

# Rektumkarzinom



## Lymphknoten, Grading & kras

Was uns die Pathologin zum Rektumkarzinom zu sagen hat

Alle Register ziehen....

- Intraoperative Gefrierschnitt
- Makroskopie mit Qualitätsbeurteilung
- Lymphknotenpräparation
- Mikroskopie
- Molekulare/immunhistochemische Analyse der MSI und der Mutationsanalyse → prädiktive und prognostische Aussagen



# Intraoperative pathologische Diagnostik Gefrierschnitt



# Intraoperative pathologische Diagnostik Gefrierschnitt



Generell gilt: **Gefrierschnitt nur dann indiziert, wenn sich unmittelbar Konsequenzen ergeben.**

## Spezielle Situationen

- 💧 V.a. Fernmetastasen
- 💧 Bei tiefer anteriorer Resektion – Gfr des aboralen RR → Rektumexstirpation
- 💧 T1 Karzinom und Vollwandexzision – seitlich und basal im Gesunden?? – keine Gfr-Indikation



# Präparat – nativ oder fixiert?



Nur bitte nicht so...



# „Homma die Histo scho? Wos schreims‘n?“

- ◆ Makroskopie
  - ◆ Qualität des Präparates und Resektionsgrenzen
- ◆ Mikroskopie
  - ◆ Tumortyp nach WHO
  - ◆ Tumorinvasionstiefe (pT/ypT)
  - ◆ Status der regionären LK (pN/ypN)
  - ◆ Anzahl der untersuchten LK
  - ◆ Resektionsränder
  - ◆ Grading
- ◆ Immunhistochemie/Molekularpathologie
  - ◆ Grading



# Makroskopie

## TME/PME-Präparatqualität

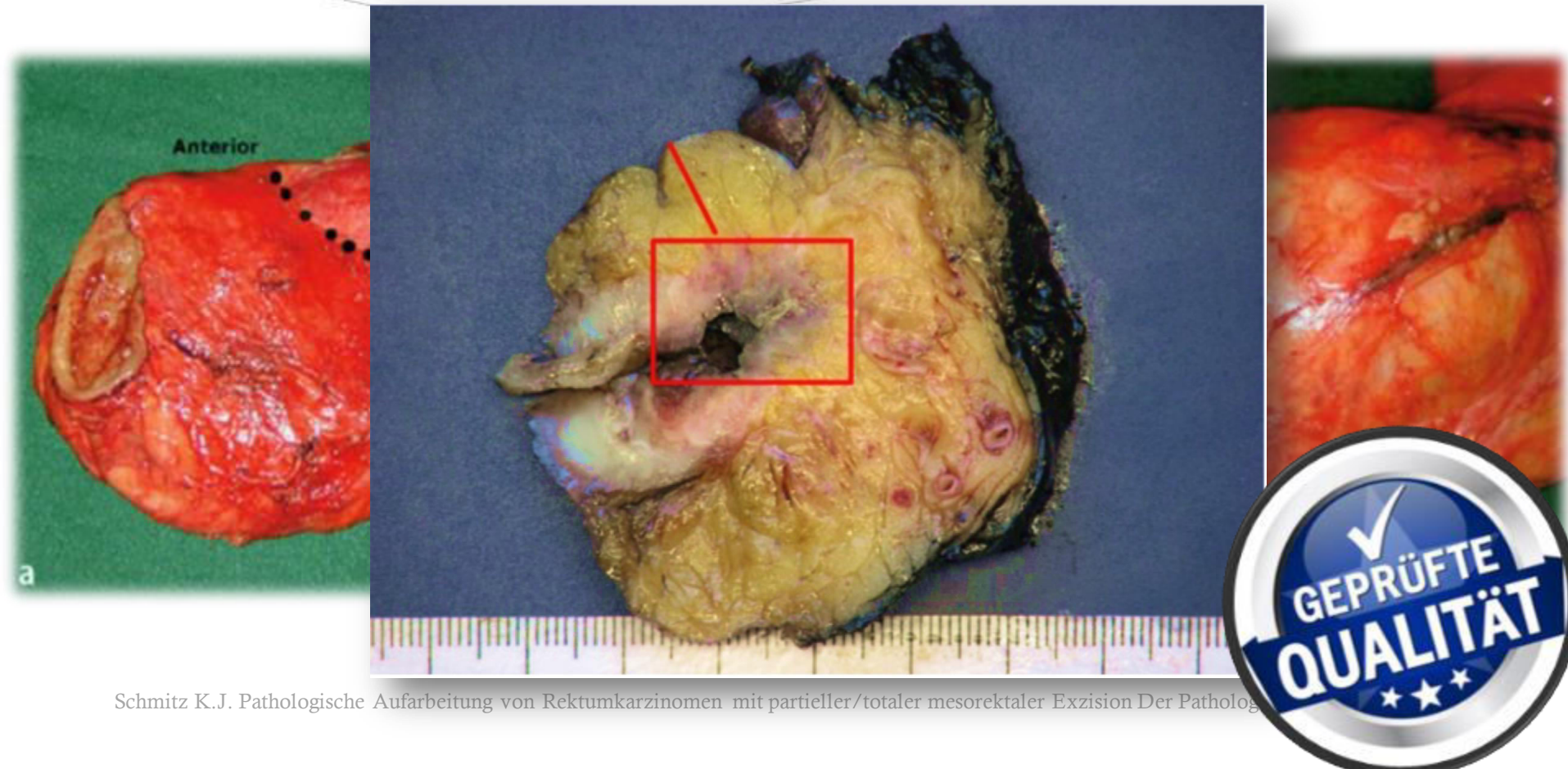
	Mesorektum	Defekte	Coning	RR
Grad 1 (gute Qualität)	Intakt, glatt	< 5mm	Nein	Glatt, regelmäßig
Grad 2 (moderate Qualität)	Mäßige Menge, unregelmäßig	Tunica muscularis propria nicht sichtbar	Mäßig	unregelmäßig
Grad 3 (schlechte Qualität)	Geringe Menge	Bis zur Tunica muscularis propria	Mäßig bis stark	unregelmäßig

Bei Rektumexstirpation: Analkanalbeurteilung– noch nicht Standard!



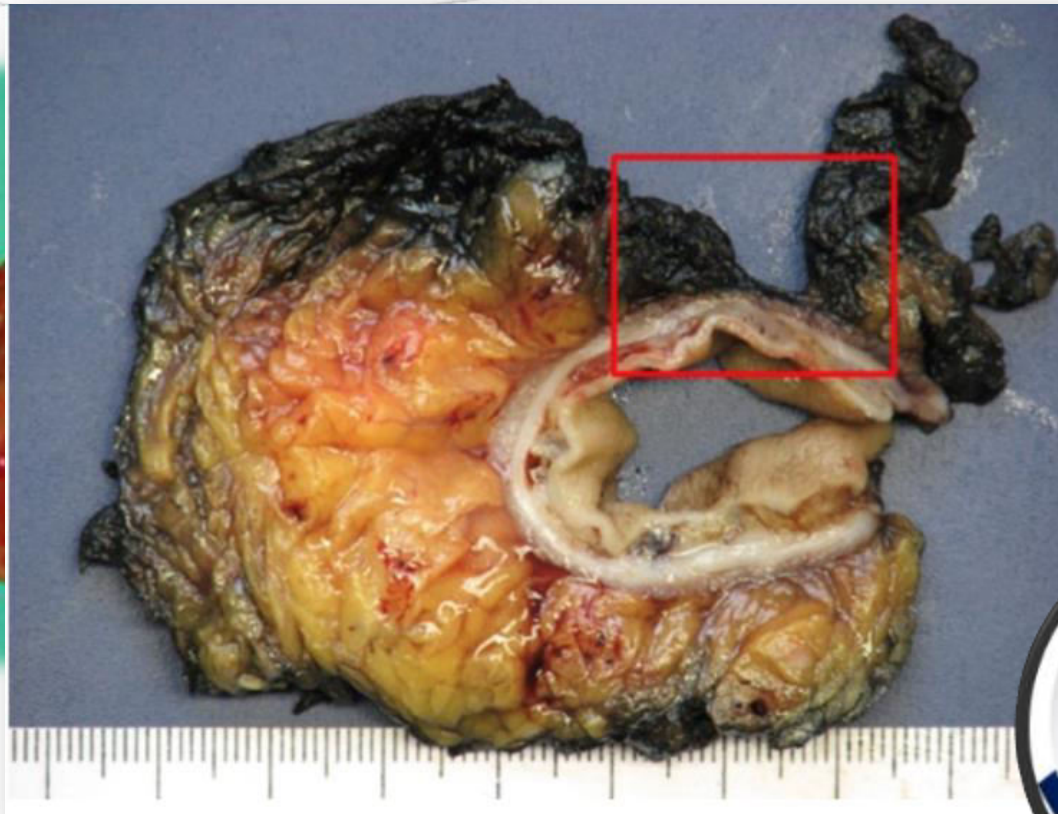
# PME mit ausgezeichneter Qualität (Grad 1)

spiegelglatte Oberfläche bei intakter Faszienüberkleidung



## TME mit niedriger Qualität (Grad 3)

ausgedehnte Fasziendefekte, große Lücken im mesorektalen Fett, Defekte reichen bis zur Muscularis propria



# Makroskopie - RR

Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels erfolgt die Durchtrennung des Rektums mit

Für die Praxis:

Ein minimaler Abstand von 1 cm am frischen,  
nicht aufgespannten Präparat sollte nicht  
unterschritten werden

5 cm L

- 3 cm
- 2,2 cm am fixierten Präparat

→ Der fixationsbedingte Unterschied kann somit 50% betragen!



# Mikroskopie - CRM



Der ... s Lokalrezidivs

2

<

Stud

S3-I



hweis von  
von >1 mm

hweis von  
von ≤1 mm

ind

TNM-Klassifikation: R1 = Tumorzellen unmittelbar an Resektionsrand

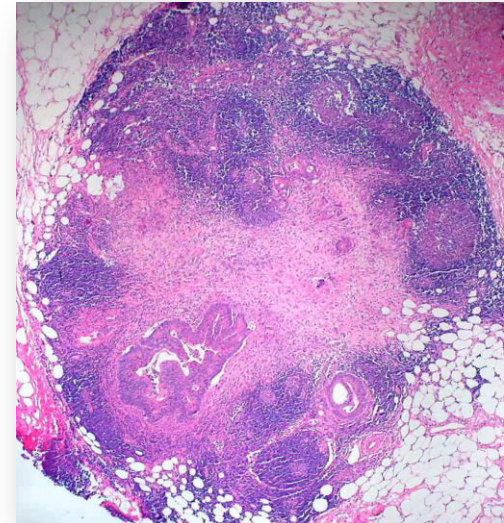


# Lymphknoten

Angaben über die Zahl der aufgefundenen LK im Präparat schwanken stark

Studie an 2427 pT3 Karzinomen

- in 36% weniger als 8 LK
- Zeitspanne von 45 Jahren Zahl der LK ↑



Goldstein NS (2002) Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. Am J Surg Pathol 26:179–189

# Lymphknotenanzahl

Faktor	Präparierte Lymphknoten
Tumorlage	Geringste Anzahl bei distalen Rektumkarzinomen
Tumorgröße	Anzahl steigt mit Tumordurchmesser
Tumorausbreitung	Anzahl steigt mit fortgeschrittener lokaler Ausdehnung
Geschlecht	Geringere Anzahl bei weiblichen Patienten
Präparatlänge	Anzahl steigt mit der Präparatlänge
Pathologe	Anzahl abhängig vom untersuchenden Pathologen
Neoadjuvante Therapie	Geringere Anzahl nach neoadjuvanter Therapie

Neoadjuvante Therapie:

Studie an 615 Präparaten zeigt eine Reduktion der Lymphknotenanzahl um 33%.

# Lymphknoten

- ◆ Nicht nur die Zahl, auch das Volumen des Lymphknotens wird nach neoadjuvanter Therapie kleiner.
- ◆ Die Größe des Lymphknotens korreliert nicht mit der Wahrscheinlichkeit einer Metastase.

Schlanke, weibliche Patientin mit kleinem tief sitzendem neoadjuvant behandeltem nodal-negativem Rektum.



# Lymphknoten

- ◆ Je größer die Zahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten, desto besser ist, die Prognose der Patienten.
- ◆ Dies gilt auch für auch für nodalnegative Tumoren.

**Chirurg ist ein entscheidender Faktor!**

Qiu, H.B., et al., Ratio of metastatic to resected lymph nodes enhances to predict survival in patients with stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011. **18**(6): p. 1568-74.

Wang, J., et al., Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Surg*, 2009. **249**(4): p. 559-63.

Chen, S.L., et al., Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer. *Ann Surg*, 2011. **253**(1): p. 82-7.

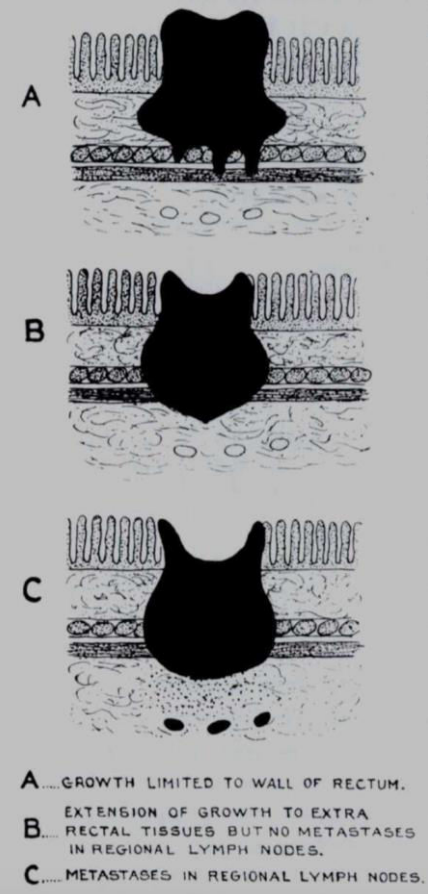


# Mikroskopie Tumorinvasionstiefe

## THE CLASSIFICATION OF CANCER OF THE RECTUM.

CUTHBERT E. DUKES.

*Pathologist to St Mark's Hospital, London.*



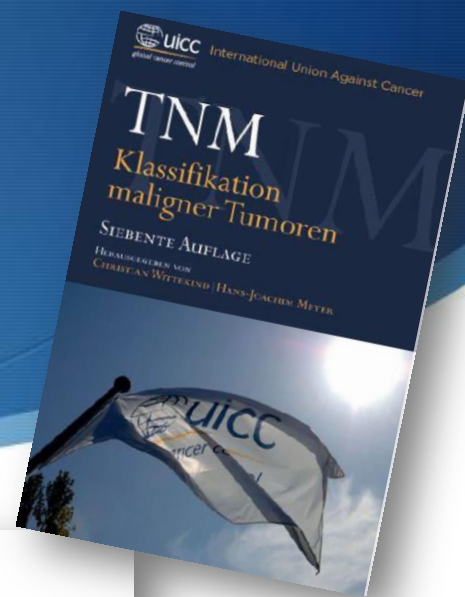
Diese Einteilung wurde ursprünglich 1932 entwickelt und ist seither häufig verändert worden. Aktuell wird empfohlen die Einteilung nach UICC-Stadien anzuwenden.

**Die Dukes Klassen A bis D entsprechen den UICC-Stadien I bis IV.**

Stadium (UICC)	Dukes	T	N	M
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1, T2	N0	M0
Stadium II	B	T3, T4	N0	M0
Stadium III	C	jedes T	N1, N2	M0
Stadium IV	(D)	jedes T	jedes N	M1

# Tumorinvasionstiefe

## pT



pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor
pTis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria <sup>a</sup>
pT1	Tumor infiltriert Submukosa
pT2	Tumor infiltriert Muscularis propria
pT3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perirektales Gewebe
pT4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert direkt andere Organe oder Strukturen <sup>b,c</sup>
T4a	Tumor perforiert viszerales Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

# pT nach neoadjuvanter Therapie

## ypT

Diagnosezeitpunkt	Therapieverfahren	TNM
Initialdiagnose		T3N1Mo
↓	Radiochemotherapie	
Klinisches Staging nach Radiochemotherapie		yT2N1Mo
↓	Resektion	
Pathologisch-histologische Untersuchung des Resektats		ypT1pNo(0/16)Mo

Shia J, McManus M, Guillem JG et al (2011) Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. Am J Surg Pathol 35:127–134

International Union Against Cancer U (2010) TNM classification of malignant tumors. Wiley-Blackwell, Oxford

International Union Against Cancer U (2012) TNM supplement. A commentary on uniform use. Wiley-Blackwell, Oxford

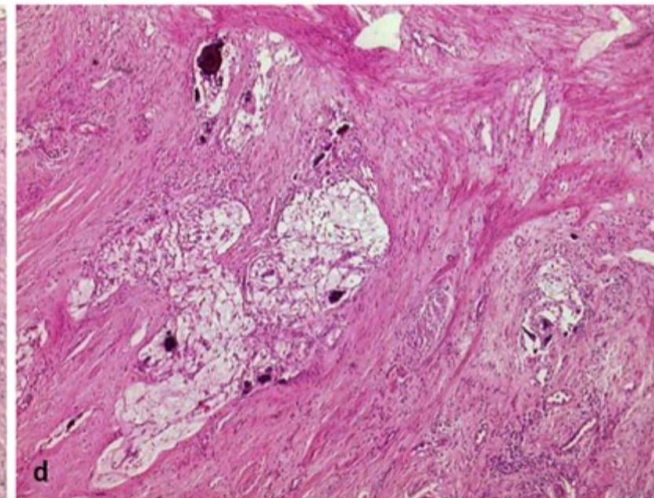
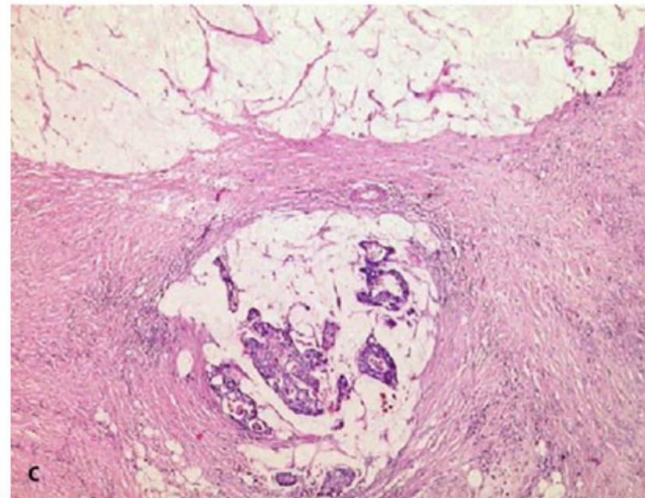
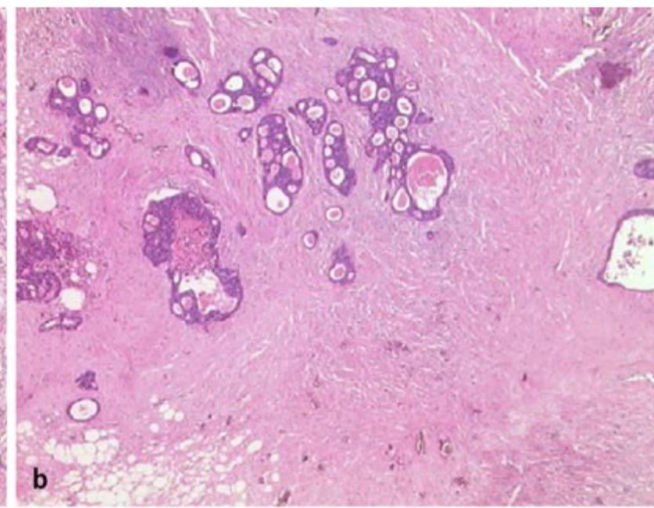
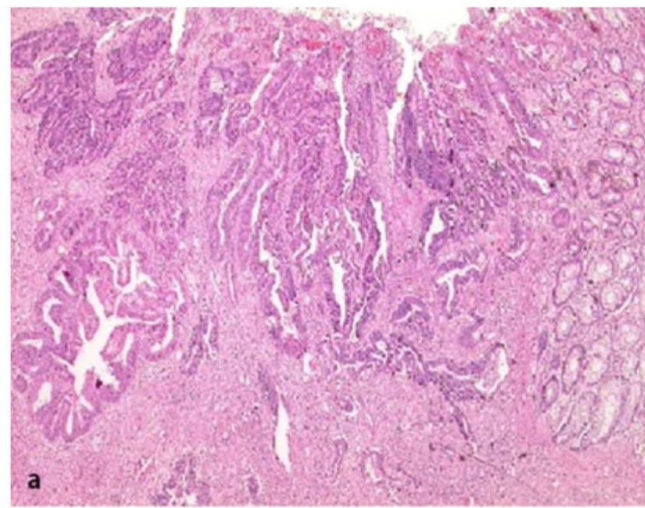


# ypT

- ◆ AJCC 2009 und UICC 2010:

**Nur vitale Tumorzellen berücksichtigen!**

Azelluläre Schleimseen oder Areale mit Granulationsgewebe oder Fibrosen dürfen bei der Festlegung der ypT-Kategorie nicht einbezogen werden





# Satelliten

Satelliten, wenn sie ohne Lymphknotenmetastasen vorkommen → entsprechend pN1c  
Wenn sie mit Lymphknotenmetastasen vorkommen → pN-Klassifikation;  
S3 Leitlinie: Satelliten sollen gezählt und dokumentiert werden

**pN Regionäre Lymphknoten**

pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

pN1 Metastasen in 1 bis 3 regionären Lymphknoten

pN1a Metastase in 1 regionären Lymphknoten

pN1b Metastasen in 2 bis 3 regionären Lymphknoten

pN1c Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nichtperitonealisierten perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen

pN2 Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

pN2a Metastasen in 4 bis 6 regionären Lymphknoten

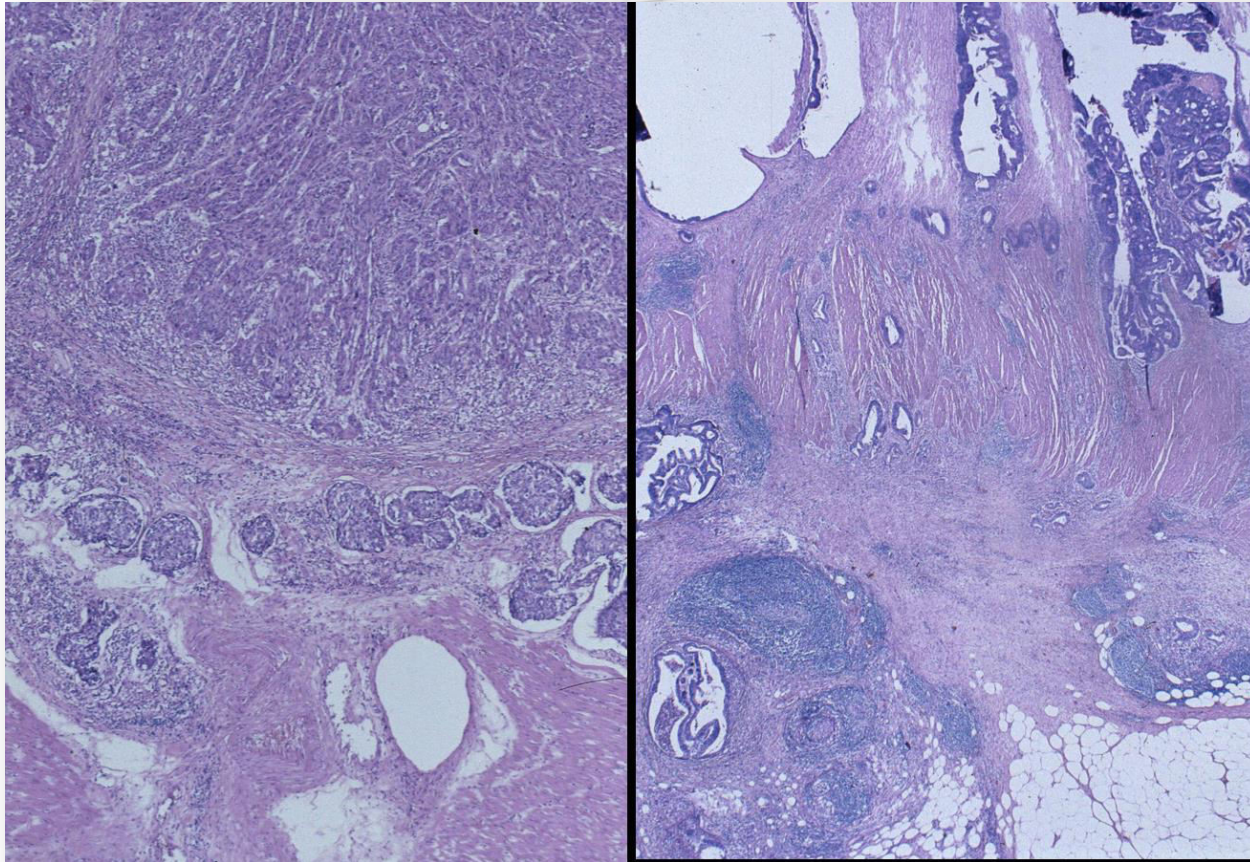
pN2b Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

pN0 Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden

# Regressionsgrading

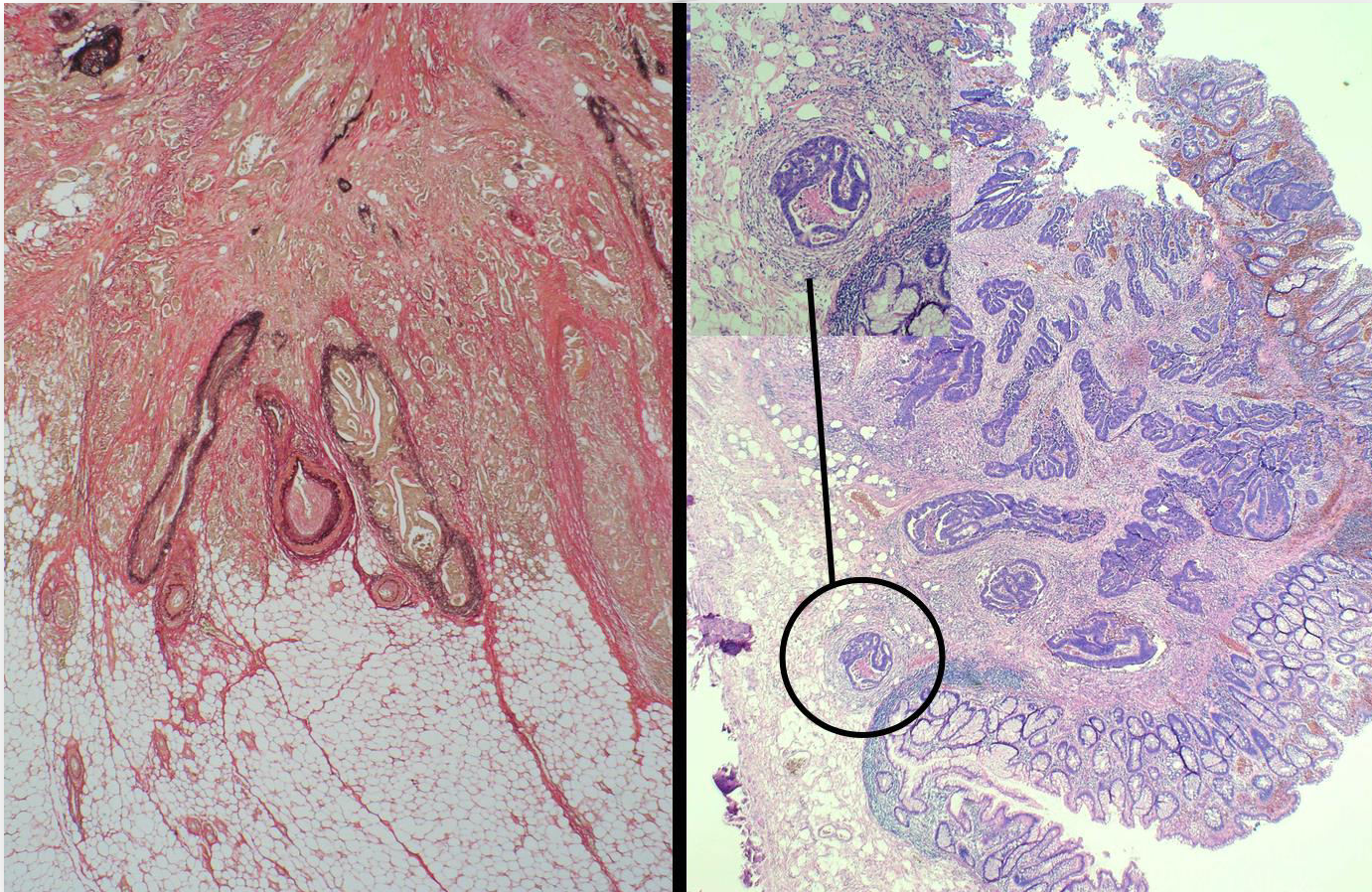
- ◆ Derzeit gibt es für das Rektumkarzinom mehr als 10 Systeme des Regressionsscores
- ◆ Trotz dieser Vielfalt lassen sich mit diesen Systemen ausreichende bis sehr gute Übereinstimmungen ( $\kappa$ -Werte) zwischen verschiedenen Beurteilern erzielen
- ◆ mangelnde Vergleichbarkeit
- ◆ S3 Leitlinien: Grading nach Dworak (Grad 0: keine Regression; Grad 4: keine vitalen Tumorzellen)

# Lymphgefäßeinbruch L1



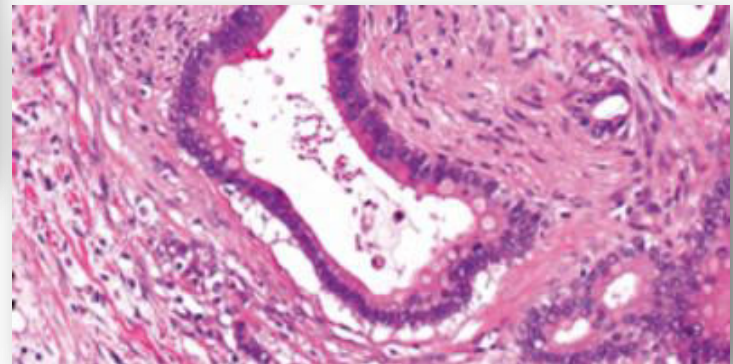
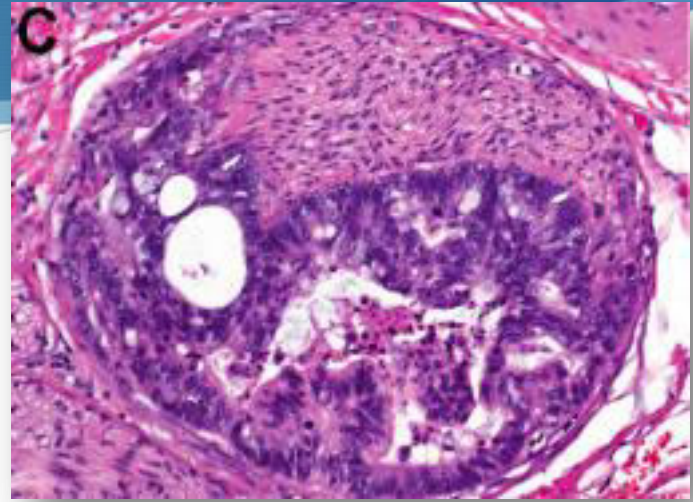
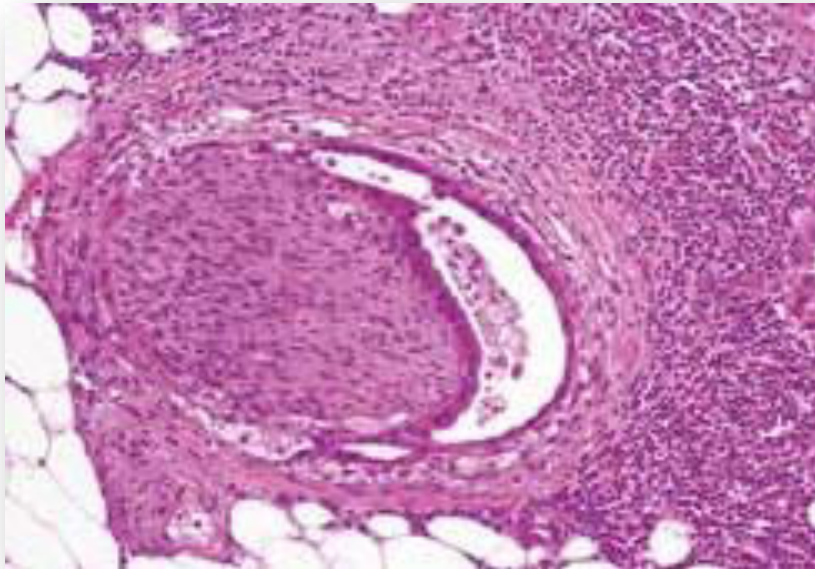


# Blutgefäßeinbruch - V1





# Perineurale Invasion – Pn1



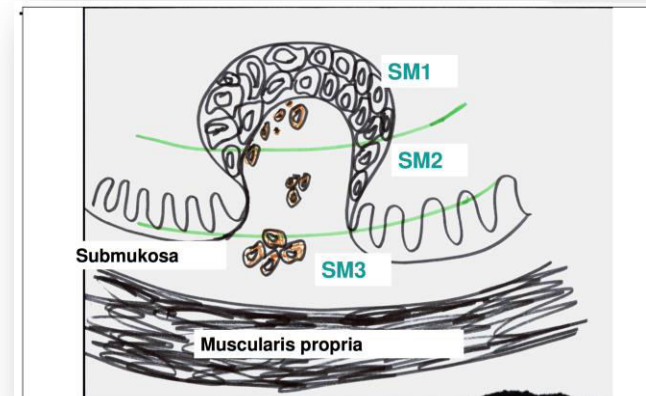
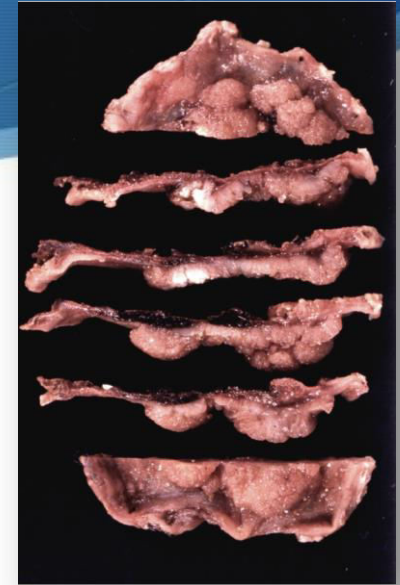
# Vollwandexzision bei pT1

## Kriterien für die komplettierende Operation:

- Residualtumor (R1)
- Differenzierungsgrad G3
- Lymphbahninvasion (L1)
- Venöse Angioinvasion (V1)
- **Tumordissoziation an der Invasionsfront (tumor budding)**
- **Tiefe der Submukosainfiltration: SM-Klassifikation**

Gefahr Lokalrezidiv

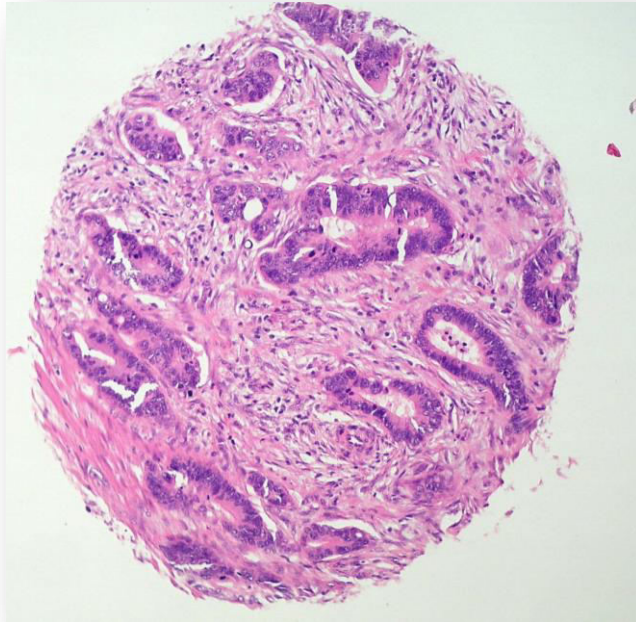
Gefahr synchrone regionäre Lymphknotenmetastasen



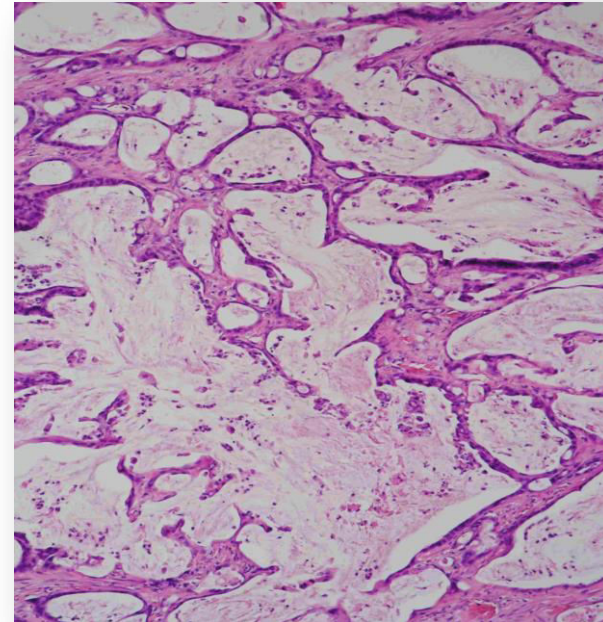


# Tumortyp nach WHO

💧 >95% Adenokarzinome



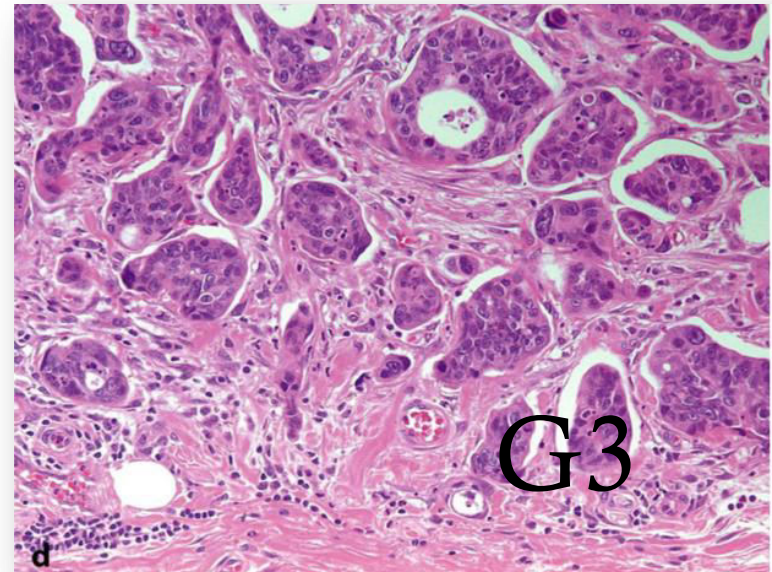
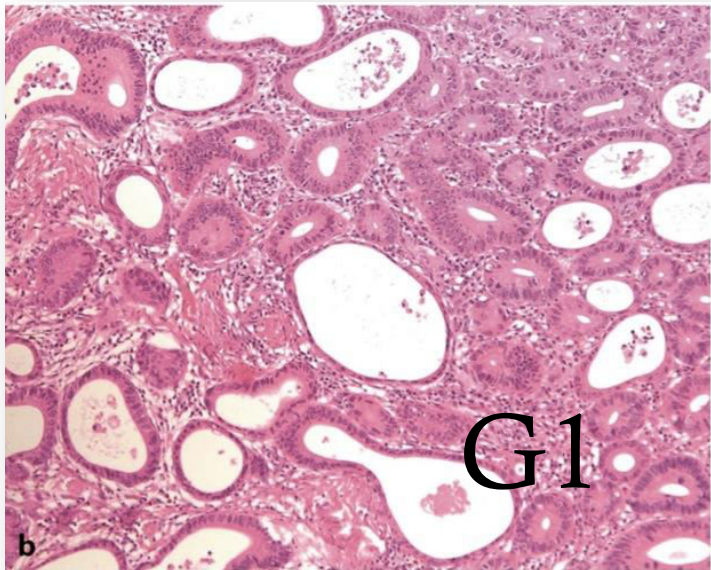
muzinöse Karzinome



# Grading

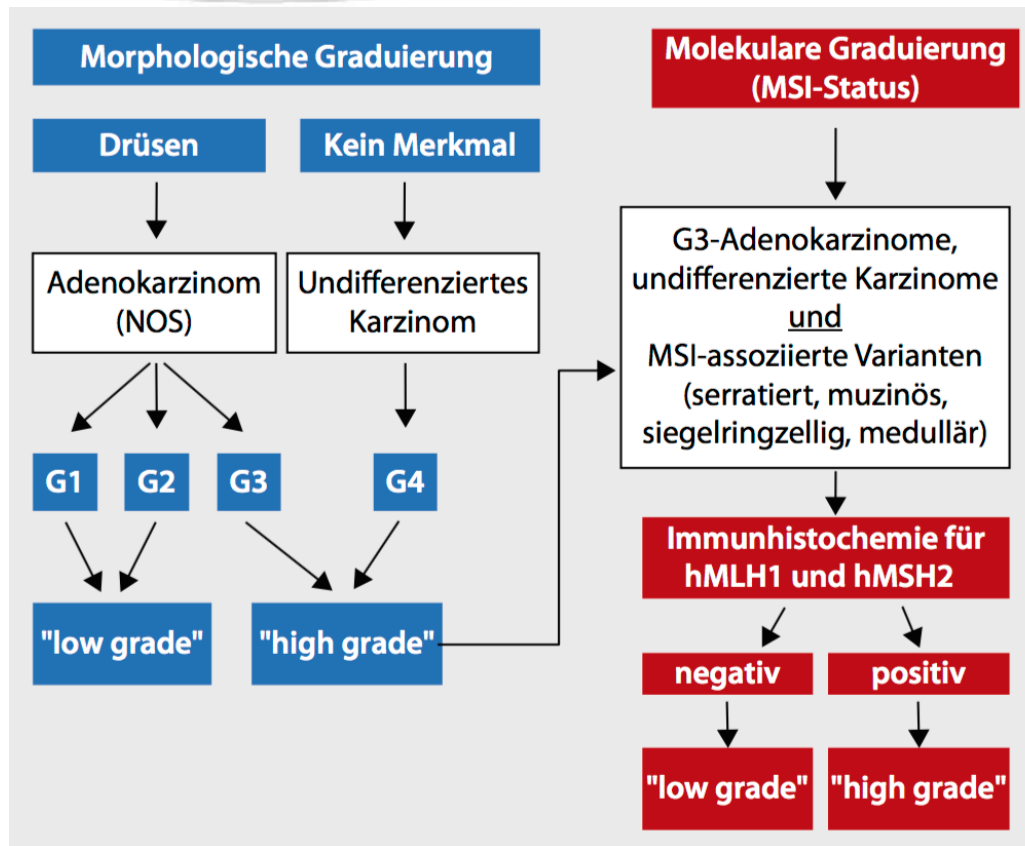
**Tab. 2** Aktuelle Kriterien für die morphologische Graduierung von „not otherwise specified“ (NOS)-Adenokarzinomen des Dickdarms und des Rektums nach der WHO-Klassifikation. (Adaptiert nach [2])

Kriterium	Differenzierungs-kategorie	Differenzierungsgrad	Deskriptiver Tumorgrad
>95% Drüsenformationen	Gut differenziert	1	Low
50–95% Drüsenformationen	Mäßig differenziert	2	Low
0–49% Drüsenformationen	Schlecht differenziert	3	High
Hochgradige Mikrosatelliteninstabilität	Variabel	Variabel	Low





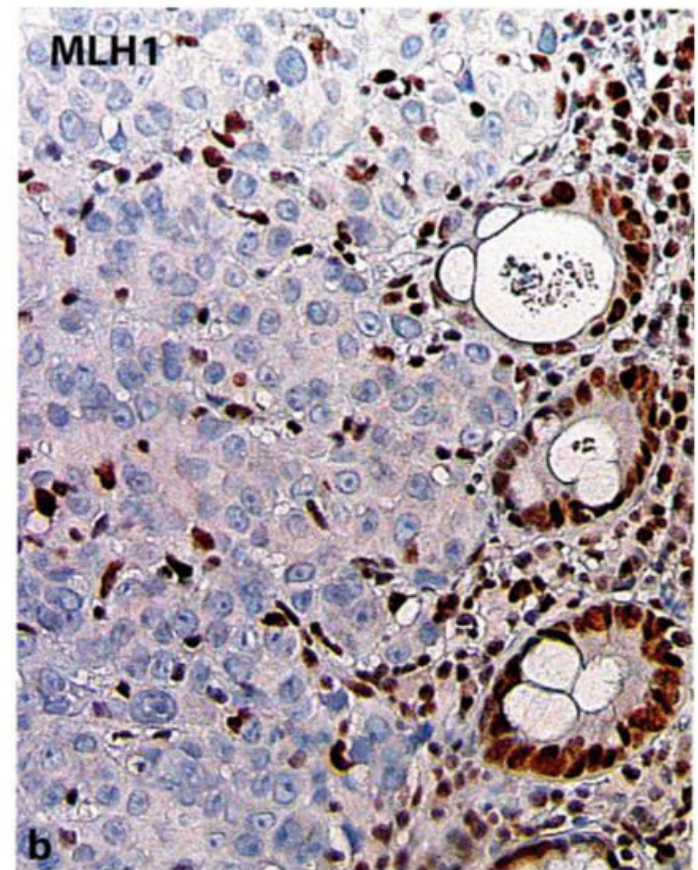
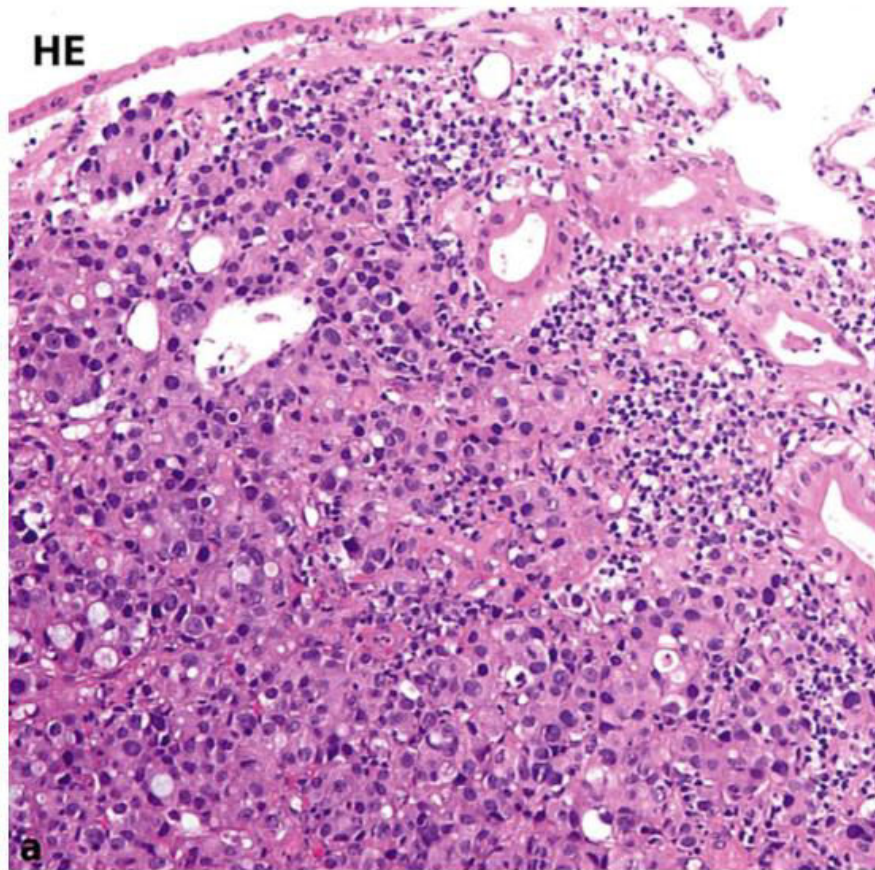
# Grading als prognostischer Faktor



- ◆ Immunhistochemie: fehlende Anfärbung eines der Genprodukte von MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 einen Hinweis auf das betroffene Gen geben.

- ◆ MLH1 und PMS2 + MSH2 und MSH6 bilden miteinander Proteinkomplexe.





Schlecht differenziertes Adenokarzinom NOS (G3) → Defizienz von MLH1

## Adenokarzinom (NOS)

## Sondertypen

### Morphologische Graduierung

G1

G2

G3

undifferenziert

### Molekulare Graduierung

(Immunhistochemie für hMLH1 und hMSH2)

negativ

low grade



# MSI

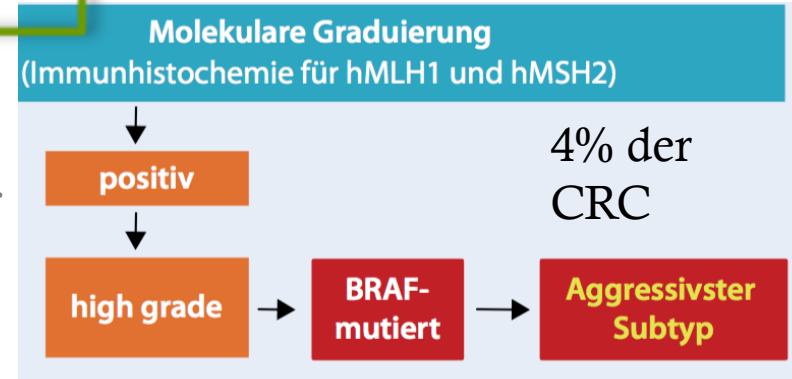
- ◆ Negative MLH1 oder MSH2 Immunhistochemie → MSI
- ◆ MSI Status
  - Tumor ohne MSI → Mikrosatellitenstabile Karzinome (MSS)
  - Tumor mit einem hohen Level an MSI (MSI-H)
    - Lynch-Syndrom assoziierte MSI durch Vererbung einer MMR-Gen-Mutation
    - Sporadische MSI durch Hypermethylierung des MLH1-Promotors

# MSI/MSS und BRAF

- BRAF-Analyse durchgeführt, da die Promotormethylierung durch somatische Mutationen in BRAF entstanden sein kann.
- Nach heutigem Kenntnisstand kommen BRAF-Mutationen (insbesondere die Mutation V600E) bei HNPCC-Patienten nicht vor, sondern nur bei etwa 40% der sporadischen kolorektalen MSI-H-Tumore mit MLH1-Ausfall.

→ BRAF mutiert → **sporadisches Karzinom**

- BRAF Mutation kann sowohl bei MSI als auch bei MSS Karzinomen vorkommen.



# Biomarker

**RAS**-Mutationsstatus (KRAS und NRAS) ist ein etablierter **prädiktiver** Biomarker für eine Therapie mit EGFR-Inhibitoren wie Cetuximab und Panitumumab.

Studien → KRK mit einer Kodon-13-Mutation im *KRAS*-Gen ein klinisch aggressiveres Krankheitsbild darstellen. In prospektiven Studien bisher noch nicht bestätigt.

**BRAF** in Kombination mit MSI-Status ist ein **prognostischer** Biomarker. Keine prädiktive.

Bei Patienten mit einer **MSI-H** ist eine 5-FU-Monotherapie nachweislich nutzlos; (prädiktive Werte für Kombinationstherapien mit 5-FU nicht belegt)

Auch andere Biomarker aus der Signaltransduktionskaskade des EGFR-Pathways wie **PTEN** oder die EGFR-Liganden **Epiregulin** und **Amphiregulin** besitzen derzeit noch keine prädiktive Bedeutung für eine anti-EGFR-Therapie beim KRK

Die **PI3K** ist in vielen Tumoren überaktiv (ca. 20 % der KRK) Es wird angenommen, dass die Aktivität des PI3K-Signalwegs durch die Einnahme von ASS gehemmt werden kann.

**Tab. 1** Etablierte und potenziell für die Routinediagnostik geeignete prädiktive und prognostische Biomarker für das kolorektale Karzinom

	Prädiktiver Biomarker	Prognostischer Biomarker	In der Routinediagnostik etabliert?
<i>KRAS</i>	+	–	Ja
<i>NRAS</i>	+	–	Ja
<i>BRAF</i>	–	+	Ja
<i>PIK3CA</i>	+	–	Ja
PTEN	–	–	Nein
Epiregulin	–	–	Nein
Amphiregulin	–	–	Nein
MSI/MMRD	+	+	Ja



Danke für die Aufmerksamkeit

Fragen?