Vurdering af tumor budding i kolorektale adenokarcinomer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. september 2021 (DCCG)
Administrativ godkendelse
27. september 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. september 2023

INDEKSERING
Kolorektalcancer, patologi, mikroskopi, tumor budding

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
4. Referencer 7
5. Metode 11
6. Monitorering 12
7. Bilag 12
8. Om denne kliniske retningslinje 16

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Tumor budding bør vurderes i glandulære adenokarcinomer, da det er en risikofaktor ved 1) endoskopisk resecerede polypper med adenokarcinom og 2) ved UICC-stadium II, fraset efter neoadjuverende onkologisk behandling (A).**

2. **Tumor budding tælles i et hotspot på H&E, eventuelt vejledt af immunhistokemisk undersøgelse for cytokeratin (B).**

3. **Et 3-delt scoringssystem anvendes sammen med det faktiske talte antal buds, for at lette stratificeringen ved kolorektal cancer (B).**

2. Introduktion

Udredning, evidensbaseret behandling og kontrol af kolorektalcancer er en multidisciplinær opgave, som involverer kirurger, radiologer, onkologer og patologer. Patologens helt overordnede rolle er at foretage patoanatomisk diagnostik af det materiale, som er udtaget i diagnostisk, terapeutisk eller palliativt øjemed. Resultatet af den patoanatomiske undersøgelse vil altid indgå i en multidisciplinær vurdering af patientens videre udrednings-, kontrol-, og behandlingsforløb.

Formål

Det overordnede formål med denne praktiske retningslinje er at fremme fyldestgørende, korrekt og ensartet patoanatomisk diagnostik af kolorektalcancer.

Patientgruppe

Nærværende retningslinje vedkommer alle patienter, som har fået foretaget lokalresektion af polyp med karcinom eller resektion af et tumorbærende tarmsegment på grund af karcinom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Nærværende retningslinje skal primært understøtte patologens patoanatomiske undersøgelse af kolorektalcancer-sygdom i (lokal-)resektater fra kolon eller rektum. Klinikere, inklusive radiologer, kan have glæde af at forstå patologens arbejde, når patoanatomiske og kliniske fund skal sammenholdes.

3. Grundlag

Følgende er konklusionerne fra International Tumor Budding Consensus Conference april 2016.

- Tumor budding defineres som en enkelt tumorcelle eller en cellegruppe bestående af 4 tumorceller eller færre (High)
- Tumor budding er en uafhængig prædiktiv faktor for lymfeknudemetastaser ved pT1 kolorektal cancer (High)
- Tumor budding er en uafhængig prognostisk faktor for overlevelse ved UICC Stadium II kolorektal cancer (High)
- Tumor budding tælles på H&E (Moderate), evt. suppleret med immunhistokemi (pancytokeratin)
- Tumor budding tælles i et hotspot (i et synsfelt, som måler 0.785 mm^2 – for konvertering se Tabel 1) ved den invasive front (Moderate)
- Et 3-delt scoringssystem anvendes sammen med det faktiske talte antal buds, for at lette stratificeringen ved kolorektal cancer (Moderate)
- Tumor budding bør vurderes, sammen med øvrige kliniske og patologiske risikofaktorer, af et multidisciplinært team (MDT-konference) (High)
- Tumor budding bør inkluderes i guidelines/protokoller for kolorektal cancer (High)

Evidensniveauer i henhold til GRADE

Definition

Tumor budding defineres, som ovenfor anført, som tumor enkeltceller eller grupper af tumorceller på op til 4 celler, langs den invasive front af kolorektale adenokarcinomer (1) og kan inddeles i peritumoral budding (PTB, tumor buds ved den invasive front) og intratumoral budding (ITB, tumor buds i den centrale del af tumor) (2). For at tælle som en budding tumorcelle, skal cellen indeholde en tydelig cellekerne. PTB kan ved kolorektal cancer (KRC) kun undersøges i resektater – både lokalresektater og større resektater - mens ITB også kan undersøges i biopsimateriale. Både ITB og PTB er patogenetisk involveret i epitelial-mesenchymal transition (EMT).

Tumor budding ved kolorektal cancer

Tumor budding har i flere studier vist sig at være en histologisk markør for mere udtalt tumor aggressivitet og er en uafhængig prognostisk faktor i KRC (3-7). Tumor budding er forbundet med et højere UICC-stadium, lav differentieringsgrad, tilstedeværelsen af lymfovaskulær invasion og følgelig med regionale lymfeknudemetastaser og fjernmetastaser (3-7).

Ved KRC kan tumor budding anvendes som en yderligere kvantitativ prædiktiv eller prognostisk faktor i tre kliniske situationer:

- Ved endoskopisk resektion af pT1 KRC (eller såkaldt "maligne polypper"), hvor tumor budding er associeret med en øget risiko for lymfeknudemetastaser, og patienter med tumor budding kan derfor have gavn af kirurgisk resektion (8-10). Talrige undersøgelser samt fire metaanalyser har vist, at tumor budding er en stærk og uafhængig prædiktor for lokale lymfeknudemetastaser i pT1 KRC (6, 8, 9, 11-22). ITBCC-gruppen må derfor stærkt anbefale, at tumor budding rapporteres i pT1 KRC, sammen med andre histopatologiske prædiktorer for lymfeknudemetastaser, såsom lav differentieringsgrad, lymfo-vaskulær invasion og dybde / niveau af den submukøse invasion (8-10).
- Ved UICC Stadium II KRC, hvor forekomst af høj densitet af tumor budding er en indikator for kortere sygdomsfri overlevelse, i forhold til UICC Stadium II KRC med lav densitet af tumorbudding, eller som er negative for tumorbudding. Talrige studier og metaanalyser har vist, at tumor budding er en uafhængig prædiktor for recidiv og overlevelse ved UICC Stadium II KRC (4, 5, 23-29), med outcome svarende til UICC Stadium III KRC (26, 30, 31). Derfor bør man overveje at tilbyde UICC Stadium II KRC patienter med høj densitet af tumor budding adjuverende terapi (3, 7, 10, 32). Baseret på disse data må ITBCC gruppen kraftigt anbefale, at budding rapporteres sammen med andre højrisikofaktorer i UICC Stadium II KRC.
- ITB vurderet i præoperative biopsier vil muligvis kunne hjælpe med at udvælge patienter, der vil have gavn af neoadjuverende terapi og vil potentielt kunne forudsige tumor regression (33-35). Selvom ITB således kan vise sig at være en lovende biomarkør i den præoperative vurdering af KRC-patienter, er der på nuværende tidspunkt ikke tilstrækkelig dokumentation til at støtte en rutine rapportering i denne kliniske situation. ITBCC-gruppen anbefaler derfor yderligere forskning på dette område, før rapportering af ITB eventuelt implementeres.

Evaluering af tumor budding ved kolorektal cancer

En af de vigtigste årsager til, at tumor budding ikke rutinemæssigt rapporteres, er manglen på et standardiseret scoringssystem, som er enkelt og reproducerbart (4, 5). Formålet med den Internationale Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC), som fandt sted i Bern i april 2016, var derfor at validere den diagnostiske værdi af tumor budding og afgøre hvilket scoringssystem, som bør anvendes i internationale retningslinjer og i rutinemæssig praksis.

ITBCC-gruppen anbefaler, at tumor budding vurderes på H&E, da langt størstedelen af outcome data er baseret på H&E vurdering (især i pT1 KRC). Derudover betyder omkostningseffektiviteten af H&E, at tumor budding på denne måde kan vurderes på verdensplan. Denne anbefaling kan ændre sig, når der foreligger flere data for undersøgelse af tumor budding ved hjælp af immunhistokemi (IHC). Flere studier har netop vist, at man ved tælling på IHC (pancytokeratin) opnår en lettere identificering af buds, et højere antal talte buds, en større reproducerbarhed og interobservatør overensstemmelse (3, 10, 36). Desuden giver denne metode mulighed for digital billedanalyse.

Det skal bemærkes, at tumor budding kan maskeres af et peritumoralt inflammatorisk infiltrat, hvilket vanskeliggør identifikationen på H&E. Desuden kan tumor buds til tider være vanskelige at skelne fra reaktive stromale celler. I sådanne tilfælde kan pancytokeratin IHC give mulighed for bedre visualisering af tumor buds, selv om apoptotiske legemer og celle debris, som ikke skal tælles med som tumor buds, herved også kan

farves. Mens den endelige tælling af tumor buds således udføres på H&E, kan IHC være nyttig i vanskelige tilfælde, hvor det kan bekræftes, at de talte celler rent faktisk er tumor buds.

ITBCC-gruppen anbefaler brug af "hotspot" metoden, da det er den metode, der anvendes i langt de fleste outcome baserede undersøgelser, og da interobservatør overensstemmelsen ved denne metode er ganske acceptabel (3-7, 10, 28, 37). Men for at sikre, at feltet med den højeste tumor budding bliver udvalgt, anbefales det, at 10 separate felter langs den invasive front scannes ved 'eye-balling' på 20X forstørrelse, før tumor buds i det endelige valgte "hotspot" tælles, ligeledes ved 20X forstørrelse.

For at sikre standardisering, anbefaler ITBCC gruppen rapportering iht. areal (dvs. mm2) snarere end efter objektiv (fx 20X), da synsfeltet varierer meget mellem forskellige mikroskoper. Synsfeltarealet som anbefales af ITBCC gruppe er 0.785 mm2, hvilket svarer til det hyppigste anvendte areal i tumor budding litteratur (20X objektiv med en 20mm 'eyepiece field number' diameter (1, 9, 38). Der er udviklet en omregningstabel til at normalisere tælling af buds i forhold til 0.785 mm2, for mikroskoper med forskellige synsfeltstørrelser (Bilag 2).

I nogle histologiske undertyper af KRC, såsom mucinøst adenokarcinom og signetringcelle karcinom, kan vurdering af tumor budding være meget vanskelig. ITBCC-gruppen anbefaler; ikke at score tumor budding i disse histologiske undertyper, hvis der ikke er nok områder med regulær kirteldannelse. I sådanne tilfælde kan patologirapporten indeholde en kommentar om, at "tumor budding scoring ej mulig". I rektum cancer resektater efter neoadjuverende behandling, skal tumor budding ikke rapporteres, da der endnu ikke er nok data til vurdering af en eventuel prognostisk signifikans (39-42).

Rapportering af tumor budding ved kolorektal cancer

Da tumor budding opfører sig som en kontinuerlig variabel, giver en kontinuerlig skala mere præcis risiko stratificering, end et numerisk cut-off (35). Ikke desto mindre, er cut-offs mere praktiske i den kliniske hverdag og der er endnu ikke tilstrækkelig dokumentation til at understøtte brugen af en kontinuerlig skala for tumor budding ved klinisk beslutningstagning. ITBCC-gruppen anbefaler derfor brug af et 3-delt scoringssystem, som anvendes af Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (43):

- 0-4 buds – low budding (Bd1)
- 5-9 buds – intermediate budding (Bd2)
- 10 or more buds – high budding (Bd3)

Dette system giver mulighed for risikostratificering af både pT1 KRC og UICC Stadium II KRC. Ved pT1 KRC, er Bd2 og Bd3 forbundet med en øget risiko for lymfeknudemetastaser (12, 15, 17, 19, 22, 44-47) og i UICC Stadium II KRC er Bd3 forbundet med en øget risiko for tilbagefald og øget mortalitet (6, 8, 11, 21, 24, 48-50). ITBCC-gruppen anbefaler, at man udover Bd-kategorien, angiver det absolutte budding tal/bud count (fx Bd3 [bud count 17]). Derved undgås tab af information, som kan opstå, når cut-off værdien anvendes i grænsetilfælde. For eksempel vil et bud count på 9 (Bd2), selv om dette biologisk ligner et bud count på 10 (Bd3), falde i en anden risikokategori. Histologiske eksempler på Bd1, 2 og 3 er vist i Figur 1.

4. Referencer

1. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour `budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. Histopathology. 2002;40(2):127-32.
2. Lugli A, Vlajnic T, Giger O, Karamitopoulou E, Patsouris ES, Peros G, et al. Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair–proficient and mismatch repair–deficient colorectal cancer patients. Human Pathology. 2011;42(12):1833-40.
3. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? Virchows Archiv. 2015;468(4):397-408.
4. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. British Journal of Cancer. 2012;106(11):1713-7.
5. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. Modern Pathology. 2012;25(10):1315-25.
6. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. British Journal of Cancer. 2016;115(7):831-40.
7. van Wyk HC, Park J, Roxburgh C, Horgan P, Foulis A, McMillan DC. The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: A systematic review. Cancer Treatment Reviews. 2015;41(2):151-9.
8. Bosch S, Teerenstra S, de Wilt J, Cunningham C, Nagtegaal I. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy. 2013;45(10):827-41.
9. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004;127(2):385-94.
10. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer—ready for diagnostic practice? Human Pathology. 2016;47(1):4-19.
11. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. Colorectal Dis. 2013;15(7):788-97.
12. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. Modern Pathology. 2015;28(6):872-9.
13. Kajiwara Y, Ueno H, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Hase K. Risk Factors of Nodal Involvement in T2 Colorectal Cancer. Diseases of the Colon & Rectum. 2010;53(10):1393-9.
14. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. Journal of Gastroenterology. 2004;39(6):534-43.
15. Kaneko I. Immunohistochemical molecular markers as predictors of curability of endoscopically resected submucosal colorectal cancer. World Journal of Gastroenterology. 2007;13(28):3829.

16. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. Modern Pathology. 2010;23(8):1068-72.
17. Ueno H, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, Shinto E, Shimazaki H, Kurihara H, et al. Proposed Objective Criteria for "Grade 3" in Early Invasive Colorectal Cancer. American Journal of Clinical Pathology. 2010;134(2):312-22.
18. Keum MA, Lim S-B, Kim SA, Yoon YS, Kim CW, Yu CS, et al. Clinicopathologic Factors Affecting Recurrence after Curative Surgery for Stage I Colorectal Cancer. Journal of the Korean Society of Coloproctology. 2012;28(1):49.
19. Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, Terasaki M, Takata S, Oka S, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2012;27(6):1057-62.
20. Suh J, Han K, Kim B, Hong C, Sohn D, Chang H, et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Endoscopy. 2012;44(06):590-5.
21. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, Okamoto N, Miyagi Y, Rino Y, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Journal of Gastroenterology. 2015;50(7):727-34.
22. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo S-e, et al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. Journal of Gastroenterology. 2013;49(9):1314-23.
23. Betge J, Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Tumor Budding is an Independent Predictor of Outcome in AJCC/UICC Stage II Colorectal Cancer. Annals of Surgical Oncology. 2012;19(12):3706-12.
24. Petrelli F, Pezzica E, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis. Journal of Gastrointestinal Cancer. 2015;46(3):212-8.
25. Lai YH, Wu LC, Li PS, Wu WH, Yang SB, Xia P, et al. Tumour budding is a reproducible index for risk stratification of patients with Stage II colon cancer. Colorectal Disease. 2014;16(4):259-64.
26. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, Ohkura Y, Watanabe M. Tumor Budding as an Index to Identify High-Risk Patients with Stage II Colon Cancer. Diseases of the Colon & Rectum. 2008;51(5):568-72.
27. Hayes BD, Maguire A, Conlon N, Gibbons D, Wang LM, Sheahan K. Reproducibility of the Rapid Bud Count Method for Assessment of Tumor Budding in Stage II Colorectal Cancer. The American Journal of Surgical Pathology. 2010:1.
28. Graham RP, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Laird PW, Weisenberger DJ, et al. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort. Am J Surg Pathol. 2015;39(10):1340-6.
29. Horcic M, Koelzer VH, Karamitopoulou E, Terracciano L, Puppa G, Zlobec I, et al. Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer. Human Pathology. 2013;44(5):697-705.
30. Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding Is Useful to Select High-Risk Patients in Stage II Well-Differentiated or Moderately Differentiated Colon Adenocarcinoma. Diseases of the Colon & Rectum. 2003;46(10):1400-6.

31. Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately-differentiated rectal adenocarcinoma. Journal of Surgical Oncology. 2003;83(1):42-7.
32. Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, et al. Tumor Budding is a Strong and Reproducible Prognostic Marker in T3N0 Colorectal Cancer. The American Journal of Surgical Pathology. 2009;33(1):134-41.
33. Giger OT, Comtesse SCM, Lugli A, Zlobec I, Kurrer MO. Intra-tumoral budding in preoperative biopsy specimens predicts lymph node and distant metastasis in patients with colorectal cancer. Modern Pathology. 2012;25(7):1048-53.
34. Rogers AC, Gibbons D, Hanly AM, Hyland JMP, O'Connell PR, Winter DC, et al. Prognostic significance of tumor budding in rectal cancer biopsies before neoadjuvant therapy. Modern Pathology. 2013;27(1):156-62.
35. Zlobec I, Hädrich M, Dawson H, Koelzer VH, Borner M, Mallaev M, et al. Intratumoural budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastases in colon and rectal cancer patients. British Journal of Cancer. 2013;110(4):1008-13.
36. Koelzer VH, Zlobec I, Berger MD, Cathomas G, Dawson H, Dirschmid K, et al. Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study. Virchows Archiv. 2015;466(5):485-93.
37. Kai K, Aishima S, Aoki S, Takase Y, Uchihashi K, Masuda M, et al. Cytokeratin immunohistochemistry improves interobserver variability between unskilled pathologists in the evaluation of tumor budding in T1 colorectal cancer. Pathology International. 2016;66(2):75-82.
38. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. Gut. 2010;60(1):116-29.
39. Du C, Xue W, Li J, Cai Y, Gu J. Morphology and prognostic value of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant radiotherapy. Human Pathology. 2012;43(7):1061-7.
40. Huebner M, Wolff BG, Smyrk TC, Aakre J, Larson DW. Partial Pathologic Response and Nodal Status as Most Significant Prognostic Factors for Advanced Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. World Journal of Surgery. 2012;36(3):675-83.
41. Kinoshita H, Watanabe T, Yanagisawa A, Nagawa H, Kato Y, Muto T. Pathological changes of advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy. Hepatogastroenterology. 2004;51(59):1362-6.
42. Sannier A, Lefèvre JH, Panis Y, Cazals-Hatem D, Bedossa P, Guedj N. Pathological prognostic factors in locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: analysis of 113 cases. Histopathology. 2014;65(5):623-30.
43. Tomita S, Yamauchi M, Ichikawa K, Mitomi H, Fujimori T. [The brand new trend of colorectal carcinoma pathology]. Nihon Rinsho. 2014;72(1):63-70.
44. Miyachi H, Kudo S-e, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, Matsudaira S, et al. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2016;31(6):1126-32.
45. Nishida T, Egashira Y, Akutagawa H, Fujii M, Uchiyama K, Shibayama Y, et al. Predictors of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Carcinoma. Diseases of the Colon & Rectum. 2014;57(8):905-15.
46. Okamura T, Shimada Y, Nogami H, Kameyama H, Kobayashi T, Kosugi S-i, et al. Tumor Budding Detection by Immunohistochemical Staining is Not Superior to Hematoxylin and Eosin Staining for

Predicting Lymph Node Metastasis in pT1 Colorectal Cancer. Diseases of the Colon & Rectum. 2016;59(5):396-402.
47. Pai RK, Chen Y, Jakubowski MA, Shadrach BL, Plesec TP, Pai RK. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. Modern Pathology. 2016;30(1):113-22.
48. Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M. Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. Intern Emerg Med. 2014;9(2):151-60.
49. Glasgow SC, Bleier JIS, Burgart LJ, Finne CO, Lowry AC. Meta-analysis of Histopathological Features of Primary Colorectal Cancers that Predict Lymph Node Metastases. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2012;16(5):1019-28.
50. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Surgical Endoscopy. 2013;27(8):2692-703.

5. Metode

Litteratursøgning

Denne retningslinje er baseret på tidligere retningslinjer, og i forbindelse med omlægning af de nye retningslinjer har man ikke foretaget en fornyet systematisk litteratursøgning/-gennemgang.

Litteraturgennemgang

Denne retningslinje er baseret på tidligere retningslinjer, og i forbindelse med omlægning af de nye retningslinjer har man ikke foretaget en fornyet systematisk litteratursøgning/-gennemgang.

Formulering af anbefalinger

Denne retningslinje er baseret på tidligere retningslinjer, og i forbindelse med omlægning af de nye retningslinjer har man ikke udstedt nye anbefalinger.

Interessentinvolvering

Ingen.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er baseret på den tidligere retningslinje, som er godkendt af DCCG.dk's patologiarbejdsgruppe.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen.

Behov for yderligere forskning

N/A.

Forfattere og habilitet

- Overlæge Ph.d. Tine Plato Kuhlmann, Afdeling for Patologi, Herlev Hospital

Ovennævnte har ingen interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Ingen.

Plan for audit og feedback

Ingen.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Ikke relevant ved en kliniske retningslinje.

Bilag 2 – Omregningstabel til bestemmelse af normaliseringsfaktor

Eksempel:

- Eyepiece 28mm:
- Specimen radius: Eyepiece radius 14mm/magnification (20)= 0.7mm
- Specimen area: $0.7^2 \times \pi = 1.539$
- Normalization factor: 1.539/0.785 (20 mm standard) = 1.960

To adjust the tumor bud threshold to your field of view:

Multiply by the normalization number

To standardize your tumor bud count data for submission:

Divide by the normalization number

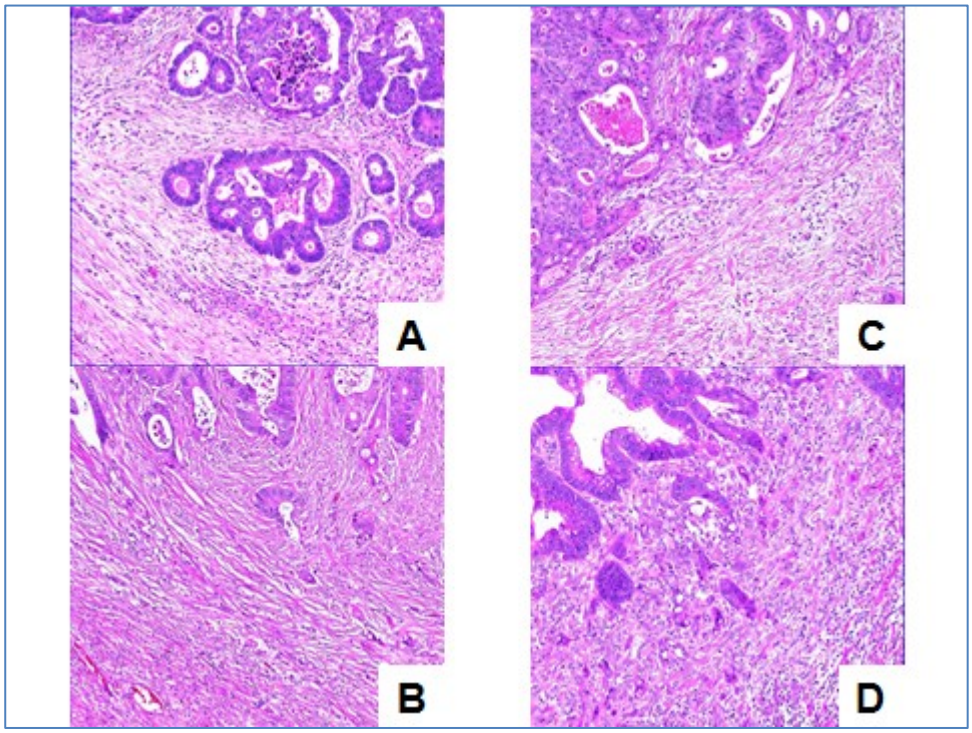
Objective Maginfication:	20			
Eyepiece FN Diameter (mm)	Eyepiece FN Radius (mm)	Specimen FN radius (mm)	Specimen Area ($mm^{2)}$)	Normalization Factor
18	9,0	0,450	0,636	0,810
19	9,5	0,475	0,709	0,903
20	10,0	0,500	0,785	1,000
21	10,5	0,525	0,866	1,103
22	11,0	0,550	0,950	1,210
23	11,5	0,575	1,039	1,323
24	12,0	0,600	1,131	1,440
25	12,5	0,625	1,227	1,563
26	13,0	0,650	1,327	1,690

Bilag 3. Tumor budding PIXI version

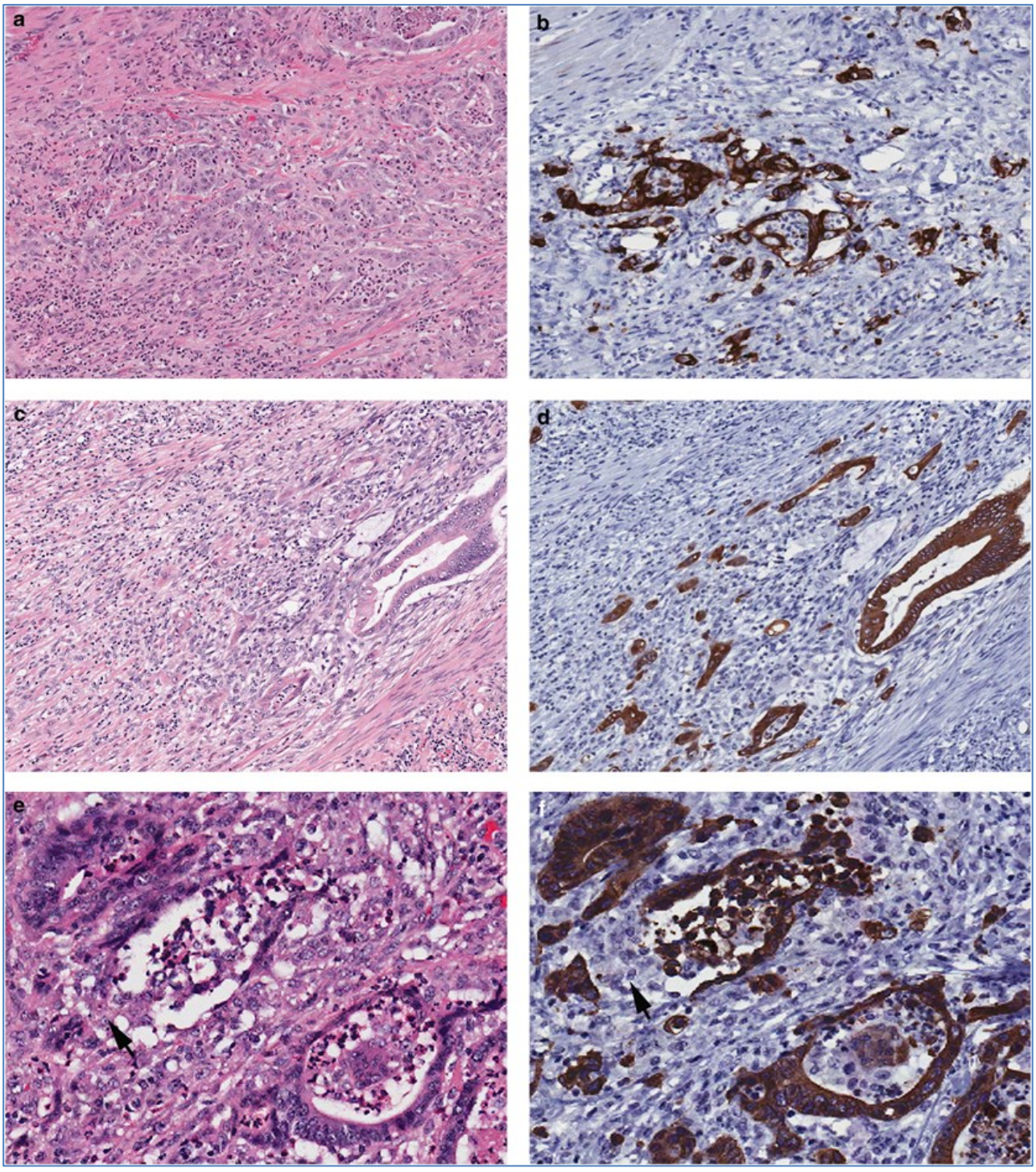
- Find synsfeltstørrelsen (specimen area) for 20X objektivet på dit mikroskop baseret på FN (field number) diameter (Tabel 1)
- Udvælg det H&E snit, hvor budding er mest udtalt langs den invasive front
- 'Scan' 10 individuelle synsfelter langs den invasive front på 20X forstørrelse og udvælg det bedste 'hotspot' (for pT1 polypektomier/endoskopiske resektater scan alle synsfelter, hvis <10)
- Tæl antal buds i det valgte hotspot på 20X
- Del antal buds med normaliseringsfaktoreren for at bestemme antal buds/0.785 mm^2 (Tabel 1)
- Rapporter relevant risikogruppe (Bd1: 0-4, Bd2: 5-9, Bd3: >10), samt antal talte buds
- I vanskelige tilfælde suppler med pancytokeratin
- Budding rapporteres ved:
    - pT1
        - Bd2 og Bd3 er forbundet med øget risiko for lymfeknudemetastaser
    - UICC Stadium II
        - Bd3 er forbundet med øget risiko for recidiv og dårligere overlevelse
- Budding rapporteres *ikke* ved:

- Mucinøst adenokarcinom med utilstrækkelig forekomst af glandulære områder
- Signetringcelle adenokarcinom med utilstrækkelig forekomst af glandulære områder
- UICC Stadium III og IV KRC
- Rektum cancer resektater efter neoadjuverende behandling
- Kolon cancer resektater efter neoadjuverende behandling

Bilag 4. Figurer



A: Bd1, B: Bd2, D: Bd3 (C udgår)



H&E versus IHC (Pancytokeratin)

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.