

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi

Kolon och rektum - Tumörer och tumörlika förändringar

Dok.nr GI3a

Framtagen av
KVA ST GI

Utgåva
1.0

Fastställt
2016-05-18

Sida
1 (3)

De vanligaste förändringarna är följande.

Icke neoplastiska polyper:

- inflammatorisk polyp
- fibroid polyp
- juvenil polyp
- Peutz-Jeghers polyp
- solitärt ulcus (rektum) och inflammatorisk kloakogen polyp (analkanalen)

Neoplasier:

- hyperplastisk polyp
- bredbasig sågtandad polyp/adenom (sessile serrated polyp/adenoma)
- traditionellt sågtandat adenom
- adenom
 - tubulärt adenom
 - tubulovillöst adenom
 - villöst adenom
- adenocarcinom
- malignt lymfom
- neuroendokrina tumörer
- GIST.

Biopsier från adenom besvaras med subklassifikation enligt ovan och med gradering av dysplasi i låggradig och höggradig dysplasi.

Sågtandade polyper – en heterogen grupp – klassificeras enligt gällande WHO. För vägledning i bedömning se ref. (Rex DK, 2012).

Hyperplastiska polyper

De två vanligaste subtyperna – gobletcellsrik hyperplastisk polyp (mest frekvent förekommande i distala kolon) och mikrovesikulär hyperplastisk polyp (spridd i hela kolon och rektum men mest i distala kolon)

Sessile Serrated adenoma/polyp med eller utan dysplasi

Karaktäriseras av dilaterade kryptor basalt med ”L-formationer” och ”ankarlika” kryptbaser. Proliferativ aktivitet ses oregelbundet distribuerad från bas till yta (Ki67). Mitoser oftast basalt. Varierad grad av kärnatypi. Ibland eosinofilt epitel som påminner om de som man ser i traditionellt sågtandat adenom. Även förekomst av dystrofiska bägarceller. Dysplasi med utseende som i traditionella adenom, men finns också beskrivet en ”serrated dysplasia”. Graderas

utifrån traditionella adenom tillsvidare.

Traditionellt sågtandat adenom

Komplex arkitektur, tubulovillöst, filiformt. Celler med riklig eosinofil cytoplasma, ektopiska kryptfoci, knoppformationer/budding. Gobletceller kan vara en framträdande komponent i dessa. Ingen konsensus för dysplasi bedömning. Graderas tillsvidare i hög- och lågradig dysplasi som traditionella adenom.

Stadieindelning av kolorektalt adenocarcinom enligt TNM

T1-tumörer

T1-tumörer, dvs tumörer som endast infiltrerar i submukös vävnad bäddas i sin helhet. I tumörer/polyper som uppfattas som bredbasiga eller flacka indelas dessa i kategorierna T1sm1 - sm2 resp. sm3. Infiltration i den inre tredjedelen motsvarar T1sm1, mellersta T1sm2 och yttre tredjedelen av detta lager T1sm3. För att denna bedömning ska kunna göras måste delar av muscularis propria vara representerad. Vid lokal exicision där muskularis propria ej finns representerad och därav ej möjligt med Sm-gradering kan djupinvasionen mätas i mm (Ueno 2004).

Risken för lymfkörtelmetastaser ökar framför allt om tumören infiltrerar i sm3. Denna subgruppering görs i bredbasiga adenom/tumörer.

För motsvarande bedömning av T1-tumörer som är tydligt stjälkade rekommenderar man istället Haggitts klassifikation (Bilaga 2).

Vid infiltrativ cancerväxt ska såväl ”cancer-radikalitet” som ”adenom-radikalitet” bedömas. Differentieringsgrad och ev. kärlinvasion ska också anges. Som stöd för bedömning av kärlinvasion kan immunhistokemiska kärlmarkörer användas exempelvis D2-40 och CD31. Kärlinvasion i submukosan är en prognostisk faktor vid T1-tumörer.

T2-tumörer

Invasion i muskularis propria.

Noggrann makroskopisk bedömning och dokumentation. Områden med djupaste invasion bäddas.

T3-tumörer

Indelas i undergrupper, pT3a-d, baserat på djupinvasion i mesokolisk/mesorektal vävnad Avstånd mäts från muscularis propria till invasionsfronten.

- pT3a: minimal invasion utanför muskularis propria, <1 mm.
- pT3b: 1-5 mm
- pT3c: >5-15 mm
- pT3d: > 15 mm

Detta är en utvidgad bedömning enl TNM. T3-tumörer är en heterogen grupp där prognostiska skillnader visats beroende av infiltrationsdjupet.

Vid svårighet att mäta avstånd kan man slå ihop pT3a-b och pT3c-d.

T4-tumörer

I TNM7 motsvarar pT4a tumörer som växer genom serosaytan.

pT4b direktinvasion i andra organ och strukturer.

Serosayta – lokalt peritonealt engagemang

Lokalt peritonealt engagemang (LPE) är en oberoende prognostisk faktor för AJCC stadium II tumörer. Enligt TNM7 krävs det att tumören sträcker sig till och växer på serosaytan och/eller positiv cytologi från serosa skrap ovanför tumören för diagnos LPE motsvarande pT4a. Det har emellertid visats att tumörer belägna ≤ 1 mm från en inflammatorisk vävnadsreaktion på serosan, med hög sannolikhet är associerade med LPE (Panarelli NC 2013). Därför har fr.o.m. 2015 en ny variabel införts i kvalitetsregistret för kolorektal cancer avseende tumörväxt nära serosaytan.

Lymfkörtlar

En lymfkörtel utgörs av en bindvävskapselomsluten anhopning av lymfocyter, vilka omgärdas av lymfatiska sinus och retikulär bindväv. Parenkymet utgörs av folliklar, medullära trabekler, paracortex och sinus. De olika komponenterna är representerade i varierande grad, således behöver inte alla komponenter ses i en enskild lymfkörtel. Patologer förväntas kunna skilja mellan en löslig ansamling av lymfocyter i mesenteriell fettväv och en äkta lymfkörtel. Vid utskärning av kolorektal cancer ska alla lymfkörtlar i preparatet framdissekeras och undersökas histopatologiskt. Om antalet undersökta lymfkörtlar understiger 12 ska ytterligare en dissektion utföras. GEWF lösning eller aceton kan vara till hjälp.

TD – fria tumörinfiltrat

Tumor deposits (TD) definieras enligt TNM7 som diskreta tumörhärdar i perikolisk, perirektalt eller mesenterieellt fett bortom tumörens djupaste kant men innanför tumörens lymfdränage område. TD får inte visa tecken på kvarvarande lymfkörtelvävnad. TD kan representera diskontinuerlig tumörspridning, venös invasion med extravaskulär spridning eller en helt tumörkonsumerad lymfkörtel.

TD/pN1c använd endast i frånvaro av lymfkörtelmetastaser. Antal TD ska anges.

Metastas

pMX är inte längre en gällande kategori och ska inte användas.

pM0 ska bara användas efter obduktion. (sid 12, TNM supplement, 4:th Edition.)

Cirkumferentiell resektionsmarginal

Cirkumferentiell resektionsmarginal (CRM) mäts i mm och gäller minsta avstånd mellan CRM och huvudtumör, TD, lymfkörtelmetastas eller extravaskulär tumörväxt.

Kärl

LVI anges om mikroskopiskt identifierad lymfovaskulär invasion föreligger.

V1 (venös invasion) anges om mikroskopiskt identifierad tumörinvasion i kärlväggen föreligger. Tumörceller i kärlumen behöver inte påvisas.

Tumörtromb i kärl eller tumörväxt i kärl med bibehållen kärlvägg ska inte användas varken för T klassifikation eller för mätning av avstånd till CRM.

Det finns ingen klassifikation för tumörinvasion i artär.

Extramural venös kärlinvasion (EMVI) har oberoende prognostisk signifikans och anges separat vid T3-T4 tumörer (Messenger DE 2012). Stark misstanke om EMVI föreligger om rundade eller avlånga tumörförband utan direktkontakt med tumörens invasionsfront påvisas intill en artär och ingen medföljande ven identifieras, s.k. ”orphan sign” (Kirsch R 2013)

Perineural tumörväxt

Perineural växt är en prognostisk faktor för överlevnad och för ökad risk för metastatisk sjukdom vid diagnostillfället vid stadium II, dvs inga lymfkörtelmetastaser. Perineural växt föreligger om tumörceller ses i något av nervens tre lager (epineurium, perineurium och endoneurium) eller kring nerven involverande $\geq 33\%$ av nervens cirkumferens (Liebig C 2009).

Gradering av adenocarcinom

Adenocarcinom subklassificeras och graderas enl. WHO 2010 i *låggradiga* och *höggradiga* adenocarcinom. Låggradiga adenocarcinom innefattar tidigare högt- och medelhögt differentierade tumörer. Höggradiga adenocarcinom de lågt differentierade och odifferentierade tumörerna. Tumörens invasionsfront bör undantas från bedömningen. Som mucinös cancer klassificeras enl. WHO 2010 tumörer där $> 50\%$ av tumörytan utgörs av slem. Dessa kan vara låggradiga eller höggradiga. I rutinmorfologi klassificeras ett högt diff mucinöst epitel som låggradigt mucinöst adenocarcinom. Signetringsceller eller annan encellsproliferation i slem som höggradigt mucinöst adenocarcinom. Detta är en kompromiss för gradering när inte utredningen kompletteras med immunhistokemi för MMR-proteiner (MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6) eller MSI-analys. Känt är att de mucinösa tumörerna ofta är MSI-tumörer och då - oberoende av morfologisk differentieringsgrad - klassificeras som låggradiga adenocarcinom.

Miss Match Repair proteiner (MMR-proteiner)

Immunhistokemiska färgningar för MMR-proteiner, MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6 utförs efter önskemål från kliniker. Utfallet av dessa färgningar görs av patolog och rapporteras i enlighet med vad som rapporteras till kvalitetsregistret. Infärgningen bedöms i tumörcellernas cellkärnor och jämförs med intern kontroll i preparatet exempelvis lymfocyter, stromaceller eller ickeneoplastiska epitelceller. Utfallet rapporteras enligt följande: bevarat (+), förlust (-), svag/heterogen, ej bedömbare. Bevarat uttryck = positiv infärgning i tumörcellernas kärnor. Förlust = Avsaknad av infärgning i tumörcellernas kärnor. Svag/heterogen = Svag infärgning som kan vara ojämnt distribuerad i tumören. Ej bedömbare = artefakter, icke fungerande immunfärgning, ingen tumör i snittet etc. Defekt uttryck av MMR-proteiner ses i tumörer från patienter med Lynch syndrom. Detta beror på en ärftlig mutation som resulterar i defekt DNA reparation. Vid immunhistokemisk färgning för ovan nämnda MMR-proteiner kan detta leda till total förlust av uttryck för ett eller två av proteinerna alternativt en avvikande svag/heterogen infärgning, Förlust av MLH1-protein kan också ske genom hypermetylering av genens promotorregion. Denna grupp av sporadiska tumörer är vanlig, tumörerna är ofta högersidiga och drabbar äldre, framför allt kvinnor.

	MLH1	PMS2	MSH2	MSH6
<i>MLH1</i> Mutation/Metylering	Förlust	Förlust	Bevarad	Bevarad
<i>MSH2</i> Mutation	Bevarad	Bevarad	Förlust	Förlust
<i>MSH6</i> Mutation	Bevarad	Bevarad	(Bevarad)	Förlust
<i>PMS2</i> Mutation	(Bevarad)	Förlust	Bevarad	Bevarad

För bedömning av dessa färgningar och val av kontroll material hänvisas till UK NEQUAS rekommendationer samt artikel av Overbeek et al.

Klassificering av mesorektal fascia vid rektalcancer enligt Phil Quirke.

Makroskopisk bedömning av TME preparat enligt nedan är optimalt och ger information om kvaliteten på den kirurgiska tekniken och har visat sig ge prognostisk information avseende lokalrecidiv och fjärrmetastasering. Bedömningen låter sig ej göras på preparat där anus är med eftersom preparatet då får konform (sfinkterregionen ingår inte i bedömningen av mesorektal fascia).

A. Komplett = intakt mesorektum med endast mindre oregelbundenheter i den glatta mesorektala ytan. Ingen ytdefekt större än 5 mm. Ingen konform/avsmalning mot distala kanten av preparatet. Vid transversell snittning ses en jämn cirkumferentiell resektionsyta.

B. Nästan komplett = måttlig bulk till mesorektum och oregelbundenheter i den mesorektala ytan. Måttlig konform/avsmalning distalt är tillåten. Tarmens muskelvägg är inte synlig undantaget levator musklernas infästning.

C. Inkomplett = liten bulk till mesorektum med defekter nående ner till synlig muscularis propria och/eller mycket oregelbunden cirkumferentiell resektionsyta.

D. = Ej bedömbart

Phil Quirkes bedömning grundar sig på bedömning av färskt preparat och har sedan direkt översatts till bedömning av fixerade preparat. I svaret skall tydligt framgå på vilken typ av preparat bedömningen är gjord ([The Royal College of Pathologists version3 july 2014](#)).

Regressionsgradering

Vid bedömning av tumör efter neoadjuvant strålning och/eller cytostatika ska prefixet ”y” användas (ypT).

Gradering av respons görs enl. TNM7 enligt följande:

0 Inga viabla cancerceller

1 Enstaka eller små grupper av cancerceller

2 Kvarvarande cancer överskuggas av fibros

3 Minimal eller ingen påverkan på tumören

Minst fem klossar bäddas från området med tumör. Om ingen tumör kan identifieras då man undersökt två-tre nivåer av dessa ska hela tumörområdet bäddas (området för tidigare tumör med fibros och oregelbundenheter i slemhinnan). Dessa nya klossar snittas i två-tre nivåer och om ingen tumör påträffas i dessa nya snitt kan fallet rapporteras som 0 = Inga kvarvarande viabla tumörceller. Vid mucinsjöar med svårvärderade celler, såväl i stormat som i lymfkörtlar, kan tilläggfärgningar vara till hjälp (CD68 alternativt pan-cytokeratin färgning), speciellt vid ypN0. Anvisningarna ovan gäller normalklotsar och förutsätter kännedom om tumörlokal och tumörutbredning före och efter neoadjuvant behandling. **Om storsnittsteknik används bör, vid misstanke om ypT0, hela tumörområdet bäddas, men snittnivåer krävs ej.**

För tilläggsundersökningar av kolorektal cancer hänvisas till Nationellt vårdprogram för ärftlig kolorektal cancer, 2012.

Vid kolorektal cancer skall uppgifter som rapporteras till det Nationella Kvalitetsregistret anges. Standardiserade svar med tydlig rubriksättning ska användas så att uppgifter som ligger till underlag för vidare handläggning av patienten respektive uppgifter som ska rapporteras till kvalitetsregistret klart framgår ur svaret.

Förslag till standardiserad svarsmodell med rapporteringsdata markerade med *. Se bilaga 3.

För diagnostik av maligna lymfom hänvisas till KVASt-dokument avseende denna sjukdomsgrupp.

För diagnostik av neuroendokrina tumörer och GIST se särskilda kapitel

Referenser:

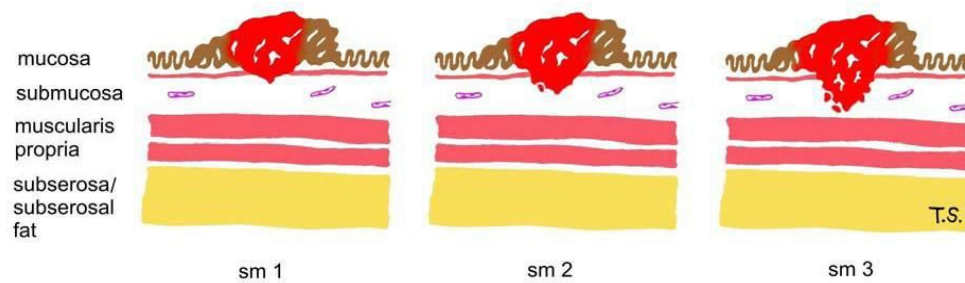
- Feakins RM, British Society of Gastroenterology: Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *Journal of clinical pathology* 2013, 66(12):1005-1026.
- Magro F et al: European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2013.
- Feakins RM: Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 2014, 64(3):317-335.
- Satsangi J et al: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006, 55(6):749-753.
- Geboes K, Van Eyken P: Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist. *Journal of clinical pathology* 2009, 62(3):201-205.
- Van Assche G et al: The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis* 2010, 4(1):7-27.
- Dignass A et al: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's & colitis* 2012,

6(10):965-990.

- Cerilli LA, Greenson JK: The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2012, 136(8):854-864.
- Riddell RH et al: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Human pathology* 1983, 14(11):931-968.
- Mahajan D et al: Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities. *Advances in anatomic pathology* 2012, 19(1):28-38.
- Stenling R et al.: Altered expression of CK7 and CK20 in preneoplastic and neoplastic lesions in ulcerative colitis. *APMIS* 2007, 115(11):1219-26.
- Walsh SV et al.: P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis--associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: an immunohistochemical study. *The American journal of surgical pathology* 1999, 23(8):963-969.
- WHO Classification of Tumors of Digestive System, 2010
- Rex DK et al: Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *The American journal of gastroenterology* 2012, 107(9):1315-1329; quiz 1314, 1330.
- The Royal College of Pathologists, Standards and datasets for Reporting cancers, datasets for colorectal cancer (3rd edition), 2014
- CAP, Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. June 2012
- TNM Classification of Malignant tumors, (7th edition)
- TNM Supplement: a Commentary on Uniform Use, 4th Edition, 2012
- AJCC Cancer staging Handbook (7th edition)
- Ueno H et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394
- Shepherd NA et al. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997; 112: 1062-1102.
 - Panarelli NC et al *Am J Surg Pathol* 2013;37: 1252-1258
 - Kirsch R et al: Venous invasion in Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol* 2013 Feb 37(2):200-210.
 - Messenger DE et al. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol.* 2012 Jul;43(7):965-73
 - Kirsch R et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2013 Feb;37(2):200-10.
- Liebig et al. Perineural invasion in Cancer-A Review of the Literature. *Cancer* 2009, 115:3379-3388.
- Maura O'Neil* and Ivan Damjanov. Histopathology of Colorectal Cancer after Neoadjuvant Chemoradiation Therapy. *The Open Pathology Journal*, 2009, 3, 91-98.
- Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological responses following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47(2):141-146
- UK NEQAS recommendations, June 2008 ISSUE:1 Arends M, Ibrahim M, Happersfield L, Flayling I and Miller K. Interpretation of Immunohistochemical Analysis of Mismatch Repair (MMR) Protein Expression in tissue Sections for investigation of Suspected Lynch/Hereditary Non-Polyposis Colorectal cancer (HNPCC) Syndrome.
- Overbeek L. I. H. et al. Interpretation of Immunohistochemistry for mismatch Repair proteins is

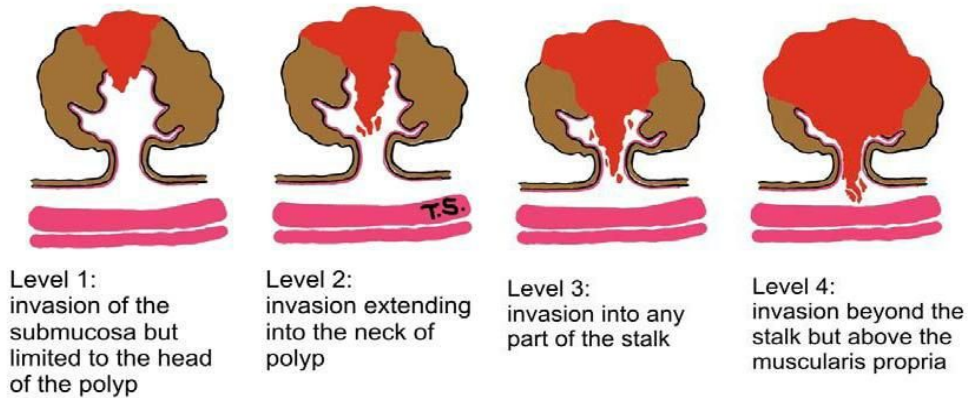
Bilaga 2. T1 tumörer

Kikuchi levels of submucosal infiltration modified from Nascimbeni et al. (2002)



Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M: **Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations.** *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2011, **458**(1):1-19.

Haggitt levels of invasion in polypoid carcinomas



Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M: **Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations.** *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2011, **458**(1):1

Bilaga 3. Exempel på svarsmall för kolorektal cancer – rubriker med kommentarer där mallen anpassas efter typ av preparat

MAKROSKOPISK BEDÖMNING KOLOREKTALCANCER

Typ av preparat:

Ev. markeringar av kirurg:

* **Gradering av den mesorektala fascian:** *endast på TME-rektalpreparat bör framgå om bedömningen görs på färskt eller fixerat preparat*

A=Komplett/mesorektal, B=Nästan komplett/intramesorektal, C=inkomplett/i muskelplanet, D=Ej bedömbär

Resektatets längd:

Tumörlokalisering med relation till omslagsveck av serosa (rektum): *ovanför/i nivå med/nedanför*

* **Avstånd från tumör till närmsta resektionsrand:** *distal resektionsrand rektum och närmsta resektionsrand i kolon (distal eller proximal) mm.*

Minsta avstånd från tumör till CRM: *circumferentiell /mesokolisk resektionsrand, mm*

Tumörstorlek

---Längd (mm):

---Cirkulär tumörväxt: *ja/nej, (% av cirkumferensen)*

---Tjocklek om möjligt,mm:

Tumörvävnad tillvaratagen för forskning: *ja/nej*

Separat tumörbit för ev. molekylärgenetisk analys: *ja (paraffinblock nr)/nej*

Fotodokumenterat: *ja/nej*

Övrigt makro: *fri text*

Bitförteckning: *enligt avdelningens rutiner för dokumentation*

Färgmarkeringar:

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

* Tumörtyp (WHO):

* Mucinös cancer: *ja/nej > 50%*

* Differentieringsgrad (WHO): *låggradigt (hög/medelhög diff.)/höggradigt (låg diff.)*

* Minsta avstånd till cirkumferentiell resektionsyta: *CRM i rektum, mesokolisk/lateral i kolon anges i mm/del av mm*

* Mikroskopiskt tumörfri longitudinell resektionsrand: *ja/nej*

* Tumörregression enl. TNM7: **0** Inga viabla cancerceller

1 Enstaka eller små grupper av cancerceller

2 Kvarvarande cancer överskuggas av fibros

3 Minimal eller ingen påverkan på tumören

* Serosagenomväxt: *ja/nej Om nej Avstånd till fri serosayta: mät avstånd från till tumör till fri serosayta anges i mm/del av mm.*

* Överväxt till annat organ: *ja/nej*

* Perineural växt: *påvisad/icke påvisad*

* Kärlinväxt: *påvisad/icke påvisad*

Extramural kärlinvasion: *påvisad/icke påvisad*

Bedömning utförd på storsnitt: *ja/nej*

* pTNM-KLASSIFIKATION (7:e upplagan, 2010)

* ---Primärtumör:

* ---Lymfkörtelstatus:

* Antal undersökta lymfkörtlar:

* Antal körtlar med metastas:

* Tumördeposits: *ja/nej, om ja skall antal anges Antal:*

ÖVRIGT MIKRO: *fri text*

PAD: