

Temablad Patologi – Stor variation i detektion av venös tumörinväxt

Venös tumörkärlinväxt är en etablerad oberoende riskfaktor för hematogen spridning och mortalitet vid kolorektal cancer. Trots detta ses i Svenska kolorektalcancerregistret (SCRCR) en stor variation i andelen positiva fall för inväxt i extramurala venösa kärl (EMVI) mellan olika kliniska patologilaboratorier.

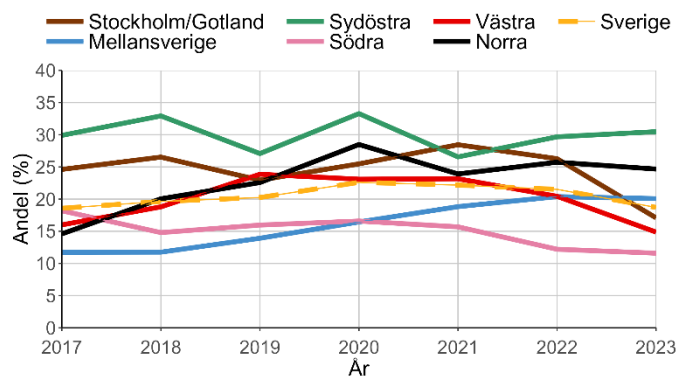
Venös inväxt är en väletablerad oberoende riskfaktor för hematogen metastasering och mortalitet vid kolorektal cancer.[1-4] Detektionen är prognostiskt viktigast i lägre stadier av sjukdomen för att identifiera patienter som kan ha nytta av adjuvant kemoterapi. Inväxt i vener är ett starkt aggressivitetmått och är en av flera riskfaktorer som skall rapporteras i patologisvar för att möjliggöra en adekvat riskstratifiering avseende kolorektalcancerpatienter.

Kärlinväxt är en term som ibland används men som också kan misstolkas. Kärlinväxt är all tumörinväxt i kärlstrukturer, men dessa kärlstrukturer kan vara både vener, artärer eller lymfkärl. Inväxten kan också indelas i inväxt i små eller stora kärl. Det starkaste prognostiska måttet vid kolorektal cancer är inväxt i större extramurala venösa kärl (EMVI). Detta definieras som inväxt i ven som är lokaliserad utanför tarmväggens muscularis propria. Själva detektionen av sådan inväxt är av naturen svår då de kärl som tumören kan ha vuxit in i inte med nödvändighet finns kvar, utan kan vara helt destruerade. Det gör att man i praktiken kan ha svårt att skilja venös inväxt, långt gången lymfkörtelmetastasering eller möjligen perineural växt. När man inte kan urskilja ursprungsstrukturerna kallar man fynden för fria tumörhärdar (tumor deposits, TD), och då ingår fynden i N-klassifikationen i TNM (N1c). Detektionen av EMVI baseras på en modifierad version av Talbots definition från 1981 [1–2], med direkta fynd av venös kärlinväxt (tumörväxt inne i endotelbeklätt kärl innehållande erythrocyter) eller indirekta fynd. Indirekta fynd är tumörväxt i hålrum som har muskelvägg. Rester av muskelvägg kan påvisas med antingen specialfärgningar (elastin) eller immunhistokemi (desmin). Vid rundade eller avlånga tungor av tumör som inte är i direkt kontakt med tumörinfiltrationsfronten och där dessa ligger i närheten av artär utan medföljande ven (orphan artery sign) talar detta starkt för venös invasion trots avsaknad av endotelceller. Man kan ha hjälp att skilja venös kärlinväxt (V1) mot inväxt i lymfkärl (L1) genom användande av immunhistokemi med antikroppar mot muskelvägg eller lymfkärlsendotel (D2-40).

Fynd av lymfkärlinväxt korrelerar starkt mot fynd av lymfkörtelmetastaser men har inte starkare koppling till fjärrmetastasering än påvisad lymfkörtelmetastasering.

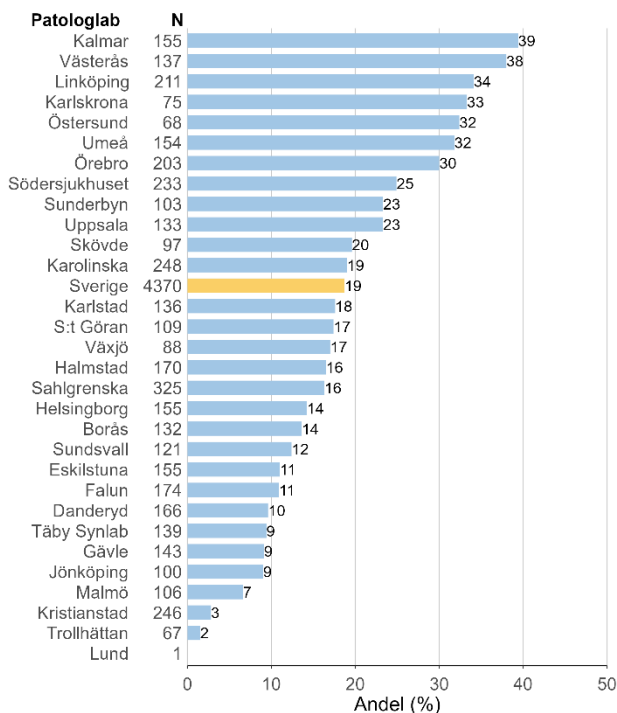
Här är alltjämt EMVI den kärllmarkör som är starkast kopplat till fjärrmetastasering och överlevnad.

Uppskattningsvis finns i oselekterade patientmaterial EMVI-positivitet i minst 25–30% av fallen. Populationsbaserade studier från bland annat Storbritannien och Kanada har dock antytt att venös inväxt är underrapporterat i patologisvar och man såg i dessa studier bara positivitet i 18 respektive 14%. [5-6]



Figur 1. EMVI-positiv, samtliga resecerade kolorektalcancertumörer, diagnosår 2017-2023.

I SCRCR rapporteras mycket varierande grad av EMVI-frekvens. Förändringarna över tid mellan 2017 och 2023 vad gäller andelen EMVI-positiva fall har inte nämnvärt trendändrats för de olika sjukvårdsregionerna (Figur 1).



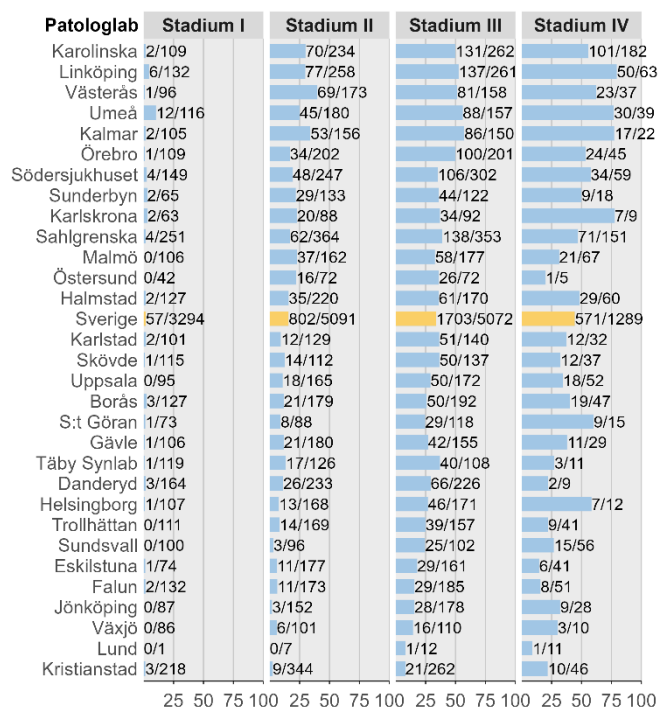
Figur 2. EMVI-positiv, samtliga resecerade kolorektalcancertumörer, diagnosår 2023.

Däremot är variationen stor mellan olika kliniska patologilaboratorier där frekvensen EMVI varierar från 2% upp till maximalt 39% (Figur 2). Medelvärdet i landet ligger för 2023 på 19% (för totalt 4370 fall). Detta nationella medelvärde är fortfarande under den internationellt estimerade riktnivån på 25–30%.

Skillnader i rapporteringen mellan laboratorier kan delvis bero på skillnader i vilken typ av patienter som huvudsakligen opereras vid respektive sjukhus. Skillnaderna mellan laboratorier blir något mindre när man delar upp resultaten på tumörstadium, något som stöder resonemanget. Noterbart är att som förväntat är skillnaden i EMVI-positivitet stor mellan olika stadier i riket som helhet (från 1,7% i medeltal i stadium 1 till 44,3% i stadium 4). Se Figur 3.

Referenser

- [1] Sato T, Ueno H, Mochizuki H, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*, 2010;34:454-62.
- [2] Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, et al. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology*, 1981;5:141-63.
- [3] Roxburgh CS, McMillan DC, Richards CH, et al. The clinical utility of the combination of T stage and venous invasion to predict survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*, 2014, 259:1156-65.
- [4] Kirsch R, Assarzagdegan N, Messenger DE, et al. The impact of knowledge transfer on the detection of venous invasion in colorectal cancer. *Human Pathology*, 2017, 67:45-53.
- [5] Maughan NJ, Morris E, Forman D, et al. The validity of the Royal College of Pathologists' colorectal cancer minimum dataset within a population. *Br J Cancer*, 2007, 97:1393-8.
- [6] Messenger DE, Driman DK, McLeod RS, et al. Current practice patterns among pathologists in the assessment of venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol*, 2011, 64:983-9



Figur 3. EMVI-positiv per tumörstadium, samtliga resecerade kolorektalcancertumörer, diagnosår 2021-2023

Utbildningsinsatser och normerande kvalitetsutskick av nationella GI-KVAST gruppen har genomförts i Sverige. Liknande utbildningsinsatser inklusive ökad användning av laborativa tilläggsmetoder har visat sig framgångsrika och har ökat andelen EMVI-positiva fall. [4] Med utbildningsinsatser och ökad subspecialisering inom klinisk patologi kan man förhoppningsvis nå en större nationell kongruens de närmaste åren.

Richard Palmqvist
Umeå, maj 2024