

Az Egészségügyi Minisztérium módszertani levele Lágyrésztumorok kórszövettani diagnosztikája

Készítette: Az Országos Pathologiai Intézet és a Pathologus Szakmai Kollégium

1. Bevezetés

Míthogy a lágyrésztumorok döntő többségében a primer sebészi kezelés perdöntő a beteg további sorsát illetően, különös hangsúlyt kap a preoperatív diagnosztika. Mind a preoperatív diagnosztikához, mind a végleges szövettani diagnózishoz elengedhetetlenek azonban minimális klinikai adatok. Bár triviálisnak tűnik, elengedhetetlen a beteg korának és a tumor pontos lokalizációnak az ismerete, az utóbbi esetében ha ez kérdéses, külön meg kell határozni, hogy a daganat mély vagy superficialis elhelyezkedésű volt-e. Mindezek mellett a képalkotó eljárások információi alapján szükséges tudni, hogy a lágyrész daganat milyen növekedési tulajdonságokkal rendelkezik (infiltratív vagy sem), illetve mivel kerül kontaktusba, mivel kapaszkodik össze (pl. csont, idegek, érkepletek stb.). Igen fontos klinikai információnak számít, hogy volt-e vagy éppen fennáll-e valamilyen primer tumor lehetősége a metastasis kizárása érdekében. Különösen fontos ez, hiszen számos bifázisos lágyrésztumor-féleséget ismerünk és ezekben az esetekben perdöntő lehet a metastasis kizárása érdekében ezen információ. A képalkotó eljárások egyéb információi, különös tekintettel a daganat jó- vagy rosszindulatúságának megítélése kérdésében fontos lehet, de semmiképpen sem perdöntő. Igen fontos információnak számít és mindenképpen megkövetelendő a daganat növekedési ütemének ismerete, azaz hogy gyorsan növekvő (néhány hét) vagy lassan kifejlődő elváltozásról van-e szó.

2. Preoperatív diagnosztikai anyag

Preoperatív diagnosztikai anyagot kaphatunk mint vékonytű aspirációs citológiai anyagot, core biopsziás szövettani hengert vagy excisionalis, illetve incisionalis biopsziás szövettani anyagot. Az incisionalis biopsziás anyag főleg nagyobb és mélyebben elhelyezkedő tumorok esetében célszerűtlen, hiszen megnehezíti és tovább komplikálja a későbbi végleges sebészi beavatkozást, valamint a tumorszórás tekintetében is jóval veszélyesebb beavatkozásnak számít.

A *vékonytű aspirációs anyag* kiválóan alkalmas preoperatív diagnosztikai célra és megfelelő kiegészítő technikákkal akár szövettani értékű diagnózis is adható.

Magas szintű aspirációs citológiai diagnosztikai munka lágyrésztumorok esetében csak a következőképp képzelhető el:

- a mintavételt mindenképpen citopatológusnak kell végeznie,
- kiegészítő technikáknak rendelkezésre kell állniuk (legalább immuncitokémia, de amennyiben lehetőség van rá DNS-tartalom meghatározás, illetve molekuláris vizsgálati lehetőségek /FISH, PCR stb./),
- a mintavétel során gondoskodni kell, hogy a klasszikus citomorfológiai kenetek mellett tartalék kenetek legyenek a kiegészítő vizsgálatok elvégzése érdekében, és ezt lehetőleg egy-két napon belül el kell végezni,
- a citopatológusnak különösen jártasnak kell lennie a lágyrésztumorok patológiájában, hogy megfelelő eredményességgel vállalhassa fel a diagnózist,
- rendkívül fontos a citopatológus és a küldő klinikus személyes jó kontaktusa az információcsere és megbeszélések tekintetében.

3. Vastagtű biopszia (core biopszia)

A core biopszia lehetőséget ad szövettani vizsgálatra, ami előnyt jelent az aspirációs citológiai vizsgálattal szemben, ugyanakkor a lágyrésztumorer heterogenitása és számos esetben nagysága miatt mégis csupán korlátozott vélemény adható a core biopsziás anyagból. Előnye, hogy sokkal részletesebb immunhisztokémiai vizsgálat végezhető, mint immuncitokémiai vizsgálat. Hátránya, hogy sokszor fixált anyagként kapjuk, ezért a kiegészítő molekuláris vizsgálatok jóval nehezebbek.

Fagyasztott metszetek vizsgálata: intraoperatív fagyasztásos vizsgálatnak a lágyrésztumorer esetében kisebb jelentősége van, részben a meglehetősen precíz preoperatív diagnosztikai lehetőségek miatt, részben amiatt, hogy a fagyasztott metszetek minősége alapján csupán arról lehet nyilatkozni, hogy alapvetően jó- vagy rosszindulatú daganatról van-e szó.

4. Makroszkópos vizsgálat

Mint általában a sebészeti anyagok vizsgálata során, a lágyrésztumorer esetében is az ép szélek megítélése miatt valamilyen jelölési, festési eljárást kell alkalmazni, ami laboratóriumok szerint változhat (pl. tus, alcian-kék stb.). Megjegyzendő, hogy néha a lágyrésztumorer nagysága, kiterjedése és a végtag megtartó műtétek favorizálása miatt eleve csak palliatív műtétek, illetve részleges eltávolítások lehetségesek, ilyenkor a jelölés jelentősége természetesen jóval kisebb. Makroszkópos leírás esetében nagyon fontos a daganat pontos méretének megadása, ezen kívül makroszkóposan a necrosis területének, illetve arányának a megítélése, hiszen ez a grade-lési szisztémában a későbbiekben fontos szerepet kap. A makroszkópos leírásban fontos szerepet kap az egyéb eltávolított struktúrák, illetve az azokkal való összefüggés pontos leírása (csont, ideg, erek stb.). Fontos lehet annak leírása, hogy a daganat un. encapsulált-e vagy sem, bár megjegyzendő, hogy ezen információ néha félrevezető is lehet, hiszen alacsony malignitású lágyrész daganatok igen gyakran teljesen encapsuláltak tűnhetnek. A kivágott minták száma lágyrészdaganatok esetében erősen változhat a daganat nagyságától és makroszkópos megjelenésétől, valamint a környezethez való viszonyától függően. Általános irányelvként elmondható, hogy malignitásra gyanús esetekben az ép szélek meghatározására legalább két kimetszés szükséges. Nagy és heterogén daganatok esetében különböző területekről maximálisan 10 kimetszést ajánlanak, ennél több kimetszés újabb információkat nagy valószínűséggel nem fog hordozni. Nagyon fontos, hogy amennyiben az anyag nem fixáltan kerül a patológiai osztályokra, illetve intézetekbe, reprezentatív tumorrészeket tumorbankban kell elhelyezni, esetleges későbbi molekuláris vizsgálatok céljából.

5. Mikroszkópos vizsgálat

A lágyrésztumorer diagnózisa alapvetően a jó minőségű metszetek fénymikroszkópos vizsgálata alapján történik, jóllehet a kiegészítő vizsgálatok egyre nagyobb szerepet kapnak a lágyrésztumorer diagnosztikájában. Ilyen kiegészítő vizsgálatnak számít – csakúgy mint a preoperatív diagnosztikában – az immunhisztokémiai vizsgálati lehetőség, ami szinte elengedhetetlen, a DNS-tartalom meghatározás, valamint a különböző molekulárpatólógiai eljárások. Ezen utóbbi nélkül néhány lágyrész sarcomaféleség igen nehezen diagnosztizálható. Ilyen csoportot képeznek a kis kereksejtes lágyrész daganatok, valamint a myxoid orsósejtes lágyrész tumorok (lásd melléklet). A kiegészítő vizsgálatok és lehetőségek között feltétlenül meg kell említeni az elektronmikroszkópos vizsgálatot, mely – bár háttérbe szorult – adott esetben nagyon fontos kiegészítő vizsgálat lehet és különösen ellentmondásos immunhisztokémiai eredmények esetében nagyfokban elősegítheti a pontos diagnózist.

6. Grading és staging

Számos grade-lési szisztéma ismert a lágyszöveti tumorok tekintetében, ezek között a legelfogadottabb a Trojani és munkatársai által publikált ún. FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) szisztéma. Ennek lényege egy pontozásos rendszer, amiben a tumor differenciációját, a mitosis számot, a tumor necrosis vesszük figyelembe és ennek megfelelően 1-2-3 grade-ű lágyszövetdaganatokat különítünk el. Külön táblázatban adjuk meg a különböző, gyakrabban előforduló lágyszövet sarcomák hisztológiai típus szerinti tumor differenciációs pontjainak értékét.

A stádium megállapítása tekintetében az American Joint Committee on Cancer staging szisztémát alkalmazzuk (lásd mellékletek).

7. Mit kell tartalmazni a hisztológiai leletnek a lágyszövetdaganatok tekintetében? (Standardizált szövettani lelet)

- A lágyszövetdaganat típusának és altípusának meghatározása mellett meg kell adni a grade-t (lásd fentiek), a tumor nagyságát, illetve a maximális átmérőjét, nyilatkozni kell az ép szélek tekintetében, hogy a kimetszés az épen történt-e, illetve pontosan milyen távolságra helyezkedik el a daganat az ép szélektől.
- Necrosisról, illetve a necrosis mértékéről különösen abban az esetben, ha preoperatív kemo-, illetve sugárterápia volt, annak megítélésére, hogy mennyire volt hatásos a preoperatív terápia.
- Amennyiben történt molekuláris vizsgálat a diagnózisnak tartalmaznia kell a molekuláris, illetve egyéb kiegészítő vizsgálatok eredményét (pl. transzlokációk, illetve egyéb molekuláris elváltozások megléte vagy hiánya).
- Opcionális információk, ami azt jelenti, hogy meg lehet adni opcionálisan a mitosis indexet, vascularis invasiót, a tumor lymphocytás infiltrációját, korábban fennálló benignus léziót, egyéb prognosztikai faktorokat, stb.

8. FNCLCC grading szisztéma

Paraméterek	Kritériumok
Tumor differenciáció	
Score 1	Sarcoma, amely nagyfokban emlékeztet a normális felnőttkori mesenchymalis szövetre (jól differenciált liposarcoma)
Score 2	Biztosan tipizálható sarcoma-féleség (pl. alveolaris lágyszövet sarcoma)
Score 3	Embrionalis vagy differenciálatlan sarcoma, vagy tisztázatlan típusú sarcoma
Mitosisok száma	
Score 1	0 – 9/10 HPF
Score 2	10-19/10 HPF
Score 3	≥ 20/10 HPF
Tumor necrosis (mikroszkopikus)	
Score 0	Nincs necrosis
Score 1	≤ 50%
Score 2	> 50%
Hisztológiai grade	
Score 1	Total score 2, 3

Score 2	Total score 4, 5
Score 3	Total score 6, 7, 8

9. A differenciációs pontértékek meghatározása egyes sarcomaféleségeknél (FNCLCC szisztémához)

Hisztológiai típus	Differenciációs score
Jól differenciált liposarcoma	1
Myxoid liposarcoma	2
Kereksejtes liposarcoma	3
Pleomorph liposarcoma	3
Dedifferenciált liposarcoma	3
Jól differenciált fibrosarcoma	1
Konvencionális fibrosarcoma	2
Roszzul differenciált fibrosarcoma	3
Jól differenciált MPNST	2
Konvencionális MPNST	3
Roszzul differenciált MPNST	3
Malignus triton tumor	3
Jól differenciált malignus hemangiopericytoma	2
Konvencionálisan malignus hemangiopericytoma	3
Myxoid MFH	2
Tipusos storiform/pleomorph MFH	2
Óriássejtes és inflammatoricus MFH	3
Jól differenciált leiomyosarcoma	1
Konvencionális leiomyosarcoma	2
Roszzul differenciált/pleomorph/epithelioid leiomyosarcoma	3
Bifázisos/monofázisos synovialis sarcoma	3
Embryonalis/alveolaris/pleomorph rhabdomyosarcoma	3
Jól differenciált chondrosarcoma	1
Myxoid chondrosarcoma	2
Mesenchymalis chondrosarcoma	3
Konvencionális angiosarcoma	2
Roszzul differenciált/epithelioid angiosarcoma	3
Extraskeletalis osteosarcoma	3
Ewing's sarcoma /PNET	3
Alveolar soft part sarcoma	3
Epithelioid sarcoma	3
Malignus rhabdoid tumor	3
Világossejtes sarcoma	3
Differenciálatlan sarcoma	3

10. Az American Joint Committee on Cancer staging szisztémája

Primer tumor (T) TX – a primer tumort nem lehet meghatározni T0 – nincs primer tumor	Metastasis (M) MX – nem lehet megítélni a távoli áttétet M0 – nincs távoli áttét M1 – távoli áttét igazolható
--------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

T1 – a daganat kisebb mint 5 cm (legnagyobb átmérő) T1a – superficialis daganat T1b – mély daganat Regionális nyirokcsomók (N) NX – nem lehet megállapítani a nyirokcsomó érintettségét N0 – nincs nyirokcsomó áttét N1 – van nyirokcsomó áttét	HISTOPATHOLÓGIAI GRADE GX – a grade-t nem lehet meghatározni G1 – jól differenciált G2 – közepesen differenciált G3 – rosszul differenciált G4 – anaplasticus differenciálatlan
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Stage	Grade	Primer tumor	Regionális nyirokcsomó	Metastasis
IA	G1 or G2	T1a or T1b	N0	M0
IB	G1 or G2	T2a	N0	M0
IIA	G1 or G2	T2b	N0	M0
IIB	G3 or G4	T1a or T1b	N0	M0
IIC	G3 or G4	T2a	N0	M0
III	G3 or G4	T2b	N0	M0
IV	Bármely G Bármely G	Bármely T Bármely T	N1 Bármely N	M0 M1

11. A leggyakoribb kromoszóma eltérések és fúziós génproduktumok lágyszarcomák esetében

Sarcoma típus	Chromosoma translocatio	Fúziós gén
Ewing sarcoma	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1
Clear cell sarcoma	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1
Extrasceletal myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q22;q12)	EWS-CHN
Myxoid liposarcoma	t(12;16)(q13;p11)	TLS-CHOP
Angiomatoid fibrous histiocytoma	t(12;16)(q13;p11)	TLS-ATF1
Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FKHR PAX7-FKHR
Synovial sarcoma	t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX1, 2
Dermatofibrosarcoma protuberans	t(17;22)(q21;q13)	COL1A1-PDGFB
Congenital fibrosarcoma	t(12;15)(p13;q26)	ETV6-NTRK3
Inflammatory myofibroblastic tumor	t(2p23)	Various ALK fusions
Alveolar soft part sarcoma	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3

A módszertani levél érvényessége: 2008. december 31.