

A női és a férfi alsó nemi szervi, a végbél és a végbél környéke laphámsejtes rákosodásának új nevezéktana

The lower anogenital squamous terminology (LAST)

BŐSZE PÉTER DR.

bosze@eagc.eu

Az Amerikai Patológusok Kollégiuma (College of American Pathologists) és az Amerikai Méhnyakkórtani és Kolposzkópiai Társaság (American Society of Cervical Pathology and Colposcopy [ASCPC]) egységesítette a női és a férfi alsó nemi szervi, valamint a végbél és környéke (LAT [Lower Anogenital Tract]) laphámsejtes rákosodásának nevezéktanát 2012-ben. Meghatározta továbbá a felszíni laphámrák (superficially invasive squamous cell carcinoma [SISCCA]) fogalmát is. Ez az ún. The Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) – Standardization Project for HPV-Associated Lesions (1).

A LAT a méhnyakat, a hüvelyt, a szeméremtestet, a hímvesszőt, a herezacskót, a végbélszatórt és a végbélnyílás környékét (perianus) foglalja magába.

A LAST összeállítói öt munkacsoportot alakítottak: három az irodalmi adatokat dolgozta fel, és ennek alapján fogalmazott meg javaslatokat. Szemrevételezték, hogy a korábbi szövettani elnevezések miként befolyásolták a betegek ellátását, továbbá vizsgálták, a legapróbb részleteiben is, hogy a HPV-fertőzések kórformája-e a LAT-szerveiben, és kialakítható-e közös nevezéktan. A negyedik munkacsoport a szövettani háttérrel tanulmányozta, az ötödik pedig az új nevezéktan gyakorlati alkalmazását elemezte, illetve tanulmányozza a továbbiakban is. A végső nevezéktant közös megállapodással szerkesztették meg.

A szabványosított nevezéktan létrehozásának céljai a következők voltak:

- A kórformák (HPV-fertőzések) biológiáját tükröző osztályozás
- A LAT-szervek laphámjában kialakuló rákosodás, valamint a hámbeli (intraepithelialis neoplasia [-IN], in situ carcinoma) és a felszíni rák nevezéktanának az egységesítése
- Az egységes nevezéktan nemcsak a közös nyelv miatt lényeges, hanem azért is, mert a jelenlegiek szétágaztak – mintha különböző kórformákról lenne szó –, és nem mindig tükrözik az emberi papillomavírus (HPV) és

a rákosodás összefüggésére, valamint a kórformák kialakulására vonatkozó újabb ismereteinket. Lényeges továbbá, hogy a szervektől független szabványosított szaknevek elősegítik a közös kezelési irányelvek kidolgozását is

- A hámbeli rákosodás, a hámbeli és a felszíni rákra vonatkozó, a különböző orvosi szakmákhoz (sejtan, szövettan, urológia, nőgyógyászat stb.) tartozó, nagyon is eltérő szövettani szakkifejezések szabványosítása a szövettani leletek összehangolt megfogalmazására
- A sejtvizsgálatok és a szövetvizsgálatok elnevezéseinek egyeztetése: mindkettőben azonos szakfogalmak használata
- Az azonos nyelv megteremtése a klinikai vizsgálatok (jelzőmolekulák, irányelvek stb.) eredményeinek a közreadására és az elváltozások biológiájára utaló, ún. jelzőmolekulák alkalmazásához

■ AZ ÚJ NEVEZÉKTAN JOGOSULTSÁGA

A HPV-fertőzések kétféle folyamata A HPV kétféle kapcsolatba léphet a laphámsejtekkel:

- A vírus, megmaradását biztosítandó, dolgoztatja a sejteket, átalakítja a sejtek működését virionok képzésére. Ilyenkor enyhe és átmeneti (low-grade) hámváltozások keletkezhetnek (rejtett HPV-fertőzés, CIN1 [enyhe dysplasia], függőly stb.).
- Az alapsejtek kromoszómaiba beépülve, a vírusfehérjék ellenőrizetlenül képződnek (nincs meg a sejt-vírus együttélés összhangja), és kóros sejtszaporodást váltanak ki. Viszonylag éretlen sejtekből sejthalmazok, sejtklónok keletkeznek, ún. rákelőző elváltozások (high-grade lesions) formálódnak, amelyek rákká alakulhatnak. Az ilyen hámtérések felismerhetők kolposzkóppal és sejtvizsgálattal – minél súlyosabbak, annál inkább –, bennük a vírusok folyamatosan jelen vannak (persistent infection), de nem képződnek virionok.

A HPV-fertőzések biológiájának kétfélesége nem tükröződik a laphámsejtes rákosodás háromszintű felosztásában (-IN1,

-IN2 és -IN3 [például CIN1,2,3]). A javasolt új felosztás (enyhe [low-grade] és súlyos [high-grade] elváltozás [-IN]) viszont teljes összhangban van.

A laphám rákosodása a LAT szerveiben azonos A női-férfi alsó nemi szervi és a végbél-végbéltáji laphám rákosodása HPV-fertőződés következménye, kórki alakulásuk is egyforma, és szövettani megjelenésük is jórészt azonos. A szokványos szövettani metszetekben a laphámra rákosodás mindig egyforma: egymástól sem a nemek, sem az elhelyezkedésük szerint nem különböztethetők meg. Ennek ellenére nevük az orvosi szakok (bőrgyógyászat, nőgyógyászat stb.) területén más és más; ennek következménye, hogy ugyanazokat a kórfolyamatokat különbözőképpen és félrevezetően értelmezik, és kezelik. A nevezéktani egységesítés tehát a kórfolyamatok megegyező volta miatt is nagyon helyénvaló.

A szövettani és sejttani fogalmak nem fedik egymást A nemi szervi és a végbélkörnyéki sejtvizsgálatok elnevezései – hasonlóan, mint a szövettaniak – szétágazóak és átfedőek voltak a Bethesda-nevezéktan (Bethesda System [TBS]) bevezetése előtt. A TBS elterjedésével azonban kialakult az orvosi szakmák közötti párbeszéd közös nyelve, kiküszöbölődtek a félreértések, az átfedések. A TBS a gyakorlatban teljesen bevált, olyannyira, hogy ennek alapján fogalmaztak és fogalmaznak meg közös kezelési irányelveket. Ésszerű tehát a szövettani nevezéktant a sejttanihoz igazítani, hasonlóan egységesíteni.

■ NEVEZÉKTANI AJÁNLÁSOK

A LAST Project sokféle ajánlást, javaslatot fogalmazott meg. Ezek közül az új nevezéktan szempontjából a következőket emelem ki:

Laphámra szövettani elváltozások A laphámra keletkező átalakulásokat, megegyezően a laphámsejtek sejttani eltéréseivel, egyszerű, kétfokozatú: enyhe (low-grade) és súlyos (high-grade) formákra osztjuk a LAT-szervek mindegyikében.

Tükörfordításban *kis* és *nagy* (nem alacsony és magas!) *kockázati/fokozati* elváltozásokat is mondhatnánk, és gyakran tesszük is, jóllehet az *enyhe* és a *súlyos* jelzőkkel, sokkal egyszerűbben, magyarul fogalmazva és ugyanolyan pontosan fejezhetjük ki a *low-* és *high-grade* fogalmát.

- Az enyhe elváltozások szokásosan gyulladásként, leginkább *kis* és *nagy* kockázati HPV-fertőzések következményei; ide tartozik az -IN1 is (CIN1, VIN1 [vulva intraepithelialis neoplasia], VAIN1 [vaginalis intraepithelialis neoplasia] stb.). Ritka a nem gyulladásként kóroddal, például kóros hámalakulás (metaplasia).
- A súlyos elváltozások az -IN2-t és az -IN3-at foglalják magukba. Ugyanakkor hangsúlyozzák, hogy az -IN2 (méhnyaknál CIN2) az esetek legalább felében nem alakul rákká, rendszerint visszaféjldik, ezért az -IN2 esetekben javasolják p16 immunhisztokémiai festés elvégzését. Az egyenesen pozitívan festő CIN2-t súlyos, a többi enyhe elváltozásként kell értékelni.

Megjegyzés: Miután a LAT-szervekben a hámbeli folyamatok azonosak, szűkessé vált az -IN (intraepithelialis neoplasia) betűszavas elnevezés bevezetése. Ezt a szervek szerint egészítjük ki: CIN, VIN, PIN stb.

Biológiai jelzőmolekulák (biomarkerek) A laphámra rákosodás biológijára utaló, ún. jelzőmolekulák irodalmának mélyreható tanulmányozása szerint elegendő bizonyíték csak a p16-fehérje immunhisztokémiai festésének gyakorlati alkalmazását támasztja alá. Több más jelzőmolekula (Ki67, ProEx-C stb.) is hasonlóan viselkedik, mint a p16, de nem gyűlt össze még elegendő tapasztalat, hogy ezeket szokványosan használjuk, még a p16-festés kiegészítésére sem. Javasolják a p16-festés elvégzését a következő esetekben:

- ha a szövettan -IN2 (I. feljebb);
- ha bizonytalan az -IN2 és az -IN3 megkülönböztetése;
- ha valamilyen más laphám-átalakulás (éretlen, sorvadt vagy helyreállítódó laphám) szöveti képe utánozza a rákelőző elváltozást – az elkülönítésük bizonytalan;
- a ferde síkú metszéseknél a határok esetleges bizonytalansága miatt;
- és amikor a szövettanászok vélekedése valamely szöveti metszet megítélésében nem egyforma (interobserver variation).

Szükségtelen a p16 immunhisztokémiai festés az egyértelmű CIN1 vagy CIN3 szövettani leletknél. A CIN3 eseteknek jóformán mindegyike (99%) p16-pozitív.

Eddigi ismereteink szerint a p16-pozitivitás csak az -IN2/3 átalakulásoknál értékelhető rákelőző elváltozásként. A CIN1 is festődhet a p16-ellenanyaggal – kivált a CIN2/3 mellett előforduló –, és nem kizárt az, hogy a p16-pozitív CIN1 biológijája más, mint a p16-negatív CIN1-é, vagyis külön csoportba tartoznak; ez azonban még nem bizonyítható, ámbar utalások már vannak rá (2–4). Kézenfekvő lenne a p16-festés alkalmazása az olyan súlyos elváltozásra utaló sejtkenet (HSIL, ASC-H, ASC-US/HPV16 vagy AGC) esetében, amelyeket a célzott mintavétel nem magyaráz, vagyis a szövettan CIN1. Ilyenkor óhatatlanul az elhibázott mintavétel lehetősége; elvileg a p16-pozitivitás utalhat erre, de ennek igazolására sincs elegendő adatunk. Hasonlóan nem bizonyítható, hogy önmagában a p16-festéssel biztonsággal megkülönböztethető az enyhe és a súlyos hámelváltozás, ezért jelenleg a p16-immunhisztokémia mindig csak a H–E-festéssel együtt értékelhető.

A felszíni rák (superficially invasive squamous cell carcinoma [SISCCA]) fogalma A felszíni rák a LAT-szervek laphámrákjának az alaphártyát éppen csak áttörő (minimal invasive) formája, amely kezelhető az elváltozás egyszerű, de teljes eltávolításával. A pozitív metszési sík kizárja a felszínes rák kóris-méjét. A szövettani leletben azonban a rákos növedék méreteit ilyenkor is pontosan meg kell adni: előfordulhat ugyanis, hogy a kimetszett részben a méretek eleve meghaladják a felszíni rák határait, és kizárják ennek lehetőségét. Sem a többgócúság, sem a ráksejtek jelenléte az érresekben (LVSI [lymphovascular space involvement]) nem befolyásolja a felszíni rák fogalmát, de a szövettani leírásokban mindegyik megemlítendő.

Az egyetlen kivétel a hímveszűrők; ennél az LVSI része a meghatározásnak. A felszíni rák szabad szemmel nem látható. A LAT-szervek szerinti részleteket az *1. táblázat* összegzi.

1. táblázat. A LAT-szervek felszíni laphámrákjának meghatározásai

Méhnyak, végbélszatorna és környéke	A mélységbe terjedés az alaphártyától (a daganat áttörési pontjától) nem több három milliméternél, szélességben pedig legfeljebb 7 mm, a szélek daganatmentesek. A méhnyak esetében ez teljesen megfelel a FIGO* IA1-stádiumnak (AJCC** T1a).
Szeméremtest	Azonos a T1A-stádiummal: a szeméremajkakon vagy a gáton helyezkedik el, nagysága ≥ 2 cm, a mélységi terjedése (stroma invázió) ≥ 1 mm. A mélységbe terjedés a legfelszínesebb papillának a laphám-kötőszöveti határa és a kötőszövetbe terjedés legmélyebb pontja közötti távolság.
Hímveszű	Azonos az AJCC szerinti T1a-stádiummal: a rák csak a hám alatti kötőszövetbe terjed, nincs érresekbe terjedés, és a daganat jól vagy viszonylag jól differenciált (grade 1–2)
Hüvely és herezacskó	A daganatok ritkasága miatt nem lehet pontosan meghatározni

* FIGO International Federation of Obstetricians and Gynecologists

** AJCC American Joint Committee

■ ÖSSZEGRÉS

A LAST Project résztvevői egybehangzóan úgy vélekednek, hogy a laphám-beli elváltozásoknak az egyszerű, kétfokozatú (enyhe és súlyos) osztályozása ugyanúgy megfelelő, mint a sejtvizsgálatoknál, sőt a betegek ellátásában még előnyösebben is alkalmazható, mint a háromfokozatú, továbbá összhangban van a sejtelváltozások csoportosításával, valamint a HPV-fertőzések biológiájával. Ennek alapján javasolják a hámbeli rákosodás/rák e szerinti felosztását, kórismézését, és remélik, hogy ezzel a betegek ellátása is javul. A biológia jelzők közül a p16 hisztokémiai festés szokványos alkalmazását tartják megalapozottnak, és indítványozzák a gyakorlati alkalmazását. Nagyon fontos, hogy az -IN2-nek (például CIN2) csak a p16-festéssel kifejezetten festődő formáját vélik súlyos elváltozásnak; ezzel nagyon sok felesleges kezelés elkerülhető. A felszíni rák fogalma főleg a szétágazó és zavartkeltő megnevezések egy-ségesítése miatt kívánatos.

IRODALOM

1. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(3):205–42. and *Arch Pathol Lab Med* 2012;136(10):1266–97.
2. Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, et al. p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2004;445:616–20.
3. Ozaki S, Zen Y, Inoue M. Biomarker expression in cervical intraepithelial neoplasia: potential progression predictive factors for low-grade lesions. *HumPathol* 2011;42:1007–12.
4. Del Pino M, Garcia S, Fuste V, Alonso I, Fuste P, Torne A, et al. Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:488.e1–7.