

Pathologische beoordeling van het resectiepreparaat bij rectumkanker

Pathological assessment of the rectal cancer resection specimen

Auteur A. Hoorens, M. De Ridder, A. Jouret-Mourin, C. Sempoux, C.A. Cuvelier, N. Nagy, G. De Hertogh, K. Geboes en P. Demetter

Trefwoorden abdominoperineale resectie, APR, circumferentiële resectiemarge, CRM, mesorectum, rectumcarcinoom, rectumkanker, TME, totale mesorectale excisie

Keywords abdominoperineal resection, APR, circumferential resection margin, CRM, mesorectum, rectal cancer, rectal carcinoma, TME, total mesorectal excision

Samenvatting

Totale mesorectale excisie (TME) bij rectumkanker verlaagt sterk het risico op lokale recidieven en is daarom de standaard chirurgische behandeling bij rectumkanker. Ook de multidisciplinaire benadering heeft bijgedragen tot een betere overleving van patiënten met rectumkanker. De patholoog heeft een cruciale rol in het geheel, aangezien een goede pathologische beoordeling van het TME-resectiepreparaat belangrijke prognostische informatie verschaft aan de oncoloog, waardoor ook patiënten kunnen worden geïdentificeerd die verdere behandeling nodig hebben. Het TME-preparaat vereist een specifieke macroscopische aanpak en pathologische 'work-up'. Dit bestaat uit een zorgvuldige inspectie van het externe oppervlak van het resectiepreparaat en een beoordeling van de kwaliteit van de TME. Voor een adequate evaluatie van de TME moet het preparaat in zijn geheel (vers) en in transversale sneden (gefixeerd) beoordeeld worden. Bovendien zijn een nauwkeurige macroscopische

en microscopische evaluatie van de volledigheid van de tumorresectie en het meten van de afstand van de tumor tot de circumferentiële resectiemarge (CRM) vereist. Invasie van de CRM door tumor (tumor <1 mm van de CRM) is sterk gecorreleerd met het optreden van lokale recidieven, metastasen op afstand en een slechte overleving. In het geval van een negatieve CRM leidt een incomplete TME tot een hoger percentage recidieven en kortere overleving. Bovendien is het belangrijk dat het aantal ingenomen lymfklieren bij een patiënt bepaald wordt op een zo hoog mogelijk totaal aantal lymfklieren. Meerdere studies ondersteunen de opvatting dat hoe meer lymfklieren zijn onderzocht, hoe nauwkeuriger de stadiëring is. Het gebruik van pathologie-rapportageformulieren wordt aanbevolen voor het rapporteren over rectumtumorresectiepreparaten; dit garandeert de volledigheid en consistentie van datarapportage.

(Ned Tijdschr Oncol 2010;7:135-45)

Summary

As it greatly reduces local recurrences, total mesorectal excision (TME) became the standard surgical treatment for rectal cancer. Also the multidisciplinary team approach contributed to an improved outcome of rectal cancer patients. The pathologist has a crucial role in this process as proper pathological assessment of the TME

specimen provides important prognostic information for oncologists and identifies patients that require further therapy. TME specimens require a specialized macroscopic handling and pathological work-up. The external surface of the TME specimen should be carefully inspected and the quality of the mesorectal excision should

be assessed. Adequate evaluation of the mesorectal excision requires examination of both the specimen as a whole (fresh) and transverse slides (after fixation). In addition, careful macroscopic and microscopic evaluation of the completeness of tumor resection is required and the distance of the tumor to the circumferential resection margin (CRM) must be measured. Tumor involvement of the CRM (tumor <1 mm from the CRM) strongly correlates with local recurrence, distant metastases and poor survival.

In patients with a negative CRM, incomplete mesorectal resection leads to a higher recurrence rate and lower survival. In addition, it is important that pathologists establish the number of tumor-positive lymph nodes with as high a yield as possible. Several studies support the concept that the more nodes that are examined, the more accurate the staging. For reporting rectum cancer resection specimens, the use of pathology report forms is recommended as this ensures the completeness and consistency of data reporting.

Inleiding

De beste manier om de zorg van rectumkankerpatiënten te optimaliseren is een multidisciplinaire benadering van rectumkanker, inclusief een chirurg, radioloog, patholoog, gastro-enteroloog, radiotherapeut en medisch oncoloog. Deze benadering leidt tot significante verbeteringen in het resultaat van de behandeling.¹ Het is wel een eerste vereiste dat de leden van het multidisciplinaire team beschikken over voldoende achtergrondkennis van beeldvorming, pathologie, behandelmodaliteiten en prognostische factoren van deze aandoening. Dit overzichtsartikel bespreekt de macroscopie van rectumkanker, en omvat een beschrijving van het mesorectum en enkele digitale beelden van resectiepreparaten van rectumkanker. Verder wordt een overzicht gegeven van microscopische kenmerken die belangrijk zijn voor het bepalen van de verdere behandeling en de prognose, evenals van het voordeel van het gebruik van pathologie-rapportageformulieren, zoals is aanbevolen door het Belgische 'PROject on CAncer of the REctum' (PROCARE), een multidisciplinaire werkgroep met alle specialisaties die betrokken zijn bij de behandeling van rectumkanker.²

Mesorectum en totale mesorectale excisie: rol van de patholoog bij het beoordelen van volledigheid en kwaliteit van de mesorectale excisie

Het mesorectum is gedefinieerd als het viscerales mesenterium dat het rectum omgeeft. Het is een vethoudende bindweefsel laag die omgeven wordt door een dunne fascia. Het is de continue voortzetting van het mesosigmoid, dat geleidelijk aan het gehele rectum omgeeft onder de peritoneale omslagplooi van de Douglasholte. Het mesorectum bevat de bloedvaten en de lymfvaten en lymfklieren van het

rectum. In 1982 introduceerden Heald et al. het concept totale mesorectale excisie (TME), wat leidde tot een verbetering in de uitkomst van behandeling van rectumkanker, voornamelijk voor wat betreft het voorkomen van lokale recidieven.³ Dit concept omvat 2 aspecten; ten eerste een anatomisch scherpe dissectie onder directe visie in het vlak dat de viscerales mesorectale fascia scheidt van de pariëtale pelviene fascia ('the holy plane'), zonder scheuren of beschadigen van de mesorectale circumferentiële fascia en met intact laten van de omgevende zenuwplexus, en ten tweede de resectie van het mesorectum tot aan het dwarsgestreepte spierweefsel van de bekkenbodem (musculus levator ani), met meenemen van het meest distale deel, een plaats waar nestjes tumorcellen kunnen voorkomen. Dit laatste vergemakkelijkt lage anastomosen en sfincterpreservatie. Bij kanker van het bovenste derde van het rectum kan een partiële mesorectale excisie worden uitgevoerd.⁴ Hierbij wordt de mesorectale dissectie 5 cm distaal van de onderrand van de tumor (gemeten in situ) uitgevoerd, in een vlak van 90° dwars op de rectumwand met een scherpe mesorectale dissectie, waarmee deze procedure verschilt van de vroeger toegepaste conventionele 'blunt digital dissection' van een anteriorresectie. De multidisciplinaire benadering heeft geleid tot een significante verbetering in resultaat van de behandeling van rectumkanker.¹ De rol van de patholoog is hier cruciaal, niet alleen omdat hij het pathologische stadium van de ziekte bepaalt, maar ook omdat hij de volledigheid en de kwaliteit van de resectie moet bepalen.^{5,6} Zowel macroscopische als microscopische evaluatie van de circumferentiële resectiemarge (CRM) van het TME-preparaat door de patholoog is van groot belang gebleken.^{5,6} De CRM is het chirurgisch gecreëerde resectievlak dat ontstaat bij het wegsnijden van het rectum van het omgevende weefsel. Het is het niet-geperitonealiseerde oppervlak van het



Figuur 1. A. anterior en B. posterieur aanzicht van een totale mesorectale excisie (TME)-preparaat.

resectiepreparaat.

Het grootste deel van dit resectievlak is posterieur gelegen, waar het veel hoger begint dan aan de anterieure zijde, bij het mesocolon van het sigmoid. Het heeft hier de vorm van een driehoek met caudaal gelegen basis.⁷ Onder de peritoneale omslagplooi wordt het een circumferentiëel resectievlak en strekt het zich caudaal uit naar de onderkant van het mesorectum en de distale snijrand of, bij een abdominoperineale resectie (APR), naar de anale huid (zie *Figuur 1*).⁷

Tumorinvasie van de CRM is de belangrijkste prognostische factor voor het risico op lokale recidieven bij patiënten met rectumkanker.^{6,8-10} Daarnaast is het ook belangrijk voor het bepalen van het risico op metastasen op afstand en de totale overleving.¹⁰ Tumoren gelegen op minder dan 1 mm van het chirurgisch gecreëerde snijvlak geven een sterk verhoogd risico op recidieven.^{8,9} In 1 studie werd nog een verhoogde incidentie van recidieven gezien bij tumoren binnen 2 mm van het snijvlak gelegen, maar deze bevinding kon niet worden bevestigd in daaropvolgende studies.^{1,11,12} Een APR is vereist in het geval van tumoren die laag in het rectum gelokaliseerd zijn. Met een mesorectale excisie worden hierbij lymfatische, vasculaire en neurale routes van metastasering verwijderd. Vaak is er echter sprake van invasie van het chirurgische resectievlak ter hoogte van de sfincters.^{13,14} Door het spits toelopen van het mesorectum naar de levatormusculatuur, heeft de tumor slechts een dunne laag weefsel om in door te groeien en reikt snel tot in het chirurgische resectievlak in het lage mesorectum en anale kanaal. Bovendien zijn goede visualisatie en bereikbaarheid



Figuur 2. Sterk onregelmatig mesorectum in een abdominoperineaal resectie (APR)-preparaat: de spierlaag is zichtbaar ongeveer 1 cm onder de peritoneale omslagplooi. De beschrijving van de kwaliteit van het mesorectale oppervlak in een APR-preparaat wordt beperkt tot de beschrijving van het rectum boven de sfincters.

beperkt bij de klassieke APR, en is aangetoond dat in meer dan een derde van de gevallen het resectievlak in de sfinctermusculatuur, de submucosa of het lumen, is gelegen; in de andere gevallen ligt het resectievlak op de sfinctermusculatuur.¹⁴ Dit predisponeert voor CRM invasie, behalve in de hele vroege stadia van de ziekte. Daarnaast wordt een hoog percentage intra-operatieve perforaties gezien.¹⁴ Neoadjuvante therapie heeft bij deze gevallen een belangrijke rol in het verkleinen van de tumor, waardoor een complete resectie mogelijk wordt. Voorts wordt een meer radicale operatie met een voornamelijk perineale chirurgische benadering, waarbij een CRM buiten de levatorspieren wordt gecreëerd en een betere klaring wordt bereikt, overwogen bij lage rectumtumoren.^{13,14}

Macroscopische inspectie van het chirurgisch resectiepreparaat

Na ontvangst van het excisiepreparaat na TME is de eerste taak van de patholoog de inspectie van de volledigheid van resectie van het mesorectum.^{5-8,15} Het heeft de voorkeur om het resectiepreparaat als vers, ongefixeerd weefsel te onderzoeken. Nog belangrijker is echter dat het preparaat ongeopend bij de patholoog afgegeven moet worden. De patholoog moet het externe oppervlak van de TME zorgvuldig inspecteren en de volledigheid van de mesorectale excisie beoordelen en graderen (compleet, bijna-compleet, incompleet).^{5,6} Het mesorectale oppervlak bij een goede resectie moet glad zijn met een voldoende mesorectale bulk en het distale mesorectum mag niet kegelvormig toelopen. Defecten op de oppervlakte mogen niet dieper zijn dan 5 mm. In geval van perforatie van het resectiespecimen of in

Tabel 1. Gradering van de volledigheid van de mesorectale excisie van het totale mesorectale excisie (TME)-preparaat zoals de PROCARE-richtlijnen voorschrijven.

Het preparaat moet zowel als (vers) geheel, als in de vorm van transversale sneden (na fixatie), onderzocht worden om de mesorectale resectie adequaat te kunnen evalueren.

glad, regelmatig	<ul style="list-style-type: none"> - intact mesorectum met slechts kleine onregelmatigheden van een glad mesorectaal oppervlak - geen defect dieper dan 5 mm - geen kegelvormig verloop naar de distale snijrand toe* - gladde CRM op de transversale sneden
licht onregelmatig	<ul style="list-style-type: none"> - matig volume van mesorectum, maar onregelmatig mesorectaal oppervlak - matige kegelvorming van het resectiepreparaat toegestaan* - nergens is de muscularis propria zichtbaar, met uitzondering van de insertie van de levator musculatuur
sterk onregelmatig	<ul style="list-style-type: none"> - klein volume van mesorectum met defecten tot op de muscularis propria en/of zeer onregelmatig CRM op de transversale sneden

*=Kegelvorming refereert naar de neiging van de chirurg om naar de rectumwand toe te snijden bij distale dissectie, in plaats van buiten de viscerale mesorectale fascia te blijven; dit geeft een kegelvormig aspect aan het chirurgisch resectiepreparaat.

geval dat de spierlaag aan de buitenkant zichtbaar is, wordt de resectie als incompleet beschouwd (zie *Figuur 2*, pagina 137).

In het PROCARE-protocol wordt de volgende terminologie gebruikt; glad en regelmatig, licht onregelmatig of sterk onregelmatig (zie *Tabel 1*).² Deze enigszins aangepaste terminologie is geïntroduceerd om misinterpretatie van de term ‘incomplete resectie’ te voorkomen, aangezien het bij gevorderde tumor-groei niet altijd mogelijk is om invasie van het snijvlak te voorkomen. Een Nederlandse studie toonde aan dat ondanks een uitgebreide chirurgische training slechts 57% van de operaties als complete resecties werden beoordeeld en dat bijna een kwart (24%) werd geclassificeerd als incomplete resectie.⁵ Bij incomplete resecties lag het percentage CRM-invasie significant hoger, evenals het percentage algemene en lokale recidieven.⁵ Bij patiënten met een positieve CRM voegde de beoordeling van de volledigheid van de resectie niets toe aan het voorspellen van de kans op lokale recidieven bovenop de CRM-invasie. Bij patiënten met een negatieve CRM en een incomplete resectie was het percentage algemene recidieven echter verdubbeld van 15 naar 29%; de overleving was verminderd van 91 naar 77%.⁵ Tussen patiënten met een compleet mesorectum en patiënten met een bijna-compleet mesorectum werd geen prognostisch verschil gezien.⁵ Het is belangrijk om zich te realiseren dat er anterior en lateraal minder mesorectumweefsel is dan posterieur. Bovendien varieert het volume van het mesorectum aan-

zienlijk tussen individuen en is de grootte gerelateerd aan verscheidene factoren zoals lichaamsgewicht, geslacht en de mate van cachexie.¹⁶ In een APR-preparaat wordt de beschrijving van de kwaliteit van het mesorectumoppervlak beperkt tot de beschrijving van het rectum boven de sfincter.

Behandeling van het TME resectiepreparaat

De relatie van de tumor tot het serosaal oppervlak dient bepaald te worden, boven, ter hoogte van, of onder de peritoneale omslagplooï. Na inspectie van het externe oppervlak moet het resectievlak gekleurd worden met zwarte inkt. Het resectiepreparaat wordt vervolgens aan de anterieure zijde geopend boven de peritoneale omslagplooï, te beginnen bij het proximale uiteinde, zonder te openen ter hoogte van de tumor. Deze techniek maakt een adequate evaluatie van de anterieure zijde van de CRM mogelijk, die anders beschadigd zou zijn bij het openen van het resectiepreparaat.¹⁷ Idealiter wordt het resectiepreparaat vastgepind op een kurkbord om krimpen te voorkomen en drijft het kurkbord met het resectiepreparaat naar beneden gericht minimaal 48 uur in een formoloplossing.¹⁸ Het plaatsen van gaas of papieren tissue gedrenkt in formol in het lumen van het intacte darmsegment is noodzakelijk om de fixatie te bevorderen. Na fixatie dient het resectiepreparaat gesneden te worden in parallelle sneden van 3-4 mm dik, loodrecht op de lengterichting van de darm. De lange fixatietijd is nodig om het weefsel



Figuur 3. Seriële sneden van het totale mesorectale excisie (TME)-preparaat uit *Figuur 1*, pagina 137 (linksboven is proximaal, rechtsonder is distaal). De beoordeling van kwaliteit van de TME: glad en regelmatig.

steviger te maken en het maken van seriële sneden te vergemakkelijken. Dit maakt het beoordelen van het diepste punt van tumorinvasie, evenals het meten van de afstand waar de tumor het dichtst bij de CRM komt, mogelijk. Minimaal 3 weefselblokken van de tumor dienen te worden gepreleveerd, waarvan ten minste 1 blok de overgang van de normale omgevende mucosa naar de tumor moet bevatten en ten minste 1 blok genomen moet worden van het diepste punt van doorgroei in de wand.^{2,19} Dit laatste maakt het mogelijk de macroscopische waarnemingen in de zone van diepste tumordoorgroei microscopisch te bevestigen of te corrigeren. Het is bekend dat, met name na radiotherapie, de aanwezigheid van fibrose de macroscopische beoordeling van de tumor moeilijk maakt. Vaak is het onmogelijk onderscheid te maken tussen therapiegeïnduceerde fibrose en tumorinvasie.²⁰ In dit geval dienen er voldoende weefselblokken genomen te worden van alle macroscopisch verdachte plaatsen om het diepste punt van invasie niet te missen. Tussen de verschillende wijzen van CRM-invasie, continue tumordoorgroei, discontinue neerzetting van tumornestjes of invasie van lymfklieren, dient geen onderscheid te worden gemaakt. De oriëntatie van macroscopisch verdachte klieren die dicht bij de CRM gelegen zijn moet dus goed bewaard blijven in weefselcoupes. Weefselprelevementen kunnen ingebed worden als grote of als conventionele kleine blokken. Fixatie in formol laat bijkomend moleculair-pathologisch onderzoek toe. Belangrijk om te vermelden is dat het preparaat zowel als (vers) geheel, als in de vorm van transversale sneden (na fixatie) onderzocht moeten worden om

de mesorectale resectie adequaat te kunnen evalueren (zie *Figuur 3*).

Om de bevindingen te documenteren, kunnen digitale beelden van het externe oppervlak worden gemaakt voorafgaand aan het snijden van het operatiespecimen in transversale sneden. Indien de tumor dichtbij de distale of proximale resectiemarge is gelokaliseerd, wordt aangeraden de relatie van de tumor tot de snijrand aan te tonen door prelevementen loodrecht op de snijrand te nemen. Patiënten met ingenomen lymfklieren hebben mogelijk baat bij chemotherapie. Het vaststellen van het aantal tumorpositieve klieren met een zo hoog mogelijk rendement, is belangrijk.⁶ Alle lymfklieren dienen microscopisch te worden onderzocht. De huidige TME richtlijnen stellen dat minstens 12 klieren gevonden moeten worden.²¹⁻²³ Dit kan echter moeilijk zijn, vooral na preoperatieve radio-chemotherapie.^{24,25} Een maximale inspanning van de patholoog om zoveel mogelijk lymfklieren te vinden is echter noodzakelijk, aangezien diverse studies de opvatting dat hoe meer klieren onderzocht zijn, hoe accurater de staging is, ondersteunen.⁶ Wanneer minder dan 7 klieren zijn geanalyseerd, wordt het aandeel van kankers met lymfklierinvasie onderschat.²⁶ Het bepalen van de lymfklierratio in klierpositieve colontumoren vormt een alternatief.²⁷ Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om microdissectietechnieken of vertering van vetweefsel aan te bevelen om het aantal gevonden klieren te vergroten.²¹ Bovendien dienen precursorletsels zoals poliepen en IBD, gepreleveerd te worden.²¹

Tabel 2. Pathologische TNM-classificatie volgens de vijfde editie van het TNM-classificatiesysteem.

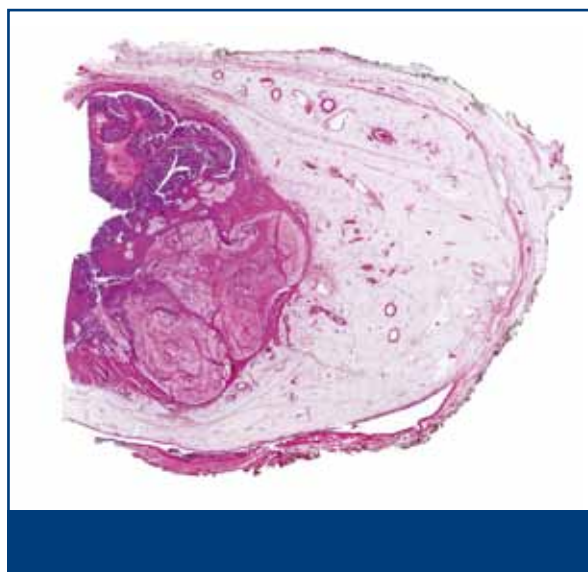
T	Primaire tumor
Tx	primaire tumor kan niet worden vastgesteld
T0	geen bewijs voor primaire tumor
Tis	carcinoom in situ: intraepitheliaal of invasie van lamina propria
T1	tumorinvasie in submucosa
T2	tumorinvasie in muscularis propria
T3	tumorinvasie door muscularis propria in subserosa of niet-geperitonealiseerd pericolisch weefsel of rectumweefsel
T4	tumorinvasie rechtstreeks in andere organen of structuren en/of perforatie van visceraal peritoneum
N	regionale lymfklieren
Nx	regionale lymfklieren kunnen niet worden vastgesteld
N0	geen metastasen in regionale lymfklieren
N1	metastasen in 1-3 regionale lymfklieren
N2	metastasen in ≥ 4 regionale lymfklieren
M	metastasen op afstand
Mx	metastasen op afstand kunnen niet worden vastgesteld
M0	geen metastasen op afstand
M1	metastasen op afstand

Histologisch onderzoek

Het histologische type van de tumor volgens de WHO-classificatie moet worden vermeld en de tumor wordt gegradeerd.²⁸ In de literatuur wordt gebruikgemaakt van verschillende graderingsystemen.²⁸ Men kan gebruikmaken van ofwel het systeem dat tumoren indeelt in goed, matig, weinig of ongedifferentieerde tumoren, ofwel het systeem dat tumoren classificeert als hooggradig (weinig en ongedifferentieerd) of laaggradig (goed en matig gedifferentieerd). In het laatstgenoemde systeem corresponderen hooggradige tumoren met tumoren met minder dan 50% van glandulaire structuren in het geanalyseerde oppervlak. Zegelringceltumoren (meer dan 50% zegelringcellen) en mucineuze adenocarcinomen (meer dan 50% van de tumor bestaat uit plassen van extracellulair mucus dat maligne epitheel bevat, onder vorm van acinaire structuren, celstrengen of geïsoleerde cellen) zijn per definitie weinig gedifferentieerd, terwijl medullaire carcinomen van het colon doorgaans als ongedifferentieerde carcinomen worden beschouwd.²⁸ Voor een accurate gradering van colon- en rectumadenocarcinomen moeten oppervlakkige en diepe delen van de tumor geëvalueerd worden.¹⁹ De diepte van tumorinvasie, het aantal ingenomen lymfklieren en metastasen dienen vermeld te worden.²¹ Het gebruiken van het pTNM-

classificatiesysteem, dat in vele internationale studies wordt gebruikt, wordt aanbevolen (zie Tabel 2). De invasiediepte wordt beschreven in verhouding tot de anatomische structuren, zoals mucosa, submucosa, muscularis propria, mesorectum en serosa. Het aantal positieve lymfklieren, evenals het totaal aantal onderzochte klieren dient vermeld te worden. Er zijn onvoldoende argumenten om het routinematig maken van sneden op verschillende diepten of speciale/ancillaire technieken aan te bevelen.²¹ Het is belangrijk te weten dat veel ingenomen lymfklieren klein zijn, soms slechts enkele millimeters in doorsnee.²⁹ Dit kan de slechte correlatie met het preoperatief voorspellen van lymfklierinvasie met NMR verklaren.³⁰ Indien de patholoog de zesde editie van het TNM-classificatiesysteem (TNM6) gebruikt, is de correlatie nog slechter, vanwege de classificatie van afgeronde extramurale tumorneerzettingen als compleet ingenomen lymfklieren zonder resterend lymfatisch weefsel.²³ Extramurale tumorneerzettingen met een onregelmatige vorm worden beschouwd als vasculaire invasie. In de vijfde editie van het TNM-classificatiesysteem worden extramurale tumorneerzettingen die niet duidelijk in lymfklieren gelokaliseerd zijn, beschouwd als discontinue uitbreiding van de tumor indien de diameter <3 mm is, en als ingenomen lymfklieren indien >3

mm.²² Hoewel er weinig bewijskracht is voor deze definitie, heeft deze ten minste het voordeel dat het kwantitatief is en daardoor reproduceerbaar, en het vergroot de overeenstemming tussen patholoog en radioloog.³⁰ Het Verenigd Koninkrijk en een groot deel van Scandinavië weigerde over te stappen op TNM6, omdat het bewijs inadequaaf is voor de classificatie van lymfklier- en veneuze invasie, en bovendien de interobserver variabiliteit slecht is.³⁰ De PROCARE-werkgroep heeft gekozen te blijven bij de 3 mm-regel van TNM5.² De afstand tot de CRM dient te worden gemeten. Een positieve CRM wordt gedefinieerd als tumordoorgroei (continu of discontinu) of de aanwezigheid van een positieve klier op <1 mm van de radiale, niet-geperitonealiseerde snijrand.⁸⁻¹⁰ Met betrekking tot de interpretatie van therapiestudies, moet worden benadrukt dat een positieve en negatieve CRM volgens deze definitie niet vergeleken kan worden met de International Union Against Cancer (UICC)-classificatie voor resterend tumorweefsel (R).^{22,23} Een positieve CRM correspondeert deels met R1 (directe doorgroei van tumor in de CRM) en deels met R0 (CRM tumorvrij, tumor gelokaliseerd <1 mm van de CRM). Het meten en vermelden in het verslag van de exacte afstand tot de CRM wordt aanbevolen (zie *Figuur 4*).¹¹ Ook de afstand tot de longitudinale snijrand moet vermeld worden. Peritoneale invasie en vasculaire invasie dienen ook gerapporteerd te worden, omdat dit de patiënten met een slechte prognose identificeert die mogelijk verdere behandeling nodig hebben.³¹ Een adequaat onderscheid tussen CRM-invasie en peritoneale invasie is zeer belangrijk. Indien de tumor in het mesorectum op een afstand <1 mm van de CRM gelegen is, is sprake van een T3-stadium met positieve snijrand. Als de tumor ter hoogte van of boven de peritoneale omslagplooi gelokaliseerd is en het viscerale peritoneum doorbreekt, maar >1 mm van de CRM ligt, is er sprake van een T4-stadium met negatieve snijrand. Vasculaire invasie in extramuraal venen moet vermeld worden. De aanwezigheid van perineurale en/of lymfatische invasie kan vermeld worden. Om de aanwezigheid van vasculaire (V) of lymfatische (L) invasie aan te duiden, kan gebruik gemaakt worden van de V- en L-substagering.²² Metastasen op afstand worden gerapporteerd als M1 indien bevestigd bij histologisch onderzoek. Niet-regionale lymfklieren worden geclassificeerd als metastase en moeten apart worden beschreven. Een cytologisch positief peritoneaal vocht wordt ook geclassificeerd als M1.²²



Figuur 4. Microscopie-preparaat van een macroblok, waarin de afstand van de tumor tot de circumferentiële resectiemarge (CRM) kan worden gemeten (de CRM is gekleurd met zwarte inkt).

Veranderingen na neoadjuvante chemoradiotherapie

In het geval van neoadjuvante chemoradiotherapie is het aan te raden tumorregressie te schatten met een semikwantitatief graderingsstelsel zoals de Dworak-regressiegraad, waarbij de regressie van de primaire tumor semikwantitatief wordt bepaald aan de hand van de hoeveelheid resterende viabele tumor versus de hoeveelheid fibrose, variërend van geen bewijs van effect van de behandeling tot een complete respons zonder aantoonbaar resterend viabel tumorweefsel (zie *Tabel 3*, pagina 142).²⁰ De patholoog dient daarom geïnformeerd te worden over eventuele preoperatieve therapie. Het graderen van de regressie is belangrijk voor de prognose, aangezien met een complete respons de uitkomst beter is dan bij microscopische ziekte, terwijl met microscopische ziekte de uitkomst beter is dan bij matige, lichte of geen regressie.^{20,30,32,33} Voordat de conclusie wordt getrokken dat een complete respons is opgetreden, waarbij geen viabel tumorweefsel wordt teruggevonden, is het raadzaam het gehele macroscopisch verdachte gebied in te bedden.²⁰ Het initieel nemen van 5 weefselblokken van deze zone wordt aanbevolen om rigoureuze dissectie te combineren met uitvoerbaarheid. Indien hierin geen tumor aanwezig blijkt, moet het gehele verdachte gebied ingebed worden. Als er dan nog geen tumor wordt aangetoond, dient elk weefselblok op 3 niveaus gesneden te worden. Er is sprake van een complete respons, als ook na deze laatste stap geen tumorweefsel wordt teruggevonden.³⁴

Tabel 3. Dworak-regressiegraad.²⁰

Graad 0	geen tumorregressie
Graad 1	overwegend tumormassa met duidelijke fibrose en/of vasculopathie
Graad 2	overwegend fibrotische veranderingen met weinig tumorcellen of tumorcelnesten (gemakkelijk aan te tonen)
Graad 3	zeer weinig (moeilijk microscopisch op te sporen) tumorcellen in fibrotisch weefsel met of zonder mucusplassen
Graad 4	geen tumorcellen, slechts fibrotische massa (totale regressie of respons)

Pathologisch rapporteren van rectumkanker-resectiepreparaten

Het gebruik van rapportageformulieren voor de pathologie garandeert volledigheid en consistentie van datarapportage. Dit is niet alleen belangrijk voor het bepalen van de prognose van de individuele patiënt en de verdere behandeling, maar ook voor het beoordelen van de kwaliteit van de rectumchirurgie en het totale management van de ziekte. PROCARE stelt 2 pathologie-rapportageformulieren voor: 1 voor partiële mesorectale excisie, TME en APR, en 1 voor lokale (transanale) resectie. De laatste geüpdate versie van de checklist kan worden gedownload van www.kankerregister.be (menu procare/working). Het protocol voor lokale resectiepreparaten bevat de pathologische subclassificatie in 3 niveaus van de invasiediepte bij oppervlakkig (mucosaal of submucosaal) gelokaliseerde kanker (zie Tabel 4).

Conclusie

TME is de standaard chirurgische behandeling van rectumkanker, vanwege de grote reductie van het aantal lokale recidieven.^{1,3} De combinatie TME en de benadering vanuit een multidisciplinair team, heeft geleid tot een significante verbetering in het resultaat van behandeling van rectumkanker.¹ De patholoog speelt een belangrijke rol in dit proces. Een accurate pathologische beoordeling van het TME-preparaat verschaft prognostische informatie voor de oncoloog en identificeert patiënten die verdere behandeling nodig hebben.^{6,15} TME-preparaten vereisen een speciale pathologische 'work-up', omdat pathologen niet alleen het pathologische stadium van de tumor moeten bepalen, maar ook de volledigheid van de resectie en de kwaliteit van de mesorectale excisie moeten beoordelen.^{5,6} Hiervoor is het belangrijk dat het resectiepreparaat ongeopend bij de patholoog komt.^{5,6,8} Beoordeling van de kwaliteit van de mesorectale excisie moet worden gebaseerd op een

macroscopische inspectie van het externe oppervlak van het resectiespecimen, in combinatie met evaluatie van seriële sneden.^{5,6} Nauwkeurige macroscopische en microscopische beoordeling van de afstand van de tumor tot de CRM is van groot belang, aangezien dit de meest significante prognostische factor voor lokale recidieven is.^{6,8-10} Bij patiënten met een negatieve CRM leidt een incomplete mesorectale resectie tot een hoger percentage recidieven en een kortere overleving.⁵ Wil de benadering van een multidisciplinair team voldoende voordeel hebben, dan is het noodzakelijk dat alle leden van de verschillende medische disciplines van het team voldoende kennis hebben van beeldvorming, pathologie, behandelmodaliteiten en prognostische factoren van de ziekte. In deze context is het nuttig naar de patholoog te komen in het macroscopielokaal, te assisteren bij de evaluatie van de CRM en het beoordelen van de weefselsneden, vooral voor de chirurg (in opleiding) en de radioloog. Bovendien verschaft fotografische documentatie van het externe oppervlak van het resectiespecimen voorafgaand aan het snijden van de transversale coupes feedback aan andere medische disciplines binnen het team. Men dient het resectiepreparaat zorgvuldig te analyseren, inclusief gradering en stagering van de tumor.²¹ In het bijzonder is grote motivatie voor het opsporen van zoveel mogelijk lymfklieren heel belangrijk, omdat patiënten met positieve lymfklieren baat kunnen hebben bij chemotherapie. Enkele studies ondersteunen het idee dat hoe meer klieren zijn onderzocht, hoe accurater de stagering is.⁶ Ook wordt geadviseerd om de mate van tumorregressie na neoadjuvante chemo-radiotherapie te vermelden, waarbij het echter noodzakelijk is de beoordeling van regressie te standaardiseren.^{20,30,32,33} Het inbedden van de gehele verdachte regio en het snijden van 3 niveaus door elk weefselblok wordt aanbevolen voordat besloten kan worden tot complete respons.^{20,34} Het gebruik van pathologie-rapportageformulieren voor het rapporteren over resectieprepa-

Tabel 4. Pathologische subclassificatie van de mate van invasie bij oppervlakkige tumoren.

pTis	primaire tumor: invasie van lamina propria
m1	oppervlakkige 1/3 deel van mucosa
m2	middelste 1/3 deel van mucosa
m3	diepste 1/3 deel van mucosa
pT1	primaire tumor: invasie van submucosa
sm1	oppervlakkige 1/3 deel van submucosa of invasiediepte <0,5 mm
sm2	middelste 1/3 deel van submucosa of invasiediepte 0,5-1 mm
sm3	diepste 1/3 deel van submucosa of invasiediepte >1 mm

raten van rectumkanker wordt sterk aangeraden, omdat dit de volledigheid en consistentie van de datarapportage garandeert. De volgende uitdaging is de zoektocht naar immunohistochemische of moleculaire markers, waarmee patiënten geïdentificeerd kunnen worden bij wie de tumor zal reageren op preoperatieve therapie met het verkleinen van de tumor, waardoor het percentage curatieve chirurgie kan toenemen.

Dit artikel is een bewerking van een eerder verschenen artikel in *Belgian Journal of Medical Oncology* (Belg J Med Oncol 2009;3:151-160).

Referenties

1. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet* 2003;4:695-701.
2. Belgian Cancer Registry. Multidisciplinary Belgian Project on Cancer of the Rectum (PROCARE). Multidisciplinary guidelines for the treatment of rectal cancer, available at: www.kankerregister.be
3. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69:613-6.
4. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision. A prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004;240:260-8.
5. Nagtegaal ID, Van de Velde CJ, Van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, Van Krieken JH, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-34.
6. Maugham NJ, Quirke P. Modern management of colorectal cancer - a pathologist's view. *Scand J Surg* 2003;92:11-9.
7. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer. A review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849-55.
8. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. Lancet* 1986;2:996-9.
9. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-11.
10. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-34.
11. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, Van de Velde CJ, Van Krieken JH, for the pathology review committee and the cooperative clinical investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimetre but two millimetres is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-7.
12. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-57.
13. Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ, et al. The modern abdominoperineal excision. The next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82.
14. Nagtegaal ID, Van de Velde CJ, Marijnen CA, Van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005;23:9257-64.
15. Nagtegaal ID, Van Krieken JH. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview. *Eur J Cancer* 2002;38:964-72.
16. Torkzad MR, Blomqvist L. The mesorectum: morphometric assessment with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2005;15:1184-91.
17. Quirke P, Dixon MF. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorect Dis* 1988;3:127-31.
18. Williams N, Dixon M, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimeter rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and patient' survival. *Br J Surg* 1983;70:150-4.
19. Halvorsen TB. Tissue sampling and histological grading in colorectal cancer. Are routine sections representative? *APMIS*

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Benadering vanuit een multidisciplinair team verbetert significant de uitkomst van patiënten met een rectumtumor. De patholoog heeft een cruciale rol in dit proces met het beoordelen van de kwaliteit van de mesorectale excisie en de volledigheid van de resectie.
2. De afstand van de tumor tot de circumferentiële resectiemarge (CRM) is de meest belangrijke factor voor het voorspellen van de kans op lokale recidieven. Tumorinvasie van de CRM correleert in hoge mate met het optreden van lokale recidieven en metastasen op afstand en een slechte overleving.
3. Macroscopische evaluatie van de volledigheid van de mesorectale excisie heeft aanvullende waarde bij patiënten zonder CRM-invasie. Incomplete excisies bij patiënten met een negatieve CRM leiden tot een hoger percentage lokale recidieven en een kortere overleving.
4. Het aantal tumorpositieve lymfklieren dient vastgesteld te worden op een zo groot mogelijk aantal gepreleveerde lymfklieren. Verscheidene studies ondersteunen het idee dat hoe meer klieren onderzocht zijn, hoe accurater de staging.
5. Beoordeling van tumorregressie na neoadjuvante behandeling moet gestandaardiseerd worden. Voordat geconcludeerd wordt dat er sprake is van een complete respons zonder viabel tumorweefsel, wordt aangeraden de gehele verdachte regio in te bedden en op 3 niveaus per blok te snijden.

1989;97:261-6.

20. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorect Dis* 1997;12:19-23.

21. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-22. *TNM classification of malignant tumors*. 5th edn. New York: Wiley; 1997.

23. *TNM classification of malignant tumors*. 6th edn. New York: Wiley; 2002.

24. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Hermans J, Van de Velde CJ, Leer JW, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1976-84.

25. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleannée G, Bioulac-Sage P, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008;32:45-50.

26. Caplin S, Cerottini J-P, Bosman FT, Constanda MT, Givel J-C. For patients with Dukes'B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.

27. De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, Hoorens A, Sermeus A, Storme G. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut* 2006;55:1681.

28. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, et al. WHO histological classification of tumors of the colon and rectum. *Pathology and genetics of tumors of the digestive system*. Edited Hamilton SR, Aaltonen LA. Lyon: IARC Press; 2000.

29. Wang C, Zhou Z-G, Wang Z, Li L, Zheng Y-C, Zhao G-P, et al. Mesorectal spread and micrometastases of rectal cancer studied with large slice technique and tissue microarray. *J Surg Oncol* 2005;91:167-72.

30. Quirke P. Pathology for the radiologist. Pathological insights into colorectal cancer. In: Brown G, editor. *Contemporary issues in cancer imaging. Colorectal cancer*. Cambridge: University Press; 2007.

31. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1995;48:849-55.

32. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, Matter M, Coucke P. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2002;94:1121-30.

33. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-96.

34. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology* 2007;50:103-12.

Correspondentieadres

Mw. prof. dr. A. Hoorens, afdelingshoofd

Universitair Ziekenhuis Brussel
Afdeling Pathologie
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel
Tel.: 0032 2 477 50 83
E-mailadres: anne.hoorens@uzbrussel.be

Dhr. prof. dr. M. De Ridder, afdelingshoofd

Afdeling Radiotherapie

Mw. prof. dr. A. Jouret-Mourin, kliniekhofd

Mw. prof. dr. C. Sempoux, kliniekhofd

Universitair Ziekenhuis Saint-Luc
Afdeling Pathologie
Avenue Hippocrate 10
1200 Brussel

Dhr. prof. dr. C.A. Cuvelier, kliniekhofd

Universitair Ziekenhuis Gent

Afdeling Pathologie
De Pintelaan 1859000 Gent

Mw. dr. N. Nagy

Dhr. prof. dr. P. Demetter, adjunct-kliniekhofd

Erasmus Ziekenhuis
Afdeling Pathologie
Lenniksebaan 8081070 Brussel

**Dhr. prof. dr. G. De Hertogh,
adjunct-kliniekhofd**

Dhr. prof. dr. K. Geboes, kliniekhofd

Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg
Afdeling Pathologie
Herestraat 49
3000 Leuven

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.