

- 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 påvist 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 sofistiskerede 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-

ringstiden har været diskuteret. Derimod er den tid, der bør investeres i bestræbelse på at udføre en LK-dissektion af en acceptabel kvalitet – os bekendt – ufuldstændigt belyst.

I dette arbejde undersøges den tidsmæssige indsats ved påvisning af LK i karcinombærende kolorektale resektater (KBKR).

## MATERIALE OG METODER

### Materiale

Den prospektive undersøgelse omfatter KBKR modtaget på Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital i perioden 15. september 2006 til 31. maj 2007. *Baseline*-data blev indhentet retrospektivt ud fra resektater, der var modtaget i seks månedersperioden fra marts til august 2006. Studiets design blev diskuteret og fastlagt i perioden 1. til 15. september 2006. Resektaternes fikseringstid varierede for begge perioder fra ca. 20 til ca. 72 timer afhængig af operationstidspunkt og -ugedag.

### Metode

Den vanlige omhyggelige manuelle udskæring af resektaterne blev i samme seance efterfulgt af yderligere ca. 15 minutters manuel dissektion af krøs/mesorectum, der minutiøst blev gennemgået for fastere partier, der kunne repræsentere LK. LK og LK-lignende materiale blev indstøbt in toto bortset fra makroskopisk oplagte LK metastaser, der undertiden kun blev undersøgt med et enkelt snit. I sådanne tilfælde blev den ikke undersøgte rest af LK gemt i en separat beholder, således at det ville være muligt at foretage yderligere undersøgelse heraf i tilfælde af diskrepans mellem det makroskopiske og histologiske billede. Der blev udvist bestræbelse på at registrere hver LK som kun én LK. Der er risiko for, at en LK, der utilsigtet er blevet delt under dissektionen, fejlagtigt bliver registreret som mere end én LK. Det ville føre til en overvurdering af LK-antallet. For at minimere denne fejlkilde blev to eller flere dele af LK-materiale, som blev noteret under udskæringen, kun registreret som én LK, hvor der kunne være tvivl.

Såfremt LKS efter denne primære udskæring var negativ, og det registrerede antal LK var under 12 (pNx), suppleredes den efterfølgende hverdag med yderligere ca. 15 minutters genudskæring af periintestinalt fedtvæv i bestræbelse på at påvise flere LK.

Lymfoide ansamlinger, der var arrangeret i nodale strukturer i relation til lymfoide sinusser, blev registreret som LK. Fremstilling af den omgivende kapsel var derimod ikke et krav. Tumorvæv, der var lokaliseret til krøs/mesorectum, men ikke associeret med lymfoidt væv, blev registreret som LK-metastase, såfremt området var > 3 mm, hvilket er i overensstemmelse med *Tumor Node Metastasis 5* (TNM5).

Udskæringen af studiematerialet blev foretaget af tre speciallæger (observator 1, 2 og 3) med særlig interesse for gastrointestinal patologi i 139 tilfælde og af yngre læger under supervision af speciallæger i 11 tilfælde.

For den prospektive del af studiet og *baseline*-materialet blev der registreret en række variable, der potentielt kan influere på antallet af LK, der er indeholdt i resektaterne [5]. Desuden blev der for de to perioder registreret det samlede antal paraffinblokke pr. præparat og det samlede antal påviste LK pr. præparat (**Figur 1**). Desuden noteredes LKS, antal præparater med mindst 12 påviste LK, det samlede antal LK-negative præparater med < 12 påviste LK (pNx) og antal pNx-præparater med pT1-2.

For studiematerialet blev der registreret dels antal udførte genudskæringer af præparater, der efter initial udskæring blev grupperet som pNx, dels udbyttet af denne udskæring.

### Statistik

Data blev analyseret ved brug af Students t-test og Fishers eksakte test med et konfidensinterval på 0,05.

FIGUR 1

Præparatbakke med snit af lymfeknuder.



## RESULTATER

Den prospektive og retrospektive del af undersøgelsen omfattede henholdsvis 150 og 100 resektater.

*Baseline-* og studiematerialet var sammenligneligt, hvad angår patienternes alder,  $\pm$  præoperativ strålebehandling, operationens radikalitet, lokalisering til rectum versus colon og resektaternes længde ( $p > 0,05$ ). Der blev noteret en tendens til en højere andel pT3-4 i studiematerialet end i *baseline*-materialet ( $p = 0,06$ ).

Resultatet af den samlede intensiverede udskæring, som omfattede både forlænget primæruorskæring og genudskæring i forhold til de LK-data, der var registreret i *baseline*-materialet, er opsummeret i

**Tabel 1.** Således blev der identificeret signifikant flere LK pr. præparat i den prospektive periode med mindst 12 LK pr. præparat i 71,3% af studiematerialet mod 24% i *baseline*-materialet og med gennemsnits-/medianværdier, der steg fra 9,1/8 til 14,9/14. I studiematerialet var disse værdier højere for rectum end for colon. Desuden var andelen af pNx-tilfælde signifikant lavere i studiematerialet end i *baseline*-materialet. Den fokuserede undersøgelse medførte tillige en beskedent, ikkesignifikant stigning fra 32% til 39% i andelen af præparater, der var registreret som LK-positive. Raten af LK-positivitet var højere for colon- end for rectumresektaterne. Af Tabel 1 fremgår desuden, at antallet af fremstillede paraffinblokke, der er et mål for den mængde væv, der undersøges histologisk, øgedes signifikant i den prospektive undersøgelse, fra gennemsnitlig 19,5 til 35,5 blokke pr. præparat.

### Udbytte af genudskæring

Efter initial udskæring af studiematerialet blev der registreret 35 (23,3%) tilfælde som pNx (**Figur 2**). Femogtyve af disse blev genudskåret. Ved denne undersøgelse påvistes yderligere 61 LK i 21 tilfælde, varierende fra 1 til 8 LK pr. præparat (gennemsnit: 2,4,

median: 2). Ingen af de supplerende LK, der blev påvist ved genudskæring, var metastasebærende. I fire tilfælde blev der ikke påvist yderligere LK. Som det fremgår af Figur 2, ændredes LKS herved til pN0 i otte tilfælde, omfattende to pT1-2 tilfælde, der begge var rectumresektater, mens det ikke lykkedes at ændre pNx-stadiet i de resterende 17 tilfælde. Efter genudskæring reduceredes andelen af pNx-tilfælde således fra 35 (23,3%) til 27 (18%). Ti præparater blev trods pNx efter første udskæring ikke genundersøgt til trods for de udstukne retningslinjer. Ni af disse præparater var undersøgt af observatør 3, og et præparat var undersøgt af en yngre læge.

## DISKUSSION

Studiematerialet var statistisk lig *baseline*-materialet for de undersøgte parametre, bortset fra en tendens til øget forekomst af tumorer med højt pT-stadie i studiematerialet. Selvom det er veletableret, at denne variabel korrelerer positivt med et højt antal påviste LK [6, 7], finder vi det overvejende sandsynligt, at det signifikant højere antal LK, der blev identificeret i studiematerialet, kan tilskrives en generelt mere omhyggelig udskæring i takt med den intensiverede søgning efter LK. Dette falder helt i tråd med det forhold, at antallet af påviste LK betragtes som en god kvalitetsmarkør for patologers ydelser generelt, hvilket tidligere er formuleret af *Nagtegaal & Quirke* [8]. Det øgede antal pT3-4-præparater i studiematerialet reflekterer således antageligt en generelt mere omhyggelig undersøgelse, selvom fokus for den intensiverede undersøgelse primært var rettet mod påvisning af LK.

### Udbyttet af den samlede øgede indsats ved udskæring af resektaterne

Den målrettede indsats medførte en signifikant stigning i andelen af præparater med mindst 12 påviste LK, fra 24% i *baseline*-materialet til 71,3% i studiematerialet. Desuden steg gennemsnitsværdien for antal identificerede LK pr. præparat fra det uacceptable niveau på 9,1 til 14,9. Mens nogle grupper har rapporteret endog lavere tal med gennemsnitsværdier for colon på 6 og for rectum på 5 påviste LK [9], ligger mange opgørelser i dag på vores niveau. I lighed med aktuelle erfaringer har andre rapporteret en signifikant gevinst ved en aktiv intervention. Således har en canadisk gruppe opnået, at gennemsnitsværdierne for antal påviste LK pr. præparat er steget fra 8 til 18 [10]. Vi er dog opmærksomme på, at nogle studier rapporterer værdier, der overskrider disse resultater med tal på  $> 20$  LK [11-13]. *Quirke & Morris* [14] har for nyligt tilkendegivet, at de bedste centre påviser gennemsnitligt 15-18 LK pr. præparat. På den anden side har *Jass et al* [15] vurderet, at påvisning af 12 til



TABEL 1

Lymfeknude (LK)-data for studiematerialet og *baseline*-materialet, samt antal paraffinblokke.

	Studie- materiale	Baseline- materiale	p-værdi
Antal påviste LK, gennemsnit/median	14,9 <sup>a</sup> /14	9,1/8	< 0,0001
Andel af præp. med påviste LK-metastaser, %	39 <sup>b</sup>	32	0,59
Antal (%) præp. med mindst 12 påviste LK	107 (71,3)	24 (24)	< 0,0001
Præp. med pNx, pT1-4-stadie, antal (%)	27 <sup>c</sup> (18)	54 (54)	< 0,0001
Præp. med pNx, pT1-2, antal (%)	8 (5,3)	18 (18)	0,002
Antal paraffinblokke, gennemsnit/median	35,5/32	19,5/19	< 0,0001

a) Gennemsnitsværdi for rectum 16,3, for colon 14,3. b) 26% for rectum, 46% for colon.

c) < 12 påviste LK, alle uden metastase. d) Heraf 13 undersøgt af observatør 3.

15 LK, som opnået i den aktuelle undersøgelse, formentlig muliggør fastlæggelse af det korrekte LKS.

### Reduceret antal pNx

Det var ligeledes slående, at der var et signifikant fald i andelen af pNx-tilfælde fra de uacceptable 54% i *baseline*-materialet til 18% i den prospektive gruppe. Af særlig interesse er den subgruppe af colonpatienter med pNx, hvis tumor ikke har gennemvokset tarmvæggen (pT1-2). Ifølge nogle studier [16] kan disse patienter opfattes som en risikogruppe, der i visse tilfælde bør tilbydes adjuverende kemoterapi trods fravær af histologisk dokumenteret avanceret sygdom [16].

### Marginal øget forekomst af pN1-2-tilfælde

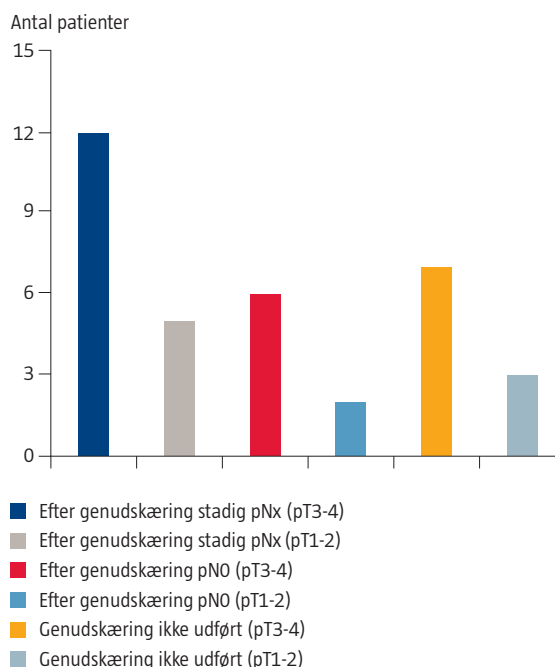
Trods det øgede antal påviste LK i studiematerialet sammenlignet med *baseline*-materialet blev der kun noteret en let, ikkesignifikant stigning i andelen af LK-positive præparater. Det er uvist, hvor tæt de registrerede 39%, som vi opnåede i vores materiale, ligger på den reelle værdi. Oplysninger fra flere andre analyser angiver ikke markant højere tal. I en undersøgelse af 277 patienter [13] med påvisning af gennemsnitligt 29,6 LK pr. præparat var 37,5% LK-positive, og i et studie med 324 patienter blev det konkluderet, at andelen af LK-positive patienter steg med øget LK-antal, indtil 14 var påvist, hvor 38% fandtes LK-positive. Herefter steg tallet ikke yderligere trods flere påviste LK [17]. Samme konklusion var resultatet af en parallel analyse af 196 KKK-patienter, hvoraf 38,8% fandtes at være LK-positive [18]. *Quirke & Morris* [19] rapporterer dog LK-positivitet i 53% af de tilfælde, hvor der blev påvist > 15 LK, og højere værdier er rapporteret [12, 20]. Trods tilsyneladende identifikation af et acceptabelt antal påviste LK kan disse divergerende prævalenser delvis tilskrives usikkerhed vedrørende definitionen af LK og af LK-metastase. En opgradering fra pN0 til pN1 i 6% af præparaterne blev for nyligt rapporteret ved anvendelse af TNM6s retningslinjer sammenlignet med anvendelse af de retningslinjer, der er defineret i TNM5 [14]. Forholdet mellem rectum- og colonresektater kan muligvis også påvirke den observerede andel af LK-positive præparater. I det aktuelle studiemateriale blev der således noteret en højere rate af LK-positivitet for colon- end for rectumresektater (46% versus 26%).

### Udbyttet ved genudskæring

Den primære årsag til den opmærksomhed, der er rettet mod identifikation af LK, tilskrives LKS' betydning for vigtige postoperative behandlingsbeslutninger. Supplerende kemobehandling af patienter med colonkarcinom er således indiceret ved LK-positivitet,

FIGUR 2

Efter primær udskæring rubriceredes 35 præparater som pNx, hvoraf ti tilfælde var pT1-2 (de skraverede områder). Ændres pNx til pN1-2, vil adjuverende kemoterapi til patienter med colonkarcinom vanligvis blive tilbudt. Som det fremgår af figuren, medførte genudskæringen ikke en sådan opgradering. Som det ligeledes fremgår, ændredes pNx til pN0 i otte tilfælde, hvoraf to, begge rectumpræparater, var pT1-2. Resultatet af denne genudskæring fik således ingen terapeutiske konsekvenser.



men tilbydes også af nogle afdelinger ved påvisning af andre højrisikoparametre, der ud over pT3-4 tumorer, vaskulær og perineural tumurvæst, samt tumorperforation, også kan inkludere pNx-tilfælde. Sidstnævnte strategi, der ikke er valideret, debatteres dog stadig [16].

Trods en mere adækvat fiksering, der ofte fremhæves som væsentlig ved påvisning af LK [21], var udbyttet af genudskæring, som varede ca. 15 minutter, i vore hænder ret beskedent med påvisning af yderligere gennemsnitligt 2,4 flere LK pr. præparat. I otte tilfælde ændredes LKS fra pNx til pN0, mens genudskæring ikke medførte ændring fra pN0 til pN1 eller pN2. Det kan ikke udelukkes, at placering af vævet i en fedtopløsende væske kunne muliggøre påvisning af yderligere LK. Det er dog bemærkelsesværdigt, at et andet studie af samme design som det aktuelle, men med total indstøbning og undersøgelse af alt mesenterialt fedtvæv, kun rapporterede opgradering fra pN0 til pN1 i et enkelt tilfælde, der endog opfattedes som muligt artificielt betinget [22]. Sidstnævnte analyse, der omfattede 15 præparater,

resulterede i gennemsnitlig 68,6 påviste LK pr. præparat. Omvendt påviste Greco *et al* [11] opgradering i seks af 32 præparater efter genudskæring, der dog alle var højrisikopatienter grundet pT-stadiet, hvori ingen af de 18 undersøgte pT2-tilfælde ændrede LKS.

#### Tidsforbrug ved manuel dissektion af periintestinale fedtvæv

Trods en omfattende litteratur om identifikation af LK er der kun få oplysninger om den tid, der investeres ved denne opgave. Der foreligger rapporter om gode resultater ved investering af mere tid i udskæringen, og enkelte undersøgere rapporterer en gennemsnitlig varighed af hele udskæringen, inklusive LK-dissektion, på 50 til 60 minutter [23, 24]. I et mindre studie af LK-dissektion, der omfattede »mapping« af LK, noterer Jass *et al* [25] et gennemsnitligt tidsforbrug på 23 minutter. Det konkluderes, at varigheden ville kunne reduceres, såfremt »mapping« undlades. Med et betydeligt forbrug af læge- og bioanalytikertid (ikke nærmere præciseret) har man på Patologiafdelingen, Hillerød Hospital i 2007 kunnet øge det mediane antal LK med 31% i forhold til 2006 [12]. Os bekendt foreligger der ikke større studier, som mere systematisk har fokuseret på denne parameter. Ud over den tid, vi vanligtvis bruger i forbindelse med udskæring, inklusive LK-dissektion, investeres yderligere fra ca. 15 til ca. 30 minutter i dette arbejde. En vis variation i den tid, der må investeres ved udskæring for at opnå et acceptabelt resultat, vil naturligvis delvis være afhængig af personrelaterede forhold, ligesom den effektivitet, hvormed den enkelte patolog arbejder, ikke er konstant fra dag til dag. Ved behov bør det være legitimt at lade en »frisk« kollega tage over.

Det signifikant øgede antal paraffinblokke, der overvejende er resultatet af en mere omfattende undersøgelse af periintestinale væv mhp. at finde flere LK, er ligeledes en markør for den større arbejdsindsats ved undersøgelsen af studiematerialet. Antallet af udtagne blokke i vort studiemateriale er i øvrigt sammenligneligt med antal udtagne blokke registreret i en KRK-analyse, ligeledes udført mhp. højnelse af kvaliteten [26].

#### KONKLUSION

Med relativt beskedne midler, der indebar forlængelse af manuel dissektion med maksimalt 30 minutter og skæring af yderligere gennemsnitlig 16 blokke pr. præparat, er det muligt signifikant at øge antallet af præparater med mindst 12 påviste LK, samt signifikant at reducere antallet af præparater med stadie pNx (LK-negativitet baseret på < 12 påviste LK).

Denne øgede indsats medførte en opgradering fra lav- til højrisikostatus af nogle patienter, der således får tilbudt en optimal behandling. Ud over de behandlingsmæssige konsekvenser muliggør det øgede antal påviste LK en mere præcis prognostisk vurdering. Samtidig er det øgede antal påviste LK med til at dokumentere den kirurgiske kvalitet.

Selvom undersøgelsen har vist, at den samlede gevinst i første række blev opnået ved den forlængede primære udskæring, mener vi, at en beslutning om en eventuel undladelse af genudskæring, der forsinker patologibesvarelsen med ca. 24 timer, bør baseres på et større materiale. Mange LK-relaterede spørgsmål, der tilstræber både det korrekte og det hurtige svar, vil forventeligt fortsat optage det personale, der er involveret i diagnostik og behandling af patienter med KRK.

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

**ANTAGET:** 29. maj 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

Dele af undersøgelsen er tidligere præsenteret ved DSPAC's årsmøde 2007 (APMIS 2007;15:268).

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

#### LITTERATUR

- Sobin LH, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. I: International Union Against Cancer (UICC), 6th edition. Wiley-Liss, New York, 2002.
- Bülow S, Harling H, Gandrup P *et al* (eds.) Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. 3rd edition. Danish Colorectal Cancer Group, 2005.
- Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Årsrapport 2006. Danish Colorectal Cancer Group, [www.dccg.dk](http://www.dccg.dk).
- 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*. Fund af lymfeknuder ved kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2009;171:2453-8.
- 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.
- Nagtegaal IC, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolic: a critical review. *Histopathol* 2007;51:141-9.
- Lemmens VEPP, Verheij CDGW, Janssen-Heijnen MLG *et al*. Mixed adherence to clinical practice guidelines for colorectal cancer in the Southern Netherlands in 2002. *EJSO* 2006;32:168-73.
- Smith AJ, Law CHL, Khalifa MA *et al*. Multimodal CME for surgeons and pathologists improves colon cancer staging. *J Cancer Educ* 2003;18:81-5.
- 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.
- Ingeholm P, Bols B, Hasselager T. Kolorektalcancer Patologi 2007, Patologiafdelingen, Hillerød Hospital, 2007.
- Ratto C, Sofio 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.
- Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathol* 2007;50:103-12.
- 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.
- Sobrero A, Köhne C-H. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? *Lancet Oncol* 2006;7:515-7.
- Miller EA, Woosley J, Martin CF *et al*. Hospital-to-hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer* 2004;101:1065-71.
- Wong JH, Severino R, Honnebiel MB *et al*. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-2900.
- Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathol* 2007;51:555-6.
- Poller DN. Method of specimen fixation and pathological dissection of colorectal cancer influences retrieval of lymph nodes and tumour nodal stage. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:758-62.
- 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.