mellettük néhány polipózus adenoma előfordulhat. Míg egy szokványos polip esetenként 8-10 év alatt alakul át carcinomává, a HNPCC polip 2-3 év alatt malignizálódik. A HNPCC tumorok morfológiája és kórlefolyása nagyon hasonlít a sporadikus MSI-H tumorokéhoz és sokszor nem is lehet közöttük különbséget tenni. A daganatok nagyjából a proximális colon félben alakulnak ki, általában jól körülírtak és rájuk sokkal inkább az expanzív, mint a diffúz növekedési típus a jellemző. Adenomák nem nagy számban, de valószínűleg gyakrabban

fordulnak elő, mint a hasonló kor-összetételű kontrollokban. A carcinomák néhány szövettani jellegzetessége diagnosztikai értékű. A daganatok adenocarcinomák, amelyek néha differenciáltak, máskor e mellett nyák termelők, ismét máskor rosszul differenciáltak, nem mirigyeket, inkább sejtkötegeket vagy sejtfészkeket képeznek. A sejttípus viszonylag kisméretű. A peritumorális B-limfocita aggregáció nem jelentős, de tumor-infiltráló (intraepithelialis, CD3 pozitív) T-limfociták jellemzőek a nem-mucinosus differenciált területeken. Az *MLH1* vagy *MSH2* gén mutációjával összefüggésben a fehérje immunhisztokémiai festődése a súlyos dysplasiás mirigyekben és a ráksejtekben kiesik, az ép nyálkahártya mirigyekben, és kevésbé kifejezetten a stromális sejtekben vagy lymphoid elemekben kimutatható. Az MSI-H tumorok sokkal jobb prognózisúak, mint az MSS carcinomák. A Dukes C-stádiumú MSI-H rákok is átlagosan 90%-os 5 éves túlélést mutatnak, míg az ugyanilyen stádiumú MSS vastagbélrákok 5 éves túlélési aránya 35%.

Vastagbélben a tiszta laphámsejtes, vagy kevert adenosquamosus carcinoma illetve az elsődleges limfoma ritka. Neuroendocrin tumorok rendszerint kis nyálkahártya nodulusok formájában jelentkeznek főleg a rectumban, de nagy, kifelé fejlődő, rákra emlékeztető tumorok is előfordulnak.

Hirschsprung betegségre jellemző a ganglionsejtek hiánya a submucosában, amelyet az idegek hiperpláziája és az idegrostok proliferációja kísér. Ezek a jellegzetességek nem jól látszanak a H&E metszetekben, ezért S-100 immunfestés is szükséges. A betegséget aszerint szokták osztályozni, hogy a ganglionsejt-hiányos bélszakaszok hova lokalizálódnak és milyen hosszúak. A rectum mindig érintett, ezért a biopsziát innen kell venni. A mintavétel helye legalább 2 cm-rel az anusgyűrű fölött legyen és a biopsziának a submucosát is tartalmaznia kell.

A vastagbél biopsziák és reszekciós specimének szövettani leletében az elváltozás jellegétől függően az alábbiakra kell kitérni:

a) Vastagbél biopszia gyulladással járó bélbetegség gyanúja

- hámlésváltozások:
 - felszíni erózió, kifelé fejlődés,
 - a kripta strukturális elváltozásai,
 - kripta abscessus, atrófia, óriássejtes reakció a kripták körül,
 - helyi mucin csökkenése,
 - Paneth sejt és/vagy pseudopylorus hám metaplasia,
 - intraepithelialis gyulladással járó beszűródés, epithelialis dysplasia
- a lamina propria állapota:
 - a gyulladással járó sejtpopuláció típusa, eloszlása,
 - a granuloma jelenléte vagy hiánya,
 - a submucosa érintettsége,
 - stroma fibrosis, oedema, értágulat,
 - bazális membrán megvastagodás (jellemző kollagén colitisre),
 - subepithelialis apoptózis (jellemző a drog-colitisekre),
- egyéb specifikus rendellenességek:
 - kórokozók,
 - besugárzás okozta elváltozások,
 - ischaemiás elváltozások.

b) Reszekciós specimen gyulladással járó bélbetegségek esetén

- a betegség eloszlása és kiterjedése,

- kifekélyesedés megléte és típusa,
 - a gyulladás kiterjedtsége, típusa,
 - egyéb nyálkahártya elváltozások,
 - a submucosa, a muscularis propria és a serosa elváltozásai,
 - nyirokcsomó státus (nem-specifikus hiperplázia, granulóma)
 - előfordul-e dysplasia vagy malignus átalakulás és ha igen, ezek súlyossága, kiterjedtsége.
- c) Polipektómia. A leletben fel kell tüntetni a polip típusát. Ez a következő lehet:
- hiperplasztikus (metaplasztikus) polip,
 - hamartomatosus (Peutz-Jeghers polip, juvenilis polip),
 - gyulladásos polip,
 - jóindulatú limfoid polip,
 - adenoma
 - tubuláris, tubulovillosus, villosus,
 - méret,
 - a dysplasia súlyossága,
 - részleges vagy komplett excisio,
 - pseudo-invázió vagy valódi invázió jelenléte.
- d) Rosszindulatú daganatok műtéti preparátuma:
- a tumor típusa, a differenciáció foka,
 - a tumor genetikai státusa ha erre mód van (MSS, MSI-H, MSI-L),
 - a daganatos terjedés nagysága, az érbetörés jelenléte,
 - a terjedés mintája (expanzív, diffúz),
 - limfocita infiltráció hiánya vagy jellege a növekedési zónában,
 - extramuralis perineurális terjedés,
 - tumorral összefüggő fibrózis,
 - az eltávolított és a metasztatikus nyirokcsomók száma,
 - peritumorális nem-nyirokcsomó áttétek,
 - a környező szervek érintettsége (uterus, vékonybél, húgyhólyag),
 - a tumor távolsága a sebészi szélektől,
 - a tumor melletti nyálkahártya állapota
 - soliter vagy multiplex polipok,
 - gyulladásos bélbetegségek,
 - divertikulózis,
 - besugárzás-okozta nyálkahártyaelváltozások.
- e) Különbféle egyéb bélelváltozások miatt végzett műtétek preparátumai:
- diverticulosis:
 - diverticulitis, tályogos beolvadás,
 - lokális peritonitis,
 - fistula, strictura, haemorrhagia,
 - járulékos „chronic idiopathic inflammatory bowel disease”, CIBD (diverticulosis betegség, ami ulceratív colitist vagy Crohn betegséget utánoz),
 - ischaemiás colitis, irradiatios colitis, arteritis:
 - a nyálkahártya akut és krónikus ischaemiás elváltozásai
 - submucosa vasculitis, irradiációs érelváltozások, atípusos fibroblasztok, fibrózis,

- a muscularis propria és serosa elváltozásai, mesenterialis érelváltozások,
- idiopathiás megacolon, idiopathiás constipatio, neuronalis dysplasia, Hirschsprung betegség, progresszív szisztémás sclerosis,
 - ki kell térni a nyálkahártya, a submucosa, a muscularis propria és a subserosa kóros elváltozásaira.

2.1.4. A vastagbélből származó kórszöveti anyag leletének klinikai következményei

Mind a colitis ulcerosa, mind a Crohn betegség elsősorban endoszkópos diagnózis. A pozitív patológiai lelet megerősíti a klinikai diagnosztikus eljárás eredményét, a negatív lelet azonban nem zárja ki az említett betegségek meglétét. A rectum nyálkahártya soliter felületen acut fekélye előzetes colitises anamnézis nélkül az AIDS lehetőségét is felveti, ilyenkor szerológiai ellenőrzés javasolt.

Adenoma dysplasiával vagy anélkül csak polipektómiát igényel, ami nem csak a helyes diagnózist lehetővé tévő, de egyúttal terápiás beavatkozás is. Biopsziás anyagban a súlyos dysplasia és a differenciált carcinoma elkülönítése sokszor nehéz, nagy a felül- illetve alulértékelés veszélye, ezért radikális műtét előtt második vélemény kérése és ismételt biopszia végzése javasolt. A carcinoma diagnózisa sebészi beavatkozást, a limfóma diagnózisa elsősorban sugár- és/vagy kemoterápiás kezelést jelent. A MALT limfóma mellett esetleg fennálló *H. pylori* fertőzést antibiotikus kezeléssel meg kell szüntetni.

Az örökletes rák szindrómák diagnózisának egyik legfontosabb kezdeti lépése a családi anamnézis összeállítása. Ezt a munkát a beteget először észlelő orvos végezheti el. A vizsgálatnak ki kell terjednie a családban előforduló összes ráktípusra, a daganat előfordulásának helyére, multiplicitására, az adott tumorról összefüggő rákmegelőző állapotok (pl. adenomák) előfordulási gyakoriságára, számára, az érintettek korára az elváltozás jelentkezésekor, végül a megelőző patológiai vizsgálatok eredményére is, ha az lehetséges. A diagnózis megerősítésére molekuláris genetikai teszt elvégzése szükséges, ezek után lehet a kezelés, a gondozás és a családtagok szűrésének legjobb módját meghatározni.

Rák szindrómák műtétje után a visszamaradt vastagbélben néhány hónapon vagy éven belül újabb daganatok jelenhetnek meg. A vastagbélrák mellett egyéb carcinomák előfordulási gyakorisága is jelentős, ezek a következők: endometrium, ovárium, vesemedence/uréter, vékonybél, gyomor, agy, máj- és epeutak, pancreas, bőr (faggyúmirigy adenoma és carcinoma, keratoakanthoma). Postoperatív betegkövetéskor a kontrollvizsgálatoknak ezekre a lokalizációkra is ajánlatos kitérni. A HNPCC kórlefolyása ugyanolyan kedvező, mint a sporadikus MSI-H vastagbél rákoké (az 5 éves túlélési arány 90 % fölött van).

Ha a Lynch szindróma kétségtelen klinikai, patológiai és genetikai bizonyítékai megvannak, az érintettek évenkénti colonoscopos kontrollja szükséges 20-25 éves kortól kezdődően, legalább 15 éven át. Más vélemények szerint az ellenőrzés 3 évenként is megfelelő, azonban a vastagbélrák felgyorsult kialakulása újabban bizonyítást nyert. A vastagbélen kívüli daganatos előfordulás vizsgálata, ezen belül az endometrium rák transvaginalis ultrahangos szűrése és a petefészek rák CA-125 markerrel történő keresése 30 éves kor fölött szintén indokolt. Figyelembe kell azt is venni, hogy a petefészek rák kimutatásának ajánlott módszere nem elég érzékeny, illetve az említettektől eltérő lokalizációjú daganatok felismerése nehéz. Az összes ismert nehézség ellenére a HNPCC szűrése szükséges, mert a beteg meggyógyítható, a diagnózis és gyógykezelés együttes költsége pedig a daganat korai fázisában sokkal alacsonyabb, mint a betegség előrehaladott stádiumában.

Ellentétes biológiai viselkedés tapasztalható az MSS és MSI-H típusú rákoknál. Az előbbieknél a kórlefordyása rendszerint kedvezőtlen, ugyanakkor adjuvans gyógyszeres kezelésre relatíve jól reagálnak. Ezzel szemben az MSI-H carcinomák kórlefordyása nagyon kedvező, de nem jól reagálnak a másik típusú tumornál hatékony terápiára. A klinikai gyakorlat számára tehát nagyon fontos megkülönböztetni ezt a kétféle vastagbélrákot.

A módszertani levél érvényessége: 2008. december 31.