

Tumorklassifikation og histologisk klassifikation

Anbefaling:	Klinisk TNM-stadium bør bestemmes på diagnosetidspunktet for alle patienter med kolon- eller rektumcancer. Klinisk TNM-stadium bør anføres i dokumentationen af MDT-konferencerne Patologisk TNM-stadium bør bestemmes for alle tumorbærende tarmresektater og lokalresektater Tumorer skal klassificeres i henhold til WHO Classification of Tumours of the Digestive System
Ansvarlige:	Overlæge Peter Ingeholm (DPAS) Overlæge Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen (DPAS) Professor, overlæge, dr.med. og PhD Lene Hjerrild Iversen (DKS)
Version	1.0
Publikationsdato	1.1.2016
Revisionsdato	1.1.2019

Introduktion

Tidligere klassificeredes tumorer efter Dukes' system. Dette system anvendes ikke længere i Danmark, hvor man anvender Union for International Cancer Controls (UICC) 5. udgave af Tumor, Node, Metastasis (TNM) klassifikation fra 1997¹. TNM klassifikationen baseres på hvor dybt tumor vokser ned i tarmvæggen og hvorvidt tumor vokser ind i naboorganer/-strukturer (T-stadium), involvering af regionale lymfeknuder (N-stadium) og forekomst af dissemineret sygdom (M-stadium). TNM klassifikationen rummer yderligere et V-stadium baseret på forekomst eller fravær af ekstramural veneinvasion, det vil sige forekomst af tumorvæv i vener lokaliseret i det perikoliske eller perirektale fedtvæv.

TNM klassifikationen findes aktuelt i version 7², som ikke er implementeret i Dansk Colorectalancer Gruppe (DCCG). Det forventes, at version 8 introduceres i 2017.

¹ Jay S Cooper et al., eds., *AJCC Cancer Staging Manual 5th Edition*, (Lippincott Raven, 1997).

² Leslie H Sobin, Mary K Gospodarowicz, and Christian Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours*, (John Wiley & Sons, 2011).

TNM klassifikationen er en anatomisk klassifikation, som kan anvendes til både klinisk og patologisk stadieinddeling. Klinisk TNM (cTNM) baseres på en syntese af de kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund på diagnosetidspunktet, hvor patologisk TNM (pTNM) udelukkende baseres på patoanatomisk diagnostik. Stadieinddelingen efter neoadjuvant (præoperativ) onkologisk behandling med downstaging som sigte, som fx ”long course” kemostrålebehandling, short course stråleterapi med langt interval til operation eller neoadjuvant kemoterapi, følger de samme principper for stadieinddeling, men der indføres præfixet ”y” til TNM stadiet.

T-stadium

Tx T-stadium ukendt

T0 Ingen synlig primær tumor

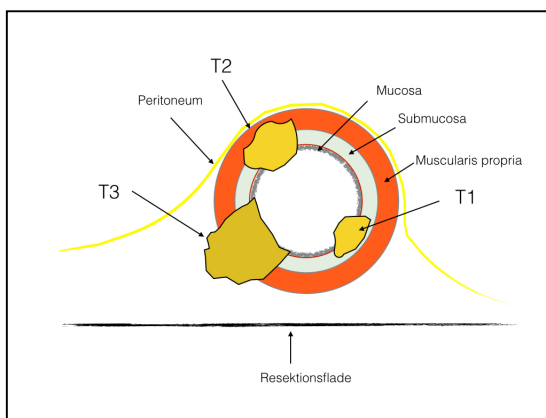
T1 Tumor infiltrerer submucosa (figur 1)

T2 Tumor infiltrerer tunica muscularis (figur 1)

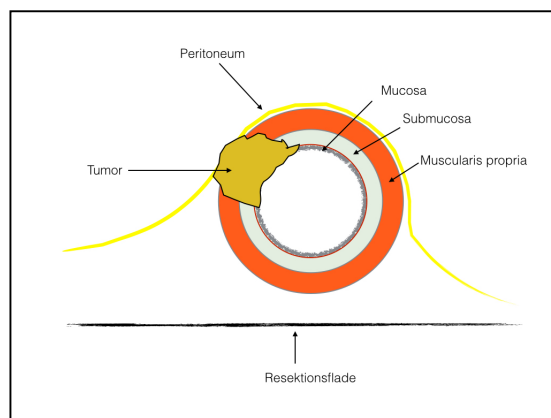
T3 Tumor infiltrerer gennem tunica muscularis (figur 1)

T4 Tumor vokser gennem peritoneum (figur 2) og/eller ind i tilgrænsende organer

Figur 1 Illustration af T1, T2 og T3 tumor



Figur 2 Illustration af tumor der gennemvokser peritoneum (T4)



N-stadium

Nx N-stadium ukendt

N0 Ingen spredning til regionale lymfeknuder

N1 Spredning til 1-3 regionale lymfeknuder

N2 Spredning til 4 eller flere regionale lymfeknuder.

V-stadium

Vx V-stadium ukendt

V0 Ingen ekstramural veneinvasion

V1 Mikroskopisk veneinvasion er påvist

V2 Makroskopisk veneinvasion påvist

M-stadium

Mx M-stadium ukendt³

M0 Ingen fjerne metastaser påvist

M1 Fjerne metastaser påvist

Klinisk TNM-stadium

Klinisk TNM (cTNM) baseres på en samlet vurdering af kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund **på diagnosetidspunktet** inden eventuel neoadjuverende behandling, som har downstaging som behandlingssigte. Det kliniske TNM-stadium er bestemmende for valg af behandlingsstrategi, og bør fremgå af dokumentationen af MDT konferencebeslutningen for hver enkelt patient. TNM-stadium bør fremgå af dokumentationen af de billeddiagnostiske undersøgelser, som er udført med henblik på tumor staging.

Det kliniske TNM-stadium rapporteres ved at anvende præfikset "c" foran TNM-stadiet som fx som cT3cN2cM1.

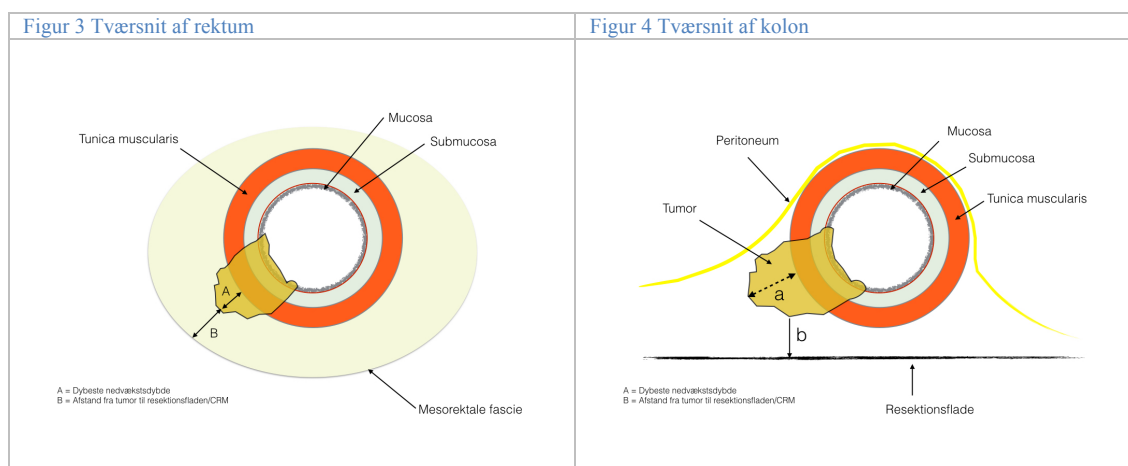
cT-stadium

cT0 bør ikke anvendes som endeligt klinisk T-stadium, men kan anvendes ved rapportering af T-stadium ved de billeddiagnostiske undersøgelser foretaget med henblik på tumor staging.

Præcis skelnen mellem de forskellige T-stadier kan være vanskeligt ved de forskellige billeddiagnostiske undersøgelser, men man må angive det T-stadium, som man lægger til grund for patientens behandling. Hvis der er anvendt flere billeddiagnostiske undersøgelsesmodaliteter, må det endelige cT-stadium bero på en samlet vurdering af alle udførte billeddiagnostiske undersøgelser.

Ved gennemvækst af tunica muscularis (cT3 eller cT4) ved rektumcancer, skal radiologerne angive nedvækstdybden i mm, som angivet i nedenstående figur 3 (afstand 'a'). Afstanden skal også bestemmes ved koloncancer (figur 4), hvor man i DCCG's database skal registrere om nedvækstdybden er større eller mindre en 5 mm.

³ Mx-stadium findes ikke i version 7 af den internationale TNM-klassifikation



cN-stadium

Billeddiagnostiske fund tydende på forekomst af regionale lymfeknudemetastaser skal registreres som cN1 eller cN2 afhængigt af antallet. Er der ikke tegn på metastaser er stadiet cN0. Hvis der ikke er udført en billeddiagnostisk undersøgelse mhp tumor staging, er cN-stadium lig cNx.

cV-stadium

Ekstramural veneinvasion (cV-stadium) skal ikke rapporteres rutinemæssigt i forhold til det kliniske TNM-stadium, men kan rapporteres af radiologen ved MR af bækkenet. Påvist ekstramural veneinvasion skal rapporteres som cV2. Kan man ikke påvise det, er det cV0 og hvis det ikke er beskrevet af radiologen, er stadiet cVx.

cM-stadium

Er der på diagnosetidspunktet tegn på dissemineret sygdom, er cM-stadiet lig cM1, og hvis ikke, er cM-stadiet cM0. Foreligger der ikke information om dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet, er stadiet cMx, som findes i 5. version af TNM-klassifikationen, i modsætning til version 7, hvor kun cM0 og cM1 findes. Spredning til ikke-regionale lymfeknuder og/eller peritoneal karcinomatose tæller som dissemineret sygdom, og skal registreres som cM1.

Information om dissemineret sygdom per- og postoperativt skal **ikke** indgå i det kliniske TNM-stadium på diagnosetidspunktet, men registreres i DCCG's database, hvis det er opdaget < 30 dage postoperativt. Senere lokal- og fjernrecidiver, inkl. kliniske recidiver, skal efterfølgende registreres i Landspatientregistret når det/de påvises. Hvis man på diagnosetidspunktet finder uspecifikke forandringer i f.eks. lunger, som efter supplerende undersøgelser postoperativt viser sig at være metastaser, skal dette ligeledes registreres i LPR, og ikke i databasen. Man skal således ikke ændre den oprindelige registrering.

cTNM-stadium hos patienter efter neoadjuverende behandling

Der gælder de samme kriterier for TNM-stadiet efter neoadjuverende onkologisk behandling, givet med henblik på ”downstaging”, som hvis der ikke er givet denne behandling. Hvis cTNM-klassifikationen er bedømt i denne kontekst, indikeres dette ved tilføjelse af præfikset ”y” foran cTNM-stadiet, som f.eks. ycT0ycN0ycM0, hvis der slet ingen resttumor påvises.

Det kliniske TNM-stadium efter neoadjuverende behandling registreres ikke i databasen.

cTNM-stadium hos patienter med flere synkrone cancere

Findes der hos en patient flere synkrone maligne tumorer i rektum og/eller kolon, er der et og kun et cTNM-stadium, hvor man angiver de mest avancerede cT- og cN-stadier. Når der foreligger synkrone tumorer, det vil sige flere samtidige cancere, indikeres dette ved angivelse af antallet af tumorer i parentes efter T-stadiet. Hvis man f.eks. har en patient uden tegn på dissemineret sygdom, men med to tumorer i henholdsvis caecum og sigmoideum, hvor det mest avancerede T-stadium er T3 og der er fundet tegn på spredning til 3 regionale lymfeknuder har følgende cTNM-stadium: **cT3(2)cN1cM0**.

cT-stadium hos patienter uden synlig tumor ved billeddiagnostisk undersøgelse

Foreligger der biopsiverificeret tarmkræft (biopsier fra primær tumor eller en metastase), og man ved billeddiagnostisk undersøgelse IKKE kan se en tumor i tarmen, angives cT-stadium til cTx.

Kombination af cTNM og pTNM på diagnosetidspunktet

Findes der på diagnosetidspunktet information om pT- eller pM-stadiet, indgår dette i TNM-stadiet, og anføres ved at anvende præfikset ’p’ foran det relevante stadium. Denne situation findes typisk, hvis patienten debuterer med biopsiverificeret dissemineret sygdom, uventet fund af cancer i et resektat, eller ved fund af cancer i en polyp.

TNM-stadium hos patienter med biopsiverificeret dissemineret sygdom

Er der på diagnosetidspunktet histologisk verificeret dissemineret sygdom, anføres dette ved at anvende præfikset ’p’ til M-stadiet. Det skal klassificeres som f.eks. **cT3cN2pM1**.

TNM-stadium hos patienter efter akut operation med fund af cancer

Stilles cancerdiagnosen ved undersøgelse af et tarmresektat fra en akut operation, er diagnosetidspunktet defineret ved operationsdatoen, hvor det kliniske TNM-stadium

ikke er kendt. I den situation bliver TNM-stadiet en kombination af klinisk og patologisk TNM-stadium, hvor information om T- og N-stadium typisk vil komme fra patologien og M-stadiet fra billeddiagnostikken og/eller peroperative fund. Et eksempel kunne være **pT3pN1cM0**.

TNM-stadium hos patienter med fund af cancer i en polyp

Stilles cancerdiagnosen ved undersøgelse af en tarmpolyp, er diagnosetidspunktet defineret ved operationsdatoen, hvor det kliniske TNM-stadium ikke er kendt. I den situation bliver TNM-stadiet en kombination af klinisk og patologisk TNM-stadium, hvor information om pT-stadium typisk vil komme fra patologien og N- og M-stadiet fra billeddiagnostikken. Et eksempel kunne være **pT3cN1cM0**.

Patologisk TNM-stadium

Patologisk TNM-stadium (pTNM) er baseret på den patoanatomiske undersøgelser af tarmresektater, lokalresektater og biopsier på undersøgelsestidspunktet.

pT-stadium

pT-stadiet defineres ved, hvor dybt tumorvævet er vokset ned i tarmvæggen eller ud i det perirektale eller perikoliske fedtvæv.

Hvis der foreligger et tarmresektat af det tumorbærende tarmsegment efter lokalresektion af en tumor, baseres pT-klassifikation på en samlet vurdering af undersøgelsen af henholdsvis lokalresektatet og resektatet. Man bør ikke klassificere tumorer som pT0. Man skal også angive pT-stadium ved lokalresektater med cancer. Kan man ikke vurdere pT-stadiet på basis af lokalresektatet, klassificeres tumor som pTx. Hvis der efter endt kemoterapi eller kemostråleterapi ikke er resttumor, klassificeres tumor som ypT0.

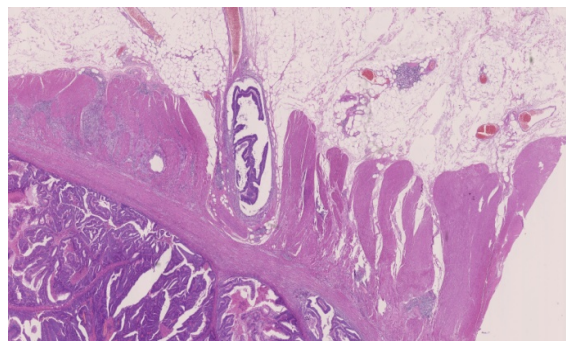
Man underinddeler ikke pT2-stadiet i forhold til de ydre og indre muskellag. Afgrænsningen mellem pT2 og pT3 kan være vanskelig at vurdere i de situationer, hvor der f.eks. ikke ses muskelvæv under tumor, men hvor tumor ikke sikkert er profund for muskellagets ydre afgrænsning. Disse tumorer skal klassificeres som pT2. Indvækst i interne sphincter (sv.t. den glatte muskulatur) ved lave rektumtumorer klassificeres som pT2.

Tumorer, der vokser ind i et naboorgan eller nabostruktur, klassificeres som pT4a, og tumorer der gennemvokser peritoneum klassificeres som pT4b. I bækkenet vil indvækst i følgende strukturer eller organer definere pT4a: M. Levator ani, os coccygis, os sacrum, præsakrale fascie, vagina, cervix uteri, corpus uteri, adnexa, vesicula seminalis, prostata og urinblæren. Tumorperforation med åbning til frit peritoneum klassificeres også som pT4. Det betragtes ikke som indvækst ind i et naboorgan eller nabostruktur, hvis indvæksten er foregået langs tarmvæggen fra coecumtumor ind i ileum eller

appendiks, eller fra rektumtumor ned i analkanalen, tilsvarende ved tumors indvækst i omentets rod, hvor det er tilhæftet tarmen.

Ekstramural veneinvasion indgår ikke i definitionen af pT-stadiet, når tumorvævet udelukkende forekommer inde i venen. Man kan med andre ord godt have en pT2pV1-tumor (figur 5). Er der derimod tumorvæv perivenøst, tæller dette med til pT-stadiet (= pT3).

Figur 5 pT2pV1



På tilsvarende måde indgår tumorsatellitter i pT3-stadiet i TNM version 5. Tumorsatellitter er <3 mm store tumorfoci eller tumor deposits (TD) i det perikoliske/-rektale væv, som ikke sikkert kan karakteriseres som lymfeknudemetastaser eller foci af lymfovaskulær invasion, veneinvasion eller nerveindvækst.

pN-stadium

En lymfeknude defineres som et lymfocytagegagat opbygget som en lymfeknude med synlig forekomst af en kapsel og subkapsulær sinus⁴.

Ifølge TNM version 5, skal alle tumor deposits (TD) større end eller lig med 3 mm i diameter, klassificeres som lymfeknudemetastaser, selvom der ikke ses rester af lymfeknuden. Er sådanne TD's mindre end 3 mm, klassificeres de som tumor satellitter, som ikke indgår i pN-stadium i version 5 af TNM-klassifikationen. Hvis man kan se, at et TD er et fokus af veneinvasion, lymfovaskulær karinvasion eller nerveindvækst, rapporteres dette og klassificeres derfor ikke som en lymfeknudemetastase, dette uanset størrelsen.

Man skelner ikke mellem lymfeknudemetastasernes størrelse, således anvendes begreberne mikro- og makrometastaser ikke.

pV-stadium

Man bør registrere både intramural (submukøs/intramuskulær) og ekstramural veneinvasion, men kun ekstramural veneinvasion indgår i TNM-klassifikationen. Alle tilfælde med mikroskopisk verificeret ekstramural veneinvasion skal som minimum klassificeres og kodes som pV1. Hvis veneinvasionen er synlig makroskopisk, og bekræftes ved mikroskopi, foreligger der pV2.

⁴ Loughrey, Quirke, and Shepherd, "Standards and Datasets for Reporting Cancers."

pM-stadium

Kun histologisk verificeret fjerne metastase er informativ. Under fjernmetastaser hører også ikke-regionale lymfeknudemetastaser og karcinomatose. Patologerne bør således kun rapportere histologisk verificeret dissemineret sygdom som pM1, og afstå fra at anvende pM0 og pMx.

pTNM stadium efter neoadjuverende behandling

Der gælder de samme kriterier for pTNM-stadiet efter neoadjuverende onkologisk behandling, givet med henblik på ”downstaging”, som hvis der ikke er givet denne behandling. Hvis pTNM-klassifikationen er bedømt i denne kontekst, indikeres ved tilføjelse af præfikset ”y” foran pTNM-stadiet som f.eks. ypT0ypN0ypV0, hvis der slet ingen resttumor påvises. Er f.eks. kun indekstumor væk, men der påvises en lymfeknudemetastase er ypTNM-stadiet ypT0ypN1ypV0.

pTNM-stadium hos patienter med synkrone maligne tumorer

Der gælder de samme regler som ved klinisk TNM-stadium, med angivelse af antallet af tumorer i parentes efter pT-stadiet. Man angiver det mest avancerede pT-, pN- og pV-stadium. Et resektat med flere maligne tumorer skal kun have et pTNM-stadium.

UICC stadium

Sygdomsstadium rapporteres samlet som et UICC (Union for International Cancer Control) stadium.:

- UICC stadium I: Ingen gennemvækst af tarmvæggen (T1 eller T2), ingen lymfeknudemetastaser (N0) og ingen fjernmetastaser (M0)
- UICC stadium II: Gennemvækst af tarmvæggen (T3 eller T4), ingen lymfeknudemetastaser (N0) og ingen fjernmetastaser (M0)
- UICC stadium III: Påvist lymfeknudemetastaser (N1 eller N2) og ingen fjernmetastaser (M0)
- UICC stadium IV: Påvist fjernmetastaser (cM1 eller pM1)

Der skelnes ikke mellem et klinisk og patologisk UICC stadium.

Histologisk klassifikation

Tumor klassificeres histologisk jvf. WHO Classification of Tumours of the Digestive System⁵.

- Adenokarcinom af glandulær type.
- Lavt differentieret adenokarcinom
- Mucinøst adenokarcinom (> 50% af tumorarealet udgøres af mucin).
- Signetringscelle karcinom (> 50% af tumorcellerne er signetringsceller).
- Planocellulært karcinom.
- Adenoskvamøst karcinom.
- Udifferentieret karcinom.
- Medullært karcinom.
- Anden type karcinom

Mucinøse adenokarcinomer skal ifølge WHO⁴ ikke graderes i forhold til lav versus middelhøj/høj differentieringsgrad. Hvorvidt patienter med mucinøst adenokarcinom i UICC stadium II skal tilbydes adjuverende onkologisk behandling på baggrund af tumors histologiske subtype, må afgøres af onkologerne. Alle tumorer bør undersøges for ekspresion af mismatch repair (MMR) proteinerne pMLH1, pPMS2, pMSH2 og pMSH6. Undersøgelsen kan foretages på resektaterne, men det anbefales at udføre den på biopsimaterialet.

Nogle tumorer udviser fokal neuroendokrin uddifferentiering (< 30 %), enten morfologisk eller ved immunhistokemi, uden at dette skal ændre på den histologiske diagnose.

Det er besluttet, at Dansk Kolorektalcancer Database ikke inkluderer patienter med 1) appendixcancer, 2) patienter med goblet cell karcinoid, blandet adeno-neuroendokrint karcinom (MANEC) og neuroendokrint karcinom og 3) planocellulært eller adenoskvamøst karcinom. Patienter med malignt lymfom, metastaser og mesenkymale tumorer (som fx GIST) inkluderes ligeledes ikke i databasen.

⁵ F T Bosman et al., *WHO Classification of Tumours of the Digestive System.*, (World Health Organization, 2010).