TNM klassifikation ved tyk- og endetarmskræft inkl. blindtarmen

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
TNM-klassifikation, TNM-kategori, UICC staging, tarmkræft, tyktarmskræft, endetarmskræft, blindtarm

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
TNM-klassifikation 4
4. Referencer 18
5. Metode 19
6. Monitorering 20
7. Bilag 20
8. Om denne kliniske retningslinje 21

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. Alle nydiagnosticerede patienter med tarmkræft bør stadieinddeles i henhold til Union for International Cancer Controls (UICC) 8. udgave af Tumor, Node, Metastasis (TNM) klassifikation (D).

TNM-klassifikationen er en tumorklassifikation, som på basis af tumorens anatomiske udbredning, grupperer patienter i tumorstadier (eng: stages). TNM-klassifikationen på diagnosetidspunktet bør registreres af følgende grunde:

- Planlægning af behandling
- Prognosticering i forhold til overlevelse
- Vurdering af effekt af behandling
- Forskning
- Cancerovervågning

American Joint Committee on Cancer (AJCC) har en tilsvarende TNM-klassifikation, som stort set er identisk med UICC's klassifikation. **I Danmark anvendes TNM-klassifikationen fra UICC.**

2. Introduktion

I Danmark anvendes Union for International Cancer Controls (UICC) 8. udgave af Tumor, Node, Metastasis (TNM) klassifikation fra 2017 (1). TNM-klassifikationen er en anatomisk tumorklassifikation, som baseres på hvor dybt tumor vokser ned i tarmvæggen og om tumor vokser ind i naboorganer/-strukturer (T-kategori), involvering af regionale lymfeknuder (N-kategori) og forekomst af dissemineret sygdom (M-kategori).

Evidensbaseret udredning, behandling og kontrol af patienter med kolorektalcancer er en multidisciplinær opgave, der i stor grad er baseret på stadieinddeling af kolorektalcancersygdommen.

Korrekt forståelse for og ensartet anvendelse af TNM-klassifikationen i multidisciplinært regi er en forudsætning for, at patienter kan modtage et relevant og evidensbaseret kontrol- og behandlingsforløb.

Formål

Formål med nærværende retningslinje er at fremme korrekt TNM-klassifikation og UICC stadieinddeling af patienter i multidisciplinært regi.

Patientgruppe

Nærværende retningslinje vedkommer alle patienter med nydiagnosticeret tarmkræft.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Alt sundhedsfagligt personale, som enten er involveret i applikation af TNM-klassifikationen på nydiagnosticerede patienter med tarmkræft eller anvender klassifikationen i forbindelse med behandling, monitorering eller forskning.

3. Grundlag

TNM-klassifikation

TNM-klassifikationen er en anatomisk tumorklassifikation, som baseres på hvor dybt tumor vokser ned i tarmvæggen og om tumor vokser ind i naboorganer/-strukturer (T-kategori), involvering af regionale lymfeknuder (N-kategori) og forekomst af dissemineret sygdom (M-kategori) (1). Klassifikationen rummer yderligere kategorier om veneinvasion (V-kategori), nerveindvækst (Pn-kategori), lymfekarinvasion (L-kategori) og residual tumor (R-kategori).

Generelt om TNM-klassifikationen

Den anatomiske udbredning af cancersygdommen beskrives ved hjælp af tre kategorier: T-, N- og M-kategorierne.

- T-kategori: Udbredelsen af primær tumor
- N-kategori: Forekomst eller ej af spredning til regionale tumordrænerende lymfeknuder
- M-kategori: Forekomst eller ej af metastatisk sygdom

For hver kategori angives et nummer, henholdsvis T0-4, N0-3 og M0-1, som angiver udbredelsen af cancersygdommen.

Note: I TNM-klassifikationen omtales T, N og M som kategorier (eng: category) og **ikke som stadier**. Det hedder derfor for eksempel ikke T-stadium, men T-kategori. Stadium er forbeholdt UICC stadieinddelingen (eng: stage eller stage grouping), som f.eks. UICC stadium III.

Generelle regler for TNM-klassifikationen

Der findes seks grundlæggende regler for TNM-klassifikation, som bør haves in mente ved enhver anvendelse af klassifikationen.

- Alle diagnoser bør bekræftes histologisk
- Der anvendes to klassifikationer for hver patient:
    a. **Klinisk TNM-klassifikation** baseres på kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund samt andre relevante undersøgelser på diagnosetidspunktet **før** behandling. Den kliniske TNM-klassifikation er essentiel i forhold til beslutning om og evaluering af behandlingen. Den kliniske TNM-klassifikation kan angives ved anvendelse af præfikset ”c” foran TNM (cTNM), men konventionen er den, at hvis der ikke er anvendt et præfiks, er den angivne TNM-klassifikation klinisk.
    b. **Patologisk TNM-klassifikation** er den postoperative histopatologiske klassifikation, som baseres på den histopatologiske undersøgelse af operationspræparatet og de kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund gjort før behandling, suppleret eller modificeret af eventuelle per- og postoperative fund. Patologisk TNM-klassifikation angives ved hjælp af

præfikset ”p” foran TNM (pTNM). Patologisk TNM-klassifikation anvendes dels til beslutning om eventuel postoperativ onkologisk behandling, dels til prognosticering.

- Efter at have bestemt T-, N- og M-kategorierne kan disse grupperes til et UICC-stadium (eng: stage), som beskriver sygdommes anatomiske udbredning. Der kan angives både et klinisk og et patologisk UICC-stadium I-IV. Stadiet skal registreres i patientens journal og må som udgangspunkt ikke efterfølgende ændres, se dog regel nummer 4.
- **Hvis man er i tvivl om den korrekte T-, N- eller M-kategori, anvendes den nærmeste underliggende og mindre avancerede kategori**. Er man f.eks. i tvivl om en forandring i leveren er en metastase eller ej, er M-kategorien lig M0. Hvis man beslutter at foretage supplerende undersøgelser for at belyse dette nærmere, kan dette senere ændres til M1, men indtil da er det M0.
- Hvis der er multiple synkrone cancere i et organ, skal der kun angives ét TNM-stadium.
  Man vælger den højeste T- kategori og angiver forekomsten af multiple tumorer ved enten 1) at skrive ”(m)” (for multiple) efter T-kategorien f.eks. pT3(m)pN1cM0, eller 2) at skrive ”(’n’)” efter T-kategorien, hvor ’n’ angiver antallet af synkrone tumorer f.eks. pT3(2)pN1cM0. Ved forekomst af bilateral cancer i parrede organer, som f.eks. i mammae eller nyrer, angives TNM-stadium for cancersygdommen i hvert organ.
- T-, N- og M-kategorierne kan udvides med underinddeling af kategorierne. M1 kan f.eks. underinddeles i M1a, M1b og M1c

TNM-klassifikationens taksonomi

- TNM-klassifikationen anføres efter formlen T0-4N0-3M0-1.
- Ved at anvende et præfiks (a, y, c, p, r) specificeres præcis, i hvilken kontekst den konkrete klassifikation er bestemt. Er der ikke anvendt et præfiks, er konventionen, at det drejer sig om klinisk TNM-klassifikation.
  a: TNM-klassifikation baseret på en autopsi
  y: TNM-klassifikation efter neoadjuverende (præoperativ) onkologisk behandling.
  c: Klinisk TNM-klassifikation
  p: Patologisk TNM-klassifikation
  r: TNM-klassifikation ved recidiv af cancer (genvækst af cancer efter en periode med klinisk remission)
  Note! Der anvendes andre præfikser i litteraturen, som f.eks. ”mr”, ”ct” og ”u” til at angive med hvilken billeddannende/undersøgelsesmodalitet klassifikationen er baseret på, men disse præfikser er ikke en del af den officielle TNM-klassifikation.
- En række postfikser, kan anvendes inden for forskellige cancerområder. De anføres i parentes efter den relevante T-, N- eller M-kategori. Nedenstående er et udpluk af forskellige postfikser (listen er ikke komplet dækkende):
  m: Anvendes efter T-kategorien, ved synkrone tumorer, hvor ’(m)’ betyder multiple.
  mi: Anvendes efter N-kategorien, hvis der udelukkende findes mikrometastaser (< 0,2 cm)
  sn: Anvendes efter N-kategorien, hvis man N-kategorien er baseret på undersøgelse af en sentinel lymfeknude
  i: Anvendes efter N-kategorien, ved morfologisk fund af isolerede tumorceller (ITC)
  mol: Anvendes efter N-kategorien, ved ikkemorfologisk fund (ved f.eks. PCR) af tumorceller.
  LAMN: Anvendes efter T-kategorien pTis ved low grade mucinous neoplasm i appendiks.

TNM-klassifikation af tarmkræft (ICD-OI-3 C18-20)

Histologisk tumorklassifikation

TNM-klassifikationen, som er beskrevet i denne retningslinje, gælder for karcinomer i appendiks, kolon og rektum (ICD-O C18-20), eksklusive neuroendokrine neoplasier (NET's) G1-3, som har en selvstændig TNM-klassifikation. Tumorer klassificeres histologisk i henhold til WHO's til enhver tid gældende tumorklassifikation, som aktuelt er 5. udgave fra 2019 (2).

Følgende karcinomer er omfattet af klassifikationen:

- Adenokarcinom
    - Mucinøst adenokarcinom
    - Signetringscelle karcinom
    - Serrat adenokarcinom
    - Medullært karcinom
    - Udifferentieret karcinom
    - Adenoskvamøst karcinom
    - Andre karcinomer jf. WHO-klassifikationen (5. udgave)
- Planocellulært karcinom
- Neuroendokrint karcinom (NEC)
    - Småcellet neuroendokrint karcinom
    - Storcellet neuroendokrint karcinom
- Blandet neuroendokrin non-neuroendokrin tumor (eng: mixed neuroendocrine non-neuroendocrine neoplasm)(MiNEN)
- Gobletcelle adenokarcinom

T-kategori

Tx Primær tumor er ikke vurderet

T0 Ingen tegn på primær tumor (eng.: no evidence of primary tumour).

T1 Tumor infiltrerer submucosa

T2 Tumor infiltrerer muscularis propria

T3 Tumor infiltrerer gennem muscularis propria

T4 Tumor vokser gennem peritoneum (figur 1) og/eller ind i tilgrænsende organer

T4a Tumor med gennemvækst til frit peritoneum

T4b Tumor med indvækst i et naboorgan/-struktur

N-kategori

Nx Regionale lymfeknuder er ikke vurderet

N0 Ingen spredning til regionale lymfeknuder

N1 Spredning til 1-3 regionale lymfeknuder

N1a Metastase til 1 regional lymfeknude

N1b Metastase til 2-3 regionale lymfeknuder

N1c Tumorsatellit *uden* samtidigt fund af lymfeknudemetastase(r)

N2 Spredning til 4 eller flere regionale lymfeknuder

N2a Metastaser til 4-6 regionale lymfeknuder

N2b Metastaser til ≥7 regionale lymfeknuder

M-kategori

M0 Ingen fjernmetastaser påvist

M1 Fjernmetastaser påvist

M1a Metastase til 1 organ eksklusive spredning til peritoneum

M1b metastaser til 2 eller flere organer eksklusive spredning til peritoneum

M1c metastaser til peritoneum og evt. spredning til andre organer

Klinisk TNM–klassifikation

Den kliniske TNM-klassifikation (cTNM) baseres på de kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund samt andre relevante undersøgelser på diagnosetidspunktet før behandling, og inden eventuel neoadjuverende behandling.

Den kliniske TNM-klassifikation er bestemmende for valg af behandlingsstrategi, og bør fremgå af dokumentationen af MDT-konferencebeslutningen for hver enkelt patient.

Den kliniske TNM-klassifikation rapporteres ved at anvende præfikset ”c” foran TNM, f.eks. som cT3N2M1, men hvis dette ’c’ ikke er anvendt, f.eks. T2N0M0, er konventionen, at der refereres til den kliniske TNM-klassifikation.

Klinisk T-kategori

Man må angive den kliniske T-kategori, som lægges til grund for patientens behandling. Hvis man er i tvivl, anvendes den nærmeste underliggende og mindre avancerede kliniske T-kategori (Generel regel nr. 4), Der skal angives en præcis T-kategori og f.eks. ikke angive kategorien som f.eks. ’T1/T2’ eller ’Maks. T3’

Præcis skelnen mellem de forskellige T-kategorier kan være vanskelig ved de forskellige billeddiagnostiske undersøgelser. Hvis der er anvendt flere billeddiagnostiske undersøgelsesmodaliteter, må den endelige

kliniske T-kategori bero på en samlet vurdering af alle udførte billeddiagnostiske undersøgelser. Ved nogle af de billeddiagnostiske undersøgelser kan det være vanskeligt at skelne mellem T1 og T2, hvorfor man skal vælge T1. Typisk vil kategorisering af T2 ved rektumcancer kræve, at man har udført transrektal ultralydsscanning i staging øjemed, idet man ved MR-scanning ikke sikkert kan skelne mellem T1 og T2. Hvis man er i tvivl ved MR-scanning, om tumoren gennemvokser muscularis propria (T3) bør man overveje at kategorisere som T2.

cTx Primær tumor er ikke vurderet
Bør ***kun*** anvendes, hvis der ikke er udført en staging procedure. Foreligger der en endoskopisk og biopsiverificeret tumor, skal man som minimum angive T1.

cT0 Ingen tegn på primær tumor (eng: no evidence of primary tumour)
Bør kun anvendes ved klinisk tarmkræft med disseminering, hvor histologisk undersøgelse af en metastase peger på kolon eller rektum som primært udgangspunkt. I praksis bør T0 ikke anvendes. I klinisk sammenhæng kan T0 kun anvendes efter total tumorregression efter onkologisk behandling, hvilket anføres med postfikset 'y' (yT0).
T0 må **ikke** anvendes ved benigne polypper, hvor TNM-klassifikationen **ikke** skal appliceres. TNM-klassifikationen anvendes kun på karcinomer, som er histologisk verificerede (regel nummer 1).

cT1 Tumor infiltrerer submucosa

cT2 Tumor infiltrerer muscularis propria
Indvækst i interne sphincter (sv.t. den glatte muskulatur) ved lave rektumtumorer kategoriseres som T2.

cT3 Tumor infiltrerer gennem muscularis propria
Der findes ikke en officiel underinddeling af T3-kategorien, men man kan i forbindelse med forskningsprotokoller foretage en underinddeling. Dette er beskrevet i supplementer til TNM-klassifikationen (3, 4). I bækkenet skal indvækst i den mesorektale fascie kategoriseres som T3 (og ikke T4).
Ved gennemvækst af muscularis propria skal nedvækstsdybden (i mm) angives, idet denne dybde kan have betydning for valg af behandlingsstrategi (+/- neoadjuverende behandling).

cT4 Tumor vokser gennem peritoneum (figur 2) og/eller ind i tilgrænsende organer/strukturer

cT4a Tumor med gennemvækst til frit peritoneum eller tumorperforation med åbning til frit peritoneum

cT4b Tumor med indvækst i et naboorgan/-struktur.
Det betragtes ikke som indvækst ind i et naboorgan eller nabostruktur, hvis indvæksten er foregået langs tarmvæggen, fra f.eks. en coecumtumor ind i ileum eller appendiks, eller fra en rektumtumor ned i analkanalen, ej heller ved indvækst i omentets rod, hvor det er tilhæftet tarmen.
I bækkenet vil indvækst i et eller flere af følgende strukturer eller organer definere T4b: M. Levator ani og sphinkterens tværstribede muskulatur, os coccygis, os sacrum, præsakrale fascie, vagina, cervix uteri, corpus uteri, adnexa, vesicula seminalis, prostata og urinblæren. I bækkenet skal indvækst i den mesorektale fascie kategoriseres som T3 (og ikke T4).

Klinisk N-kategori

Billeddiagnostiske fund tydende på forekomst af regionale lymfeknudemetastaser skal registreres som N1 eller N2 afhængigt af antallet, og er der ikke tegn på metastaser, eller er man i tvivl om, hvorvidt der foreligger lymfeknudemetastaser (generel regel nr. 4), registreres N0.

Vurderingen af den kliniske N-kategori er kontroversiel, ikke mindst fordi korrelationen til den patologiske N-kategori ikke er god. Man kan ikke sammenligne de to klassifikationer, dels fordi metoden til at bestemme henholdsvis den kliniske og patologiske N-kategori er forskellig, og dels fordi de tjener helt forskellige formål. Histologisk påviste lymfeknudemetastaser kan være ned til 0,2 mm store, hvilket ikke kan detekteres billeddiagnostisk, og omvendt kan store radiologisk påviste lymfeknude være benigne, hvilket de oftest er. Derfor er sammenligningen mellem mikroskopisk og radiologisk påviste metastaser irrelevant. Selv hvis der er perfekt overensstemmelse mellem den patologiske og kliniske N-kategori, er det ikke ensbetydende med, at kategoriseringen er baseret på vurderingen af de samme lymfeknuder.

Man må i stedet fokusere på, hvordan man anvender eller ikke anvender den information, der gives med den kliniske N-kategori. Information om suspekte lymfeknuder eller radiologiske tumor deposits (radiologisk påviste foci af tumorvæv i mesorektum/-kolon), kan give kirurger og onkologer vigtig information i forbindelse med planlægning af operationen og evt. præoperativ behandling.

cNx Regionale lymfeknuder er ikke vurderet

cN0 Ingen spredning til regionale lymfeknuder

cN1 Spredning til 1-3 regionale lymfeknuder

cN2 Spredning til 4 eller flere regionale lymfeknuder

Har man finnålsaspireret (FNA), biopteret eller udtaget en enkelt regional lymfeknude med henblik på diagnostik, med fund af metastatisk tumorvæv, foreligger der klinisk N1 og ikke patologisk N1, på trods af at der er tale om en patologisk verifikation. Patologisk N-kategorisering kræver nemlig undersøgelse af alle regionale lymfeknuder (eller histologisk verifikation af den højeste N-kategori).

Ved indvækst af indekstumor eller et tumordeposit i et naboorgan/-struktur bliver de til dette organ hørende regionale lymfeknuder også regionale i forhold til primærtumoren. Spredning til eksempelvis inguinale lymfeknuder hos en patient med en lav rektumtumor, der vokser ned i analkanalen, er derfor regionale lymfeknudemetastaser, og skal ikke indgå som dissemineret sygdom i M-kategorien.

Følgende lymfeknuder er regionale ved de forskellige tumorlokalisationer:

Caecum: Lymfeknuder langs a. ileocolica og a. colica medias højre gren

Ascendens: Lymfeknuder langs a. ileocolica og a. colica medias højre gren

Højre fleksur: Lymfeknuder langs a. ileocolica og a. colica media

Transversum, (orale og centrale del): Lymfeknuder langs a. ileocolica og a. colica media

Transversum, (centrale og anale del): Lymfeknuder langs a. colica medias ve. gren, a. colica sinistra og a. mesenterica inferior centralt.

Venstre fleksur: Lymfeknuder langs a. colica medias ve. gren, a. colica sinistra og a. mesenterica inferior centralt

Descendens: Lymfeknuder langs a. colica sinistra, aa. sigmoideae og a. mesenterica inferior.

Sigmoideum: Lymfeknuder langs aa. sigmoideae og a. mesenterica inferior.

Rectum: Alle lymfeknuder i mesorektum, lymfeknuder præsakralt, lymfeknuder langs a. rectalis superior, a. mesenterica inferior og a. iliaca interna.

Klinisk M-kategori

Er der på diagnosetidspunktet tegn på dissemineret sygdom, er cM-kategorien lig cM1, og hvis ikke, er den cM0. Foreligger der ikke information om dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet, er M-kategorien ikke kendt.

M0 Ingen fjernmetastaser påvist

M1 Fjernmetastaser påvist

M1a Metastase til 1 organ eksklusive peritoneale metastaser

M1b Metastaser til 2 eller flere organer eksklusive peritoneale metastaser
OBS! Spredning til begge organer i parrede organer tæller som spredning til 1 organ.

M1c Metastase til peritoneum og evt. spredning til andre organer

Spredning til ikkeregionale lymfeknuder og/eller peritoneum er dissemineret sygdom, og skal registreres som cM1

Der findes ikke en Mx-kategori i UICC's TNM-klassifikation.

Hvis man er i tvivl om der foreligger dissemineret sygdom, angives cM0 (Generel regel nr. 4). Det gælder f.eks. ved uspecifikke forandringer i lungerne, som man beslutter at kontrollere efter 3 måneder. **Disse forandringer kategoriseres som M0 indtil de bliver til M1**.

Klinisk TNM-klassifikation i særlige/udvalgte situationer

Klinisk TNM-klassifikation hos patienter efter neoadjuverende behandling

- Der gælder de samme kriterier for TNM-klassifikationen efter neoadjuverende onkologisk behandling, som hvis der ikke er givet denne behandling.
- Hvis cTNM-klassifikationen er bedømt efter neoadjuverende onkologisk behandling, indikeres dette ved tilføjelse af præfikset "y" til cTNM (eks. ycT3N0M0).

Klinisk TNM-klassifikation hos patienter med synkrone karcinomer

- Findes der hos en patient synkrone karcinomer i kolon og/eller rektum, angives der kun 1 TNM-klassifikation. Man angiver den mest avancerede T- respektive N-kategori.
- Når der foreligger synkrone tumorer, det vil sige flere samtidige karcinomer (påvist indenfor 120 dage), indikeres dette ved angivelse af enten antallet af tumorer i parentes efter T-kategorien eks. T3 (2), eller ved at skrive "m" i parentes efter T-kategorien, eks T3(m).
  Hvis man f.eks. har en patient uden tegn på dissemineret sygdom, men med to tumorer i henholdsvis coecum og sigmoideum, hvor den mest avancerede T-kategori er T3 (coecum tumoren), og der er spredning til 1 regional lymfeknude svarende til sigmoideum tumoren, foreligger der **T3(m)N1M0** alternativt **T3(2)N1M0**.

Klinisk T-kategori hos patienter uden påviselig tumor ved billeddiagnostisk undersøgelse

- Foreligger der endoskopisk påvist og biopsiverificeret tarmkræft (biopsier fra primær tumor), og man ved billeddiagnostisk undersøgelse IKKE kan se en tumor i tarmen, angives per definition cT1 som T-kategori.

Klinisk TNM-klassifikation hos patienter, der debuterer med biopsiverificeret dissemineret sygdom

- Er der på diagnosetidspunktet histologisk verificeret dissemineret sygdom, anføres patologisk M-kategori ved at anvende præfikset 'p' til M-kategorien, der anføres ingen klinisk M-kategori.
- Klinisk T0 kan anvendes som endelig klinisk T-kategori, hvis der foreligger biopsiverificeret karcinommetastase med sandsynligt udgangspunkt i kolon eller rektum, men hvor tumorprocessen i tarmvæggen ikke er påviselig/påvist.

Klinisk TNM-klassifikation hos patienter efter akut operation med uventet fund af cancer

- Stilles cancerdiagnosen ved undersøgelse af et tarmresektat fra en akut operation, er det ikke relevant at bestemme den kliniske TNM-klassifikation.

Klinisk TNM-klassifikation hos patienter med T1-cancer (polypcancer)

Stilles cancerdiagnosen ved undersøgelse af en tarmpolyp, hvor der ikke foretages supplerende resektion (eng. completion surgery) af det tumorbærende tarmsegment indenfor 120 dage, kan man kun angive en klinisk TNM-klassifikation. Der kræves en undersøgelse af hele tumor og alle regionale lymfeknuder, for at kunne klassificere i henhold til den patologiske TNM-klassifikation. Den kliniske T-kategori er dog givet ved den patoanatomiske undersøgelse af polyppen med karcinom (pT).

Patologisk TNM-klassifikation

Patologisk TNM-klassifikation (pTNM) er den postoperative histopatologiske klassifikation, som baseres på den patoanatomiske undersøgelse af tarmresektatet inkl. tilhørende regionale lymfeknuder, og som oftest for M-kategoriens vedkommende, de kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund gjort før behandling og kun i sjældnere tilfælde de patoanatomiske fund, suppleret eller modificeret af eventuelle per- og/eller postoperative fund.

Patologisk T-kategori

Den patologiske T-kategori defineres ved, hvor dybt indekstumoren er vokset ned tarmvæggen eller ud i det mesorektale eller mesokoliske fedtvæv. De patologiske T-kategorier er de samme som T-kategorierne i den kliniske TNM-klassifikation.

*T-kategorien beskriver indekstumors kontinuerte udbredning i tarmvæggen uden hensyn til eventuel spredning af tumor i vener, lymfekar eller nerver. Ekstramural veneinvasion indgår ikke i pT-kategorien, når tumorvævet udelukkende forekommer i venen. Man kan med andre ord godt have en pT2pV1-tumor. På tilsvarende måde indgår foci af nerveindvækst (pPn1) eller lymfekarinvasion (pL1) heller **ikke** i pT-kategorien. En tumor med nedvækst i submucosa, men med fund af lymfekarinvasion i det mesokoliske væv, klassificeres således som en pT1pL1.*

Patologisk N-kategori

Den patologiske N-kategori baseres på undersøgelse af alle de regionale lymfeknuder.

pN0 Ingen spredning til regionale lymfeknuder

pN1 Spredning til 1-3 regionale lymfeknuder

pN1a Spredning til 1 regional lymfeknude

pN1b Spredning til 2-3 regionale lymfeknuder

pN1c Fund af tumorsatellit(-ter) uden samtidigt fund af lymfeknudemetastase(r)

pN2 Spredning til ≥4 regionale lymfeknuder

pN2a Spredning til 4-6 regionale lymfeknuder

pN2b Spredning til ≥7 regionale lymfeknuder

Diagnostik/definition af tumordeposits

Tumor deposits (TD) er **diskontinuerte** foci af tumorvæv i mesokolon/-rektum.

Tumor deposits kan være 1) lymfeknudemetastaser med eller uden total destruktion af lymfeknuden, 2) foci af lymfekarinvasion, 3) veneinvasion eller 4) foci af nerveindvækst, som kategoriseres i henholdsvis pN-, pL-, pV- og pPn-aksen. Hvis et TD i den tumordrænende del af mesokolon/-rektum **ikke** sikkert kan kategoriseres som ovenstående, betegnes TD'et som en tumorsatellit (TS). Størrelsen i mm og antal af TD'er kan registreres i patologirapporten.

Der er ingen regler for, hvor stor eller lille afstanden må/skal være mellem et TS og indekstumoren i tarmvæggen. Kriteriet er, at det skal være diskontinuert i forhold til tumoren i væggen. Man skal være varsom med at vurdere dette i præparater fra patienter, som har modtaget neoadjuverende behandling, hvor der kan ses fibrose. Findes flere TD's, hvoraf kun nogle sikkert kan defineres som lymfeknudemetastaser,

lymfekarinvasion, veneinvasion eller nerveindvækst, defineres de resterende TD's som tumorsatellitter, som, hvis der samtidigt ikke findes "rigtige" lymfeknudemetastaser, er pN-kategorien pN1c.

Diagnostik/definition af lymfeknudemetastaser

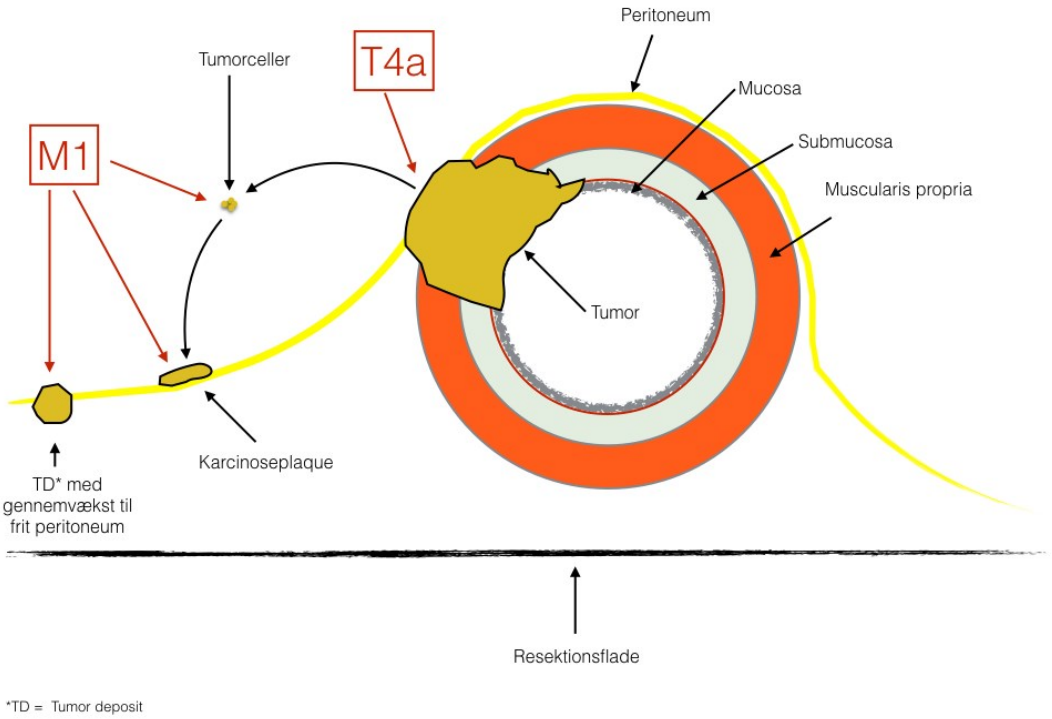
- En lymfeknude defineres som et lymfocytaggregat opbygget med synlig forekomst af en kapsel og subkapsulær sinus.
- Isolerede tumorceller (ITC), defineret som et fokus af tumorceller <0,2 mm i en lymfeknude, indgår i pN-kategorien som pN0.
- Fund af multiple ITC'er i en lymfeknude tæller også som pN0. Størrelsen af de enkelte ITC'er skal ikke adderes. ITC kan anføres med postfiks (i+), eks. pN0(i+).
- Man skelner ikke mellem lymfeknudemetastasernes størrelse, således anvendes begreberne mikro- og makrometastaser ikke.
- Direkte tumorindvækst i en lymfeknude tæller som en lymfeknudemetastase.
- Fund af slim i en lymfeknude uden fund af tumorceller, defineres som en metastase, med mindre der er foretaget neoadjuverende behandling, hvor 'sterile slimsøer' (dvs. uden tumorcelleindhold), ikke anses for at repræsentere tumorvæv.
- Ved direkte indvækst i et andet organ/struktur, henregnes de, til dette organ hørende, regionale lymfeknuder, også som regionale i forhold til tumoren i tyk- eller endetarmen. Vokser en tumor f.eks. ind i ileum fra højre fleksur, vil metastaser i lymfeknuder i ileums mesenterium, indgå i pN-kategorien og ikke i pM-kategorien.

Patologisk M-kategori

Kun histologisk verificeret fjernmetastase er informativ, sv.t. pM1. Kategorien pM0 findes ikke.

Under fjernmetastaser hører også ikke-regionale lymfeknudemetastaser og peritoneale metastaser (tidligere benævnt karcinomatose/karcinose).

Peritoneale metastaser skal skelnes fra direkte og kontinuert vækst af indekstumoren i tarmvæggen ind i peritoneum, som er gennemvækst til frit peritoneum (pT4a). Findes spredning til peritoneum via diskontinuert spredning fra tumoren, foreligger der peritoneal metastasering (pM1c) (figur 1). Denne spredning kan være resultatet af transcoelom spredning af tumorceller fra en gennemvokset tumor (pT4a), eller en følge af direkte gennemvækst af peritoneum fra tumor deposits. Fund af tumorceller ved cytologisk undersøgelse af væske fra peritoneum, er definerende for peritoneal metastasering, og kategoriseres derfor også som pM1c-sygdom.



Figur 1. Indekstumors gennemvækst til frit peritoneum sv.t. pT4a mens isolerede tumorfoci på peritoneum og tumor deposits gennemvækst til frit peritoneum sv.t. pM1.

Patologisk TNM-klassifikation i særlige/udvalgte situationer

Patologisk TNM-klassifikation efter neoadjuverende behandling

- Der gælder de samme kriterier for pTNM efter neoadjuverende onkologisk behandling, som hvis der ikke er givet denne behandling.
- Er pTNM-klassifikationen bedømt i denne kontekst, indikeres dette ved tilføjelse af præfikset ”y” foran pTNM-klassifikationen. Eksempelvis, påvises der ingen resttumor, klassificeres som **ypT0**. Er f.eks. kun indekstumor væk, men der påvises en lymfeknudemetastase er ypN-kategorien lig ypN1, og hele pTNM-klassifikationen skal skrives som **ypT0N1M0**.
- ypT0, sv.t. ingen resttumor, kræver at hele indekstumors leje er indstøbt.

Patologisk TNM-klassifikation hos patienter med synkrone karcinomer

- Findes der hos en patient synkrone karcinomer i kolon og/eller rektum, angives der kun 1 TNM-klassifikation, hvor man angiver den mest avancerede T- respektive N-kategori.

Der gælder de samme regler, som ved klinisk TNM-klassifikation, med angivelse af antallet (n) af tumorer eller (m) i parentes efter pT-kategorien. Man angiver den mest avancerede pT-kategori respektive pN-kategori. Hvis man f.eks. har en patient uden tegn på dissemineret sygdom, men med to tumorer i henholdsvis coecum og sigmoideum, hvor den mest avancerede pT-kategori er pT3 (coecum tumoren), men der er spredning til 1 regional lymfeknude svarende til mesosigmoideum, er pTNM-klassifikationen lig **pT3(m)pN1cM0** alternativ skrivemåde **(pT3(2)pN1cM0)**.

Et resektat med flere karcinomer skal kun have registreret et sæt SNOMED-koder for pTNM-klassifikationen. I patologisvaret skal der kun anvendes 1 SNOMED-kode for henholdsvis pT- respektive pN-kategorien. Man **skal ikke** kode hver tumors pT-kategori, men huske Æ-koden [ÆYYYT1] for 'synkron tumor'.

Patologisk TNM-klassifikation hos patienter med fund af cancer i en polyp

- Hvis der ikke foretages supplerende resektion af det tidligere tumorbærende tarmsegment indenfor 120 dage, kan man ikke angive en patologisk TNM-klassifikation. Patologisk TNM-klassifikation kræver undersøgelse af hele tumor og alle regionale lymfeknuder for at kunne klassificere i henhold til den patologiske TNM-klassifikation.
- Foretages supplerende resektion af det tidligere tumorbærende tarmsegment indenfor 120 dage efter patologisvaret på polypektomien, baseres TNM-klassifikation på den samlede sammenlagte patoanatomiske undersøgelse af lokalresektatet og resektatet.
- Foreligger et resektat efter en lokalresektat/polypektomi, hvor den supplerende tarmresektion foretages inden for 120 dage efter diagnosedatoen for lokalresektatet/polypektomien, uden fund af resttumor, er pT-kategorien ikke pT0, men er lig den pT-kategori, som blev bestemt ved den patoanatomiske undersøgelse af lokalresektatet/polypektomien.

Patologisk T-kategori ved piecemeal resektion af polyp med cancer

- Ved piecemeal resektion (inkl. piecemeal EMR og ESD) af en polyp med karcinom, hvor alt polypvæv er fremsendt til patoanatomisk undersøgelse, kategoriseres på baggrund af den histologisk verificerede dybeste nedvækst i tarmvæggen, hvilket som minimum og oftest er pT1 (pTx skal ikke anvendes).

Klinisk og patologisk UICC-stadium

Sygdomsstadium rapporteres samlet som et UICC-stadium (eng: stage eller stage group), og angiver den anatomiske udbredning af cancersygdommen. Der kan angives både et klinisk og et patologisk UICC-stadium.

UICC-stadium 0: Angives ved ypT0N0M0

UICC-stadium I: Ingen gennemvækst af muscularis propria (T1 eller T2), ingen lymfeknudemetastaser (N0) og ingen fjernmetastaser (M0)

UICC-stadium II: Gennemvækst af muscularis propria (T3 eller T4), ingen lymfeknudemetastaser (N0) og ingen fjernmetastaser (M0)

UICC-stadium III: Påvist lymfeknudemetastaser (N1, pN1c eller N2) men ingen fjernmetastaser (M0)

UICC-stadium IV: Påvist fjernmetastaser (M1)

Det kliniske UICC-stadium, som bestemmes ved beslutning om behandlingsstrategi, skal registreres i journalen og må ikke efterfølgende ændres.

Det patologiske UICC-stadium kan bestemmes, når det definitive kirurgiske indgreb er foretaget og kræver, at der foreligger både pT- og pN-kategori.

Foretages flere kirurgiske indgreb for samme tumor, baseres det resulterende patologiske UICC-stadium på en samlet vurdering af alle de histopatologiske undersøgelser af alle præparaterne.

M-kategorien kan være både klinisk (cM0, cM1) eller patologisk (pM1). Undtaget er dog, hvis man udelukkende har en biopsiverificeret metastase (pM1), så er det resulterende UICC-stadium per konvention patologisk, selvom både T- og N-kategorien er klinisk (som f.eks. cT3cN1pM1).

Supplerende kategorier i TNM-klassifikationen

Foruden de kendte kategorier T-, N- og M, findes der følgende kategorier i TNM-klassifikationen: R, V, L og Pn.

R-kategori

Forekomst af residual, eller på dansk resttumor, efter endt behandling, kan klassificeres i henhold til TNM-klassifikationen, i R-kategorien:

Rx Resttumor ikke vurderet

R0 Ingen resttumor

R1 Mikroskopisk resttumorvæv påvist

R2 Makroskopisk resttumorvæv påvist

R0 anvendes i daglig jargon til at beskrive en radikal resektion, det vil sige en makro- og mikroradikal resektion, hvilket ikke er en korrekt anvendelse af R-kategorien, idet radikalitet går på resektionen/ resektatets ydre afgrænsning, mens R-kategorien beskriver status for hele patienten. Man kan f.eks. godt opnå en makro- og mikroradikal resektion af det tumorbærende segment, hos en patient med synlige levermetastaser, som rettelig skal kategoriseres som R2, med mindre, at man fjerner metastaserne, hvor R-kategorien så bliver R0. Mikroskopisk påvist tumorvæv mindre end eller lig med 1 mm fra (lokal-) resektatets rand eller -flade er en ikke-mikroradikal resektion (af præparatet), og kategoriseres indenfor kolorektalcancer som; enten mikroskopisk resttumorvæv (i patient) påvist, således (R1) eller som i ovenfor beskrevne eksempel, R2, hvis der stadig er f.eks. levermetastase. R0 er derfor ikke synonymt med en radikal tarmresektion i henhold til TNM-klassifikationen.

V-kategori

Veneinvasion, uanset om det er i eller uden for tarmvæggen, indgår i V-kategorien.

Vx Veneinvasion ikke vurderet af radiologen

V0 Ingen veneinvasion

V1 Mikroskopisk veneinvasion påvist

V2 Makroskopisk veneinvasion påvist

L-kategori

Lymfekarinvasion, uanset om det er i eller uden for tarmvæggen, indgår i L-kategorien.

Lx Lymfekarinvasion ikke vurderet

L0 Ingen lymfekarinvasion

L1 Lymfekarinvasion påvist

Pn-kategori

Indvækst i/omkring en nervegren, uanset hvor, indgår i Pn-kategorien.

PnX Nerveindvækst ikke vurderet ukendt

Pn0 Ingen nerveindvækst

Pn1 Nerveindvækst påvist

TNM-klassifikation af tumorer i appendiks (ICD-O-3 C18.1)

Karcinomer, inkl. gobletcelle adenokarcinom og mixed neuroendokrin-non-neuroendokrin neoplasme (MiNEN) i appendiks følger TNM-klassifikationen af karcinomer i kolon og rektum. Neuroendokrine tumorer (NET G1 – G3) har sin egen TNM-klassifikation, som der henvises til. Nedenfor beskrives hvorledes man skal klassificere low grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN). Der findes ikke en specifik klassifikation for high grade appendiceal mucinous neoplasm (HAMN).

T-kategori ved LAMN

pTis(LAMN) LAMN begrænset til appendiks, det vil sige, at acellulært slim eller tumorepitel er lokaliseret i mucosa, submucosa eller muscularis propria.

pT1 Ikke relevant ved LAMN

pT2 Ikke relevant ved LAMN

pT3 LAMN igennem muscularis propria involverende subserosa og mesoappendiks

pT4a Acellulært eller cellulært slim på peritoneum på appendiks eller mesoappendiks.

M-kategori ved LAMN

M1a Spredning til peritoneum med acellulært slim

M1b Spredning til peritoneum med cellulært slim

M1c Ikkeperitoneale metastaser

4. Referencer

1. B. JD, G. MK, W. C. TNM Classification of Malignant Tumours: John Wiley; 2017.
2. World Health Organization. WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 5 ed2019.
3. Wittekind C, Compton CC, Brierley JD, Sobin LH. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use. 4 ed: Wiley-Blackwell; 2012.
4. Wittekind C BJ, Lee A, van Eycken E. TNM Supplement: A Commentary of Uniform Use. WIley Blackwell. 2019;Fifth Edition.
5. Wittekind C, International Union against Cancer. TNM supplement : a commentary on uniform use. 3 ed: Hoboken, N.J.: Wiley-Liss; 2003.

5. Metode

Retningslinjen er baseret på en gennemgang af den officielle TNM-klassifikation (1), FAQ-sektionen på UICC's website og supplementerne til TNM-klassifikationen (3-5) samt svar på spørgsmål rettet til UICC's Helpdesk fra retningslinjens forfatter.

Litteratursøgning

Nærværende retningslinje er ikke baseret på en litteratursøgning.

Litteraturgennemgang

Ikke relevant.

Formulering af anbefalinger

I forbindelse med seneste revision har man overført tidligere gældende retningslinjer til et nyt format. Herved er anbefalingernes ordlyd tilpasset i en grad, så de kan indgå meningsfuldt i den nye form og kontekst. I processen er anbefalingerne ikke ændret eller taget op til revision.

Interessentinvolvering

Cancerregisteret blev informeret om, at DCCG.dk overgik til 8. udgave af TNM-klassifikationen per 1. januar 2017.

Høring og godkendelse

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

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke relevant.

Behov for yderligere forskning

Ikke relevant.

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

Ikke relevant.

Plan for audit og feedback

Retningslinjen vil løbende blive opdateret i det omfang, der indføres ændringer eller rettelser i TNM-klassifikationen. Anvendelsen af klassifikationen monitoreres i årsrapporterne fra DCCG.dk's database.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Ikke relevant – retningslinjen er ikke baseret på gennemgang af litteraturen, men baseres udelukkende på den officielle TNM-klassifikation.

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.