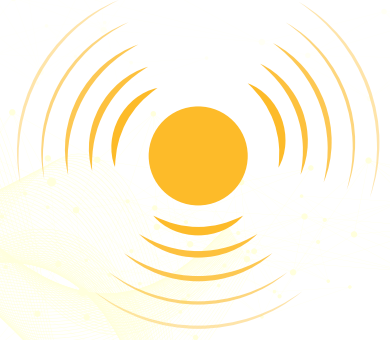


# BÖLÜM 66

## Tedavi Sonrası Onkolojik Olarak Patolojik Yanıtın Değerlendirilmesi ve Tümör Regresyon Derecelendirme Sistemleri



Mürüvvet AKÇAY ÇELİK<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Preoperatif radyoterapi, kemoterapi veya radyokemoterapinin etkileri, bu tedavileri takiben rezeksiyon örneğinin histopatolojik incelemesi hastalığın seyri için oldukça önem arz etmektedir.

Bu bölümde radyoterapi (RT) gibi kanser tedavi modaliteleri sonrasında tümörlerde oluşan histopatolojik etkiler, tümör regresyon derecelendirme sınıflamaları anlatılacaktır. Tümör regresyon derecelendirmelerinin patoloji raporlarında yer almasının önemi vurgulanacaktır.

### TÜMÖR REGRESYON DERECELENDİRME SİSTEMLERİ

Radyoterapi gibi kanser tedavi modaliteleri sonrası birçok tümörde histolojik regresyonun, neoadjuvan tedavinin etkileri belirlenip histopatolojik inceleme ile objektif olarak derecelendirildikten sonra, perioperatif tedaviye tümör yanıtını değerlendirmek için önemli bir morfolojik parametre olduğuna inanılmaktadır (1, 2).

Patolojik olarak, rezidü kanseri değerlendirmek

için başlıca iki tür yöntem vardır: tümör, nod, metastazi (TNM) ve tümör regresyon derecesi (TRD). TNM yaygın olarak kabul görmesine rağmen, rezidüel tümör miktarından çok lokalizasyona bağlı olduğu için hala bazı sınırlamaları vardır. Rezidü karsinomu tanımlamak için kantitatif bir yaklaşım olan TRD, TNM'ye ek yöntem olabilmektedir. Tümör regresyon derecesinin özünde, mikroskopik görünür kanserin nispi miktarını tahmin vardır. Bu sistemde rezidüel tümör miktarı ve fibrozis önemlidir (3-5). Tümör regresyonu için görüntüleme yöntemleri artan kullanımda olsa da mevcut çalışmalar ağırlıklı olarak patolojik metotlara dayanmaktadır (6,7).

Patolojik incelemenin ilk adımı, tümör rezeksiyon örneklerinin makroskopik olarak değerlendirilmesidir. Böylece tümör regresyonunun kabaca ilk tahmini yapılabilmektedir (8). Bununla beraber rezidü tümörün mikroskop altında değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Böylece preoperatif radyoterapi, kemoterapi veya radyokemoterapinin etkileri, bu tedaviyi takiben rezeksiyon örneğinin histopatolojik incelemesi ile belirlenebilmektedir (2,9).

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD., drmakcaycelik@gmail.com



rencin üstesinden gelmek için yeni yaklaşımların belirlenmesine yardımcı olabilir (35).

## SONUÇ

TRD raporlaması konusunda patologlar başta olmak üzere çok disiplinli bir fikir birliği oluşturulmalıdır. Radyoterapi gibi kanser tedavi modaliteleri sonrasında tümörlerde oluşan histopatolojik etkiler rezidü tümörün saptanmasında bazı zorluklar oluşturabilmektedir. Bu nedenle tümörün tespiti histopatolojik olarak titizlikle yapılmaktadır.

Sonuç olarak tümör regresyon sistemlerinin patoloji raporlarında belirtilmesi önemlidir, böylece tedavi etkisi başka bir perspektif ile açıklanabilmektedir. Bununla beraber ileride tümör regresyon derecelendirmelerinin evrensel bir değerlendirme standardı olacağı düşünülmektedir.

## AKILDA TUTULACAKLAR

- TRD raporlaması konusunda patologlar başta olmak üzere çok disiplinli bir fikir birliği oluşturulmalıdır.
- Patolojik olarak, rezidü kanseri değerlendirmek için başlıca iki tür yöntem vardır: tümör, nod, metastazı (TNM) ve tümör regresyon derecesi (TRD).
- TNM yaygın olarak kabul görmesine rağmen, rezidüel tümör miktarından çok lokalizasyona bağlı olduğu için hala bazı sınırlamaları vardır.
- Rezidü karsinomu tanımlamak için kantitatif bir yaklaşım olan TRD, TNM'ye ek yöntem olabilmektedir.
- Diagnostik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan ve patologlarla klinisyenler tarafından iyi bilinen bazı TRD örnekleri mevcuttur.
- Bu sistemler öncelikle rezidü tümörle ilişkili olarak terapinin neden olduğu fibrozis miktarına (Mandard, Dworak veya AJCC sistemleri) veya önceki tümör bölgesiyle ilişkili olarak rezidü tümörün tahmini yüzdesine (Becker, Rödel veya Rektal Kanser Regresyon Derecelendirme sistemleri) atıfta bulunmaktadır.

- Dünyanın farklı bölgelerinde ve ayrıca tümör tipine bağlı olarak farklı tümör regresyon derecelendirme sistemleri tercih edilmektedir.
- Genel olarak, katılımcıların çoğu "ideal" tümör regresyon derecelendirme sistemi olarak dört kademeli bir derecelendirme sistemini tercih etmektedir.
- Literatürde derecelendirme sistemlerinin uygulanmasında heterojenlikler bulunsa da makroskobik ve histolojik incelemenin standardizasyonunun pozitif katkı gösterdiği saptanmıştır.
- Tümör regresyon sistemlerinin patoloji raporlarında belirtilmesi önemlidir.
- Radyoterapi gibi kanser tedavi modaliteleri sonrası birçok tümörde histolojik regresyonun, tedaviye tümör yanıtını değerlendirmek için önemli bir morfolojik parametre olduğu bilinmelidir.
- Gelecekte tümör regresyon derecelendirmelerinin evrensel bir değerlendirme standardı olacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Mingol F, Gallego J, Orduna A, et al. Tumor regression and survival after perioperative MAGIC-style chemotherapy in carcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *BMC Surg.* 2015;15:66.
2. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2003;98:1521–30.
3. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed., Springer, Chicago, 2017.
4. Chanjuan Shi JB, Branton PA, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Carcinoma of the Esophagus (Version 4.0.0.0), June 2017.
5. Chanjuan Shi JB, Branton PA, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Carcinoma of the Stomach (Version 4.0.0.0), June 2017.
6. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:3753–3760.
7. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression af-



- ter neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1697–1708.
8. Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. CROSS Group., Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012;366:2074–2084.
  9. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int. J. Colorectal Dis.* 1997;12:19–23.
  10. Hav M, Libbrecht L, Geboes K et al. Prognostic value of tumor shrinkage versus fragmentation following radiochemotherapy and surgery for rectal cancer. *Virchows Arch.* 2015;466:517–523.
  11. Langer R, Becker K. Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy. *Virchows Arch.* 2018; 472:175–186.
  12. Pai RK, Pai RK. Pathologic assessment of gastrointestinal tract and pancreatic carcinoma after neoadjuvant therapy, *Mod. Pathol.* 2018 Jan;31(1):4-23.
  13. Hornick JL, Farraye FA, Odze RD. Prevalence and significance of prominent mucin pools in the esophagus post neoadjuvant chemoradiotherapy for Barrett's associated adenocarcinoma, *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30: 28–35.
  14. Sannier A, Lefevre JH, Panis Y, Cazals-Hatem D, Besson P, Guedj N. Pathological prognostic factors in locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: analysis of 113 cases, *Histopathology.* 2014;65:623–630.
  15. Fernandez-Acenero MJ, Estrada Munoz L, Sastre Varela J, Corona Sanchez JA, Diaz Del Arco C, Garcia Paredes B, et al. Prognostic influence of histopathological regression patterns in rectal adenocarcinoma receiving neoadjuvant therapy. *J. Gastrointest. Oncol.* 2017;8:49–54.
  16. Murad TM, August C. Radiation-induced atypia: a review. *Diagn Cytopathol.* 1985;1:137-152.
  17. Wied GL, Keebler CM, Koss LG, Reagan JW. Compendium of Diagnostic Cytology. Tutorials of Cytology. Eighth Edition, Tutorials of Cytology. Chicago, Illinois, USA, 1997.
  18. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994;73:2680–2686.
  19. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47:141–146.
  20. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:8688–8696.
  21. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, Ekanyaka N, Kulacoglu H, Jones AC, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis. Colon Rectum.* 2002;45:1051–1056.
  22. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy—how should the changes be assessed? *Histopathology.* 2009;54:713–721.
  23. S. Japan Esophageal, Japanese classification of esophageal cancer, 11th edition: part I, Esophagus. 2017;14:1–36.
  24. A. Japanese Gastric Cancer, Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 2011;14:101–112.
  25. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann. Surg.* 2011;253: 934–939.
  26. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11–20.
  27. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27:5124–5130
  28. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012; 99:918–928
  29. Damjanov I, O'Neil M. Histopathology of Colorectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *Open Pathol J.* 2009;3:91–98.
  30. Gosens MJ, Klaassen RA, Tan-Go I. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6617–6623.
  31. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol.* 2015;26:1533–1546.
  32. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Guidelines Committee ESMO. Primary breast cancer: ESMO clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:8–30.



33. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, et al. Residual disease characterization working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015;28:1185–1201.
34. Cserni G, Kulka J, Francz M, J  ray B, K  lm  n E, Kov  cs I, et al. Pathological diagnosis, work-up and reporting of breast cancer. Recommendations of the 3rd Hungarian consensus conference on breast Cancer. *Magy Onkol*. 2016;60:209–228
35. Westerhoff M, Osecky M, Langer R. Varying practices in tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant therapy: results of an international survey. *Modern Pathology*. 2020;33:676–689.