

Fund af lymfeknuder ved kolorektal cancer

Introduktionslæge Mads Bo Schmidt, overlæge Ulla Højholt Engel, overlæge Anne Mellon Mogensen, overlæge Steffen Bülow, overlæge Lone Nørgård Petersen & professor Susanne Holck i samarbejde med Danish Colorectal Cancer Group

RESUME

Det kolorektale karcinom er én af de hyppigste maligne lidelser i den vestlige verden. Lymfeknudestatus er en central parameter af betydning for prognosen. Chancen for at påvise metastaser øges med antal påviste lymfeknuder (LK). I dette oversigtsarbejde fokuseres på variable, dels vævsbetingede, dels kirurg- og patologrelaterede, der kan påvirke antallet af identificerede LK. Patologvariablen er antagelig den primære årsag til den betydelige variation i antallet af påviste LK, der rapporteres. Indførelse af generelt accepterede retningslinjer for patologundersøgelsens udførelse kunne muligvis bedre dette forhold, men engagementet spiller antagelig den største rolle.

Det kolorektale karcinom (K RK) er én af de hyppigste maligne tumorer (bortset fra hudkarcinomer) i den vestlige verden, hvor det er næsthyppigste cancerrelaterede dødsårsag [1]. I Danmark nydiagnosticeres årligt ca. 3.600 tilfælde.

Mange faktorer kan influere på forløbet, herunder lymfeknudestatus (LKS), der betragtes som den vigtigste prognostiske parameter for K RK-patienter, der er kurativt opererede [2-4]. Der er evidens for, at adjuverende kemoterapi forlænger overlevelsen hos LK-positive patienter med colonkarcinom [5]. Adjuverende kemoterapi til patienter med colonkarcinom, der er LK-negative på basis af mindst 12 påviste LK, betragtes derimod som overbehandling (ved fravær af andre markører for tumoraggressivitet). Det debatteres dog stadig, hvorvidt supplerende kemoterapi er indiceret til højrisikocolonpatienter, hvis LKS enten er pN0 eller pNx (defineret som < 12 LK, der alle er uden metastaser) er indiceret [6]. Ved rectumkarcinom er det af betydning, at alle regionale LK fjernes, idet fjernelsen af metastasebærende LK ved denne sygdom udgør behandlingen. »Kravet« om 12 LK ved rectumkarcinom bunder således mere i ambitionen om at opnå radikalitet end om allokering af patienterne til adjuverende kemoterapi.

Mange anser det for sandsynligt, at LK-negativitet, der er baseret på < 12 påviste LK, er behæftet med usikkerhed, og ifølge de nugældende internationale retningslinjer [7, 8] bør påvisning af mindst 12 LK tilstræbes.

Mens få studier fra de senere år accepterer et lavere *cut-off*-niveau [2, 9], anbefaler de fleste studier

et noget højere minimumsantal af påviste LK. Det anbefalede antal er ofte 13-20 LK [10-15]. Ifølge et studie blev LKS opgraderet fra pN0 til pN1 i knap 20% af de rektale resektater, såfremt det gennemsnitlige antal påviste LK steg fra 17,8 til 26,8 [11]. En positiv korrelation mellem antallet af LK-positive præparater og antallet af påviste LK er således forventelig, hvilket tillige fremgår af flere andre studier [10, 16].

Der er ikke opnået konsensus vedrørende et acceptabelt minimumsantal påviste LK, og ifølge flere opgørelser, hvis analyser ikke tillod identifikation af en oplagt *cut-off*-værdi, er den anbefalede strategi at påvise flest mulige og/eller samtlige palpable LK i et hvert præparat inklusive LK med en størrelse på ned til 1-2 mm [17]. Patologernes undersøgelse af karcinombærende kolorektale resektater indebærer således en minutiøs gennemgang af krøs/mesorektum, hvilket yderligere underbygges af det forhold, at metastaser i nogle tilfælde er begrænset til små LK, der er mindre end 5 mm [11, 18, 19]. Ifølge nogle studier af K RK rapporteres sådanne små tumorpositive LK at udgøre fra 50-80% af alle metastasebærende LK [18, 20-22]. Selvom de positive LK ifølge nogle studier oftest er præparatets største [23, 24], må det erindres, at store LK kan være negative, og små LK kan indeholde metastaser.

Antallet af påviste LK har tillige vist sig at have en væsentlig prognostisk betydning [2, 9, 13, 15-17, 25-28], da få identificerede LK er fundet at være associeret med et mere aggressivt forløb [28-30]. Det er uafklaret, i hvilket omfang dette fænomen kan tilskrives på den ene side ukorrekt stadieinddeling og på den anden side en terapeutiske effekt af en større lymfadenektomi [31].

Etablering af den korrekte LKS indebærer, at et adækvat antal LK resekeres (kirurgvariablen) samt påvises ved omhyggelig undersøgelse (patologvariablen). At dømme ud fra den eksisterende litteratur om emnet [32] og egne erfaringer [33] varierer antallet af påviste LK betydeligt. På basis af et litteraturstudie sættes der i dette arbejde fokus på årsager, både personrelaterede og vævsbetingede, der kan forklare denne spredning. Desuden berøres variable, der er betinget af mere eller mindre arbitrære definitioner, som ligeledes får betydning for patologers rapportering, ikke kun af det påviste antal LK men tillige af LKS.

OVERSIGTSARTIKEL

Hvidovre Hospital,
Patologafdelingen og
Gastroenheden, og
Rigshospitalet,
Onkologisk Afdeling

METODE

Litteraturen er udvalgt på baggrund af en elektronisk søgning i PubMed med følgende søgeord: *lymph node, detection of lymph nodes, lymph node status og TNM* i kombination med *colorectal carcinoma*. Søgningen er begrænset til engelsk- og nordisksproget litteratur og til artikler, der er publiceret efter 1980, svarende til den »moderne« patologi æra [34]. Artiklernes referencelister er gennemgået manuelt. Desuden er eksisterende internationale retningslinjer for håndtering af kolorektale resektater med karcinom inddraget.

OVERVEJENDE VÆVSBETINGEDE FORHOLD, DER KAN PÅVIRKE ANTALLET AF LYMFENUDER

Ud over kirurg- og patologvariablen vil en række vævsbetingede forhold påvirke antallet af LK, der er indeholdt i et givet præparat [35]. Således er det generelt accepteret, om end ikke dokumenteret af alle, at antallet af identificerede LK i rectumresektater ofte er lavt, hvilket sandsynligvis til dels er betinget af et relativt lavt antal LK i denne region i modsætning til højresidige colonpræparater, der generelt indeholder et højere antal LK [36]. *Morris et al* [16] registrerede dog ingen forskel i antallet af LK i rectum versus colon og i følge vores erfaringer, er det gennemsnitlige antal af LK i rectumresektater lidt højere end i colon (16,3 versus 14,25) [33]. Efter introduktionen af den forbedrede operative teknik, der anvendes ved rectumkarinomer (total mesorektal excision (TME)), der indebærer en intakt mesorektal fascie, er det ikke overraskende, at antallet af påviste LK i rectumresektater i dag er højere end de tal, der er rap-

porteret i ældre litteratur. Således er mange LK lokaliseret umiddelbart under den mesorektale fascie. I denne forbindelse er det relevant at påpege forekomsten af en mesokolisk fascie, som kan identificeres i veludførte resektater af kolon ascendens og descendens. Hvorvidt denne struktur har samme betydning som den mesorektale fascie er dog uafklaret. Omdannelsen af det mesorektale fedtvæv til tæt fibrøst væv, som det ses efter præoperativ strålebehandling, stiller større krav til den makroskopiske identifikation af LK/LK-rester [37]. I en analyse af 161 præparater fra patienter, der havde modtaget præoperativ radiokemobehandling, var det gennemsnitlige antal LK således fem [38]. Tilsvarende fandtes i et andet studie gennemsnitsligt seks LK i sådanne resektater mod 19 LK i rektumresektater, der ikke var præoperativt behandlede [39].

I stedet for at angive et enkelt samlet minimalt antal LK, der bør påvises uanset lokalisering, er angivelse af et minimalt antal for hvert enkelt afsnit af colon/rectum blevet foreslået [35]. Alternativt kunne man overveje at angive et interval. Samtidig må både patolog og kliniker holde sig for øje, at de angivne niveauer skal betragtes som anbefalinger snarere end krav, som også *Sobin & Greene* [40] tidligere har gjort opmærksom på.

Der er også andre faktorer, der påvirker indholdet af LK i et resektat. Tumorstadiet angives således at have indflydelse på LK-antallet, der generelt øges jo mere fremskreden sygdommen er [16, 35]. Postnatal LK-neogenese er sandsynliggjort ved kronisk inflammatorisk tarmsygdom [41], og tilsvarende kan forventes ved KRK-relateret inflammation, som medfører et øget antal LK. Omvendt bør forhold, der oftere korrelerer med et lavt LK-antal, muligvis iagttages inden udbyttet betragtes som utilstrækkeligt, og LKS betegnes pNx. Specielt fremskreden alder findes ofte associeret med et reduceret antal af LK [16, 42]. Muligvis er dette fund blot et resultat af LKs reduerede størrelse hos ældre individer, hvorved identifikationen vanskeliggøres. Nedsat tumorimmunitet, der muligvis er induceret af særligt aggressive karcinomer, resulterer ligeledes i et lavt antal påviste LK [28].

PERSONRELATEREDE FORHOLD, DER PÅVIRKER ANTALLET AF PÅVISTE LYMFENUDER OG ANDELEN AF LYMFENUDER MED METASTASER

Kirurgvariablen

Ved TME udføres der et standardiseret indgreb, hvilket desværre ikke i samme grad gælder for en colonresektion, selvom der i de nationale retningslinjer fra *Danish Colorectal Cancer Group* er angivet præcise regler for diverse resektioner [43]. Det betyder, at



FAKTABOKS

Antal af lymfeknuder (LK) påvist i et givet præparat afhænger af:

- antallet af LK, der er til stede i patienten (vævsbetinget variabel, anatomiske og fysiologiske forhold)
- antallet af LK, der er fjernet (kirurgvariabel)
- antallet af LK, der er identificeret i det resekerede præparat (patologvariabel).

Variationen i påviste LK er betydelig, hvilket primært tilskrives patologvariablen.

Gældende internationale retningslinjer anbefaler påvisning af mindst 12 LK.

Det anbefalede antal påviste LK er ikke evidensbaseret.

Årsagerne til, at der er meget få LK indeholdt i nogle præparater, inkluderer høj alder, præoperativ radiokemobehandling og nedsat tumorimmunitet.

Størrelsen af LK er ikke en pålidelig parameter til differentiering mellem metastatiske og negative LK.

kirurgfaktoren må antages at have mindre betydning for antallet af LK i et rectumpræparat end i et colonpræparat, som jo ydermere kan variere betydeligt i længde fra en segmentær resektion til en kolektomi. Mængden af krøs/mesorektalt væv, der er reseceret, er naturligvis en væsentlig facet, der bl. a. afhænger af den operative procedure [36, 37]. Således indeholder et TME-præparat flere LK end et præparat efter en konventionelt udført lav-anterior resektion [44]. Den makroskopiske vurdering af TME som komplet/delvis komplet versus ukomplet, der forventes kommenteret ved den makroskopiske undersøgelse, kan give et subjektivt indtryk af mængden af vedhængende mesorektalt væv. Tilsvarende makrovurdering af colonresektater er derimod ikke obligat. En objektiv registrering af mængden af vedhængende fedtvæv, f.eks. ved måling af den maksimale afstand mellem udsiden af tarmvæggen og præparatets ikke-peritonealiserede resektionsflade uanset anatomisk lokalisation, indgår ikke i den rutinemæssige registrering, men kunne overvejes inddraget i fremtidige undersøgelser.

Der er mange eksempler på, at kvalitet blandt andet er en funktion af produktion/erfaring. Ikke overraskende er der demonstreret en positiv korrelation mellem antal operationer og antal påviste LK. *Miller et al* [12] viste således, at afdelinger med mange operationer leverer præparater med et signifikant højere antal påviste LK end afdelinger med få operationer. Tilsvarende rapporteres et højere antal påviste LK fra patienter, der er behandlet af multidisciplinære teams [16]. Selv med den mest omhyggelige resektion er der dog risiko for at efterlade en positiv LK i patienten, specielt ved forekomst af aberrant tumørlymfeddrænage. Identifikation af sådanne LK, som kan indeholde skipmetastaser, er af nogle beskrevet ved *sentinel node*-teknikken [45], der samtidig muliggør fokuseret analyse for mikrometastaser med immunhistokemi. *Sentinel node*-teknikken har dog generelt ikke vist sig anvendelig ved KRK.

Patologvariablen

Interessen for at identificere flest mulige LK er skærpet de senere år som følge af LKS' betydning som prognostisk markør og rettesnor for behandling af patienten. Desuden opfattes antallet af påviste LK som en generel kvalitetsmarkør for patologens ydelse [34, 46], idet netop patologvariablen anses for den væsentligste årsag til det divergerende udbytte af LK-jagten. Af disse grunde er forventningerne til patologindsatsen betydelige.

Detektionsteknikker

Antallet af LK, der påvises af patologer, varierer be-

tydeligt [32]. Forklaringen herpå kan sandsynligvis delvis tilskrives en uens makroskopisk håndtering af disse præparater. Mens der foreligger mange studier og anbefalinger for målet med LK-dissektionen med angivelse af minimumsantal, er fraværet af retningslinjer vedrørende dissektionens udførelse påfaldende [32]. Ud over den traditionelle manuelle dissektion af periintestinal fedtvæv er der beskrevet en række forskellige teknikker, der ofte udnytter anvendelse af kemiske fedtclearende midler til tydeliggørelse af LK.

Flere undersøgere har således anbefalet disse teknikker [18, 19, 47-51], der kan indebære efterbehandling i blot 24 timer eller placering af præparatet i fedtclearende fiksativ. Specielt i præoperativt behandlede rectumresektater har anvendelse af kemiske detektionsteknikker været foreslået [37]. Andre beskriver disse teknikker som kostbare [14, 44] og besværlige [52], og udbyttet findes ifølge nogle forfattere ikke væsentligt øget i forhold til den traditionelle dissektion [52]. Hertil kommer, at disse teknikker kan forsinke besvarelsen [52, 53]. I overensstemmelse hermed har et nyligt publiceret [16] arbejde konkluderet, at patologens ihærdighed og engagement i denne sammenhæng er den væsentligste faktor [16], hvilket også er vores erfaring [33].

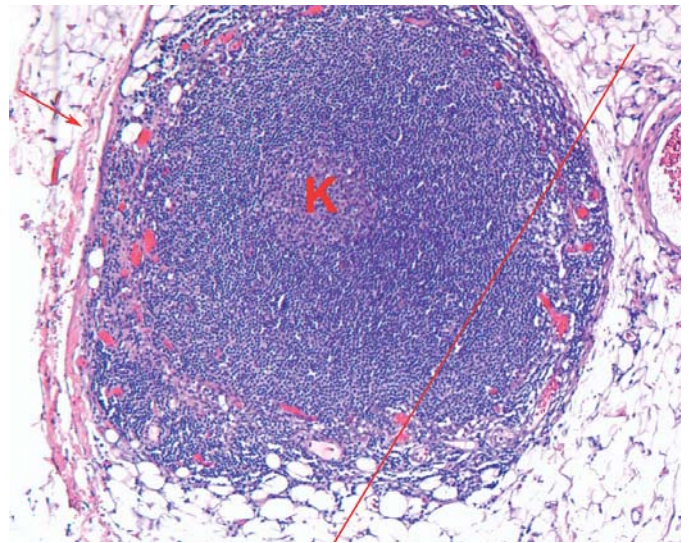
Adækvat fiksering af vævet fremhæves ofte som afgørende for en tilfredsstillende LK-høst [54]. En tredeling, hvor krøs med apikale/principale LK og krøs med intermediære LK, adskilt fra resten af resektatet med de tumornære LK, opspændes separat på en plade [54, 55], sikrer en bedre fiksering end en blocfiksering af hele præparatet. Tredelingen vil dog samtidig gøre det vanskeligere at vurdere omfanget af en eventuel ekstramural tumorspredning og tumorsrelation til den ikkeperitonealiserede resektionsflade. Forlænget fikseringstid anføres ligeledes som en givtig strategi. For ikke at forsinke udarbejdelsen af patologibesvarelsen unødigt, foretrækker vi at begrænse forlænget fikseringstid til de præparater, der på basis af første gennemgang af vævet ikke omfatter et acceptabelt antal LK.

HVOR STOR EN INDSATS SKAL YDES I JAGTEN PÅ LYMFENUDER?

Uanset graden af omhu og den anvendte teknik forekommer der imidlertid resektater, som tilsyneladende kun omfatter meget få LK [56]. I sådanne tilfælde kan patologen være fristet til at indstøbe snit fra fedtvæv, der makroskopisk er uden mistanke om indhold af LK, i et »desperat« forsøg på at tilfredsstille klinikerne. Denne strategi frarådes dog og anses for at være et resursepild uden klinisk signifikans [56, 57]. I stedet anbefales den enkelte patolog løbende at

FIGUR 1

Trods den ukomplette kapsel (pilemarkeret), er denne lymfoide struktur med kimcenter (K) en oplagt lymfeknude (LK). Såfremt snittet havde været orienteret i et andet plan, der ikke omfattede kapsel eller kimcenter, f.eks. langs den angivne linje, ville der imidlertid være risiko for fremstilling af et billede, der kunne fejlfortolkes som et lymfocyttagregat uden overbevisende lighed med en LK.



føre en tjekliste over antallet af påviste LK [56] og acceptere, at en lille del af alle resektater kun omfatter få LK, når blot patologens gennemsnitlige antal LK når et acceptabelt niveau på ca. 12-15 LK pr. præparat [56, 57]. Ofte vil præparater med et påfaldende lavt antal LK, trods minutøs gennemgang af fedtvæv, være bestrålede TME-præparater [38, 39, 56], og et ringe udbytte er ligeledes blevet tilskrevet reduceret tumorimmunitet [28].

Usikkerhed vedrørende tolkning af makroskopien og histologien

Tolkning af både den makroskopiske og histologiske morfologi kan være behæftet med usikkerhed. Antallet af LK, der indgår i et konglomerat af LK, bedømmes således helt subjektivt under udskæringen ud fra antallet af prominente partier ved områdets perifer kant, der undertiden beskrives som antallet af LK-kapselsilhuetter [10].

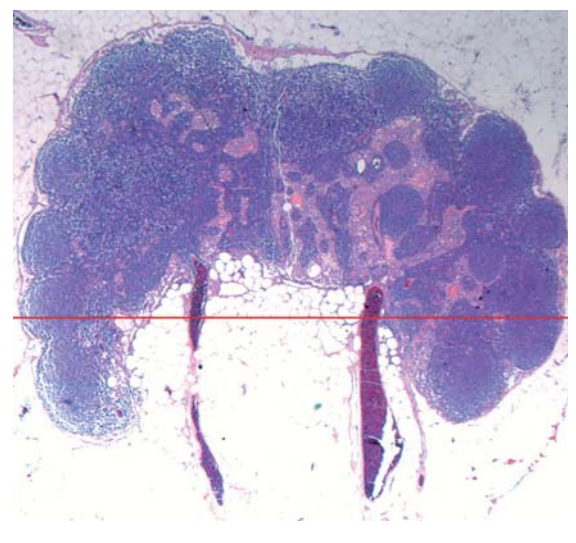
Den histologiske diagnose af LK er oftest ligetil; men der er eksempler på lymfocyttagregater, der i varierende grad ligner en egentlig LK, og i sjældne tilfælde kan der opstå tvivl angående LK-diagnosen. Mange vil kræve tilstedeværelse af en kapsel [41, 58]. Påvisning af denne kan imidlertid være problematisk, som illustreret i **Figur 1**. Endvidere kan LK-snit, der har konkav overflade (**Figur 2**), resultere i to områder med LK-væv, der er adskilt af fedtvæv. Der er risiko for, at sådanne områder fejltolkes som snit af to LK, hvilket repræsenterer endnu en fejlkilde ved vurderingen af antallet af LK. Forholdet mellem arealet af det fremstillede LK-væv og afstanden mellem de to LK-områder kan vejlede i vurderingen af, hvorvidt

der er to eller kun én LK. Der er imidlertid ikke formuleret retningslinjer herfor.

Mens disse problemstillinger, der er betinget af snittets orientering i forhold til LK, og som vedrører antallet af registrerede LK, formentlig har mere begrænset klinisk signifikans, er en korrekt tolkning af afgrænsede tumorområder ekstramuralt et reelt problem. Som opsummeret af *Nagtegaal & Quirke* [34] opstår problemet i de tilfælde, hvor det maligne væv

FIGUR 2

Snit af en hesteskoformet lymfeknude (LK). Såfremt snittet havde været orienteret svarende til den angivne linje, ville fremstilling af to områder af LK-væv adskilt af fedtvæv være resultatet. Et sådant billede ville kunne fejlfortolkes som to LK.



tilsyneladende ikke er associeret med lymfonodalt væv og heller ikke lejret intravaskulært eller i relation til perifere nervegrene. Mens tremillimeterreglen blev iagttaget ifølge *Tumor Node Metastasis 5* (TNM5) og *American Joint Committee on Cancers* (AJCC5) stadiemanualer fra 1997 (ifølge hvilke et tumorområde > 3 mm opfattes som nodemetastase, hvorimod mindre tumorområder klassificeres i T-kategorien) og stadig appliceres af centre i Storbritannien [59] grundet bedre reproducerbarhed [60], er et sådant områdes perifere kontur det afgørende i henhold til TNM6 og AJCC6's stadiemanualer fra 2002 (glatte konturer opfattes som nodemetastaser uanset størrelse, uregelmæssige konturer tolkes som vaskulær vækst). Disse definitioner er arbitrære og baseret på konsensus. Behovet for evidensbaserede retningslinjer i kommende TNM-klassifikationer er stort og formuleret af flere dedikerede gastrointestinale patologer [32, 34, 61].

Det er således værd at erindre, at antallet af rapporterede LK kan være afhængigt af, hvorledes LK er defineret, samt at tolkningen af det histologiske billede af snit fra periintestinalt væv kan være subjektiv. Dette er endnu et eksempel på en potentiel usikkerhed, der vedrører patologers rapportering af såvel antal påviste LK som LKS. Som nylig betonet af *Jass et al* [56, 57] kan elementer af subjektivitet og arbitrære beslutninger ikke elimineres i patologiundersøgelsen.

HVEM SKAL/KAN I FREMTIDEN VARETAGE JAGTEN PÅ LYMFENUDER?

For at aflaste patologerne har nogle patologiafdelinger valgt at indføre opgaveglidning, der indebærer at LK-jagten varetages af ikkelæger [17, 37, 62-64]. Dette tiltag med oplæring af patologassistenter [65], der yder teknisk assistance, har ifølge flere amerikanske erfaringer resulteret i et stigende antal påviste LK i forhold til, hvad yngre læger og speciallæger kan præstere i en travl hverdag [17, 62]. I Danmark er et sådant initiativ ifølge en nylig forespørgsel blandt danske patologiafdelinger under etablering i en enkelt afdeling. I en tid med mangel på speciallæger i visse regioner kunne man overveje en sådan overdragelse af mere tidsrøvende og samtidig mindre komplekse opgaver til andre personalegrupper. Tilsvarende er vellykket opgaveglidning inden for andre områder af gastroenterologien for nylig beskrevet fra dansk side [66].

Den patoanatomiske håndtering af karcinombærende kolorektale resektater er betydelig mere resursekrævende end for blot 10 år siden. Dette bør accepteres af de administrerende instanser på afdelings- og sygehusniveau og således influere på arbejdsfordeling, resurseallokering og organisation.

KORRESPONDANCE: *Susanne Holck*, Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre. E-mail: susanne.holck@hvh.regionh.dk

ANTAGET: 29. maj 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Cianchi F, Palomba A, Boddi V et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002;26: 384-9.
- Compton CC, Fielding P, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer – College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-94.
- Wong JH, Bowles BJ, Bueno R et al. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Col Rectum* 2002;45:1341-8.
- Sobrero A, Köhne C-H. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? *Lancet Oncol* 2006;7:515-7.
- 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 checklists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-25.
- Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A et al. How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. *Hepato-gastroenterol* 2005;52:1703-6.
- Goldstein NS, Sanford W, Coffey M et al. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-16.
- Greco P, Andreola S, Magro G et al. Potential pathological understaging of pT3 rectal cancer with less than 26 lymph nodes recovered: a prospective study based on a resampling of 50 rectal specimens. *Virchows Arch* 2006;449:647-51.
- Miller EA, Woosley J, Martin CF et al. Hospital-to-hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer* 2004;101:1065-71.
- Swanson RS, Compton CC, Stewart AK et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
- Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.
- Morris EJA, Maughan NJ, Forman D et al. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol* 2007;25:2573-9.
- Goldstein NS. 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* 2002;26: 179-89.
- Herrera L, Villareal JR. Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:783-8.
- Brown HG, Luckasevic TM, Medich DS et al. Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections. *Mod Pathol* 2004;17:402-6.
- Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 2002;55:386-90.
- Caplin S, Cerottini J-P, Bosman FT et al. 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.
- Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-9.
- Sarli L, Bader G, Iusco D et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-9.
- Law CHL, Wright FC, Rapanos T et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003;84:120-6.
- Quirke P, Williams GT, Ectors N et al. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol* 2007;8:651-7.
- Schmidt MB, Engel UH, Mogensen AM et al. Udsikringsstid og antal påviste lymfeknuder ved kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2009;171:2458-62.
- Nagtegaal IP, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathol* 2007;51:141-9.
- Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 2003;443:133-8.
- Schiedeck THK, Schwandner O, Baca I et al. Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer: results of a German five-center study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1-8.
- Wichmann MW, Müller C, Meyer G et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-10.
- Beresford M, Glynne-Jones R, Richman P et al. The reliability of lymph-node

- staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol* 2005;17:448-55.
39. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathol* 2005; 47:141-6.
 40. Sobin LH, Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymph nodes for pNO. *Cancer* 2001;92:452.
 43. Bülow S, Harling H, Gandrup P et al, eds. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. 3rd edition: Danish Colorectal Cancer Group, 2005.
 44. Cserni G. Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. *J Clin Pathol* 2003;56:327-35.
 45. Mulsow J, Winter DC, O'Keane JC et al. Sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90:667-695.
 46. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathol* 2007;51:555-6.
 50. Newell KJ, Sawka BW, Rudrick BF et al. GEWF solution – an inexpensive, simple, and effective aid for the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer resections. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:642-5.
 52. Jass JR, Miller K, Northover JMA. Fat clearance method versus manual dissection of lymph nodes in specimens of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:155-6.
 55. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon rectum* 1999;42:143-58.
 56. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH et al. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Human Pathol* 2007;38:537-45.
 57. Association of directors of anatomic and surgical pathology (JR Jass, MJ O'Brien, RH Riddell, DC Snover). Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008;129:13-23.
 59. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathol* 2007;50:103-12.
 65. Yousem SA, Brooks JSJ, DeYoung BR et al. Recommendations for the supervision of pathology assistants. Association of directors of anatomic and surgical pathology. *Human Pathol* 2006;37:253-5.

Udskæringstid og antal påviste lymfeknuder ved kolorektal cancer

Introduktionslæge Mads Bo Schmidt, overlæge Ulla Højholt Engel, overlæge Anne Mellon Mogensen, overlæge Lone Nørgård Petersen, overlæge Steffen Bülow, overlæge Uhle Wied & professor Susanne Holck i samarbejde med Danish Colorectal Cancer Group

ORIGINALARTIKEL

Hvidovre Hospital, Patologiafdelingen og Gastroenheden, Rigshospitalet, Onkologisk Afdeling, og Amager Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling

RESUME

INTRODUKTION: Antal påviste lymfeknuder (LK) er en central oplysning i patologibeskrivelsen af karcinombærende kolorektale resektater (KBKR). Mens mange artikler omhandler det acceptable minimumsantal LK, der bør påvises for at sikre en korrekt bestemmelse af LK-status (LKS), savnes retningslinjer for patologernes detektionsteknikker. Dette arbejde er et systematisk tidsstudium, der belyser betydningen af forlænget udskæringstid på påvisningen af LK.

MATERIALE OG METODER: Materialet, der omfattede 150 KBKR, blev efter vanlig udskæring, supplerende, i samme seance som varede 15 minutter, minutiøst gennemgået i bestræbelse på at påvise yderligere LK. Såfremt der ved den primære mikroskopi blev verificeret mindre end 12 LK, der alle var benigne (pNx), blev der suppleret med genudskæring, som varede yderligere 15 minutter. Data blev korreleret med et 100 KBKR stort *baseline*-materiale.

RESULTATER: Den samlede intensiverede LK-søgning medførte en stigning fra gennemsnitlig 9,1 til 14,9 LK pr. præparat og en reduktion i andelen af pNx tilfælde fra 54% til 18%. Genudskæring blev udført på 25 præparater med påvisning af yderligere 61 LK i 21 tilfælde, pr. præparat 1 til 8 LK (median 2), hvilket gav ændring af pNx til pNO i 8 tilfælde. I fire tilfælde påvistes ikke yderligere LK. Ved genudskæring blev der ikke påvist metastaser.

KONKLUSION: Den samlede intensiverede patologiundersøgelse medførte en mere sikker LKS.

gydelserne steget mærkbart. Dette gælder ikke kun ønsket om en mere detaljeret typebestemmelse af den enkelte tumor, der undertiden bygger på sofistikerede teknikker, men tillige i nogle situationer behovet for en mere omfattende makroskopisk undersøgelse. Dette gælder bl. a. for det kolorektale karcinom (KRK). Som følge af denne tumors høje incidens udgør den diagnostiske udredning af denne tumor ofte en væsentlig del af patologiafdelingernes rutineproduktion. Specielt er fokus rettet mod lymfeknudestatus (LKS), der er én af de vigtigste prognostiske markører og tillige en væsentlig oplysning for eventuel adjuverende kemobehandling. Den eksisterende litteratur om KRK-patienters LKS er centreret omkring kvantitative retningslinjer med angivelse af det minimale antal lymfeknuder (LK), der bør påvises. Det anbefalede antal varierer, men mange betragter 12 påviste LK i et radikalt opereret præparat som en acceptabel *cut-off*-værdi [1]. Dette mål er også implementeret i retningslinjerne fra Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) fra 2005 [2], som dog kun gælder for kurativt intenderede tarmresektater, der ikke er præoperativt bestrålede [3].

Trods en omfattende litteratur om dette emne er vejledninger i metoder, der sikrer dette kvantitative mål, ikke formuleret i officielle retningslinjer [4]. Diverse kemiske detektionsmetoder, inklusive fedt-*»clearance«* versus traditionel manuel dissektion har været genstand for en række publikationer, og fikse-

I takt med de øgede behandlingsmuligheder inden for en række cancersygdomme er kravene til patolo-