Mikroskopi af tarmresektater med karcinom

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
Tarmkræft, tyktarmskræft, endetarmskræft, patologi, mikroskopi, tarmresektat, prognostiske faktorer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
Svarafgivelse og diagnosekodning 10
4. Referencer 12
5. Metode 14
6. Monitorering 15
7. Bilag 15
8. Om denne kliniske retningslinje 16

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Tumorer skal klassificeres i henhold til WHO's klassifikation af tumorer i fordøjelseskanalen (D).**
2. **Efter neoadjuverende behandling skal behandlingsrespons vurderes am. Mandard (C).**
3. **Tumorer skal stadieinddeles i henhold til gældende udgave af TNM-klassifikationen fra UICC (D).**
4. **Forekomst eller fravær af prædiktive og prognostiske risikofaktorer skal rapporteres (B).**
5. **Mikroradikaliteten af proceduren skal undersøges og rapporteres (C).**
6. **Patologisvaret bør layoutmæssigt være opsat ensartet og synoptisk i henhold til lokal instruks (D).**
7. **Patologifundene skal diagnosekodes i henhold til de til enhver tid gældende nationale anbefalinger (D).**

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 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 kolon-/rektumresektater. Klinikere, inklusive radiologer, kan have glæde af at forstå patologens arbejde, når patoanatomiske og kliniske fund skal sammenholdes.

3. Grundlag

Ved mikroskopi, af de til mikroskopi udtagne vævssnit, er formålet af belyse følgende forhold:

- tumorklassifikation inkl. tumorgradering
- vurdering af behandlingsrespons ved eventuel præoperativ onkologisk behandling
- at vurdere tumors vækst i tarmvæggen (pT-kategorien)
- at identificere prognostiske og prædiktive faktorer
- at undersøge regionale lymfeknuder med henblik på bestemmelse af pN-kategorien
- at vurdere mikroradikaliteten af den operative procedure

Tumorklassifikation og gradering

Alle tumorer skal klassificeres og graderes i henhold til WHO's klassifikation af tumorer i fordøjelseskanalen (1). For adenokarcinomer af glandulær type vurderes det, om karcinomet er lavt differentieret, idet den invasive front ikke medtages. Der skelnes ikke mellem høj- og middelhøj differentieringsgrad. Øvrige karcinomer vurderes ikke mhp. differentieringsgrad.

Mikroskopi af tumor/tumorlejet efter præoperativ onkologisk behandling

I op til 15 procent af resektater fra rektumcancerpatienter, som har gennemgået neoadjuverende behandling (2), findes der ingen resttumor svarende til tumorlejet i præparatet. Hele tumorlejet skal være indstøbt til mikroskopi for at kunne konkludere, at der ingen resttumor er. Der er ikke indikation for trinskæring af blokkene (3) selvom dette anbefales i de gældende Britiske guidelines fra september 2018 (4).

Tumorvæksten i tarmvæggen beskrives og T-kategorien fastlægges ud fra dybeste lokalisation af vitale karcinomceller, hvor acellulære slimsøer ikke regnes for vitalt karcinom efter neoadjuverende behandling (5, 6). I tilfælde, hvor muscularis propria er destrueret og erstattet af fibrøst bindevæv, fastlægges T-kategorien ud fra, hvor muscularis propria skønsmæssigt ville have været.

Behandlingsrespons, også benævnet tumorregressionsgrad, vurderes samlet på de udtagne snit fra primærtumors leje og graderingen foretages efter Mandard-systemet (7). Denne gradering opererer med 5 grader af regression, i modsætning til den klassifikation, som anvendes i Storbritannien (4), med 4 grader af regression, som publiceret af Ryan et al (8). Vi har i Danmark anvendt Mandard's regressionsscore igennem flere år, hvilket fastholdes:

- Behandlingsrespons 1: Komplet regression
- Behandlingsrespons 2: Få små grupper eller enkeltlejrede karcinomceller
- Behandlingsrespons 3: < 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom
- Behandlingsrespons 4: > 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom
- Behandlingsrespons 5: Tumorregression kan ikke påvises

Tumors vækst i tarmvæggen (pT-kategorien)

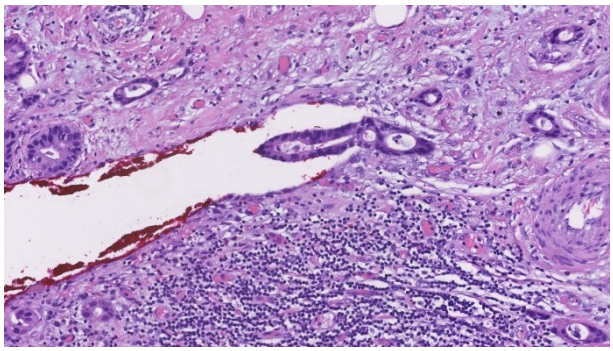
For en gennemgang af TNM-klassifikationen henvises til retningslinjen om klassifikation på www.dccg.dk.

Indekstumors vækst i tarmvæggen beskrives i forhold til det lag i tarmvæggen (submucosa, muscularis propria eller profund for muscularis propria), som den dybest beliggende tumorcelle invaderer, i henhold til den patologiske TNM-klassifikation (9). Man skal være opmærksom på, at muscularis propria i områder kan være destrueret og erstattet af fibrøst bindevæv. T-kategorien fastlægges i sådanne tilfælde ud fra, hvor muscularis propria skønsmæssigt ville have været. Hvis indekstumor kun infiltrerer submucosa, skal man – hvis det er muligt – angive tumor level, som anvist i retningslinjen om patoanatomisk undersøgelse af endoskopiske lokalresektater med karcinom.

Ved mikroskopisk nedvækst af indekstumor under muscularis propria, udmåles den maksimale afstand i mm, fra ydersiden af muscularis propria til den dybest beliggende tumorcelle. I de tilfælde, hvor indekstumor har tilintetgjort muskulaturen, skønnes det, hvor muskulaturen ville have været. Hvor tumors profunde afgrænsning er i kontinuitet med udtalt inflammation eller regelret abscesmateriale, måles dybdevækst/div. afstande og mikroradikalitet fra mest profunde vitale tumorcelle, uanset om der er givet neoadjuvant behandling eller ej. Absceskaviteten medregnes ikke per automatik til tumorområdet. Mucinøse adenokarcinomers mucinsøer medregnes i målet, hvis der ikke er givet neoadjuvant behandling, ellers er det fra vitale mucinøse tumorceller, hvis det er givet neoadjuvant behandling.

Gennemvækst af indekstumor, eller af tumor deposits, til frit peritoneum, dvs. ind i det intraperitoneale hulrum, kan defineres som påvisning af tumorceller på den peritoneale overflade, enten frit lejrede eller omgivet af fibrinøst materiale (Figur 1), således følges UICC's krav om, at der skal ses vækst af primærtumor strækkende sig hen til peritoneum med vækst af tumorceller på peritoneum (eng.: Perforation of the visceral peritoneum at the microscopic level requires identfication of the tumour directly extending to and growing on the peritoneal surface) (5). For patienter med kolorektalt adenokarcinom er gennemvækst af tumorceller til frit peritoneum en vigtig prognostisk markør. Ved gennemvækst ses øget risiko for lokalt eller intraperitonealt recidiv (10, 11) og forringet overlevelse (11). Gennemvækst til frit peritoneum indgår i pT-kategorien i 8. udgave af TNM-klassifikation, som pT4a (9), hvis området med gennemvækst er i direkte kontinuitet med den primære tumor. Gennemvækst til frit peritoneum indgår ikke i vurderingen af mikroradikalitet.

Figur 1 Gennemvækst til frit peritoneum



Tumorperforation gennem peritonealbeklædt overflade kategoriseres som pT4a i 8. udgave af TNM-klassifikationen (9). Tumorperforation er dårligt, om overhovedet defineret i litteraturen. Det er i nærværende retningslinje valgt, og efter konsensus i patologiarbejdsgruppen, at tumorperforation i dansk patologisammenhæng defineres som følger.

"Makroskopisk synlig defekt gennem tumor, hvorved tarmlumen er i kommunikation med den ydre overflade af et resektat".

Lokaliseret perforation gennem tumor ud i den ikke-peritonealiserede resektionsflade anbefales klassificeret, som den pågældende mikroskopisk verificerede pT-kategori, i overensstemmelse med anbefalingen i "TNM Supplement, A Commentary on Uniform Use" (6). I henhold til de seneste Britiske guidelines (4) medfører en sådan tumorperforation kategorisering som pT4a, men aktuelt følger vi TNM-klassifikationens anbefalinger.

Der findes ikke en evidensbaseret standard for, hvor hyppigt man skal finde gennemvækst til frit peritoneum i tarmresektater fra en ikke-screenet population af kolorektalcancer patienter. I de Britiske guidelines har man defineret en standard på 20 procent ved koloncancer (4), som også anvendes i DCCG.dk. Opfyldelse af standarden monitoreres på nationalt, regionalt og afdelingsniveau i kolorektalcancerdatabasen.

Indvækst i et naboorgan/-struktur skal verificeres histologisk. Inflammatorisk betinget adhærence mellem det tumorbærende tarmresektat og et naboorgan/-struktur, regnes ikke som tumorindvækst.

Gennemvækst til frit peritoneum af tumor deposits, som per definition er diskontinuerte i forhold til primærtumor, skal opfattes som metastasering til peritoneum, og skal derfor registreres som pM1c (6). Det samme gælder fund af maligne tumorceller i ascites eller peritonealvæske.

Prognostiske og prædiktive faktorer

I patologisvaret bør det fremgå, om der er fundet en eller flere af følgende prognostiske faktorer:

- Veneinvasion
- Lymfekarinvasion
- Nerveindvækst
- Tumor budding
- Tumorsatellitter

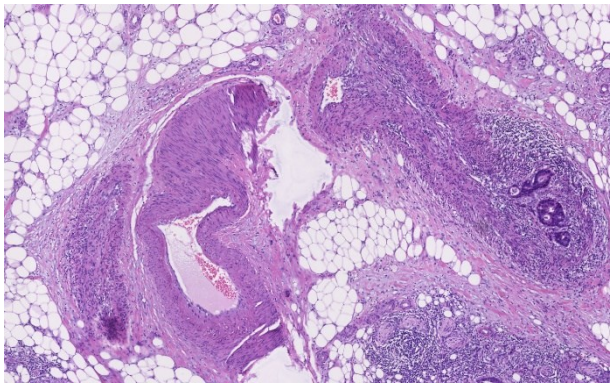
De tre førstnævnte indgår som særskilte kategorier i TNM-klassifikationen, i henholdsvis pV-, pL- og pPn-kategorien. Tumor budding indgår ikke i TNM-klassifikationen. Tumorsatellitter indgår kun i TNM-klassifikationen ved fravær af regulære lymfeknudemetastaser, i pN-kategorien som pN1c.

Veneinvasion

Veneinvasion kan påvises intramuralt i tarmvæggen (i submucosa eller muscularis propria) eller ekstramuralt, det vil sige profund for muscularis propria. Veneinvasion (både intra- og ekstramural) indgår i pV-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation (9).

Veneinvasion defineres som forekomst at tumorvæv i et endotelbeklædt hulrum, som enten indeholder røde blodlegemer eller omgives af et lag af glatte muskelceller. Indvækst i selve venevæggen i større vener, medregnes ligeledes som veneinvasion. Veneinvasion identificeres primært ved almindelig HE, men kan bekræftes ved immunhistokemisk undersøgelse, hvor man enten kan påvise endotelceller, med f.eks. ERG,

eller glatte muskelceller i venevæggen, og/eller specialfarvning for elastin. Ved mikroskopi bør veneinvasion mistænkes ved fund af tumorvæv i relation til en arterie uden synlig ledsagende vene (eng.: lone artery).



Figur 2 Mikroskopisk veneinvasion

Hyppigheden af påvist veneinvasion stiger med øget snitantal (12), men der foreligger ikke data, som fastlægger et optimalt snitantal, om end Vass et al har vist, at det optimale antal elastinfarvede blokke er 4 til 5 blokke (13). Veneinvasion kan rutinemæssigt påvises i HE-farvede snit, men specialfarvning med elastin, øger frekvensen af positivt fund af veneinvasion (14, 15). Tilsvarende vil immunhistokemisk undersøgelse øge frekvensen af fund af veneinvasion (16). Det anbefales dog ikke af DCCG at anvende hverken specialfarvning eller immunhistokemisk farvning rutinemæssigt på alle snit eller til verifikation af fund af veneinvasion i HE, men kun forbeholde dette til tvivlstilfælde.

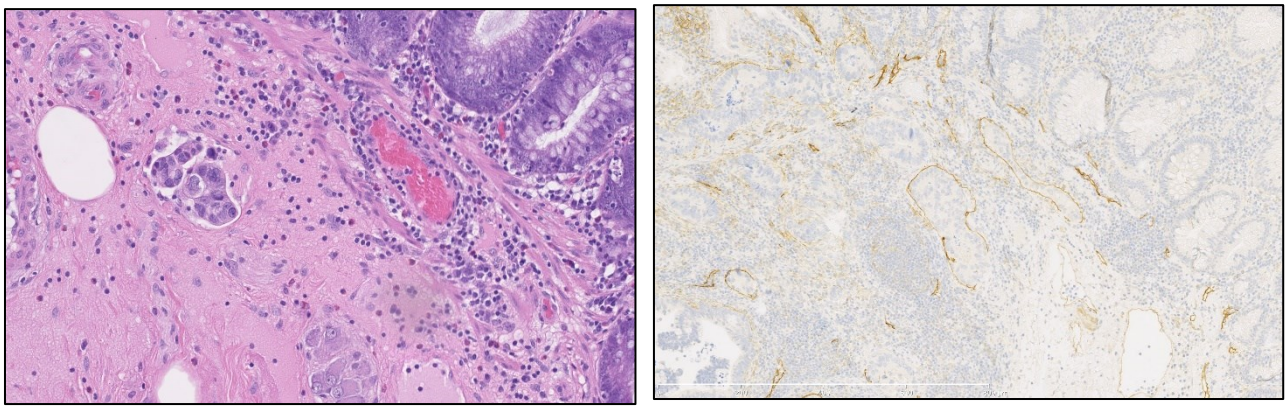
Ved fund af veneinvasion bør det anføres (og diagnosekodes) i patologisvaret, hvor dybt veneinvasionen er set i tarmvæggen. Det vil i praksis sige, at man kan rapportere om den dybeste veneinvasion er submukøs, er i muscularis propria eller ekstramuralt. I de Britiske guidelines anbefales det således at angive det dybeste lag i tarmvæggen eller det perikoliske/-rektale væv, hvor veneinvasionen er set (4), hvilket betyder, at hvis man har angivet submukøs veneinvasion, så er der ikke set veneinvasion dybere i væggen eller ekstramuralt. Ved fund af veneinvasion fortsætter vi i Danmark indtil videre den hidtidige praksis med at angive, om der ved veneinvasion er påvist veneinvasion intra- og/eller ekstramuralt.

I de Britiske retningslinjer fra 2018 er standarden for påvisning af veneinvasion, at der bør påvises veneinvasion (intra- eller ekstramuralt) i mindst 30 procent af resektater fra en ikkescreenet population (4). I tidligere danske retningslinjer var standarden 25 procent i forhold til fund af ekstramural veneinvasion, og denne standard, som monitoreres i kolorektalcancerdatabasen, fastholdes indtil videre uændret.

Lymfekarinvasion

Lymfekarinvasion defineres som forekomst at tumorceller i et endotelbeklædt hulrum, som indeholder ingen eller få røde blodlegemer (figur 3). Lymfekarinvasion kan påvises intra- og ekstramuralt og indgår i pL-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation. Lymfekarinvasion kan være vanskelig at skelne fra retraktionsartefakter i vævet, som følge af fiksering. I tvivlstilfælde kan man anvende immunhistokemisk

farvning for D2-40, som påviser lymfekarrenes endotelceller. Anvendelse af D2-40 øger frekvensen af påvist lymfekarinvasion ved pT1-tumorer (16).

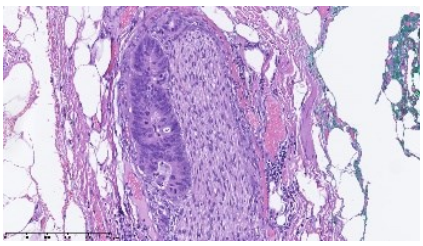


Figur 3 Lymfekarinvasion i HE (figur A) og I D2-40 (Figur B)

Ved fund af lymfekarinvasion i pT1-tumorer, ses øget forekomst af metastaser til de regionale lymfeknuder, som det er vist i to metaanalyser (17, 18). Bosch et al anbefaler, at lymfekarinvasion bør rapporteres selvstændigt, og ikke sammen med veneinvasion, som 'lymfovaskulær invasion', idet veneinvasions prædiktive værdi, i forhold til lymfeknudemetastasering, er ringere end værdien for lymfekarinvasion (18). Lymfekarinvasion er prognostisk markør i forhold til tumorprogression, det vil sige lokalt- og fjernrecidiv (12).

Nerveindvækst

Perineural invasion kan defineres som fund af tumorceller på nervens udside, involverende mindst 33 pct. af nervens cirkumferens, eller tumorceller med gennemvækst af nerveskeden (19). Perineural invasion indgår i pPn-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation.



Figur 4 Fokus med nerveindvækst (pPn1)

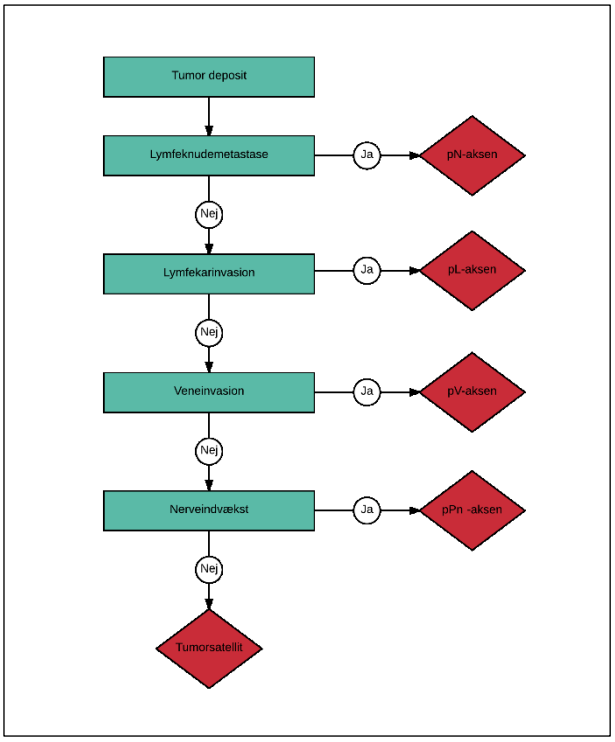
Tumor budding

Der henvises til retningslinjen om tumor budding på www.dccg.dk.

Tumorsatellitter

En tumor satellit (TS) er et tumor deposit (TD) i den tumordrænerende del af mesokolon/-rektum, hvor et TD i TNM-klassifikationen (9) defineres som ethvert fokus af tumorvæv, som er diskontinuert fra indekstumoren i tarmvæggen. Der er ingen afstandskriterier, og det er således lagt op til patologen at vurdere, om et givet fokus af tumorvæv er diskontinuert i forhold til indekstumor eller ej. Særlig forsigtighed bør udvises ved undersøgelse af vævssnit fra resektater fra patienter, som har modtaget præoperativ onkologisk behandling.

Et TD kan være et fokus af veneinvasion, lymfekarinvasion, nerveindvækst eller en lymfeknudemetastase med hel eller delvis destruktion af lymfeknuden. Hvis det ikke er muligt at henføre et TD til en af disse spredningstyper, benævnes TD'et i Danmark som en tumorsatellit (figur 5). Goldstein et al (20) har vist, at man ved trinskæring af tumor satellitter finder en bagvedliggende nerveindvækst i 77 procent af 30 undersøgte tumor satellitter og veneinvasion i 83 procent. De viste også, at man i 40 procent af de undersøgte tumorsatellitter fandt en kombination af nerveindvækst og intra- og perivenøs tumorvækst.



Figur 5 Tumor deposit/satellit algoritme

Hvis man har fundet et TS, men ikke har fundet regulære lymfeknudemetastaser, indgår TS i pN-kategorien som pN1c. Antallet af tumor satellitter medtælles ikke som hverken lymfeknuder eller lymfeknudemetastaser i TNM-klassifikationen. Nagtegaal et al (21) samt Goldstein et al (20) anbefaler at rapportere antal tumor satellitter og deres størrelse i mm, hvilket er optaget som anbefaling i de Britiske guidelines, hvor det anbefales at registrere om der er 1, 2, 3, 4, 5 eller flere end 5 tumor satellitter (4). Der er endnu ikke påkrævet at registrere dette i henhold til den Danske vejledning, men man opfordres til at gøre det. Det er muligt at diagnosekode disse fund efter opdatering af den danske SNOMED-klassifikation medio 2019.

I nærværende danske retningslinje anbefales følgende:

- Fund eller fravær af en tumor satellit bør altid rapporteres og diagnosekodes
- Antallet af tumor satellitter kan rapporteres og diagnosekodes
- Størrelsen af den største TS kan rapporteres og diagnosekodes.

Lymfeknuder og lymfeknudemetastaser

Alle de udtagne regionale lymfeknuder i det tumordrænerede område bør mikroskoperes for at bestemme den patologiske N-kategori. Antal lymfeknuder og antal lymfeknudemetastaser skal rapporteres og diagnosekodes.

Lymfeknudemetastaser defineres som forekomst af foci af tumorvæv større end 0,2 mm i en lymfeknude med intra- og/eller perinodal vækst. En lymfeknude defineres som et fokus af lymfoidt væv, hvor man ved mikroskopi kan se en veldefineret kapsel og lymfeknudesinus. Ved lymfeknudemetastaser, ved karcinom i tyk- eller endetarmen, skelnes der ikke mellem mikro- og makrometastaser, eller mellem intra- eller perinodal tumorvækst. Et fokus af tumorvæv/-celler i en lymfeknude, der måler mindre end 0,2 mm klassificeres som isolerede tumor celler (ITC), som ikke tæller som en lymfeknudemetastase. Ses flere foci af ITC i en lymfeknude skal deres størrelse ikke adderes, hvilket er oplyst efter henvendelse til TNM Helpdesk (http://www.uicc.org/tnm-help-desk). Fund af ITC bør medføre overvejelse om dybere trinskæring.

Den typiske mekanisme ved spredning til lymfeknuderne er spredning via lymfekarrene, men direkte indvækst fra indekstumor ind en lymfeknude medregnes som en lymfeknudemetastase (6).

Fund af slimsøer uden synlige tumorceller i en lymfeknude tæller som en lymfeknudemetastase, hvis der **ikke** er udført præoperativ neoadjuverende onkologisk behandling. Hvis der er givet præoperativ onkologisk behandling, vil fund af sterile slimsøer uden vitale tumorceller ikke klassificeres som metastatisk tumorvæv (5, 6).

Mikroskopisk radikalitet

Mikroskopisk radikalitet (= mikroradikalitet) er synonymt med, at et resektat har makro- og mikroskopisk verificerede frie resektionsrande og –flader jf. nedenstående kriterier.

Kriterier for manglende mikroradikalitet er:

- direkte indvækst i resektionsfladen/-randen fra indekstumor eller et tumor deposit
- indekstumor eller tumor deposit lokaliseret ≤ 1 mm fra resektionsranden/den ikke-peritonealiserede resektionsflade.

Korteste afstand fra indekstumor og evt. tumor deposits til den ikke-peritonealiserede resektionsflade måles og angives i mm. Man måler afstanden fra tumorvæv, det vil sige fra den tumorcelle, som er nærmest resektionsfladen, uanset om denne måtte være beliggende inde i en lymfeknude. Man måler derfor ikke fra den nærmeste afgrænsning af lymfeknuden, men fra den nærmeste tumorcelle inde i lymfeknuden.

Således angives både afstanden fra indekstumor til resektionsflade respektive evt. afstand fra lymfeknudemetastase/ TD, begge i mm, og begge kan være afgørende for den samlede mikroskopiske radikalitetsvurdering.

Svarafgivelse og diagnosekodning

Svarafgivelsen bør være synoptisk (22) og omfatte udsagn om følgende parametre:

- Makroskopi
  - Resektatets omfang og mål
  - Indekstumors lokalisation
  - Indekstumors diameter i mm
  - Forekomst af tumorperforation
- Kombineret makro- og mikroskopi
  - Indekstumors dybeste vækst i tarmvæggen
  - Indekstumors nedvækstdybde ved gennemvækst af muscularis propria
  - Afstand i mm til den profunde resektionsflade
  - Afstand i mm til den tarm resektionsrand
- Mikroskopi
  - Indekstumors histologi og differentieringsgrad

    - Indekstumors behandlingsrespons efter præoperativ neoadjuvant onkologisk behandling
    - Gennemvækst af indekstumor til frit peritoneum
    - Indvækst i naboorgan/-struktur
    - Forekomst lymfekarinvasion
    - Forekomst veneinvasion
    - Forekomst af nerveindvækst
    - Forekomst af tumor budding
    - Forekomst af tumorsatellitter
- TNM-klassifikation
    - Antal undersøgte regionale lymfeknuder
    - Antal regionale lymfeknuder med metastase
    - pTNM-klassifikation
    - UICC-stadieinddeling (angives afhængig af lokal instruks)

Prøven bør diagnosekodes i henhold til nationale anbefalinger vedrørende diagnosekodning af prøver med kolorektalcancer, som findes på Patobanks website (www.patobank.dk).

4. Referencer

1. World Health Organization. Digestive System Tumours - WHO Classification of Tumours. 5 ed2019.
2. Ingeholm P, Iversen LH, Krarup PM, Roikjær O, Lauritzen MB, Hagemann-Madsen RH. Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm - Klinisk Basisrapport 2018. 2019.
3. Park SY, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Kim SY, Park JW, et al. Is step section necessary for determination of complete pathological response in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy? Histopathology. 2011;59(4):650-9.
4. Loughrey M, Quirke P, Shepherd N. Standards and datasets for reporing cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. Pathologists TRCo; 2018.
5. Wittekind C, Brierley JD, Lee A, Eycken EV. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use. 5 ed2019.
6. Wittekind C, Compton CC, Brierley JD, Sobin LH. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use. 4 ed: Wiley-Blackwell; 2012.
7. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer. 1994;73(11):2680-6.
8. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Histopathology. 2005;47(2):141-6.
9. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 2017.
10. Mitchard JR, Love SB, Baxter KJ, Shepherd NA. How important is peritoneal involvement in rectal cancer? A prospective study of 331 cases. Histopathology. 2010;57(5):671-9.
11. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. Gastroenterology. 1997;112(4):1096-102.
12. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. Cancer. 2012;118(3):628-38.
13. Vass DG, Ainsworth R, Anderson JH, Murray D, Foulis AK. The value of an elastic tissue stain in detecting venous invasion in colorectal cancer. J Clin Pathol. 2004;57(7):769-72.
14. Castonguay MC, Li-Chang HH, Driman DK. Venous invasion in oesophageal adenocarcinoma: enhanced detection using elastic stain and association with adverse histological features and clinical outcomes. Histopathology. 2014;64(5):693-700.
15. Roxburgh CS, McMillan DC, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, Foulis AK. Elastica staining for venous invasion results in superior prediction of cancer-specific survival in colorectal cancer. Ann Surg. 2010;252(6):989-97.
16. Ervine AJ, McBride HA, Kelly PJ, Loughrey MB. Double immunohistochemistry enhances detection of lymphatic and venous invasion in early-stage colorectal cancer. Virchows Arch. 2015;467(3):265-71.

17. 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.
18. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. Endoscopy. 2013;45(10):827-34.
19. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. Cancer. 2009;115(15):3379-91.
20. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. Cancer. 2000;88(10):2228-38.
21. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(10):1119-27.
22. Baranov NS, Nagtegaal ID, van Grieken NCT, Verhoeven RHA, Voorham QJM, Rosman C, et al. Synoptic reporting increases quality of upper gastrointestinal cancer pathology reports. Virchows Arch. 2019;475(2):255-9.

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 Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen, Klinisk Patologi, Vejle Sygehus
- Overlæge Ph.d. Tine Plato Kuhlmann, Afdeling for Patologi, Herlev Hospital
- Afdelingslæge Ph.d. Mette Bak Nielsen, Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital

Ovennævnte har ingen interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

Det fremgår af retningslinjen hvilke standarder der er givet i forhold til de enkelte procedurer og resultater.

Følgende standarder gælder per 1.1.2019

- Undersøgelse af 12 eller flere regionale lymfeknuder i resektater fra patienter, som ikke har modtaget præoperativ onkologisk behandling (acceptabel standard >95 procent).
- Påvisning af gennemvækst til frit peritoneum i resektater fra ikkescreenede koloncancerpatienter (acceptabel standard > 20 procent)
- Påvisning af ekstramural veneinvasion i resektater fra ikkescreenede kolon- og rektumcancerpatienter (acceptabel standard > 25 procent)

Plan for audit og feedback

Overholdelse af anbefalinger og standarder publiceres i årsrapporterne fra kolorektalcancerdatabasen, som leverer dataene der kan anvendes til lokal auditering.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Ikke relevant ved en klinisk retningslinje.

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.