

## Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Cytologi

**Dokumentnamn:** Gastrointestinal patologi – Kolon och rektum

2022-02-15

# Kolon och rektum- Tumörer och tumörlika förändringar

Framtagen av KVASt GI

Richard Palmqvist

Csaba Miklos

Åsa Fred

Hampus Nobin Gustafsson

Jameela Sahibzada

De vanligaste polypösa förändringarna är följande.

### Icke neoplastiska polyper:

- Inflammatorisk polyp
- Fibroid polyp
- Juvenil polyp
- Peutz-Jeghers polyp
- Solitärt ulcus (rektum) och inflammatorisk kloakogen polyp (analkanalen)

### Neoplasier:

- Sessila lesioner och polyper
  - ✓ Hyperplastisk polyp (microvesikulär respektive gobletcellsrik typ)
  - ✓ Sessila serrata lesioner (SSL) utan eller med dysplasi (SSLD)
  - ✓ Traditionellt serrata adenom (TSA)
- Konventionella adenom
  - ✓ tubulärt adenom
  - ✓ tubulovillöst adenom
  - ✓ villöst adenom

- Adenocarcinom
- Lymfom
- Neuroendokrina tumörer
- GIST

*Serrata lesioner* – är en heterogen grupp – klassificeras enligt gällande WHO. Man bedömer att ca 30% av all colorektal cancer uppstår via en molekylär sessil pathway. För vägledning i bedömning se WHO 2019 (1):

*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).

*Sessila serrata lesioner utan (SSL) eller med dysplasi (SSLD)*. Dessa definieras histologiskt genom att de uppvisar sågtandsmönster samt otvetydigt har en eller flera av följande kriterier i någon krypta:

- Horisontell växt längs med muscularis mucosae (L-formationer eller inverterade T-formationer ("ankarliknande" kryptbaser))
- Dilatation av kryptbaser (basala tredjedelen)
- Serrata formationer ända ner i kryptbaserna
- Asymmetrisk kryptproliferationsmönster (från basalt lokaliserad proliferationszon till lateral kryptsida).

Dysplasi i serrata lesioner graderas inte, utan det anges bara om det finns eller inte, i enlighet med senaste WHO-klassifikationen. Bakgrunden till detta är att reproducerbarheten är låg vid gradering av dysplasi. Dysplasin i SSL har ofta skiftande utseenden och kan delas in i "adenomatös", "serrat dysplasi", "minimal deviation dysplasia" och "Övriga". De "Övriga" är vanligast (ca 75%) vilket exemplifierar svårigheten med heterogenitet. Ibland är dysplasin endast subtil och i dessa fall kan man ha nytta av immunhistokemisk färgning med MLH1 som tilläggsanalys. Bortfall av MLH1 i epitelceller misstänkta för dysplasi stärker dysplasi-misstanken (2). Av SSL med dysplasi (enligt panel av subspecialiserade patologer) uppvisar ca 75% bortfall av MLH1. Klinisk användning av subgruppering av dysplasi vid SSL saknas idag. Vidare kan noteras att SSL kan vara del av tillståndet serrat polypos, som karakteriseras av multipla serrata lesioner i colon och rektum och har en ökad risk för colorektal cancer. Däremot ses ej manifestation av denna polypos i övre gastrointestinalkanalen eller utanför kolorektum. Etiologin till denna polypos är okänd.

*Traditionellt serrata (sågtandade) adenom*: vanligast i vänsterkolon och rektum. Uppvisar komplex arkitektur, tubulovillöst, filiformt. Cellerna har riklig cytoplasma som är kraftigt eosinofil. Vidare ser man ofta ektopiska kryptfoci och knoppformationer. Gobletceller kan vara en framträdande komponent i dessa. Ingen säker konsensus för dysplasi-bedömning föreligger och tillsvidare graderas dessa i hög- och lågradig dysplasi som traditionella adenom.

*Konventionella adenom* besvaras med subklassifikation i tubulära, tubulovillösa eller villösa och med gradering av dysplasi i lågradig respektive höggradig dysplasi.

Enligt nya kliniska riktlinjer för endoskopisk uppföljning efter kolorektal polypektomi graderas polyperna/lesionerna i högrisk- respektive lågrisk-grupper enligt nedanstående. Notera att villös histologi inte längre är ett kriterium för högrisk-gruppen. Detta minskar den kliniska betydelsen av histologisk subgruppering av konventionella adenom. Dysplasigraden (låggradig/höggradig) är dock fortsatt mycket viktig. Storleken på lesionerna är också viktig. Denna fastställs huvudsakligen vid endoskopin men man bör vara medveten om att patologens mått också kan vara av stor vikt. Det är välkänt att storleken gärna avrundas till jämna 5- eller 10-tal. Detta bör undvikas vad gäller just polypstorlek där gränsen för högriskgrupp och annan uppföljning just går vid 10 mm.

Riskgruppering för uppföljning efter polypektomi (skopi-uppföljning):

Lågriskgrupp:

Låggradig dysplasi *och* antal  $\leq 4$  st *och* storlek  $< 10$  mm

SSL utan dysplasi *och* storlek  $< 10$  mm

Högriskgrupp:

Höggradig dysplasi *och/eller* antal  $\geq 5$  st *och/eller* storlek  $\geq 10$  mm

SSL med dysplasi *och/eller* storlek  $< 10$  mm

### Histologiska subtyper av adenocarcinom

Adenocarcinom i kolorektum kan indelas efter olika morfologiska subtyper enligt nedan. Dock har betydelsen av dessa histologiska subtyper minskat och ersätts allt oftare av molekyllär karakterisering.

- ✓ *Adenocarcinom UNS (NOS)* – den absolut vanligaste gruppen.
- ✓ *Mucinöst adenocarcinom* – klassas som mucinös om  $> 50\%$  av tumören består av slemsjöar.
- ✓ *Sigillringcellscarcinom (signet-ring cell carcinoma)* – Klassas som sigillringcellscancer om fler än 50% av tumörcellerna är av sigillringcellstyp och uppvisar därmed tydligt mucin inne i cytoplasman med en undanträngd perifert belägen cellkärna. Tumörer som har mindre än 50% sigillringceller ska rapporteras ha en sigillringcellskomponent.
- ✓ *Medullärt adenocarcinom* – Viktig subtyp att känna till, utgör cirka 4% av CRC. Lågt differentierad tumör som växer i solida sjok, nästen och trabekler med expansivt växtsätt ("pushing border") och med ett mycket uttalat lymfocytinfiltrat. Körtelbildning saknas alternativt ses ytterst fokalt. Cytologiskt tämligen monomorf med små-medelstora, vesikulära kärnor med tydliga, uniforma nukleoler. Cytoplasman är ofta lätt eosinofil och dåligt avgränsad vilket ger ett syncytiellt växtmönster. Immunhistokemiskt ses ofta förlust av CK20 och ibland även CDX2, men observera att tumören kan uttrycka calretinin. Neuroendokrina markörer ska vara negativa alternativt ytterst fokal positivitet eller enstaka spridda positiva celler. Tumörerna är ofta stora och belägna i höger colon och uppvisar MSI/dMMR med ett kliniskt tämligen gynnsamt förlopp.
- ✓ *Serrat adenocarcinom* - har stora likheter med SSL och uppvisar alltså sågtandsmönster men också ofta en mucinös komponent.
- ✓ *Mikropapillärt adenocarcinom* – här växer tumören i mindre cellcluster i spatier som kan misstolkas som kärl. Minst 5% av tumören ska ha detta utseende för att klassificeras som mikropapillär typ.

- ✓ *Adenom-liknande adenocarcinom* – här ska minst 50% av tumören ha ett utseende som påminner om ett villöst adenom men trots detta invaderar. Tumören växer med en sammanhållen tumörfront (pushing type) utan tydlig desmoplastisk reaktion och har låggradig kärnmorfologi. Denna subtyp är svåradiagnostiserad på biopsimaterial.
- ✓ *Adenoskvamöst carcinom* – Denna grupp är mycket ovanlig i kolorektum men har rapporterats. Samma diagnostiska kriterier föreligger som i övre GI-kanalen för diagnosen.
- ✓ *Adenocarcinom med en sarkomatoïd komponent* – en ovanlig histologisk subtyp. Här växer tumören områden med höggradig morfologi och ett sarkomatoïtt växtsätt. Både spindelcellskomponent och rhabdoid komponent kan förekomma. Cellerna ligger ofta encelligt i ett myxoïtt stroma. Subtypen är förknippad med dålig prognos.
- ✓ *Odifferentierat carcinom* – Odifferentierad tumör där man immunhistokemiskt ofta endast kan påvisa epitelialt ursprung. Tumören kan uppvisa viss körtelbildning (<5%) och växer med infiltrativ tumörfront, till skillnad från medullärt carcinom med vilken tumören ej ska förväxlas (se ovan). Cytologiskt ses pleomorfa stora kärnor med tydliga, pleomorfa nukleoler. Lymfocytinfiltration kan variera men som regel ej lika uttalat som vid medullära carcinom. Dessa tumörer uppvisar sällan dMMR/MSI.

## Stadieindelning av kolorektalt adenocarcinom enligt TNM (1,3,4,5)

### T1-tumörer

Gränsdragningen mellan höggradig dysplasi och tidig invasiv växt är ibland svår. Det bör betonas att termen carcinoma in situ inte längre används. Termen intramucosal cancer finns dock, men är mycket sällan tillämplig och ofta utan klinisk betydelse. Termen skall inte användas på biopsimaterial utan endast då hela lesionen kan bedömas. Vi rekommenderar inte användning av pTis vid höggradig dysplasi.

T1-tumörer, d v s 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 excision där muscularis propria ej finns representerad och därav ej möjligt med sm-gradering kan djupinvasionen mätas i mm (6), men den kliniska nyttan är tveksam. Risken för lymfkörtelmetastaser ökar framför allt om tumören infiltrerar motsvarande sm3. Denna subgruppering görs i bredbasiga adenom/tumörer. För motsvarande bedömning av T1-tumörer som är tydligt stjälkade rekommenderar man istället Haggitts klassifikation (Figur 1).(7,8) Vid infiltrativ cancerväxt ska såväl "cancer-radikalitet" som "adenom-radikalitet" bedömas.

Vid lokal excision av maligna polyper kan man dela in tumörerna i låg- och högriskgrupp. Faktorer som enligt nationellt vårdprogram föreslagits för högrisk-gruppen är positiv resektionsmarginal (eller <1 mm), höggradiga tumörer, lymf- och veninvasion, måttlig (eller större) förekomst av tumor buddings (Bd2 och Bd3) och utväxt i submucosan >1mm. Budding är en omdiskuterad faktor där det finns stort potentiellt prognostiskt värde, men där reproducerbarheten har ifrågasatts. Var god se nedan för mer detaljer om buddingkvantifiering. Som stöd för bedömning av kärlinvasion kan immunhistokemiska kärlmarkörer användas exempelvis D2-40 och CD31 men också specialfärgning med Elastin-van Gieson eller liknande.

### T2-tumörer

Invasion i muscularis 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 muscularis 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.

### **T4-tumörer**

I TNM8 motsvarar pT4a tumörer som växer genom serosaytan medan T4b är överväxt på annat organ eller struktur.

#### **Prognostiska riskfaktorer**

I senaste vårdprogrammet för kolorektal cancer definieras kliniska riskfaktorer som används i olika algoritmer för att välja fortsatt behandling.(9) Riskfaktorer för adjuvant behandling som särskilt bör bedömas och rapporteras av patologen är därför: *pT4, pN2, höggradig tumör, kärl- eller perineural växt och färre än 12 mikroskopiskt undersökta lymfkörtlar.*

#### **Gradering av adenocarcinom**

Differentieringsgrad (grade) är egentligen bara konstruerad för att gälla Adenocarcinom UNS (NOS) och inte samtliga histologiska subtyper. Däremot har i Sverige gradering överförts till att användas för alla adenocarcinom, även om detta innebär vissa diagnostiska problem. Adenocarcinom graderas enl. WHO 2019 i låggradiga och höggradiga adenocarcinom och graderingen baseras på graden av körtelformationer. Låggradiga adenocarcinom innefattar tidigare högt- och medelhögt differentierade tumörer. Höggradiga adenocarcinom är de lågt differentierade och odifferentierade tumörerna. Tumörens invasionsfront skall undantas från bedömningen. Som mucinös cancer klassificeras enl. WHO 2019 tumörer där >50% av tumörytan utgörs av slem.(1) Dessa kan vara låggradiga eller höggradiga. I rutinmorfologi klassificeras ett högt differentierat mucinöst epitel som låggradigt mucinöst adenocarcinom. Signetringsceller eller annan encellsproliferation i slem graderas som höggradigt mucinöst adenocarcinom. Det finns ingen föreslagen gräns för hur många signetringsceller som krävs för att klassificera tumören som höggradig, men för att klassificera tumören som sigillringscellstyp skall >50% av tumörcellerna vara av sigillringscellstyp (se ovan *Histologiska subtyper av adenocarcinom*). Gradering med hjälp av MMR-immunohistokemi rekommenderas ej längre av WHO.

#### **Serosayta – lokalt peritonealt engagemang**

Diagnosen mikroskopisk perforation av visceral peritoneum klassificeras som T4a och kräver histologisk identifiering av tumör subserosalt med utväxt på peritoneala ytan. Tumör nära serosaytan med lokaliserad inflammation eller mesotelcellsproliferation bör snittas i flera nivåer för bedömning av serosaengagemang. Om mesotelet saknas och endast inflammation/ulceration skiljer tumören från serosaytan ska detta betraktas som infiltration och pT4a. Direkt överväxt på annat organ

klassificeras som pT4b, medan kontinuerlig longitudinell växt till annan del av tarmen, exempelvis tumör i caekum som växer in i terminala ileum, inte påverkar T-stadiet. Peritoneala tumörknottror som är skilda från primärtumören är att betrakta som metastas och klassificeras då som pM1c. Viktigt är att serosaengagemang inte ska klassificeras som icke radikal resektion. Värde av att mäta avstånd till serosaytan från närmaste tumörväxt är omdiskuterat.(10)

### **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 rekommenderas att ytterligare en dissektion utförs. Fixering med hjälp av GEWF-lösning eller aceton kan vara till hjälp. Om färre än 12 lymfkörtlar identifieras klassificeras tumören ändå med sedvanligt N-status efter hur många lymfkörtelmetastaser som identifieras (inte som NX).

N0 – inga lymfkörtelmetastaser.

N1a – 1 lymfkörtelmetastas

N1b – 2-3 lymfkörtelmetastaser

N1c – fri tumörhärd utan andra lymfkörtelmetastaser

N2a – 4-6 lymfkörtelmetastaser

N2b -  $\geq 7$  lymfkörtelmetastaser

Med metastaser i lymfkörtlar avses tumörhårdar i lymfkörtlar som är  $>0,2$  mm. Tidigare begrepp "mikrometastasering" för tumörhårdar 0,2-2mm har ringa prognostiskt värde och skall klassas som pN1. Fynd av isolerade tumörceller eller små tumörcellskluster  $<0,2$  mm räknas inte som metastasering och skall klassas som pN0.

### **TD – fria tumörinfiltrat**

Tumor deposits (TD) definieras enligt TNM8 som diskreta tumörhårdar i perikolisk, perirektalt eller mesenteriellt 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. pN1c används endast i frånvaro av säker lymfkörtelmetastasering. Antal TD ska dock anges oavsett om lymfkörtelmetastaser finns.

### **Tumour budding**

Vid lokal excision av maligna polyper delas preparaten kliniskt in i hög respektive låg risknivå baserat på förekomst av positiv resektionsmarginal, låg differentieringsgrad, lymf-/kärlinvasion och tumour budding (se *Nationella Vårdprogrammet för tjock- och ändtarmscancer kap 14.1.1*).(9)

Tumour budding är en oberoende prognostisk faktor avseende lymfkörtelmetastasering vid pT1-tumörer varför vi rekommenderar att detta anges vid lokal excision av maligna polyper. Ökad risk ses vid måttlig och hög grad av budding (Bd 2–3), se nedan.

Vid stadium II-tumörer ses en ökad risk för recidiv och mortalitet vid hög förekomst av budding (Bd3) varför man kan överväga att ange denna faktor även vid resektat av stadium II-tumörer. Värdet av att ange budding vid mer avancerade tumörer är mer tveksamt. Det finns visserligen visat prognostiskt värde men det finns också väl visat på ganska låg reproducerbarhet. Idag kan budding rapporteras om kliniskt önskemål föreligger, men det finns ingen nationell konsensus.

Tumour budding definieras enligt WHO 2019 som enskilt liggande tumörceller *eller* kluster av 2–4 tumörceller vid tumörens invasionsfront. Enligt internationell konsensus ska graden av tumour budding bedömas i *ett* hotspot definierat som 0,785 mm<sup>2</sup> vilket motsvarar 20x objektiv med okularlinsdiameter (field number, FN) 20 mm. För okular med annat FN finns normaliseringstabell. Bedömningen skall utföras i H&E-färgat material.(11) Vid behov kan man komplettera med immunhistokemisk undersökning för att belysa och identifiera tumour buds, men själva beräkningen skall ske på rutinfärgat material. Förekomst av tumour budding anges med fördel i både absolut antal samt gradering enligt skala låg-måttlig-hög grad motsvarande Bd1-3. Exempel: Tumour budding: Bd3 (hög), antal 14 (per 0,785 mm<sup>2</sup>).

<b>Bd1</b> (låg):	0–4 buds*
-------------------	-----------

<b>Bd2</b> (måttlig):	5–9 buds*
-----------------------	-----------

<b>Bd3</b> (hög):	≥ 10 buds*
-------------------	------------

(\*per 0.785 mm<sup>2</sup>)

### Växtmönster i tumörfronten

På samma sätt som tumor budding syftar till att karakterisera egenskaper i tumörens sätt att invadera kan man karakterisera tumörfronten i tumör i en tvågradig skala; "Pushing" eller "Infiltrativt" växtsätt. Detta mått bär prognostisk information men är lite trubbigt och har inte slagit igenom i behandlingsalgoritmer.

### Immunrespons

Detta är också en stark prognostisk faktor men där standardiserade kvantifieringar inte har nått internationell klinisk konsensus. Det har vetenskapligt föreslagits ett Immunoscore baserat på immunhistokemiska CD3- och CD8-färgningar. Dock kräver detta score utvärdering med bildanalys med särskild utformad programvara och variabeln är trots att den innehåller stark information ännu inte infogad i kliniska beslutsträd.

### Metastas

pM-status ska oftast inte användas då det oftast är omöjligt för patologen att bedöma eventuell fjärrmetastasering/disseminerad sjukdom på operationspreparat. pM1a-b kan av patologen fastställas endast om vävnad/celler från fjärrdestinationer har insänts till laboratoriet. Peritoneala tumörknottor som är skilda från primärtumören är att betrakta som metastas och klassificeras då som pM1c. pMx skall ej användas.

## **Cirkumferentiell resektionsmarginal**

Cirkumferentiell resektionsmarginal (CRM) mäts i mm och gäller minsta avstånd mellan CRM och huvudtumör, TD, lymfkörtelmetastas eller extravaskulär tumörväxt. Se figur 2.

## **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.(12) Ordet extramural innebär utanför muscularis propria. EMVI anses föreligga om rundade eller avlånga tumörförband utan direktkontakt med tumörens invasionsfront påvisas intill en artär och ingen medföljande ven identifieras, s.k. "orphan artery sign" och "protruding tongue sign".(13) Man kan ha nytta av specialfärgning mot elastin.

## **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.(14)

## **MSI-status / MisMatch Repair proteiner (MMR-proteiner)**

Enligt nationella vårdprogrammet *bör* alla kolorektala cancrar karakteriseras avseende MSI-status vid diagnos. Vi rekommenderar att man utarbetar lokala överenskommelser för hur och när man analyserar MSI-status. MSI-status är också av värde vid metastatisk sjukdom och därför kan kliniska önskemål om denna analys också komma efter diagnostidpunkten. MSI-status kan fastställas med olika tillgängliga tekniker, framförallt PCR, immunhistokemi och NGS. Det är välkänt att de olika metoderna ger väsentligen överensstämmande resultat. Mest använt i Sverige har hittills varit immunhistokemi. Dock är NGS-baserade metoder på stark frammarsch. De senare kan vara av värde också när andra tumörformer än tjocktarmscancer analyseras.

När MSI-status fastställs med immunhistokemi bör begreppen pMMR/dMMR användas eftersom det inte är äkta mikrosatelliter som analyserats. Vid immunhistokemisk MMR-bestämning rekommenderas att använda antikroppar mot de fyra MMR-proteinerna MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6, vilket ger underlag för att utvärdera MMR-status. Utfallet bedöms av patolog. Infärgningen bedöms i tumörcellernas cellkärnor och jämförs med interna kontrollceller i preparatet (ex. lymfocyter, stromaceller eller icke-neoplastiska epitelceller). Förlust av en eller flera proteiner i tumörcellskärnor men bevarat uttryck i stromala kontrollceller ger dMMR-status (deficient for MMR). Bevarat uttryck i tumörcellskärnor för samtliga fyra proteiner = pMMR, proficient for MMR. Vid utvärdering av MMR-proteiner bör man beakta att dessa proteiner binder parvis som heterodimerer (MLH1/PMS2 respektive MSH2/MSH6). Detta påverkar deras reglering så att man ofta finner samtidig förlust av MLH1 och PMS2, eller samtidig förlust av MSH2 och MSH6. Heterogent uttryck av MMR-proteiner gör utvärderingen svårare, även om detta oftast beror på artefakter (ex. till följd av icke optimal fixering). Dock har WHO på bas av klinisk användning rekommenderat att



heterogent uttryck skall tolkas som bevarat uttryck (pMMR).(1,15) Vid oklarheter eller ovanliga uttrycksmönster kan man skicka fallet för konsultation vid specialinriktat laboratorium.

Defekt uttryck av MMR-proteiner ses både i sporadisk colorektal cancer och i tumörer från patienter med Lynch syndrom. Lynch syndrom beror på en ärftlig mutation i något av MMR-proteinerna och resulterar i sin tur i defekt DNA-reparation. Förlust av MLH1-proteinet i colorektal cancer sker dock vanligare genom hypermetylering av genens promotorregion och har då ej koppling till Lynch syndrom. Denna grupp av sporadiska tumörer är vanlig (ca 15%), tumörerna är ofta högersidiga och drabbar äldre patienter, framförallt kvinnor. Om man har bortfall av MSH2 och/eller MSH6, eller isolerat bortfall av PMS2 är det stor sannolikt att det rör sig om Lynch syndrom. Däremot är det mer oklart om man har bortfall av MLH1 (och då också bortfall av PMS2), och man kan då ha nytta av BRAF-mutationsanalys för att belysa sannolikheten för Lynch syndrom och som underlag för eventuell vidare remittering för familjeutredning. Lynch patienter har mycket sällan BRAF-mutationer. Algoritmen i Figur 3 kan vara ett stöd. BRAF-mutationsstatus kan analyseras med genetiska metoder men går också bra att analysera med immunhistokemi med hjälp av mutationsspecifik BRAF-antikropp.

### **Klassificering av mesorektal fascia vid rektalcancer**

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. Komplet** = 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 komplet** = 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. Inkomplet** = liten bulk till mesorektum med defekter nående ner till synlig muscularis propria och/eller mycket oregelbunden cirkumferentiell resektionsyta. D.= Ej bedömbär

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.

### **Regressionsgradering**

Vid bedömning av tumör efter neoadjuvant strålning och/eller cytostatika ska prefixet "y" användas (ypT). Gradering av respons görs enl. modifierad Ryan (AJCC) enligt följande: 0 Inga viabla cancerceller, 1 Enstaka eller små grupper av cancerceller, 2 Kvarvarande cancer överskuggas av fibros och 3 Minimal eller ingen påverkan på tumören.(1,5)

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 stromat som i lymfkörtlar, kan tilläggsfärgningar vara till hjälp (pan-cytokeratin färgning), speciellt vid ypNO. 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.

## **HER2**

HER2 överuttryck och/eller amplifiering föreligger i ca 3-5% av alla fall av colorektal cancer. Denna genetiska förändring kan ha behandlingsimplikationer och kliniska analysönskemål av HER2-status är i ökande. Fullt etablerad riktlinje för HER2-utvärdering för colorektal cancer finns inte. Dock har de flesta kliniska studier använt den analysalgoritm som använts i HERACLES-studien. Validering av denna algoritm har genomförts av Valtorta et al (16) och i nuläget rekommenderar KVASt-gruppen användning av denna metodologi. Kortfattat definieras HER2-positivitet som immunhistokemiskt 3+ eller 2+ i minst 50% av tumörcellerna, och detta konfirmeras med FISH eller SISH (kvot  $\geq 2$ ). (16)

## **Molekylärpatologiska analyser**

I takt med att utvecklingen går framåt och allt fler målriktade terapier introduceras växer kravet på molekylärpatologiska analyser. MSI/MMR har kommenterats ovan. Mutationsanalyser i både prediktivt och prognostiskt syfte ska kunna genomföras. Oftast analyseras formalinfixerad vävnad från primärtumör men också metastaser kan analyseras. Färsk vävnad kan också användas. Utifrån dagens behandlingsstrategier och läkemedelsindikationer bör molekylärpatologiska analyser utföras efter bedömning på MDK och omfatta åtminstone mutationsanalyser av KRAS, NRAS och BRAF. Då avses mutationer i exon 2, 3 och 4 i KRAS- respektive NRAS-generna samt BRAF V600. (17)

Andra genförändringar kan vara av intresse att analysera men det bör i så fall föregås av en diskussion mellan inremitterande och patolog. Över tid kommer rimligen kravet på fler analyser, både till antal och typ, att öka. Analyserna bör utföras på patologiavdelning med molekylärpatologisk kompetens och med validerad metodologi.

## **Övrigt**

För tilläggsundersökningar av kolorektal cancer hänvisas till Nationellt vårdprogram. 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. Allt fler patologavdelningar rapporterar själva direkt till kvalitetsregistret, vilket också ger kontroll över klinikens kvalitetsparametrar.

Förslag till standardiserad svarsmall enligt INCA. Se bilaga 1.

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

För diagnostik av neuroendokrina tumörer och GIST se särskilda dokument.

## Referenser:

1. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5<sup>th</sup> ed., 2019.
2. Liu C et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlation with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol*, 2017, 30, 1728-1738.
3. TNM Classification of Malignant tumors, (8th edition)
4. TNM Supplement: a Commentary on Uniform Use, 5th Edition, 2019
5. AJCC Cancer staging Manual (8th edition), 2018.
6. Ueno H et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394.
7. The Royal College of Pathologists, Standards and datasets for Reporting cancers, datasets for colorectal cancer (4th edition), 2018.
8. CAP, Protocol for the Examination of Specimens from Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. Version 4.2, June 2021.
9. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/tjock-och-andtarmscancer/vardprogram/>
10. Stewart CJ et al. Assessment of Serosal Invasion and Criteria for the Classification of Pathological (p) T4 Staging in Colorectal Carcinoma: Confusions, Controversies and Criticisms. *Cancers*. 2011;3(1):164-81.
11. Lugli A et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (IBTCC) 2016. *Modern Pathology*, 30, 1299-1311, 2017.
12. 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.
13. 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.
14. Liebig et al. Perineural invasion in Cancer-A Review of the Literature. *Cancer* 2009, 115:3379-3388.
15. Overbeek L. I. H. et al. Interpretation of Immunohistochemistry for mismatch Repair proteins is Only Reliable in a Specialized Setting. *Am J Surg Pathology*; 2008, 32, 1246-1251.
16. Valtorta et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Modern Pathology*, 2015, 28, 1481-1491.
17. Sepulveda AR et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline Summary From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Journal of oncology practice*. 2017;13(5):333-7.

## **SNOMED-koder**

T 67000 kolon UNS

T 67100 caecum

T 67200 kolon ascendens

T 67300 flexura hepatica

T 67400 kolon transversum

T 67500 flexura lienalis

T 67600 kolon descendens

T 67700 kolon sigmoideum

T 68000 rektum

M 32700 Divertikel

M 69726 Obestämbart för dysplasi

M 69727 LGD - låggradig dysplasi

M 69728 HGD – höggradig dysplasi

M 72040 Hyperplastisk polyp

M 82100 Tubulärt adenom

M 82630 Tubulovillöst adenom

M 82611 Villöst adenom

M 82130 Sessil serrat lesion utan dysplasi (– med dysplasi lägg då till M69727)

M 82160 Traditionellt serrat adenom

M 81403 Adenocarcinom

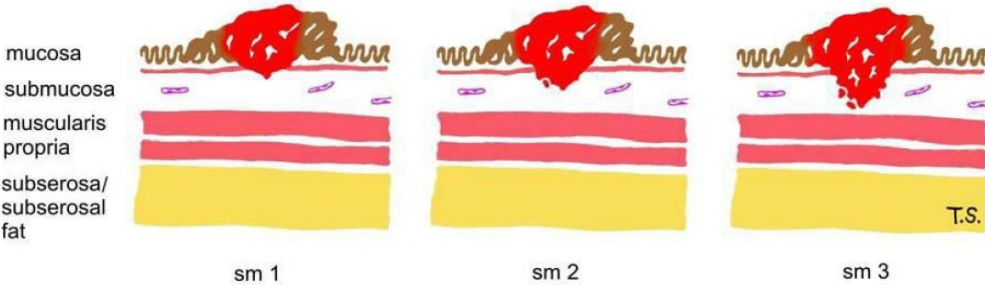
M 84803 Mucinöst adenocarcinom

M 84903 Signetringscellscarcinom

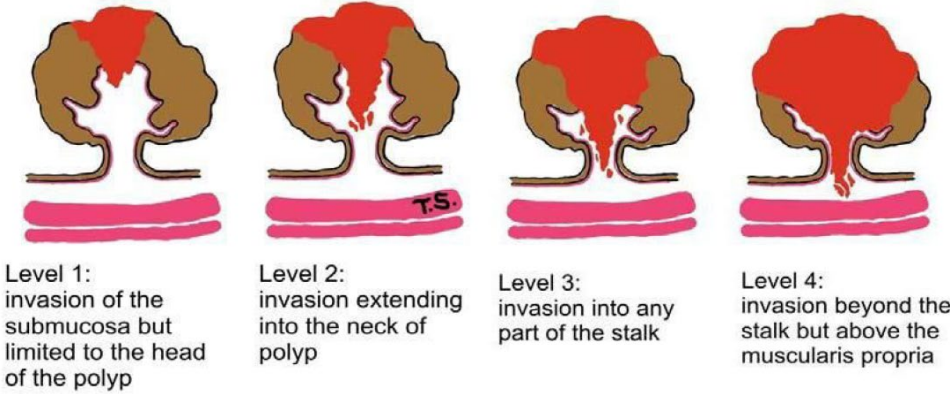
Andra subtyper kodas för närvarande som adenocarcinom M 81403.

**Figur 1.** T1 tumörer

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



**Haggitt levels of invasion in polypoid carcinomas**



Figur 2. Principiell skiss över resektionsytor och serosaytor i colorektum.

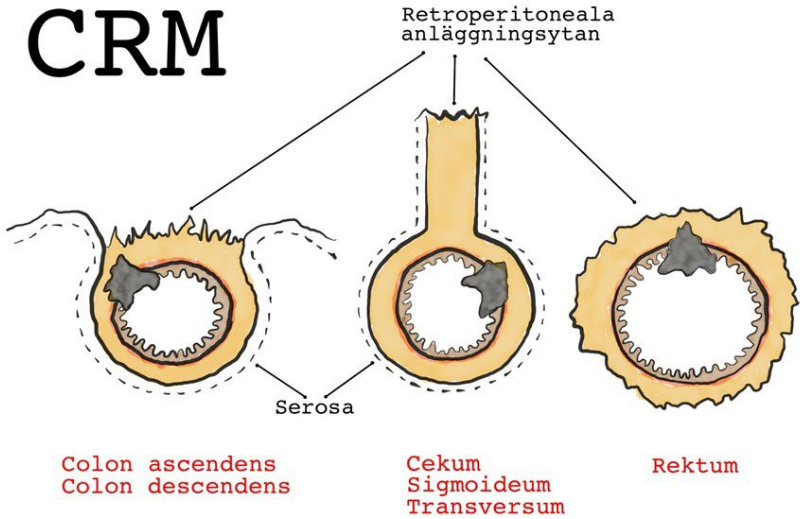
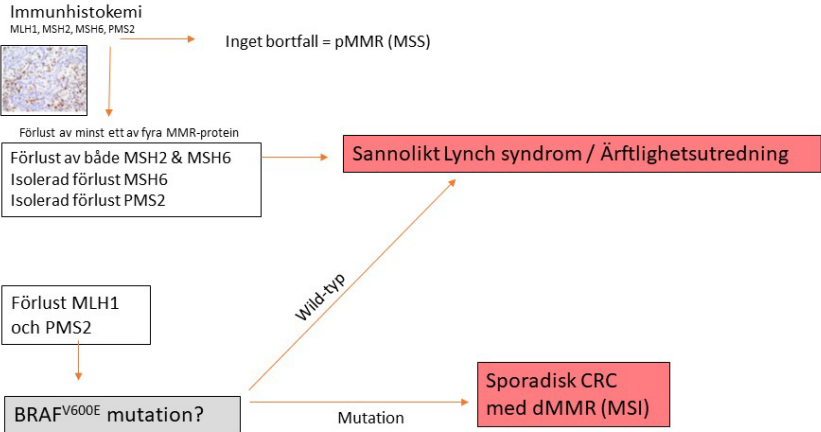


Bild: Hampus Nobin Gustafsson

**Figur 3.** Flödesschema vid tolkning av analys med MMR-proteiner med immunhistokemi.







**Kvalitetsbedömning av den mesorektala fascian på TME-rektalpreparat enligt Quirke.**

Bedömningen görs av patolog och bör helst göras på färskt preparat

<b>A (komplett)</b>	Intakt mesorektum med endast mindre oregelbundenheter i den glatta mesorektala ytan. Ingen defekt djupare än 5 mm. Ingen konform/avsmalning mot distala kanten av preparatet då mesot är delat. Vid transversell snittning ses en jämn cirkumferentiell resektionsyta.
<b>B (nästan komplett)</b>	Måttlig bulk till mesorektum men oregelbundenheter i den mesorektala ytan. Måttlig konform/avsmalning distalt är tillåten. Tarmens muskelvägg är inte synlig undantaget precis vid delningsstället respektive vid levatormusklernas infästning vid amputationspreparat.
<b>C (inkomplett)</b>	Liten bulk till mesorektum med defekter nående ner till lamina muscularis propria och/eller mycket oregelbunden cirkumferentiell resektionsyta.
<b>D (ej bedömbart)</b>	

**TNM-klassifikation (modifierad enligt UICC, version 7)**

<b>T – primärtumör*</b>	<b>TX</b>	Primärtumören ej bedömbart
	<b>T0</b>	Ingen påvisad primärtumör
	<b>T1 sm1-3</b>	Tumörinvasion i submukosan. Underklassifikation sm 1-3 <i>sm 1 – Invasion av den yttigaste 1/3 av submukosan</i> <i>sm 2 – Invasion ner i 2/3 av submukosan</i> <i>sm 3 – Invasion ner i djupaste delen, 3/3 av submukosan</i>
	<b>T2</b>	Tumörinvasion i muscularis propria
	<b>T3 a/d</b>	Tumören växer igenom muscularis propria in i subserosan eller in i icke peritonealiserad perikolisk vävnad <i>T3a – minimal invasion utanför muscularis propria, &lt; 1 mm</i> <i>T3b – lätt invasion utanför muscularis propria, 1 - 5 mm</i> <i>T3c – måttlig invasion utanför muscularis propria, &gt; 5 - 15 mm</i> <i>T3d – extensiv invasion utanför muscularis propria, &gt; 15 mm</i>
	<b>T4</b>	Serosagenomväxt Överväxt till annat organ
		*Icke invasiva tumörer ska inte registreras i kolorektalcancerregistret
<b>N - Regionala lymfkörtlar</b>	<b>NX</b>	Regionala lymfkörtlar kan ej bedömas
	<b>N0</b>	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
	<b>N1</b>	Metastaser i 1-3 mesokoliska/mesorektala lymfkörtlar
	<b>N2</b>	Metastaser i fler än 3 mesokoliska/mesorektala lymfkörtlar
<b>M - Fjärrmetastaser</b>	<b>M0</b>	Inga fjärrmetastaser
	<b>M1</b>	Fjärrmetastaser