

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230038

# Detektion af kollisionsmetastaser

Ane Christine Holm<sup>1, 2</sup>, Jens Ravn Eriksen<sup>3</sup>, Susanne Eiholm<sup>2</sup> & Anne-Marie Kanstrup Fiehn<sup>2, 4</sup>

1) Patologiafdelingen, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 2) Patologiafdelingen, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 3) Kirurgisk Afdeling, Center for Surgical Science, Sjællands Universitetshospital, Køge, 4) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V01230038

Cancersygdomme er årsag til høj morbiditet og mortalitet og fylder meget i sundhedssystemet inden for både kliniske og diagnostiske specialer. I 2020 blev der registreret knap 20 mio. nye tilfælde af cancer og 10 mio. cancerrelaterede dødsfald på verdensplan [1].

### HOVEDBUDSKABER

- Når to primærtumorer metastaserer i samme anatomiske lokalisation, er der tale om kollisionsmetastaser.
- På baggrund af histologisk og immunhistokemisk undersøgelse kan diagnosen kollisionsmetastase stilles.
- Påvisning af kollisionsmetastaser kan have afgørende betydning for behandlingstiltag og prognose.

En god prognose afhænger i høj grad af detektion af cancersygdommen i et tidligt stadie, inden canceren har spredt sig til lymfeknuder eller andre organer. Lokaliserede lymfeknudemetastaser på diagnosetidspunktet forekommer hyppigt, og risikoen øges i takt med primærtumorens udbredelse angivet som T-stadie [2]. Andre faktorer, herunder tumorens størrelse, den histologiske subtype og differentieringsgraden, er ligeledes af betydning for tumorens potentiale til at sprede sig via lymfesystemet [3].

Et stigende antal ældre i befolkningen kombineret med øget levealder og bedre behandlingsmuligheder betyder unægteligt, at man vil se en stigning i antallet af patienter med mere end én malign sygdom. Der kan enten være tale om samtidige eller tidsmæssigt adskilte diagnosetidspunkter. Ved mistanke om cancer vil udredningen ud over klinisk undersøgelse, blodprøver og billeddiagnostiske undersøgelser bestå i, at der tages biopsier fra tumoren, og de sendes til undersøgelse på en patologiafdeling. Hvis der er tale om en malign tumor, forsøges det primære udgangspunkt bestemt på baggrund af biopsimaterialet. For patienter, der får foretaget resektion af en tumor, bliver operationspræparatet efterfølgende grundigt undersøgt, og der bliver foretaget en endelig stadieinddeling. Herudover vil der blive undersøgt for tilstedeværelse

af specifikke risikofaktorer som f.eks. kar- og nerveindvækst. Den histologiske undersøgelse er således af afgørende betydning for behandlingsforløbet og danner baggrund for vurdering af behovet for efterfølgende onkologisk behandling. Af og til påvises ved den histologiske undersøgelse uventede fund som kollisionstumorer og kollisionsmetastaser, som der ikke var nogen mistanke om præoperativt.

Formålet med denne artikel er at øge kendskabet til kollisionsmetastaser, idet det er vores formodning, at der er tale om en underdiagnosticeret sygdoms enhed, som man vil se hyppigere i fremtiden.

## SPREDNING VIA BLOD- OG LYMFESYSTEMET

Cancersygdomme spreder sig direkte, hæmatogent, lymfogent eller transcølomisk. Både blod- og lymfekar samt lymfekapillærer er tyndvæggede, endotelbeklædte hulrum, som indeholder klapper, der sørger for ensretning af flowet i hhv. blodstrømmens retning og i retning mod de regionale lymfeknuder. Det er i flere studier påvist, at cancersygdomme inducerer både angiogenese og lymfangiogenese og dermed øger antal og størrelse af kar og kapillærer, som canceren potentielt kan udnytte til at sprede sig gennem. Lymfekarrene er gennemsnitligt ca. 100  $\mu\text{m}$  i diameter, til sammenligning er en gennemsnitlig cancercelle ca. 20  $\mu\text{m}$  i diameter [4-6]. Mindre hyppigt er transcølomisk spredning, som refererer til disseminering af tumorceller i kaviteter [7].

## KOLLISIONSTUMORER

Kollisionstumorer defineres som tilstedeværelsen i samme organ af to tætliggende neoplasier, der ikke interagerer, og som adskiller sig morfologisk, immunhistokemisk og genetisk. Fænomenet er ikke særlig velbelyst, og der findes forskellige hypoteser for, hvorfor kollisionstumorer opstår: 1) en ren tilfældighed, 2) en karcinogen stimulus, der påvirker det cellulære mikromiljø og foranlediger to synkrone tumorer med samme lokalisation, 3) tilstedeværelsen af én tumor ændrer forholdene i det nærliggende væv og herved kan potentere andre neoplastiske forandringer [8]. Kollisionstumorer er sjældne og sandsynligvis underdiagnosticerede men dog en diagnose, som de fleste patologer støder på med mellemrum. Det kan være svært at afgøre billeddiagnostisk, om en tumor i virkeligheden er opbygget af to forskellige komponenter. Hvis kun den ene komponent biopteres, vil det heller ikke afsløres ved den histopatologiske undersøgelse, og da det er langt fra alle cancerpatienter, som er operable, vil diagnosen ikke altid blive stillet.

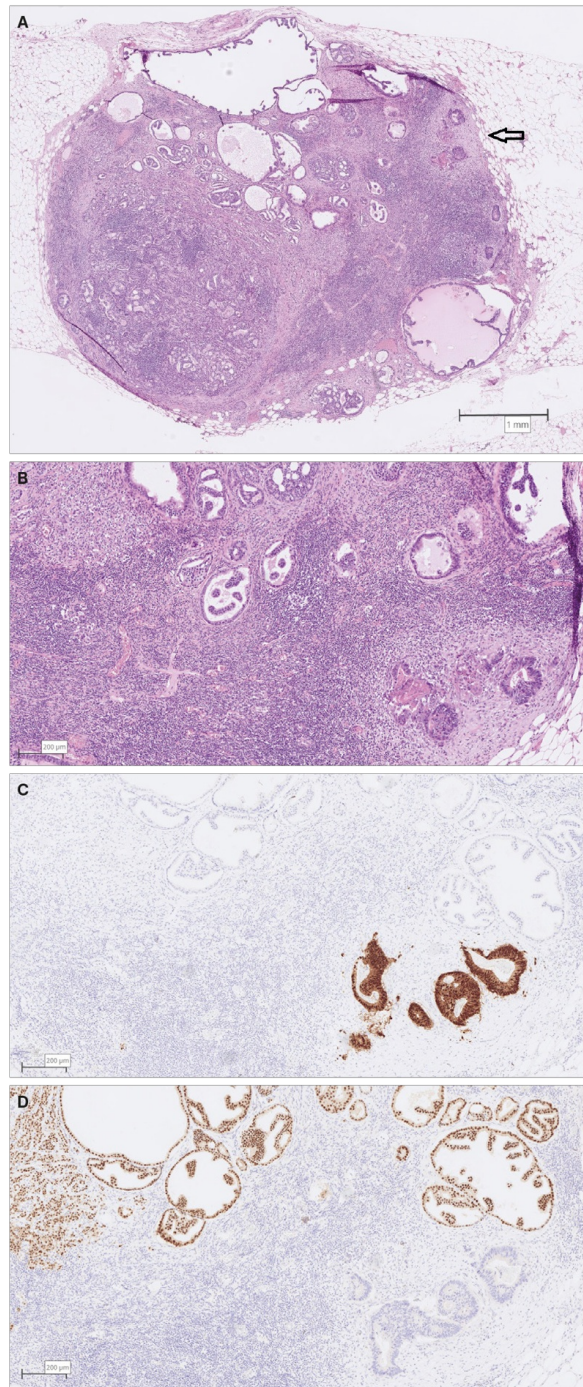
Kollisionstumorer kan involvere stort set alle organer og cancertyper. Inden for gastrointestinalkanalen har der gennem de seneste år været stort fokus på mixed neuroendokrine nonneuroendokrine neoplasier (MiNENs), som består af to komponenter, hvoraf den ene er en neuroendokrin neoplasi (NEN), mens den anden er en nonneuroendokrin tumor, som ofte, men

ikke nødvendigvis er et adenokarcinom [9].

## KOLLISIONSMETASTASER

Kollisionsmetastaser defineres som to forskellige primærtumorer, der er metastaseret til den samme anatomiske lokalisation. De er sjældnere rapporteret end kollisionstumorer i litteraturen. Som oftest vil det dreje sig om metastaser til lymfeknuder, da mange cancerformer som beskrevet ovenfor spreder sig via netværket af drænerende lymfekar. Det kan være vanskeligt med sikkerhed at afgøre, om en lymfeknude er reaktivt forstørret eller med metastatisk sygdom på baggrund af billeddiagnostik, og det er umuligt at diagnosticere en kollisionsmetastase i en lymfeknude ved denne undersøgelse. Erkendelsen beror derfor på, at patologen primært bliver opmærksom på tilstedeværelse af to morfologisk forskellige metastatiske komponenter. Efterfølgende bekræftes dette vha. immunhistokemiske undersøgelser, som er en hjælp til at bestemme udgangspunktet af de to metastaserende tumorer. Det kliniske billede kan enten være defineret ved, at patienten har to forskellige allerede erkendte og samtidigt forekommende cancere, en tidligere og en nuværende cancer eller kun én aktuelt erkendt cancerdiagnose. Diagnosen stilles på baggrund af operation af en primærtumor, som inkluderer fjernelse af regionale lymfeknuder som f.eks. hos patienter med kolorektal cancer. **Figur 1A-D** illustrerer en case med en patient, som blev opereret for to synkrone tumorer i colon sigmoideum og rectum, og hvor en regional lymfeknude indeholdt en kollisionsmetastase bestående af patientens kolorektalcancer og en samtidig prostatacancer.

**FIGUR 1** A. Kollisionsmetastase i en lymfeknude, hvor størstedelen udgøres af metastase fra et prostataadenokarcinom, samt et mindre område (pil) med en metastase fra et kolorektalt adenokarcinom (hæmatoxylin-eosin (HE)-farvning). B. Billede A forstørret svarende til området, hvor begge metastaser er repræsenteret. C. Immunhistokemisk farvning for CDX2, der viser kolorektal udgangspunkt. D. Immunhistokemisk farvning for NKX3.1, der viser udgangspunkt i prostata.



## DIAGNOSTISK BETYDNING AF IMMUNHISTOKEMISKE UNDERSØGELSER

Som udgangspunkt vil alt histologisk materiale blive vurderet på baggrund af hæmatoxylin-eosin-farvet materiale. Billedet sammenholdes med de kliniske oplysninger, og patologen afgør på dette grundlag, om der er behov for yderligere undersøgelser. De immunhistokemiske undersøgelser spiller en afgørende rolle inden for cancerdiagnostikken. I tilfælde, hvor der identificeres en cancer, og der er usikkerhed om udgangspunktet, som det f.eks. kan være tilfældet ved lavt differentierede tumorer, vil man supplere med immunhistokemisk undersøgelse. Der er udviklet utallige forskellige antistoffer, som er relateret til tilstedeværelsen af bestemte antigener, som er til stede i de celletyper, som man ønsker at detektere. I tilfælde, hvor der er tale om en ukendt primærtumor, og morfologien ikke er karakteristisk, vil man starte med et primærpanel, som sædvanligvis inkluderer pancytokeratin (som er rettet mod epiteliale celler), CD45 (rettet mod hæmatologiske celler), S-100 (rettet mod crista neuralis-deriverede celler, herunder melanocytter) og vimentin (rettet mod mesenkymale celler). Tolkningen af resultatet af disse farvninger vil ofte føre til, at man går videre med mere organspecifikke markører, som kan være rettet enten mod flere organer som f.eks. CK7 (lunge, mamma og øvre gastrointestinalkanal) eller være mere specifikke som NKX3.1 (prostata) [10-12]. Eksempler på andre hyppigt anvendte antistoffer er CDX2, som er udtrykt i intestinalt epitel gående fra duodenum til rectum og i mindre grad i ductale celler i pancreas og galdegange/galdeblære, og TTF-1, som er udtrykt i respiratorisk epitel, i follikulære celler i glandula thyroidea samt visse områder i hjernen [13].

## DISKUSSION

Der findes ingen information om incidensen af kollisionsmetastaser i litteraturen. Den eksisterende viden stammer fra et begrænset antal publicerede kasuistikker, men vi formoder, at der er tale om en underdiagnosticeret entitet, dels pga. et begrænset kendskab til fænomenet, og dels fordi diagnosen kræver histologisk undersøgelse af et operationspræparat, og det er meget varierende mellem cancerformer, hvor mange patienter der er operable [14, 15]. Data viser, at de metastaserende komponenter kan være et bredt udsnit af forskellige maligne neoplasier. I en af de hyppigste kombinationer udgør prostatacancer den ene komponent og enten urotelial-, renal- eller kolorektalcancer den anden komponent [16-22]. Der er også beskrevet andre mindre hyppigt forekommende former, bl.a. metastaserende mammacancer i kombination med thyroidea- og ovariecancer [23, 24]. Blandt de rapporterede tilfælde er karcinomer altoverskyggende, og det har kun været muligt at finde ét tilfælde, hvor et malignt melanom udgør den anden komponent [25]. Ved kollisionstumorer kan den ene komponent ligeledes udgøres af en metastase. De tilfælde inkluderer hyppigt hæmatologiske neoplasier i form af lymfom i en lymfeknude, som samtidig er sæde for metastase fra især mamma, thyroidea, uroteliale karcinomer eller prostataadenokarcinomer [26-29].

Billeddiagnostiske undersøgelser er en helt basal del i både udredningen og den løbende kontrol af patienter med cancer og har til formål at afgøre sygdommens udbredelse. De forskellige billedmodaliteter er med tiden blevet mere raffinerede, og i udredningsforløbet vil en eventuel



anden primærtumor ofte blive opdaget, mens det er vanskeligere at afgøre det primære udgangspunkt for en metastase hos patienter med flere cancerformer i historikken.

Ved operation for solide tumorer vil der for organer som f.eks. colon, rectum, mamma og lunge ofte samtidig blive fjernet regionale lymfeknuder. Ved en erkendt primærtumor vil patologens fokus især være rettet mod at se efter lymfeknudemetastaser fra denne primærtumor. Det er derfor væsentligt at være bekendt med og også opmærksom på forekomsten af kollisionsmetastaser, da man herved kan nedsætte risikoen for at overse en metastase fra en anden enten tidligere kendt eller endnu uerkendt metastaserende cancer. Da kollisionsmetastaser ikke er noget, man møder på daglig basis, vil det som hovedregel ikke være tilstrækkeligt at basere diagnosen på tilstedeværelsen af to morfologisk forskellige komponenter, men der vil være behov for at supplere med immunhistokemisk analyse for at underbygge mistanken.

Til forskel fra patienter, som diagnosticeres med multiple primærtumorer, hvor der vil være en chance for, at den ene eller begge tumorer alene kan behandles med kirurgi, vil den optimale behandling for patienter, der er diagnosticeret med kollisionsmetastaser, indebære et onkologisk regime, der targeterer begge cancerformer. Det er derfor væsentligt at være opmærksom på problemstillingen på multidisciplinære team-konferencer mhp. at tilrettelægge det optimale behandlingsforløb [30].

## KONKLUSION

Cancersygdomme er hyppigt forekommende, og det er ikke ualmindeligt, at patienter diagnosticeres med flere primærcancerer enten samtidigt eller på forskellige tidspunkter i løbet af livet. Med kombinationen af en stigende andel ældre og en øget incidens af cancertilfælde må man forvente, at kollisionsmetastaser forekommer hyppigere i fremtiden. Det er derfor vigtigt at være bevidst om, at dette fænomen eksisterer, så man ved den histopatologiske undersøgelse er opmærksom, hvis en metastase har flere forskellige morfologiske komponenter, og at man i disse tilfælde supplerer med immunhistokemiske undersøgelser. Erkendelsen af flere forskellige metastaser kan have afgørende betydning for behandlingsvalg og prognose. Endvidere er korrekt identifikation af kollisionsmetastaser grundlaget for efterfølgende forskning inden for området mhp. at få afdækket, hvilken betydning diagnosen har for den enkelte patient.

**Korrespondance** *Ane Christine Holm*. E-mail: [ane\\_h@yahoo.dk](mailto:ane_h@yahoo.dk)

**Antaget** 18. april 2023

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk) 5. juni 2023

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V01230038

## SUMMARY

### Detection of collision metastases

Ane Christine Holm, Jens Ravn Eriksen, Susanne Eiholm & Anne-Marie Kanstrup Fiehn

Ugeskr Læger 2023;185:V01230038

Cancer is a cause of high morbidity and mortality. It is not uncommon for a patient to have more than one primary tumour. This review summarises the knowledge of collision tumours which are defined as two adjacent neoplasms in the same organ, while a collision metastasis is the rare occurrence of two different primary cancers metastasising to the same anatomical site. Identification of collision metastasis is a diagnostic challenge and relies on histopathological examination. As it might have profound impact on prognosis and treatment decisions, it is important to create awareness among both pathologists and clinicians of this phenomenon.

## REFERENCER

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Ricciardi R, Madoff RD, Rothenberger DA, Baxter NN. Population-based analyses of lymph node metastases in colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1522-7. doi:10.1016/j.cgh.2006.07.016.
3. Wittekind C. Diagnosis and staging of lymph node metastasis. *Recent Results Cancer Res.* 2000;157:20-8. doi:10.1007/978-3-642-57151-0\_3.
4. Leong SP, Pissas A, Scarato M et al. The lymphatic system and sentinel lymph nodes: conduit for cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2022;39(1):139-157. doi:10.1007/s10585-021-10123-w.
5. Christiansen A, Detmar M. Lymphangiogenesis and cancer. *Genes Cancer.* 2011;2(12):1146-58. doi:10.1177/1947601911423028.
6. Nishida N, Yano H, Nishida T et al. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):213-9. doi:10.2147/vhrm.2006.2.3.213.
7. Tan DSP, Kaye SB. Transcoelomic metastasis. I: Schwab M, red. *Encyclopedia of Cancer.* Springer, 2014:1-6.
8. Sung CT, Shetty A, Menias CO et al. Collision and composite tumors; radiologic and pathologic correlation. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(12):2909-2926. doi:10.1007/s00261-017-1200-x.
9. Couvelard A, Cros J. An update on the development of concepts, diagnostic criteria, and challenging issues for neuroendocrine neoplasms across different digestive organs. *Virchows Arch.* 2022;480(6):1129-1148. doi:10.1007/s00428-022-03306-7.
10. Chen ZE, Lin F. Application of immunohistochemistry in gastrointestinal and liver neoplasms: new markers and evolving practice. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(1):14-23. doi:10.5858/arpa.2014-0153-RA.
11. Anderson GG, Weiss LM. Determining tissue of origin for metastatic cancers: meta-analysis and literature review of immunohistochemistry performance. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2010;18(1):3-8. doi:10.1097/PAI.0b013e3181a75e6d.
12. Bellizzi AM. An algorithmic immunohistochemical approach to define tumor type and assign site of origin. *Adv Anat Pathol.* 2020;27(3):114-163. doi:10.1097/pap.0000000000000256.

13. NordiQC. Protocols. <https://nordiqc.org/recommended.php> (1. mar 2023).
14. Jørgensen J, Cold S, Kamby C. Primær inoperabel cancer mammae. *Ugeskr Læger*. 2007;169:3091-3.
15. Bergenfeldt M, Hansen CP, Mortensen MB. Kirurgisk behandling af cancer pancreatis. *Ugeskr Læger*. 2010;172(18):1358-60.
16. Overstreet K, Haghghi P. Urothelial and prostate carcinoma metastasizing to the same lymph node: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2001;125(10):1354-7. doi:10.5858/2001-125-1354-uapcmt.
17. Morton M, Omar N, Madi R et al. Collision metastasis: renal cell carcinoma and prostatic adenocarcinoma to a retroperitoneal lymph node. *Urol Case Rep*. 2022;40:101884.
18. Bhavsar T, Liu J, Huang Y. Collision metastasis of urothelial and prostate carcinomas to the same lymph node: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2012;6:124. doi:10.1186/1752-1947-6-124.
19. Sellman DP, Peard L, Simpson G et al. Collision metastasis of prostatic adenocarcinoma and urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Ann*. 2018;10(3):342-344.
20. Wade ZK, Shippey JE, Hamon GA et al. Collision metastasis of prostatic and colonic adenocarcinoma: report of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(3):318-20. doi:10.5858/2004-128-318-cmopac.
21. Mourra N, Parc Y, McNamara D et al. Lymph node metastases of prostatic adenocarcinoma in the mesorectum in patients with adenocarcinoma or villous tumor of the rectum with collision phenomenon in a single lymph node: report of five cases. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(2):384-9. doi:10.1007/s10350-004-0776-8.
22. Morgan AD. Carcinomas of rectum and prostate metastasizing of the same lymph-nodes. *J Pathol*. 1969;97(1):143-5. doi:10.1002/path.1710970119.
23. Zeng H, Liu C, Zeng YJ et al. Collision metastasis of breast and thyroid carcinoma to a single cervical lymph node: report of a case. *Surg Today*. 2012;42(9):891-4. doi:10.1007/s00595-012-0172-2.
24. Sughayer MA, Zakarneh L, Abu-Shakra R. Collision metastasis of breast and ovarian adenocarcinoma in axillary lymph nodes: a case report and review of the literature. *Pathol Oncol Res*. 2009;15(3):423-7. doi:10.1007/s12253-008-9141-x.
25. Sanguedolce F, Troiano F, Musci G et al. Collision nodal metastasis of bladder cancer and melanoma: the first reported case and literature review. *Curr Urol*. 2022;16(3):168-171. doi:10.1097/CU9.0000000000000078.
26. Acosta AM, Sonawane S, Sharif A, Pins MR. Metastatic intestinal adenocarcinoma to a lymph node involved by follicular lymphoma: the importance of looking beyond the apparent. *Pathol Res Pract*. 2017;213(6):713-716. doi:10.1016/j.prp.2016.12.002.
27. Ikemura S, Moriyama M, Matsumoto K et al. Lymph node collision tumor consisting of metastatic pulmonary adenocarcinoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Intern Med*. 2018;57(8):1135-1139. doi:10.2169/internalmedicine.9280-17.
28. Lin HH, Jiang JK, Lin JK. Collision tumor of low-grade B-cell lymphoma and adenocarcinoma with tuberculosis in the colon: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2014;12:147. doi:10.1186/1477-7819-12-147.
29. Parra-Medina R, Rocha F, Castañeda-González JP et al. Synchronous or collision solid neoplasms and lymphomas: a systematic review of 308 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(28):e28988. doi:10.1097/md.00000000000028988.



30. Vogt A, Schmid S, Heinimann K et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. *ESMO Open*. 2017;2(2):e000172. doi:10.1136/esmoopen-2017-000172.