

men det er endnu uafklaret, hvilken rolle immunhistokemien vil komme til at spille i selektion af patienter til disse former for behandling.

Korrespondance: Jan Lindebjerg, Patologisk Afdeling, Vejle Sygehus, DK-7100 Vejle. E-mail: janlin@vgs.vejleamt.dk

Antaget: 13. juli 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Umar A, Boland R, Terdiman JP et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
2. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609-18.
3. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.
4. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2001;1:104-9.
5. Ruzkiewicz AR, Jass JR. Microsatellite instability in colorectal cancer. What, how, when and why. *Pathol Case Rev* 2004;9:163-72.
6. Fenger C. Patoanatomisk vurdering og stadiinddeling. I: Bülow S, red. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. 3. Udgave. København: DCCG og Dansk kirurgisk selskab, 2005:23-30.
7. Shia J, Klimstra DS, Nafa K et al. Value of immunohistochemical testing of DNA mismatchrepair proteins in predicting germline mutation in hereditary colorectal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2005;29:96-104.
8. www.nordiqc.org /marts 2005.
9. Diaz-Rubio E. New chemotherapeutic advances in pancreatic, colorectal and gastric cancers *The Oncologist* 2004;9:282-94.
10. Lindebjerg J, Nielsen JN, Hoeffding LD et al. Expression of thymidylate synthase in primary colorectal adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005 (i trykken).

Kvalitetskrav til patoanatomisk undersøgelse ved kolorektalt karcinom

Overlæge Peter Stubbe Teglbjærg & professor Claus Fenger

Aalborg Sygehus, Patologisk Institut, og
Odense Universitetshospital, Patologisk Institut

Patoanatomisk undersøgelse af resektatet ved operation for kolorektalt karcinom er fortsat den vigtigste metode til vurdering af en tumors histologiske og molekylærbiologiske type, grad og stadie, og samtidig opnås der værdifulde informationer om operationens kvalitet og radikalitet. Tilsammen giver disse observationer mulighed for at vurdere patientens prognose. Undersøgelsen bidrager endvidere til beslutningsgrundlaget for eventuel adjuverende terapi og kan være vejledende ved mistanke om arvelig cancer. Endelig kan de patoanatomiske data anvendes ved kvalitetssikring af præoperativ billeddiagnostik [1].

Der er derfor gjort store bestræbelser for at fastlægge internationale regler [2-5], og fra dansk side publiceres opdaterede udgaver af disse i »Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer«. Data anføres på et særligt registrerings-skema, udarbejdet af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC) [6].

Forudsætninger for en optimal patoanatomisk undersøgelse

For at opnå det fulde udbytte af den patoanatomiske undersøgelse skal en række forudsætninger være opfyldt fra kirurgens side. Disse består i en fyldestgørende udfyldelse af den

ledsagende rekvisition, en række afmærkninger på det fremsendte resektat og en hensigtsmæssig fremsendelse af operationspræparatet.

På det ledsagende skema skal det anføres, om der er mistanke om arvelig cancer i familien, så relevante undersøgelser umiddelbart kan iværksættes, og om patienten tidligere har haft malign sygdom, så eventuelle metastaser kan klassificeres korrekt. Endelig skal det anføres, om der er givet præoperativ strålebehandling og/eller kemoterapi, da dette ofte vil påvirke det patoanatomiske udseende.

Stapling bør foretages mindst 1 cm fra den endelige resektionsrand, således at selve resektionsranden er intakt til mikroskopisk undersøgelse. Dette gælder specielt, hvis afstanden fra tumor til resektionsranden peroperativt vurderes til at være <3 cm. Metastasesuspekterede områder uden for selve resektatet bør biopteres og fremsendes særskilt.

Identifikation af de patoanatomiske forhold er ikke altid lige så let postoperativt som peroperativt. Der skal derfor foreligge præcise oplysninger om tumors lokalisation, da denne definerer de regionale og nonregionale lymfeknuder, som er afgørende for en korrekt TNM-klassificering [3]. Såvel den orale resektionsrand som den tumordrænerende karresektionsrand skal afmærkes med suturer. Små perforationer, adhærencer og områder, som der er mistanke om repræsenterer gennemvækst af tumor skal ligeledes afmærkes, og markeringerne forklares på den ledsagende rekvisition. En kopi af operationsbeskrivelsen skal fremsendes hurtigst muligt efter operationens afslutning.

Hvorledes præparatet fremsendes til patologiafdelingen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

aftales lokalt. Hvor der skal udtages væv til nedfrysning i biobank, skal præparatet fremsendes hurtigt og ufikseret. Da en korrekt vurdering af den laterale (cirkumferentielle) resektionsrand forudsætter et intakt præparat, bør dette ikke opklippes af kirurgen. Såfremt operationen foregår på et sygehus uden lokal patoanatomisk afdeling, bør præparatet opklippes uden at lædere tumoren og fikseres i neutral bufferet formalin inden forsendelse. Væv til biobank skal i så fald udtages umiddelbart efter modtagelsen.

Kvalitetssikring af operationen

Ved såvel total (TME) som partiel mesorektal excision (PME) for rectumkarcinomer bør der foretages makroskopisk vurdering af den mesorektale fascie efter Quirckes system [1]. Afhængigt af om denne er intakt eller har mindre eller større defekter, rubriceres resektatet i kategorierne komplet, næsten komplet eller inkomplet resektion, da disse er direkte korreleret til såvel risikoen for lokal- og fjernrecidiv som til overlevelsen [7].

Stadiebestemmelse

Patoanatomisk stadieinddeling af kolorektale tumorer efter TNM-systemet er fortsat den bedste prognostiske indikator [2-4]. Når stadieinddelingen er foretaget ved histologisk undersøgelse, angives dette med »p« foran hver kategori. Såfremt gennemvækst af tunica muscularis ikke kan erkendes makroskopisk (og verificeres mikroskopisk), må hele tumoren undersøges mikroskopisk.

pTNM-kategorierne beskriver per definition tumorer, som ikke har fået præoperativ behandling. I sådanne tilfælde skal stadiet af residualtumor angives ved præfikset »y« [3]. Residualtumor i patienten efter kirurgi kan ikke beskrives i TNM-systemet, men kan angives som R1 (mikroskopisk tumorvæv i resektionslinjen) eller R2 (makroskopisk tumorvæv i resektionslinjen) [3].

N-kategorierne omfatter N0 (ingen regionale lymfeknude-metastaser), N1 (op til tre) og N2 (fire eller flere). Bestemmelse af pN-stadiet kræver identifikation af de regionale lymfeknuder for det pågældende afsnit af colon og rectum. Antallet af (identificerbare) lymfeknuder i et resektat afhænger af patientens alder og immunstatus, præparatets udstrækning i længden og mængden af omgivende væv (krøs eller mesorectum), tilstedeværelsen af divertikler og diverticulitis samt eventuel præoperativ antineoplastisk behandling. Ved selv meget grundige undersøgelser kan antallet variere fra nogle få til over hundrede. Antallet af identificerede lymfeknuder kan øges ved anvendelse af metoder til synliggørelse af lymfeknuder (fedt-*clearance*) i krøs og mesorectum. Der skal undersøges så mange regionale lymfeknuder som muligt, dog mindst 12, da et mindre antal øger risikoen for *under staging*. Det er påvist, at det samlede antal fjernede og undersøgte lymfeknuder i sig selv har prognostisk betydning [8]. Metastaser til ikkeregionale lymfeknuder klassificeres som fjernmetastaser [3].

Metastaser med en diameter på <2 mm, men >0,2 mm, benævnes mikrometastaser og anses for at være af prognostisk betydning. Tilfælde, hvor der kun er påvist mikrometastaser, klassificeres som pN1(mi+) eller pM1(mi+). Enkeltliggende tumorceller eller grupper med en diameter <0,2 mm, beliggende i lymfeknudernes randsinus, anses ikke for at have prognostisk betydning og klassificeres derfor som pN0 eller pM0, afhængig af, om de undersøgte lymfeknuder er regionale eller ej [2]. Afrundede tumorinfiltrater i mesocolon og mesorectum skal uanset størrelse registreres som lymfeknudemetastaser, også hvis lymfeknudevæv ikke kan identificeres [3]. Invasion i vener og i perineuralt bindevæv uden for tunica muscularis har prognostisk betydning og rapporteres derfor separat [7].

Radikalitet af excisionen

Denne afgøres ved makroskopisk og/eller mikroskopisk vurdering af resektionsrandene i den orale og anale ende af resektatet, krøsresektionsranden i krøsbærende tarm og den laterale (cirkumferentielle) resektionsflade ved helt eller delvist retroperitonealt lejret tarm samt eventuelle resektionsflader mod andre organer eller bugvæggen. Resektionsrandene anses for frie, såfremt afstanden til makroskopisk erkendeligt tumorvæv er ≥ 3 cm, og i disse tilfælde kan mikroskopisk undersøgelse undlades. Ved mindre afstand eller hvis tumor viser diffust vækstmønster, skal afstanden måles mikroskopisk. Er denne <1 mm, anses resektionsranden for at være involveret, men også en afstand på <2 mm medfører øget risiko for lokalt recidiv [9].

Lokale resektater

Ved lokale resektioner som f.eks. endoskopisk polypektomi og transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM) er den væsentligste opgave at vurdere, om resektionsranden er fri. Ved polypektomi med *piece-meal*-teknik er dette sjældent muligt. TEM-præparater udbredes og opspændes af kirurgen på en lille plade inden forsendelse. Alt materialet undersøges histologisk

Oplysning om formodet arvelighed, tidligere malignitet og præoperativ terapi skal anføres på henvisningen.

Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologis registreringsskema skal anvendes.

Den operative kvalitet skal sikres ved makroskopisk vurdering af resektatet.

Tumorer skal klassificeres efter WHO's retningslinjer.

Stadiebestemmelse skal ske efter TNM-systemet, og der bør undersøges mindst tolv lymfeknuder.

Alle tumorer bør undersøges immunhistokemisk for defekt i *mismatch repair*-systemet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med henblik på bestemmelse af pT-stadium, afstand til resektionsrande, tumorgrad og evt. invasion i kar, da dette kan være afgørende for beslutningen om yderligere terapi.

Histologisk type og grad

Typebestemmelse foretages efter WHO's retningslinjer [5]. Langt de fleste tumorer er klassiske adenokarcinomer, færre er mucinøse med store slimløser, mens signetringscellekarcinomer er sjældne. Medullære karcinomer består af solide hobe af tumorceller med rigeligt cytoplasma og mange intraepitelliale lymfocytter. Endelig kan der ses småcellet (neuroendokrint) karcinom. Af disse typer er signetringscellekarcinomet og det småcellede karcinom forbundet med dårlig prognose og det medullære karcinom med en relativt god prognose. Andre typer er sjældne.

De klassiske adenokarcinomer graderes efter WHO's retningslinjer. Denne gradering er behæftet med betydelig interobservervariation, og det er derfor foreslået, at det firedelede system (højt, moderat, lavt og udifferentieret) erstattes af et todelt system (*low grade* for højt og moderat differentieret, og *high grade* for lavt og udifferentieret). Anvendt på denne måde har gradering i multivariatanalyser vist sig at have en selvstændig, stadiuafhængig prognostisk betydning [3, 7]. Ifølge WHO regnes mucinøse, medullære og signetringscellekarcinomer alle for lavt differentierede [5].

Molekylærbiologisk typebestemmelse

Næsten alle tilfælde af hereditært nonpolypos kolorektalcancer (HNPCC) er forbundet med defekt funktion af et af cellens DNA-reparationssystemer, det såkaldte *mismatch repair*-system. Defekten kan påvises molekylærbiologisk som mikrosatellitinstabilitet (MSI), eller immunhistokemisk ved manglende ekspresion af de involverede proteiner. Da sidstnævnte undersøgelse er både hurtigst og billigst, foretrækkes den som regel trods en lidt ringere sensitivitet [10]. Hvis mistanken om HNPCC bestyrkes, kan familien undersøges med mutationsanalyse.

Defekt MMR-system ses også hos ca. 15% af patienterne med sporadiske kolorektale karcinomer og skyldes her ikke en mutation, men en inaktivering af genets promotor. I flere arbejder angives disse patienter at have en bedre prognose, mens det er mere uklart, om tumorerne responderer anderledes på adjuverende terapi, eller om patienten har en øget risiko for at få et nyt (metakront) karcinom [10].

Herudover er der gennem årene foreslået en lang række andre prognostiske markører, såvel histologiske som molekylærbiologiske. For de flestes vedkommende gælder det, at undersøgelserne er foretaget på mindre, retrospektive materialer, og at resultaterne har været vanskelige at reproducere [7].

Registrering af data og biobankmateriale

En forudsætning for en rationel udnyttelse af de mange data

er, at disse opgives systematisk og konsekvent. Hertil anvendes det nævnte DSPAC-skema, som ledsager alle operationspræparater og udfyldes dels af kirurgen, dels af de patoanatomiske afdelinger [6]. Data indberettes til den kolorektale database og bidrager således til kvalitetsudviklingen.

For tiden arbejdes der med at oprette lokale biobanker af nedfrosne vævsprøver fra alle kolorektale tumorer, og disse vil utvivlsomt kunne blive et meget stærkt videnskabeligt værktøj i arbejdet med at finde anvendelige markører for prognose og valg af terapi.

Korrespondance: Peter Stubbe Teglbjærg, Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, DK 9000 Aalborg. E-mail: stubbe@aes.nja.dk

Antaget: 19. maj 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003;4:695-702.
2. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer, 2002.
3. International Union Against Cancer. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002.
4. Compton C. Pathologic staging of colorectal cancer: an advanced users' Guide. *Pathology Case Reviews* 2004;9:150-62.
5. Hamilton RS, Aaltonen LA, red. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2000.
6. Bülow S, Harling H, Gandrup P et al, red. *Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer*. 3. udg. København: Dansk Kirurgisk Selskab, 2005. www.kirurgisk-selskab.dk/retningslinier/maj2005.
7. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003;16:376-88.
8. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
9. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK et al. Review Committee: Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-7.
10. Ruzsiewicz AR, Jass JR. Microsatellite instability in colorectal cancer. What, how, when and why? *Pathology Case Reviews* 2004;9:163-72.