

# **INNFØRING AV GEWF SOM FIKSERINGSVÆSKE FOR TYKK- OG ENDETARMSPREPARATER VED PÅVIST KREFT**

**Mia Hermansen**

MED-3950 5.-årsoppgaven  
Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø  
Juni 2014, Tromsø



Veileder: Sonja Eriksson Steigen, overlege dr. med. Diagnostisk klinikk-  
klinisk patologi, Universitetssykehuset Nord-Norge

# Takk

Jeg vil takke alle medarbeiderne i forskningsgruppen for all hjelp og for at jeg fikk være med på prosjektet. Det har vært en spennende og lærerik prosess. Og en spesiell takk til min veileder dr. med. Sonja Eriksson Steigen, for uvurderlig hjelp, veiledning og tålmodighet under arbeidet med oppgaven. Tusen takk.

Jeg står selv ansvarlig for eventuelle feil og mangler i denne oppgaven.

Juni 2014, Tromsø

Mia Hermansen

## Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse .....	3
Sammendrag .....	4
Introduksjon .....	6
Epidemiologi .....	6
Utvikling av kreft (karsinogenese) .....	7
Klinikk .....	10
Morfologi .....	12
Vurdering av lymfeknuter i operasjonspreparater .....	13
Tidligere forskning på bruk av GEWF .....	16
Formål med oppgaven .....	18
Materiale og metode .....	18
Arbeidsprosessen .....	18
Fiksering og undersøkelse av operasjonspreparater .....	20
Analyse og statistikk .....	20
Resultater .....	21
Diskusjon .....	25
Konklusjon .....	28
Tabeller .....	29
Tabell 1: hele kohorten (UNN, HH) .....	29
Tabell 2a: tykktarmspreparatene fra UNN .....	30
Tabell 2b: endetarmspreparatene fra UNN .....	31
Tabell 3: tykktarmspreparatene fra Harstad og Hammerfest (HH) .....	32
Referanser .....	32
Vedlegg .....	36
Vedlegg 1: Histologisk gradering .....	36
Vedlegg 2: pTNM-klassifikasjon for tykk- og endetarmskreft .....	36
Vedlegg 3: UICC-stadieinndeling .....	38
Vedlegg 4: Mal endetarmskreft .....	38
Vedlegg 5: Oppskrift GEWF-væske (priser fra våren 2011) .....	39
Vedlegg 6: Relativ 5-årsoverlevelse avhenger av UICC-stadieinndeling .....	39

# Sammendrag

## Teori

Tykk- og endetarmskreft er to av de vanligste kreftformer på verdensbasis. I Norge ble det i 2012 registrert 4022 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarmen, som tredje hyppigste kreftdiagnose blant menn og nest hyppigste kreftdiagnose blant kvinner.

Ved operasjoner blir tarmresektat lagt på fikseringsvæske og sendt til patologisk undersøkelse der et av formålene er å si noe om utbredelsen av tumorvev (T), fravær eller tilstedeværelse av lymfeknutemetastaser (N) og fjernmetastaser (M). Dette er viktig for vurdering av prognose, behandling og oppfølging av pasienten. WHO anbefaler at minst 12 lymfeknuter skal være undersøkt for å gi korrekt TNM-klassifisering, og i Norge vil funn av 8 eller færre lymfeknuter kunne utløse tilleggsbehandling med kjemoterapi. Det har vært et problem at man ikke har funnet adekvat antall lymfeknuter. UNN har prøvd å løse dette problemet ved å innføre en ny fikseringsvæske (GEWF), i stedet for den tradisjonelle formalinfikseringen. Denne væsken skal gi en bedre fremstilling av lymfeknuter i operasjonspreparatet.

## Formål med oppgaven

Vi ønsket å gjøre en kvalitetskontrollstudie for å vurdere antall undersøkte lymfeknuter i tykk- og endetarmspreparater før og etter innføringen av GEWF som fikseringsvæske. Det er gjort flere studier av GEWF som fikseringsvæske, og vi ville teste reproduserbarheten av disse studiene.

## Materiale og metode

Dette var en retrospektiv kohortestudie der vi har undersøkt alle tykk- og endetarmspreparater fra 2009/2010 og 2012/2013 ved UNN, Harstad og Hammerfest, for forskjellige faktorer som blant annet lymfeknuter, kjønn, alder og lymfeknuter med metastaser med vurdering av korrelering til fikseringsvæske.

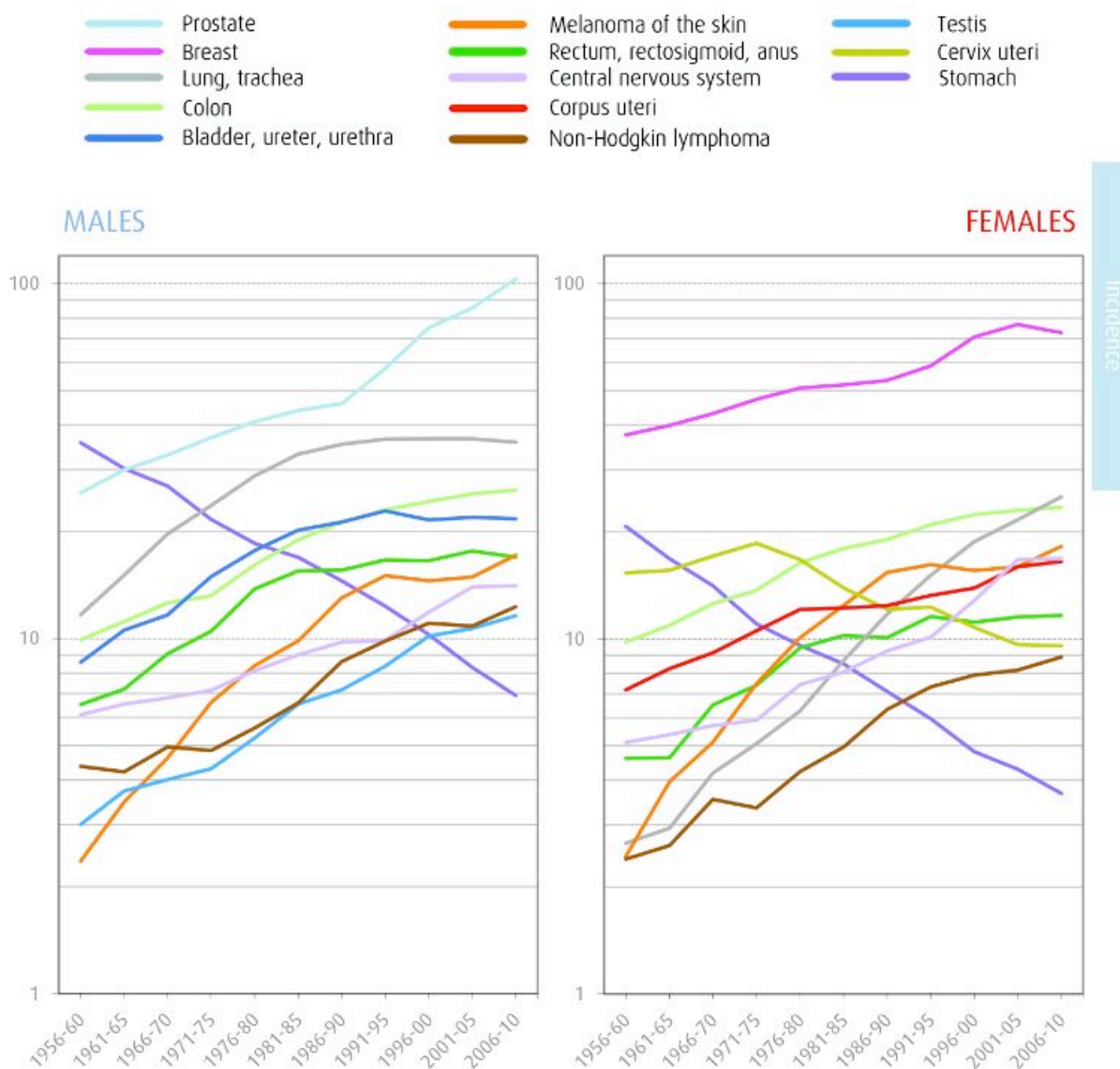
### **Viktigste funn og konklusjon**

Vi fant at bruken av GEWF økte gjennomsnittlig antall lymfeknuter per resektat, men at det ikke økte gjennomsnittlig antall metastase-positive lymfeknuter. Vi fant signifikant færre resektater med 8 eller færre lymfeknuter. Dette skulle tilsi at man får et mindre antall pasienter som trenger tilleggsbehandling med kjemoterapi.

# Introduksjon

## Epidemiologi

Tykk- og endetarmskreft er to av de vanligste kreftformer på verdensbasis. I Norge var det registrert 4022 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i 2012, som tredje hyppigste kreftdiagnose blant menn (etter prostatakreft og lungekreft) og nest hyppigste kreftdiagnose blant kvinner (etter brystkreft) (1).



Trender i kreftforekomst, figur fra Cancer in Norway 2011, side 29.

Kjønnsfordelingen er tilnærmet lik for tykktarmskreft, mens endetarmskreft er omtrent 30% hyppigere blant menn. Det har vært en viss økning i antall tykk- og endetarmskreft de siste årene. I Norge er ratene høye i europeisk sammenheng (2). De høyeste forekomstene av tykktarmskreft finnes i Europa og Oseania (høyrisikoland), mens de laveste forekomstene finnes i Afrika og Asia (lavrisikoland) (3). Dette kan nok i noen grad forklares med ulik genetisk følsomhet, men først og fremst på grunn av forskjellige miljøeksponeringer som jordsmonn og kosthold. En studie fra 1961 viste at det hos japanere (Japan regnes som lavrisikoland) som immigrerte til USA (som regnes som høyrisikoland), fantes økt forekomst av tykk- og endetarmskreft allerede i første generasjon (4).

Relativ 5-årsoverlevelse for tykktarmskreft i Norge er 59% og 63% for henholdsvis menn og kvinner, de respektive tall for endetarmskreft er 66% og 68%. Den relative 5-årsoverlevelsen har steget de siste tiårene. For 30 år siden var den totale 5-årsoverlevelsen for både tykk- og endetarmskreft omtrent 45% (1).

### **Utvikling av kreft (karsinogenese)**

Prosessen der normale celler omdannes til kreftceller har vært studert av mange, og for kreft i tykk- og endetarm er flere mekanismer belyst. I følge Søreide kan tykktarmskreft enten være arvelig, komme som en senfølge av inflammatorisk tarmsykdom eller oppstå sporadisk (5).

Karsinogenesen ses på som en multidimensjonal interaksjon mellom genetiske endringer, slimhinnens epitelceller og de omkringliggende faktorene i ekstracellulær matrix (6). Adenomatøse polypper regnes fortsatt som nødvendige forstadier til kreft i tykktarmen gjennom den såkalte adenom-karsinom-sekvensen. Men det er også eksempler på at kreft utvikles uten at man har hatt et foregående adenom.

Ikke alle cellene i tarmen kan utvikle kreft. Cellene som inngår i en slik prosess ligger i krypter i slimhinnen. Disse kryptene er avvikende (aberrante) fra de øvrige kryptene i

tarmen ettersom man finner genetiske forandringer i disse som man også kan finne i adenomer og kreftsvulster.

Felles for alle kryptene i tarmen, enten de er normale eller kan utvikle seg til kreft, er at de i bunnen har celler med stamcelleegenskaper. Celledeling (proliferasjon) skjer i disse cellene og stimuleringen til dette skjer gjennom ytre stimuli av cellen som sender signaler inn i cellen (Wnt-signalvei). Disse signalene føres videre i en signaloverføringsvei frem til cellekjernen som igjen setter i gang prosessene inne i cellekjernen som fører frem til celledeling. Stamcellene ”kryper” oppover langs kryptene ettersom overflateepitelet byttes ut, men mister etter hvert sine egenskaper til å proliferere. Dette skjer blant annet fordi signalene i signaloverføringsveien inne i cellene hemmes. Dette er viktig fordi en manglende hemming vil kunne føre til økt celledeling og utvikling av adenomer/kreft.

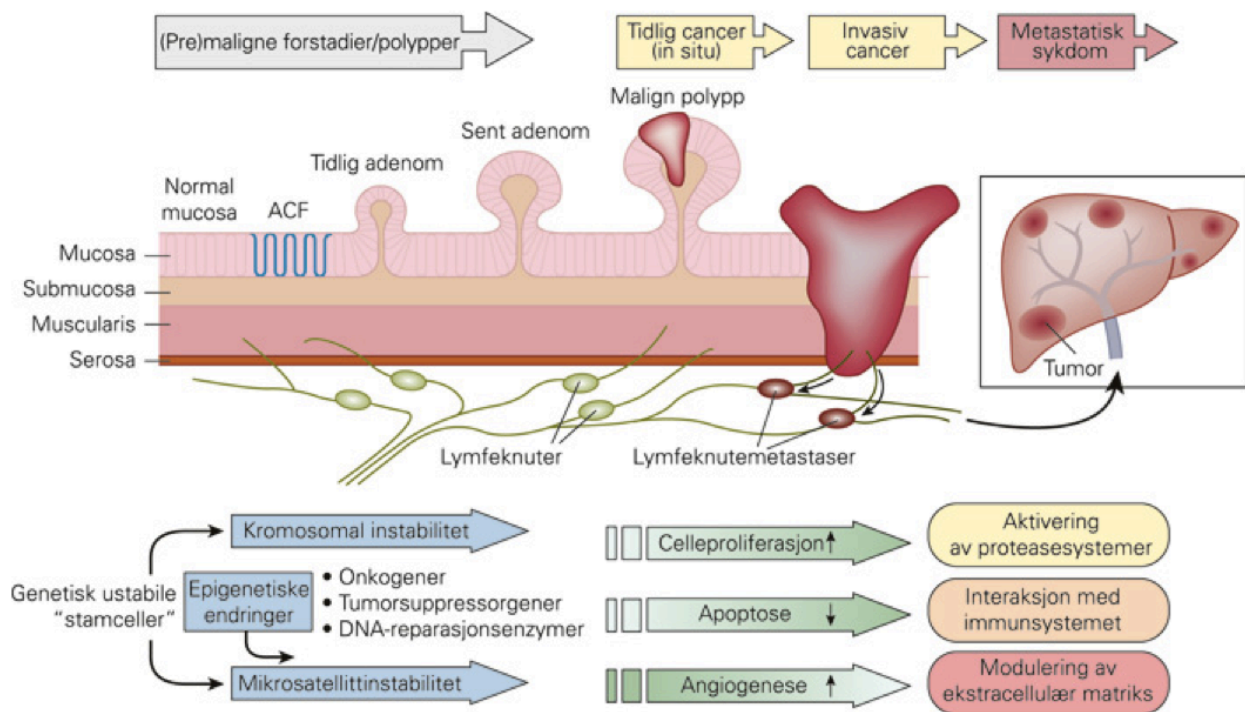
Tykkertarmens slimhinne regenereres hyppig. Antatt levetid for en celle i tykktarmslimhinnen er 4-7 dager. Høy celledeling gir økt risiko for mutasjoner, da celledeling i seg selv kan føre til DNA-forandringer. I tillegg eksponeres cellene for tarmlumens innhold. Der kan blant annet metabolitter, toksiske stoffer og bakterieflora påvirke epitelcellene.

Ved utvikling av kreft skjer dette gjennom endring av cellenes egenskaper som oppstår på bakgrunn av instabilitet i reproduksjonen (genetisk instabilitet). For kreft i tykktarmen relaterer man ofte instabiliteten til tre hovedtyper av forandringer:

- Kromosomal instabilitet (CIN-instabilitet) som kjennetegnes av forandringer på kromosomene som kan gi ubalanse i kromosomstruktur og innhold. Her kommer blant annet reguleringen av Wnt-signalveien inn.
- Mikrosatelittinstabilitet (MSI): Mikrosatelitter er repeterende sekvenser spredt utover hele genomet, og på grunn av sin gjentakende sekvens er de særlig utsatt for feil ved DNA-replikasjon. Dette kan gi manglende reparasjonsproteiner for DNA.
- Epigenetisk instabilitet: Epigenetiske endringer fører ikke til forandringer i selve DNA-



strengen, men kan føre til strukturelle forandringer, som for eksempel ved hypo- og/eller hypermetylering av DNA-områder som kan gi endrede proteiner og enzymer (15).



*Utvikling av kolorektal kreft fra normalmucosa til metastatisk kreft. Utviklingen følger flere utviklingstrinn hvor multiple molekylære faktorer bidrar. Genetisk instabilitet er en tidlig drivkraft i karsinogenesisen. Interaksjon mellom multiple molekylære faktorer er avgjørende for vekst, invasjon og spredning. (ACF: aberrante kryptfokuser).*

*Figur og figurtekst: Søreide K. sin artikkel "Genetikk og molekylær klassifisering ved kolorektal kreft" i Tidsskr Nor Lægeforen nr. 21, 2007*

## Klinikk

### Risikofaktorer for tykk- og endetarmskreft (7):

Risikofaktorer for tykk- og endetarmskreft inkluderer blant annet

- Økt alder
- Lavt innhold av fiber i kosthold
- Mettet fett og rødt kjøtt
- Sukker
- Familieanamnese med tykktarmskreft
- Polypper i tykk- og/eller endetarm
- Kronisk inflammatoriske tarmsykdommer
- Fysisk inaktivitet
- Overvekt
- Røyking
- Stort alkoholkonsum

### Symptomer:

Symptomer og funn ved tykk- og endetarmskreft varierer avhengig av svulstens lokalisasjon, og ofte vokser svulsten langsomt som medfører ulike kliniske bilder (8, 9):

- Obstruksjon, endring av avføringsmønster og magesmerter. Dette er vanligere ved venstresidig enn høyresidig kreftsykdom (9).
- Blødning: kan vises som friskt blod med avføringen eller vise seg som sort avføring. Friskt blod er vanlig ved svulster i endetarmen og sigmoideum mens sort avføring tyder på blødning lenger proksimalt i tarmen.
- Anemi: Blødning kan gi seg utslag i form av anemi med tretthet og slapphet. Dette er hyppigere ved svulster i proksimal tykkarm og avtar i distal retning (10).
- Allmennsymptomer: vekttap og kraftløshet.

15-25% med tykk- og endetarmskreft debuterer med akutt abdomen med ileus, større blødninger eller tarmperforasjon (11). Ved diagnosetidspunktet har en av fem spredning (12), hyppigst til intraabdominale lymfeknuter, peritoneum, lever og lunger. Da kan det

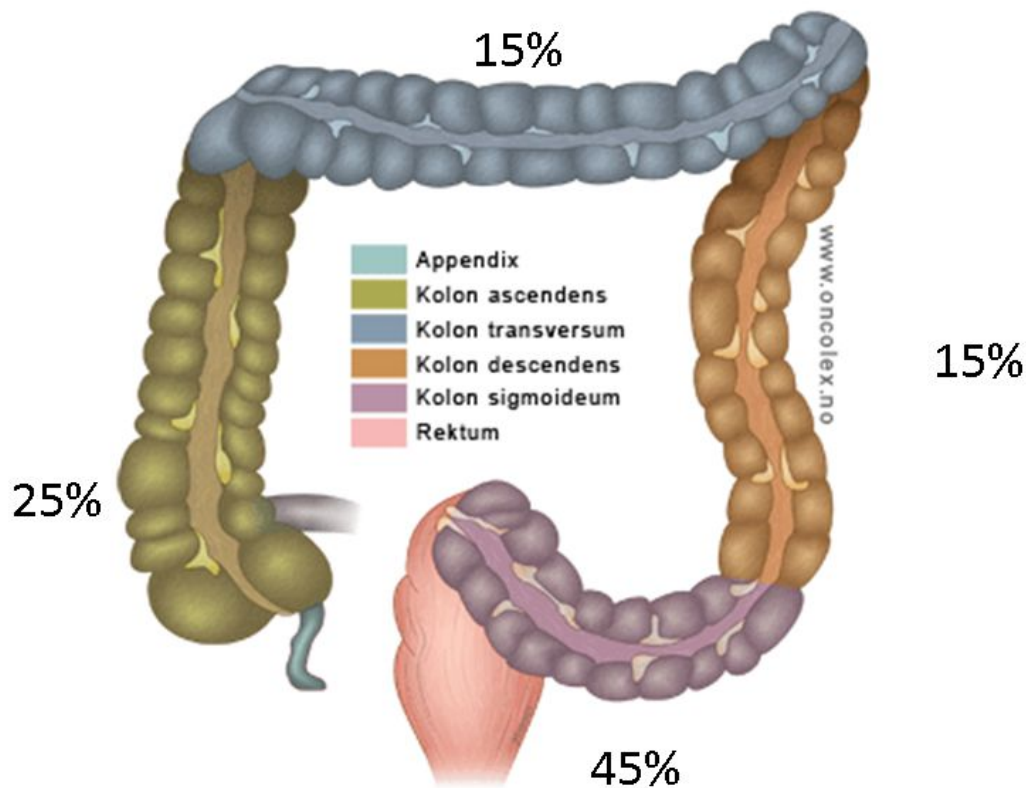
følgelig forekomme symptomer fra disse organene.

### Undersøkelse

Rektaleksplorasjon bør alltid utføres ved symptomer der man kan mistenke malignitet i tarmen. Det er blitt vist at mange tilfeller av endetarmssvulster kan påvises ved denne undersøkelsen (13). Man bør også palpere abdomen med spørsmål om hepatomegali og palpabel primærsvulst, i tillegg til palpere etter lymfeknutemetastaser i lyske og hals.

Laboratorieprøver med tanke på anemi er viktig. Det bør også gjøres prøve for okkult (skjult) blod i avføringen (for eksempel Hemo-Fec), selv om denne er negativ hos en fjerdedel av pasienter med symptomgivende kolrektalkreft (14). Videre er koloskopi førstevalg ved de fleste sykehus for utredning av mulig tykktarmskreft ettersom man kan ta biopsier som verifiserer diagnosen.

Også bildediagnostiske metoder har fått mer innpass i primærdiagnostikken, og CT-kolografi kan gi god oversikt over polypper og svulstvev i tarmen. Preoperativ kartlegging av erkjent kreft gjøres med CT av både abdomen, bekken og lunger. I tillegg gjøres MR-undersøkelser i utredning av endetarmskreft. Dette i henhold til Nasjonal Handlingsplan (15).



Lokaliasjon av tykk- og endetarmskreft.

Figur fra oncolex.no

### Behandling av primærsvulst

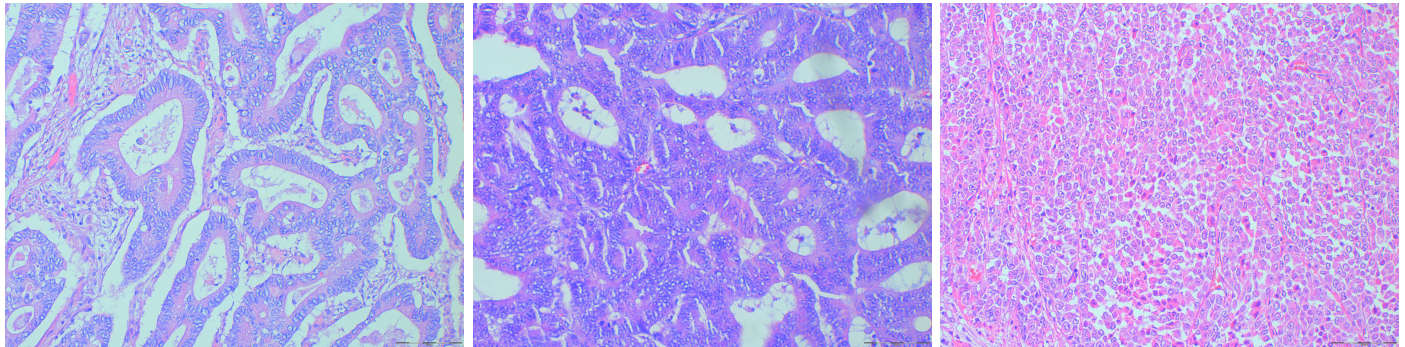
Norske anbefalinger for behandling står beskrevet i Nasjonalt Handlingsprogram. Eneste kurative behandlingsalternativ består først og fremst av reseksjon av tumorbærende tarmsegment med adekvate marginer og fjerning av regionale lymfeknuter der det er mulig at disse inneholder spredning (15). For pasienter med kreft i endetarmen er preoperativ stråling aktuelt i om lag halvparten av tilfellene. I tillegg får en god del etterbehandling (adjuvant behandling) med cytostatika.

### **Morfologi**

98% av alle tilfeller av tykk- og endetarmskreft er adenokarsinomer. De starter som slimhinneforandringer, men utvikler seg med forskjellige morfologiske kjennetegn.

Svulster i proksimale del av tykktarmen vokser ofte som utadvoksende polypoide masser som brer seg langs en vegg i cøcum eller ascendens. Her er det uvanlig med obstruksjon. Svulster i distale del av tykktarmen, ned mot endetarmen, er ofte annulære lesjoner som produserer en såkalt serviettringkonstriksjon som reduserer lumen i tarmen, og kan dermed føre til obstruksjon.

Begge typene vil penetrere tarmveggen over tid. Uavhengig av deres makroskopiske utseende, er alle tykktarmskarsinomer ganske like mikroskopisk; tilnærmet alle er adenokarsinomer som varierer i differensieringsgrad fra udifferensiert til høyt differensiert (16).



*Differensieringsgrader. Høyt, middels og lavt differensiert adenokarsinom.*

*Bilder tatt av Sonja E. Steigen*

### **Vurdering av lymfeknuter i operasjonspreparater**

Etter operasjonene blir tarmresektatet lagt på en fikseringsvæske av kirurgen, og deretter sendt til en patologisk avdeling for undersøkelse. Hovedhensikten med denne undersøkelsen er å gi en TNM-klassifisering som anbefalt av WHO, altså si noe om utbredelsen av tumorvev (T), fravær eller tilstedeværelse av regionale lymfeknutemetastaser (N) og fravær eller tilstedeværelse av fjerne metastaser (M) (17).

TNM klassifiseringen gir grunnlag for UICC-stadieinndeling (se vedlegg 2 og vedlegg 3).

Sykdomsstadium er den sterkeste prognostiske faktor ved tykk- og endetarmskreft (18). Sykdomsstadium vil også ha konsekvenser for valg av behandling og oppfølging, da kun noen pasientgrupper skal vurderes for adjuvant kjemoterapi.

Dette er kjemoterapi som gis etter kirurgisk behandling, og som er rettet mot kreftspredning som ikke kan påvises klinisk, men som senere kan utvikle seg til metastaser eller lokalt residiv (19). Målet er altså å eliminere mikroskopisk sykdom. Gjennom randomiserte studier, meta-analyser og systematiske oversikter er det dokumentert at 6-12 måneders postoperativ behandling med 5-fluorouracil (5-FU) i kombinasjon med folinat (leukovorin) bedrer 5-års sykdomsfri overlevelse ved stadium II (2-4%) og stadium III (10-15%) (19-23).

World Health Organization (WHO) krever at minst 12 lymfeknuter skal være undersøkt for å kunne gi korrekt TNM-klassifisering og dermed UICC-stadieinndeling (24). Resektat med 12 negative lymfeknuter indikerer at det sannsynligvis ikke foreligger metastatisk sykdom (24). Flere faktorer er avgjørende for antall lymfeknuter man finner i resektatet, som blant annet tumorstørrelse, lav differensieringsgrad og svulster med mikrosatelittinstabilitet (25, 26). Videre er kvaliteten på kirurgens disseksjon (komplett mesokolisk reseksjon), lengden på preparatet og anatomisk lokalisasjon viktige faktorer (18, 27). Neoadjuvant radiokjemoterapi av endetarmskreft har vist seg å kunne redusere antall lymfeknuter i rektumresektat (28). Antallet lymfeknuter man finner avhenger også av kvaliteten på arbeidet patologen utfører og type fikseringsvæske (29-34).

I følge Nasjonal handlingsplan skal alle pasienter <75 år med lymfeknutemetastaser (stadium III), tumor (nær) perforasjon regnes som høyrisiko og vurderes for adjuvant kjemoterapi (15).

Pasienter uten lymfeknutemetastaser (stadium II) der færre enn ni lymfeknuter er

undersøkt, skal også tilbys adjuvant kjemoterapi, da det er en reell risiko for at sykdomstadiet er underklassifisert (18). I disse tilfellene kan man tenke seg at dersom man hadde funnet flere lymfeknuter så kunne en av disse innholdt tumorvev og pasienten bli klassifisert opp ett stadium, fra II til III. En slik ”upstaging” er viktig med tanke på adjuvant behandling. Det er imidlertid en mulighet for at man ikke ville funnet noen metastase-positive lymfeknuter selv om man undersøkte flere lymfeknuter. I så fall vil en pasient kunne gjennomgå en unødvendig belastning i form av cellegiftkur, og samfunnet bruker mye unødvendig ressurser både i form av tid og penger. Antallet lymfeknuter patologen finner er altså av stor betydning for videre behandlings- og kontrollforløp for pasienten, og har vært vurdert i flere studier (33, 35, 36).

Det har vært et problem at man ikke har funnet et tilstrekkelig antall lymfeknuter ved undersøkelse av kreft ved tykk- og endetarmspreparater. Det er prøvd flere metoder for å gjøre det lettere å finne lymfeknutene, blant annet ved å bruke andre typer fikseringsvæske enn den tradisjonelle formalinfikseringen. Et eksempel på en slik væske er GEWF. Det er forkortelsen for en kombinasjon av glacial acetic acid (konsentrert eddiksyre), etanol, destillert vann og formaldehyd. Denne skal kunne gi en bedre fremstilling av lymfeknuter i resektatet, fordi lymfeknutene blir hvite i forhold til det mer gulaktige omkringliggende fettvevet, se figur under.



**A**  
A) Fiksering i tradisjonell formalin



**B**  
B) Fiksering i GEWF

Figur hentet fra Tasi et al sin artikkel "Reliability and Effectiveness of GEWF Solution in the Identification of Lymph Nodes in Specimen og CRC

<http://ijs.sagepub.com/content/20/6/589>

### Tidligere forskning på bruk av GEWF

Flere har skrevet og forsket på dette tidligere, og når man skriver inn "GEWF" som søkeord i PubMed, finner man flere studier som omhandler dette temaet:

GEWF ble først presentert av Newell et al i 2001. I denne studien hadde de 35 resektater som ble undersøkt etter fiksering i GEWF, og 32 resektater som ble undersøkt etter fiksering i formalin. De fant et signifikant økt gjennomsnittlig antall lymfeknuter i preparater som hadde vært fiksert i GEWF ( $p=0,02$ ) (37).

I 2008 publiserte Iversen et al en randomisert kvalitetssikringsstudie hvor de vurderte GEWF mot vanlig formalinfiksering med henblikk på funn av antall lymfeknuter (38). 60 kolonpreparater og 60 rektumpreparater ble tilfeldig lagt i enten formalin eller GEWF. Gjennomsnittlig antall lymfeknuter økte fra ni (kolon) og 10 (rektum) til henholdsvis 16 og 17 lymfeknuter per resektat, da de sammenlignet formalinpreparatene mot GEWF-preparatene. De fant altså en signifikant økning i antall lymfeknuter ( $p<0,01$ ), men det var ingen signifikant forskjell på antall lymfeknutemetastaser.



I 2009 publiserte Gregurek et al ved Ball Memorial Hospital i Indiana USA, en studie der de undersøkte tilsammen 85 resektater. 45 (53%) av dem var lagt i GEWF og 40 (47%) var lagt i konvensjonell formalin. Gjennomsnittlig antall lymfeknuter var noe høyere ved bruk av GEWF sammenlignet med kontrollgruppen, henholdsvis henholdsvis 19,96 og 18,30, men uten statistisk signifikans ( $p=0,53$ ). (39)

I Norge er det og gjort liknende studier. Lindboe et al gjorde en undersøkelse ved patologisk avdeling på Sørlandssykehuset, der de i tidsrommet 1995-2006 ( $n=1050$ ) fant i gjennomsnitt 8,1 lymfeknuter per resektat, og i kun 22,3% av resektatene fant de  $\geq 12$  eller flere lymfeknuter. I løpet av 2007 endret de rutinene, og alle preparater ble lagt på GEWF før undersøkelse. Mellom 2008-2010 ( $n=423$ ) fant de gjennomsnittlig 16,8 lymfeknuter per resektat, og i 78% av resektatene fant de  $\geq 12$  eller flere lymfeknuter (40).

I 2011 publiserte Storli et al en studie der tre sykehus sammenlignet resultat fra 2000 med resultat fra 2007 i 421 resektater med stadium II og III CRC. Sykehus A gikk i denne perioden inn for å forbedre de kirurgiske prosedyrene i tillegg til at patologene forsøkte å finne flere lymfeknuter. Sykehus B gjorde ingen spesielle forandringer i dette tidsrommet, mens sykehus C innførte GEWF. I 2000 var andelen  $\geq 12$  lymfeknuter henholdsvis 40%, 46% og 21% ved de tre sykehusene. I 2007 var de respektive tallene 86%, 42% og 90%. De fant altså en signifikant ( $p<0,001$ ) økning i funn av antall lymfeknuter både ved sykehus A og sykehus C, sistnevnte som hadde gått over til å bruke GEWF. Antallet positive lymfeknuter endret seg ikke og lymfeknuteratioen gikk faktisk ned fra 2000 til 2007, og man fikk ingen upstaging ved å gå over til GEWF (41).

På årsmøtet til Den norske patologforeningen i 2014, la Astrid Børrentzen frem resultater fra en studie gjort ved Haukeland Universitetssykehus. Studien undersøkte resektater ( $n=456$ ) fra 2010-2012, som enten var fiksert i formalin eller GEWF, og sammenlignet disse. Da fant de signifikant økning av gjennomsnittlig antall lymfeknuter, men GEWF økte ikke antallet funn av positive lymfeknuter og førte ikke til

upstaging/oppklassifisering av UICC-stadium av tykk- og endetarmskreft. Denne studien er ikke publisert ennå (42).

## Formål med oppgaven

Oppgaven bygger på resultatet av et forskningsprosjekt som hadde som formål å gjøre en kvalitetsstudie ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) for å vurdere antall undersøkte lymfeknuter i tykk- og endetarmspreparater før og etter innføringen av GEWF som fikseringsvæske. Forskningsprosjektet testet også reproduserbarheten av tidligere omtalte studier. Et hovedpunkt var å se om vi fant flere resektater med tilstrekkelig antall lymfeknuter slik at pasientene ikke trengte adjuvant behandling.

## Materiale og metode

### Arbeidsprosessen

Gruppen som har arbeidet med forskningsprosjektet som denne oppgaven bygger på består av

- Sonja Eriksson Steigen (SES), overlege dr. med. Diagnostisk klinikk – klinisk patologi, UNN
- Vidar Isaksen (VISA), overlege Diagnostisk klinikk – klinisk patologi, UNN
- Ørjan B. Solstad (ØSO), lege i spesialisering Diagnostisk klinikk – klinisk patologi, UNN
- Magnar Johansen, overlege Onkologisk avdeling, UNN
- Stig Norderval, overlege Gastrokirurgisk avdeling, UNN
- Mia Hermansen (MHE), 5.års medisinerstudent Universitetet i Tromsø (UiT)

Diagnostisk klinikk – klinisk patologi har et nedslagsfelt på omtrent 232 000 pasienter. Avdelingen tar i mot preparater fra Harstad, Narvik, Kirkenes og Hammerfest, og konsultasjonspreparater fra Nordlandssykehuset i Bodø. Tradisjonell formalinfiksering har vært brukt på alle tykk- og endetarmspreparater ved UNN Tromsø frem til 2010.

GEWF-fiksering ble gradvis innført fra våren 2011 ved UNN Tromsø. GEWF ble ikke innført ved noen av de andre sykehusene i regionen.

Prosjektbeskrivelse ble innlevert februar 2013. Da hadde arbeidet med innsamling av data startet.

Alle besvarelser/remisser på tykk- og endetarmsresektater fra 2010 og 2012 ble funnet frem (VISA). Deretter gikk MHE og ØSO gjennom alle remissene for å registrere forskjellige faktorer i Microsoft Excell regneark, blant annet:

- kjønn
- alder
- tumorlokalisasjon
- tumorinfiltrasjon
- differensieringsgrad
- hvilket sykehus preparatet ble sendt fra
- antall lymfeknuter
- antall lymfeknuter med metastase

Dette arbeidet var ferdig høsten 2013. Da ble det klart at materialet bestod av for få kasus til at man kunne gjøre gode statistiske beregninger, inkluderte vi også alle besvarelser fra 2009 og 2013. Gjennomgang og registrering av data fra disse årene var ferdige i månedsskiftet februar/mars 2014.

Registreringene fra Narvik sykehus og Kirkenes sykehus ble ikke tatt med ved de statistiske beregningene da disse sykehusene ikke gjør denne typen kirurgiske inngrep med kurativ hensikt, men kun som akuttkirurgi. Endetarmskreft behandles kun ved UNN. I de tilfeller det likevel er gjort ved andre sykehus, er det og som akuttkirurgi. Disse er dermed også tatt ut av studien. I tillegg er alle preparater fra Nordlandssykehuset tatt ut av studien, fordi dette kun er konsultasjonspreparater (ferdige snitt) og selve tarmpreparatet har ikke vært undersøkt ved avdelingen.

## **Fiksering og undersøkelse av operasjonspreparater**

Den patologiske makro- og mikroundersøkelsen ble utført i henhold til Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm (1): makrohåndtering ble gjort ved at preparatene ble fiksert i 3-5 døgn eller til de var fiksert slik at de lot seg beskjære. Dette ble gjort slik at punktene i en mal kunne besvares (se vedlegg). Ved mikrohåndtering ble preparatene skåret i 3-5 mikrometer tykkelse og farget med standardfarging. Deretter ble det mikroskopert og besvart etter mal.

## **Analyse og statistikk**

Analysering av resultatene har vært gjort av MHE og SES, ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS versjon 22.0 (IBM, Armonk, NY). Korrelasjonsanalyser med tanke på assosiasjon mellom forskjellige variabler ble utført med Person Chi square test. Sammenlikning av gjennomsnitt ble utført med One Way ANOVA. Resultater med  $p < 0,05$  ble ansett som signifikante. Studien ble klassifisert som en kvalitetskontrollstudie, og ble godkjent av personvernombudet (PVO) med prosjektnummer 0338.

## Resultater

I studien inkluderte vi totalt 741 kasus. Etter å ha tatt bort alle preparater fra pasienter operert i Narvik og Kirkenes, konsultasjonspreparater fra Nordlandssykehuset Bodø og rektumpreparater fra Harstad og Hammerfest hadde vi preparater fra 649 pasienter til vurdering. Alle resektatene fra 2009 og 2010 hadde bare vært fiksert i formalin. Dette var for alle tykktarmsresektatene fra UNN, Harstad og Hammerfest (HH) samt endetarmsresektatene fra UNN. I periodene 2012 og 2013 var alle tykk- og endetarmsresektatene fra UNN fiksert i GEWF mens tykktarmsresektatene fra HH fortsatt bare var fiksert i formalin. Fordeling mellom preparater fiksering i formalin og GEWF i Tabell 1.

### **Sammenligning mellom kliniske patologiske variable mellom sykehusene i hver av periodene**

Det var ingen forskjell i gjennomsnittlig antall lymfeknuter mellom tykktarmspreparater undersøkt ved UNN i forhold til HH i perioden 2009/2010 ( $p=0,453$ ). Heller ikke ved tredeling av lymfeknutefunn (0-8, 9-11 og 12 eller flere lymfeknuter) fant vi en signifikant forskjell mellom operasjonssted (UNN og HH) ( $p=0,667$ ).

I perioden 2012-2013 fant vi at tykktarmsresektatene fra UNN hadde et gjennomsnittlig høyere antall lymfeknuter enn de som ble operert ved HH ( $p<0,001$ ). Ved en tredeling av antall lymfeknuter fant vi at fordelingene i de tre gruppene var forskjellig avhengig av operasjonssted, dog ikke signifikant ( $p=0,067$ ). Det var liten forskjell i gruppen som hadde 8 lymfeknuter eller færre, men en økning i gruppen som hadde 12 eller flere lymfeknuter.

### **Sammenligning mellom kliniske patologiske variable for UNN og HH i hver av periodene**

Ved å sammenligne kasus fra perioden 2009-2010 og perioden 2012-2013, fant vi ingen signifikant forskjell i kjønn, alder, tumordifferensiering eller tumorinfiltrasjon for

tykktarmspreparater fra hele kohorten eller UNN. Det var heller ingen statistisk signifikant forskjell mellom de nevnte faktorer i de to perioder for tykktarmspreparater ved HH (Tabell 2a og 3). For rektumpreparater ved UNN var det derimot signifikant forskjell i alder (Tabell 2b).

Vi sammenlignet gruppene operert for tykktarmskreft ved HH og UNN, og det var ikke forskjell i de nevnte faktorer (kjønn, tumordifferensiering, tumorinfiltrasjon) mellom disse to operasjonssteder. Det var en signifikant forskjell i alder ( $p=0,001$ ) hvor pasientgruppen fra HH var yngre enn den fra UNN ( $p=0,001$ ).

### **Funn av gjennomsnittlig antall lymfeknuter**

I hele kohorten fant vi at gjennomsnittlig antall lymfeknuter økte signifikant ( $p < 0,001$ ) fra 11,81 i formalinresektatene til 14,9 i GEWF-resektatene. Gjennomsnittlig antall positive lymfeknuter i tykktarm hadde vist en viss nedgang fra 1,64 (uten GEWF) til 1,40 (med GEWF) ( $p=0,431$ ).

I tykktarmsresektatene fra UNN økte gjennomsnittlig antall lymfeknuter 12,24 til 16,81 ( $p < 0,001$ ) etter innføringen av GEWF. Gjennomsnittlig antall positive lymfeknuter i tykktarm hadde vist en viss nedgang fra 1,79 (uten GEWF) til 1,63 (med GEWF) ( $p=0,661$ ).

I endetarmsresektatene fra UNN økte gjennomsnittlig antall lymfeknuter fra 9,84 til 13,01 ( $p < 0,001$ ) etter innføringen av GEWF. Tilsvarende som ved tykktarm fant vi en nedgang i antall positive lymfeknuter som fikk fra 1,67 (uten GEWF) til 1,24 positive lymfeknuter (med GEWF) ( $p=0,348$ ).

Det var en økning i antall lymfeknuter også i resektatene fra HH (fra 12,87 til 13,60) i perioden 2009-2010 til perioden 2012-2013, men dette var ikke signifikant ( $p=0,380$ ). Det var heller ingen signifikant nedgang av antall lymfeknuter med metastase i denne gruppa.

Andelen resektater der vi fant færre enn 12 lymfeknuter sank signifikant ( $p < 0,001$ ) for både tykk- og endetarmspreparater fra UNN etter innføringen av GEWF. For tykktarm var det en nedgang fra 43% til 19% og for endetarm fra 63% til 45%. Det var også for både tykk- og endetarmspreparater ved UNN en signifikant forskjell i andellen preparater med færre enn 9 lymfeknuter ( $p = 0,001$ ) med henholdsvis nedgang fra 18% til 7% (tykktarm) og fra 35% til 21% (endetarm).

Fordelingen mellom de forskjellige UICC-stadier ble ikke statistisk signifikant forandret i de to periodene verken for tykk- eller endetarmspreparater ved UNN eller for tykktarmspreparater ved HH.

Lymfeknuteraten, altså positive lymfeknuter delt på antall undersøkte lymfeknuter, var helt lik for hele kohorten, UNN og HH hver for seg, med henholdsvis 0,16 og 0,10 i periodene 2009-2010 og 2012-2013.

### **Effekt av preoperativ stråling**

Av alle pasienter med endetarmskreft ble 38,5% bestrålt og 61,5% ble ikke bestrålt før kirurgi.

I vår studie fant vi at 39% av kvinnene med endetarmskreft fikk preoperativ stråling og 38,1% av mennene, altså ingen statistisk signifikant forskjell ( $p = 0,903$ ).

Hos de pasientene som ikke var preoperativt bestrålt fant vi et gjennomsnittlig antall lymfeknuter på 11,80 og et gjennomsnittlig antall positive lymfeknuter på 166. Hos alle de bestrålte fant vi et gjennomsnittlig antall lymfeknuter på 10,48 og positive lymfeknuter på 1,18. Vi fant altså noen færre lymfeknuter hos pasienter som ble bestrålt sammenlignet med pasienter som ikke ble bestrålt, men denne forskjellen var ikke signifikant ( $p = 0,302$ ).

Ved å undersøke på menn og kvinner hver for seg, fant vi for menn som ikke ble bestrålt et gjennomsnitt på 11,50 lymfeknuter mot 10,67 for de som ble bestrålt. De tilsvarende tall for kvinner var 12,33 og 10,16. Det var ingen signifikant forskjell i antall lymfeknuter for noen av kjønnene enten de ble bestrålt eller ikke ( $p=0,0633$ ) og heller ikke forskjell i gjennomsnittlig antall lymfeknuter med metastaser ( $p=0,062$ ).

For endetarmskreft som var fiksert i formalin var 26,2% bestrålt, mens 73,8% var ikke bestrålt. Det var ingen signifikant forskjell i antall lymfeknuter i ikke-bestrålte og bestrålte preparater ( $p=0,570$ ) for formalingruppen. For endetarmsresektater fiksert i GEWF var det 47,1 som ikke var bestrålt og 52,9% som var bestrålt. Her var det signifikant funn av flere lymfeknuter i ikke-bestrålte preparater i forhold til bestrålte preparater ( $p=0,001$ ).

### **Stadieinndeling etter endring av fikseringsvæske**

I hele gruppa fant vi at andelen pasienter med stadium II der man fant 9 eller færre lymfeknuter var 14,7% ved bruk av formalin og 7,1% ved GEWF ( $p=0,084$ ).

Ved UNN var andelen tykktarmspreparater med UICC-stadium II (ingen positive lymfeknuter og tumorinfiltrasjon) der vi fant åtte eller færre lymfeknuter, sunket fra 15% til 4% fra 2009-2010 til 2012-2013. Dette var ikke statistisk signifikant ( $p=0,071$ ).

Tilsvarende tall for HH var en nedgang fra 8,3% til 2,3% ( $p=0,254$ ), altså heller ikke signifikant.

Andelen endetarmspreparater med UICC-stadium II der vi fant åtte eller færre lymfeknuter, sank fra 31% til 11% som var en signifikant nedgang ( $p=0,034$ ).



## Diskusjon

Vi fant signifikant flere lymfeknuter etter at vi startet med fiksering av tarmresektater i GEWF. Dette har medført at et betydelig mindre antall resektater besvares med 8 eller færre lymfeknuter. Dette har ikke medført funn av flere lymfeknuter med metastaser og heller ingen oppjustering av pasienter fra stadium II til stadium III. Rapportering av flere enn 8 lymfeknuter uten tegn til metastatisk sykdom i flere resektater innebærer at færre pasienter får tilleggsbehandling med kjemoterapi. Fiksering av tykk- og endetarmspreparater i GEWF fremfor formalin må derfor anses som en kvalitetsforbedring. Dette samsvarer med resultater fra de fleste andre studier (37-42).

Både behandling, videre oppfølging/kontroller og prognose/relativ 5-årsoverlevelse (se vedlegg 6) avhenger av kreftstadium. Derfor er det svært viktig å gi en så god UICC-stadieinndeling som mulig. WHO anbefaler at minst 12 lymfeknuter skal undersøkes for å gi korrekt UICC-stadieinndeling, og at 12 lymfeknuter uten metastase bør ligge til grunn for å kunne gi N0 i denne inndelingen. Hvis man finner færre enn de nevnte 12, er det en reell fare for såkalt understaging, som vil si at stadium kunne ha vært høyere dersom tilstrekkelig antall lymfeknuter var funnet. En slik understaging kan ha svært alvorlige konsekvenser for en pasient med mer utbredt sykdom enn det som erkjennes fordi tilleggsbehandling ikke blir iverksatt.

Ved bruk av GEWF kan man øke andelen pasienter med tilstrekkelig antall lymfeknuter slik at man reduserer risikoen for å klassifisere kreften "for lavt".

Også i kontrollgruppen der man ikke hadde tatt i bruk GEWF økte andelen med mer enn 12 undersøkte lymfeknuter fra 54% til 70%, selv om dette ikke var statistisk signifikant. Denne økningen kan være forårsaket av mange forhold. Først og fremst er det slik at man har hatt et økende fokus på over lengre tid både internasjonalt og også nasjonalt på antall lymfeknuter og betydningen av dette. I Norge har man nå fått en Nasjonal Handlingsplan som først kom ut i 2011, som poengterer dette videre. I denne handlingsplanen legges det vekt på at 8 eller færre lymfeknuter vil utløse adjuvant

behandling og både patologene, kirurgene og onkologene har fått en økt bevissthet i forhold til dette.

Det er den samme gruppen leger som har undersøkt preparater fra alle gruppene og periodene, men særlig etter at man fikk handlingsplanen ble det innført en praksis der man måtte re-granske preparater dersom man ved første undersøkelse fant færre enn 10 lymfeknuter. Det er arbeidskrevende å undersøke lymfeknuter, men i større grad enn før akseptert som en viktig prosedyre. Ved større fokus over tid får man også større erfaring som gjør det noe enklere å finne et større antall lymfeknuter.

### **Positive lymfeknuter og oppgradering av stadium**

Vi fant ikke flere lymfeknuter med metastaser, på tross av det økte antall gjennomsnittlige lymfeknuter.

Av tabellene kan vi lese at det ikke er en statistisk signifikant forskjell i andel pasienter som havner i UICC-stadium I-II (ingen positive lymfeknuter) og stadium III-IV (minst en positiv lymfeknute) før og etter innføring av GEWF. Da kan vi si at bruken av GEWF ikke har ført til upstaging av tykk- og endetarmskreft. Med dette menes at det ikke var flere som fikk en høyere stadieinndeling ved bruk av GEWF, enn hva de ville fått med formalin. Dette er tilsvarende som man har sett i andre undersøkelser (41).

### **Stadieinndeling**

Stadium II-pasienter der man finner og undersøker færre enn 9 lymfeknuter skal vurderes for adjuvant kjemoterapi. I vår studie er denne andelen av stadium II-pasienter signifikant mindre i den gruppen for endetarmsresektater som var fiksert i GEWF. Det betyr at det sannsynligvis er færre pasienter som vurderes for adjuvant kjemoterapi. Dette kan igjen medføre mindre overbehandling av pasienter. Dette har mye å si for pasienten og sykehuset. Det hindrer unødvendig smerte/lidelse for pasienten, og unødvendig tids- og pengebruk for sykehuset. Dersom man finner under 9 lymfeknuter og ingen av disse inneholder lymfeknutemetastaser er det derfor viktig å re-granske

disse preparatene, for å sikre at pasienten får den mest optimale behandlingen og ikke overbehandles.

### **Preoperativ stråling**

Tidligere har noen studier vist at det er færre kvinner enn menn med endetarmskreft som blir bestrålt (43). Dette stemte ikke med tall fra vår studie, der 39% av kvinnene med endetarmskreft fikk preoperativ stråling mens 38,1% av mennene med endetarmskreft fikk tilsvarende stråling.

Noen studier har vist færre lymfeknuter i bestrålte endetarmspreparater sammenlignet med ikke-bestrålte (44). Ifølge tall fra vår studie var det en liten nedgang av antall lymfeknuter, men denne forskjellen var ikke signifikant.

Pasientgruppen med endetarmskreft var signifikant yngre i den seneste tidsfasen med en nedgang fra 68 til 65 år. Det kan mest sannsynlig forklares ved at det har vært noen tilfeller av svært unge pasienter som er blitt operert for endetarmskreft ved UNN i den perioden som har medført denne endringen( personlig meddelelse). Vi så at kjønnsfordelingen i endetarmspreparatene i vår studie, omtrent 63% menn og 36% kvinner i begge tidsperiodene, fulgte trenden man har observert for øvrig i Norge (1).

### **Kvalitetsstudier**

Når man innfører nye metoder eller endrer prosedyrer er det viktig at man vurderer om dette har medført en forbedring. Dette kan være økt kvalitet, tidsbesparelse eller mindre bruk av ressurser. Dette har vært en kvalitetsstudie der vi har undersøkt om det har vært hensiktsmessig å gå over til å bruke GEWF som fikseringsvæske i stedet for formalin på tykk- og endetarmspreparater med tanke på funn av lymfeknuter.

Selv om vi ikke fant flere metastatiske lymfeknuter og ikke fant noen signifikant oppklassifisering/upstaging av tykk- og endetarmskreft, har man ved en økning av gjennomsnittlige antall lymfeknuter redusert risikoen for

underklassifisering/understaging med fare for overbehandling i etterkant av operasjonen. Dette er gunstig for pasientene, de pårørende, og de mange involverte i sykehuset. GEWF er et relativt rimelig (se vedlegg 7) og non-toksisk fikseringsmedium som ikke fører til store endringer i rutiner/prosedyrer for verken kirurger eller patologer.

## **Konklusjon**

I vår studie fant vi en statistisk signifikant økning i gjennomsnittlig antall lymfeknuter per resektat ved overgang til bruk av GEWF. Vi fant også en statistisk signifikant økning i andelen resektarer med 9 eller flere lymfeknuter. Funn av flere lymfeknuter medførte ingen endring av stadieinndeling av pasientene.

## Tabeller

**Tabell 1: Hele kohorten (UNN, HH)**

	Formalin	GEWF	P-verdi
<b>Totalt antall resektat</b>	415	234	
<b>Kjønn</b>			0,719
Menn	226 (55,5%)	124 (53%)	
Kvinner	189 (45,5%)	110 (47%)	
<b>Alder</b>	70,43 (10,91)	68,0 (12,4)	0,008
<b>Sykehus</b>			
<b>UNN Tromsø</b>	268	234	
<b>UNN Harstad</b>	101	0	
<b>Hammerfest</b>	46	0	
<b>Tumordifferensiering</b>			0,118
Lavt differensiert	51 (12,3%)	15 (6,4%)	
Middels differensiert	290 (69,9%)	174 (74,4%)	
Høyt differensiert	38 (9,2%)	25 (10,7%)	
Alle andre	36 (8,7%)	20 (8,5%)	
<b>Tumorlokalisasjon</b>			0,000
Kolon	274 (66,0%)	115 (49,1%)	
Rektum	141 (34,0%)	119 (50,9%)	
<b>Tumorinfiltrasjon</b>			0,547
<b>T1</b>	39 (9,4%)	20 (8,5%)	
<b>T2</b>	73 (17,6%)	39 (16,7%)	
<b>T3</b>	250 (60,2%)	153 (65,4%)	
<b>T4</b>	51 (12,3%)	22 (9,4%)	
<b>Tx</b>	2 (0,5%)	0	
<b>Gj.snitt totalt antall LK pr. resektat</b>	11,81 (5,20)	14,9 (7,2)	<0,001
<b>Positive antall LK</b>	1,64 (3,38)	1,40 (3,0)	0,431
<b>LK tredelt</b>			0,001
0-8 LK	86 (20,7%)	33 (14,1%)	
9-11 LK	110 (26,5%)	42 (17,9%)	
12 eller flere LK	219 (52,8%)	159 (67,9%)	
<b>UICC-stadium</b>			0,177
stadium I-II	260 (62,7%)	134 (57,3%)	
stadium III-IV	155 (37,3%)	100 (42,7%)	

**Tabell 2a: Tykktarmspreparatene fra UNN**

	<b>2009/2010</b>	<b>2012/2013</b>	<b>P-verdi</b>
<b>Totalt antall resektat</b>	127	115	
<b>Kjønn</b>			0,092
Menn	66 (52%)	49 (42,6%)	
Kvinner	61 (48%)	66 (57,4%)	
<b>Gjennomsnittsalder</b>	69,07	70,56	0,333
<b>Tumordifferensiering</b>			0,559
Lavt differensiert	18 (14,2%)	11 (9,6%)	
Middels differensiert	85 (66,9%)	76 (66,1%)	
Høyt differensiert	9 (7,1%)	12 (10,4%)	
Alle andre	15 (11,8%)	16 (13,9%)	
<b>Tumorinfiltrasjon</b>			0,116
T1	8 (6,3%)	4 (3,5%)	
T2	16 (12,6%)	9 (7,8%)	
T3	76 (59,8%)	87 (75,7%)	
T4	26 (20,5%)	15 (13,0%)	
Tx	1 (0,8%)	0	
<b>Gj.snitt. totalt antall</b>			<0,001
<b>LK pr. resektat</b>	12,24	16,81	
<b>Positive antall LK</b>	1,79	1,63	0,661
<b>LK tredelt</b>			<0,001
0-8 LK	24 (18,9%)	8 (7,0%)	
9-11 LK	31 (24,4%)	14 (12,2%)	
12 eller flere LK	72 (56,7%)	93 (80,9%)	
<b>UICC-stadium</b>			0,142
stadium I-II	76 (59,8%)	58 (50,4%)	
stadium III-IV	51 (40,2%)	57 (49,6%)	

**Tabell 2b: Endetarmspreparatene fra UNN**

	2009/2010	2012/2013	P-verdi
<b>Totalt antall resektat</b>	141	119	
<b>Kjønn</b>			0,893
Menn	90 (63,8%)	75 (63,0%)	
Kvinner	51 (36,2%)	44 (37,0%)	
<b>Neoadjuvant stråling</b>			<0,001
Bestrålt	37 (26,2%)	63 (52,9%)	
Ikke bestrålt	104 (73,8%)	56 (47,1%)	
<b>Gjennomsnittsalder</b>	68,32	65,44	0,046
<b>Tumordifferensiering</b>			0,069
Lavt differensiert	14 (9,9%)	4 (3,4%)	
Middels differensiert	107 (75,9%)	98 (82,4%)	
Høyt differensiert	10 (7,1%)	13 (10,9%)	
Alle andre	19 (7,1%)	4 (3,4%)	
<b>Tumorinfiltrasjon</b>			0,711
T1	26 (18,4%)	16 (13,4%)	
T2	33 (23,4%)	30 (25,2%)	
T3	74 (52,5%)	66 (55,5%)	
T4	7 (5,0%)	7 (5,9%)	
Tx	1 (0,7%)	0	
<b>Gj.snitt. totalt antall LK pr. resektat</b>	9,84	13,01	<0,001
<b>Positive antall LK</b>	1,67	1,24	0,348
<b>LK tredelt</b>			0,008
0-8 LK	49 (34,8%)	25 (21%)	
9-11 LK	40 (28,4%)	28 (23,5%)	
12 eller flere LK	52 (36,9%)	66 (55,5%)	
<b>UICC-stadium</b>			0,910
stadium I-II	91 (64,5%)	76 (63,9%)	
stadium III-IV	50 (35,5%)	43 (36,1%)	

**Tabell 3: Tykktarmspreparatene fra Harstad og Hammerfest (HH)**

	2009/2010	2012/2013	P-verdi
<b>Totalt antall resektat</b>	53	94	
<b>Kjønn</b>			0,935
Menn	25 (47,2%)	45 (47,9%)	
Kvinner	28 (52,8%)	49 (52,1%)	
<b>Alder</b>	73,30	73,82	0,752
<b>Tumordifferensiering</b>			0,012
Lavt differensiert	13 (24,5%)	6 (6,4%)	
Middels differensiert	31 (58,5%)	67 (71,3%)	
Høyt differensiert	7 (13,2%)	12 (12,8%)	
Alle andre	2 (3,8%)	9 (9,6%)	
<b>Tumorlokalisasjon</b>			
Kolon	53 (100%)	94 (100%)	
Rektum	0	0	
<b>Tumorinfiltrasjon</b>			0,861
T1	2 (3,8%)	3 (3,2%)	
T2	7 (13,2%)	17 (18,1%)	
T3	38 (71,7%)	62 (66,0%)	
T4	6 (11,3%)	12 (12,8%)	
Tx	0	0	
<b>Gj.snitt. totalt antall</b>			
<b>LK pr. resektat</b>	12,87	13,60	0,380
<b>Positive antall LK</b>	1,83	1,30	0,336
<b>LK tredelt</b>			0,069
0-8 LK	8 (15,1%)	5 (5,3%)	
9-11 LK	16 (30,2%)	23 (24,5%)	
12 eller flere LK	29 (54,7%)	66 (70,20%)	
<b>UICC-stadium</b>			0,585
stadium I-II	32	61	
stadium III-IV	21	33	



## Referanser

1. Cancer in Norway 2012. 2012.
2. Bray F WA, Dørum LMR, Møller B. Tykktarms- og endetarmskreft i Norge - epidemiologi. Tidsskr Nor Lægefor 2007.
3. Parkin DM BF. Cancer epidemiology and prevention. 3rd ed: New York: Oxford University Press; 2006.
4. Haenszel W. Cancer mortality among the foreign-born in the United States. Journal of the National Cancer Institute. 1961;26:37-132.
5. Søreide K. Genetikk og molekylær klassifisering ved kolorektal kreft. Tidsskr Nor Lægefor. 2007;21.
6. Soreide K, Janssen EA, Korner H, Baak JP. Trypsin in colorectal cancer: molecular biological mechanisms of proliferation, invasion, and metastasis. The Journal of pathology. 2006;209(2):147-56.
7. Kumar & Clark's Clinical Medicine. Kumar P CM, editor: Saunders Elsevier; 2009.
8. Bloom S, Webster GD. Oxford handbook of gastroenterology and hepatology. Oxford: Oxford University Press; 2006. xxiv, 726 s. p.
9. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. The American journal of gastroenterology. 1999;94(10):3039-45.
10. Edna TH, Karlsen V, Jullumstro E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. Hepato-gastroenterology. 2012;59(115):713-6.
11. Nesbakken A, Gaard M. [Surgical treatment of colon cancer]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2007;127(22):2942-5.
12. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Cancer. 1986;57(9):1866-70.
13. Tytgat GNJ, Classen M, Lightdale CJ. Gastroenterological endoscopy. Stuttgart: Thieme; 2002. XXII, 777 s. p.
14. Dybdahl JH, Daae LN, Larsen S, Myren J. Occult faecal blood loss determined by a <sup>51</sup>Cr method and chemical tests in patients referred for colonoscopy. Scandinavian journal of gastroenterology. 1984;19(2):245-54.
15. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykk- og endetarm. In: Helsedirektoratet, editor.: Helsedirektoratet; 2013.
16. Kumar A, Fausto, Mitchell. Robbins Basic Pathology 2007.
17. Sobin L GM, Wittekind C. TNM Classifications of Malignant Tumors. 7 ed 2009.
18. Steigen SE. Tykktarmskreft og Patologi: Kirurgen; 2014. Available from: <http://www.kirurgen.no/fagstoff/koloncancer/tykktarmskreft-og-patologi>.
19. Dahl O. Adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft: Tidsskr Nor Lægeforen; 2007. Available from: <http://tidsskriftet.no/article/1621302>.
20. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterology. 1994;106(4):899-906.
21. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the

- Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta oncologica*. 2005;44(8):904-12.
22. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345(8955):939-44.
  23. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(1):246-50.
  24. Edge SB BD, Compton CC, Fritz Ag, Greene FL, Trotti A, et al. . *AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual*. 6 ed. Cancer AJCo, editor.
  25. Soreide K, Nedrebo BS, Soreide JA, Slewa A, Korner H. Lymph node harvest in colon cancer: influence of microsatellite instability and proximal tumor location. *World journal of surgery*. 2009;33(12):2695-703.
  26. Storli K, Lindboe CF, Kristoffersen C, Kleiven K, Sondenaa K. Lymph node harvest in colon cancer specimens depends on tumour factors, patients and doctors, but foremost on specimen handling. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2011;119(2):127-34.
  27. Schmidt MB, Engel UH, Mogensen AM, Bulow S, Petersen LN, Holck S, et al. [Lymph node identification in colorectal cancer specimens cases]. *Ugeskrift for laeger*. 2009;171(35):2453-8.
  28. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, Strauss T, Hornung HM, Lau-Werner U, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Archives of surgery*. 2002;137(2):206-10.
  29. Koren R, Kyzer S, Paz A, Veltman V, Klein B, Gal R. Lymph node revealing solution: a new method for detection of minute axillary lymph nodes in breast cancer specimens. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(11):1387-90.
  30. Poller DN. Method of specimen fixation and pathological dissection of colorectal cancer influences retrieval of lymph nodes and tumour nodal stage. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(8):758-62.
  31. Pheby DF, Levine DF, Pitcher RW, Shepherd NA. Lymph node harvests directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(1):43-7.
  32. Thorn CC, Woodcock NP, Scott N, Verbeke C, Scott SB, Ambrose NS. What factors affect lymph node yield in surgery for rectal cancer? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2004;6(5):356-61.
  33. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *European journal of cancer*. 2005;41(14):2071-8.
  34. Svec A, Horak L, Novotny J, Lysy P. Re-fixation in a lymph node revealing solution is a powerful method for identifying lymph nodes in colorectal resection specimens. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006;32(4):426-9.
  35. Wong JH SR, Honnibier MB, Tom P, Namiki TS. . *Clin Oncol*1999.

36. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Annals of surgical oncology*. 2003;10(1):65-71.
37. Newell KJ, Sawka BW, Rudrick BF, Driman DK. GEWF solution. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2001;125(5):642-5.
38. Iversen LH, Laurberg S, Hagemann-Madsen R, Dybdahl H. Increased lymph node harvest from colorectal cancer resections using GEWF solution: a randomised study. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(11):1203-8.
39. Gregurek SF, Wu HH. Can GEWF solution improve the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer resections? *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(1):83-6.
40. Lindboe CF. Lymph node harvest in colorectal adenocarcinoma specimens: the impact of improved fixation and examination procedures. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2011;119(6):347-55.
41. Storli K, Sondena K, Furnes B, Leh S, Nesvik I, Bru T, et al. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III. *World journal of surgery*. 2011;35(12):2796-803.
42. Børrentzen A PF, Leb S. Does GEWF solution improve lymph node harvest in colorectal cancer specimen with and without neoadjuvant therapy? 2014.
43. Jobsen JJ, Aarts MJ, Siesling S, Klaase J, Louwman WJ, Poortmans PM, et al. Use of primary radiotherapy for rectal cancer in the Netherlands between 1997 and 2008: a population-based study. *Clinical oncology*. 2012;24(1):e1-8.
44. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E, Hermans J, van de Velde CJ, Leer JW, et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(7):1976-84.

## Vedlegg

### Vedlegg 1: Histologisk gradering

Differensieringsgrad	Definisjon	Direkteplasserte cancere
I) Høyt differensiert	> 95 % er kjertelstrukturer	
II) Middels høyt differensiert	50 - 95 % er kjertelstrukturer	
III) Lite differensiert	5 - 50 % er kjertelstrukturer	Mucinøst adenocarcinom Singetringcellecarcinom
IV) Udifferensiert	< 5 % er kjertelstrukturer	Medullært carcinom med MSI-H

### Vedlegg 2: pTNM-klassifikasjon for tykk- og endetarmskreft

**pT, tumorinfiltrasjon ("p" indikerer at det er en histopatologisk diagnose, stilt etter mikroskopering)**

pTx	Tumor, ingen informasjon
pT0	Tumor ikke påvist
pTis	Carsinoma in situ tilsvarer grov dysplasi Norge (defineres som intraepitelial tumor med eller uten infiltrasjon i lamina propria)
pT1	Tumor vokser inn i submucosa
pT2	Tumor vokser inn i muscularis propria
pT3	Tumor vokser inn i subserosa eller ikke-peritonealisert pericolicisk veve
pT4a	Tumor perforerer viscerale peritoneum
pT4b	Tumor vokser direkte inn i andre organer eller strukturer

### **pN, regionale lymfeknuter**

pNx	Ingen informasjon
pN0	Metastaser ikke påvist
pN1a	Metastase til 1 regional lymfeknute
pN1b	Metastaser til 2-3 regionale lymfeknuter
pN1c	Tumorknute(r) (satelitt(er)) i subserosa eller i ikke-peritoneaisert pericolisk bløtvev uten regionale lymfeknutemetastaser
pN2a	Metastaser til 4-6 regionale lymfeknuter
pN2b	Metastaser til 7 eller flere regionale lymfeknuter

### **pM, fjernspredning** (skal kun angis ved histologisk verifiserte metastaser):

pM1a	Metastaser til et organ (lever, lunge, ovarium, ikke-regional lymfeknute)
pM1b	Metastaser til mer enn et organ eller til peritoneum

### Vedlegg 3: UICC-stadieinndeling

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIB	T3, T4	N1	M0
Stadium IIIC	T uansett	N2	M0
Stadium IV	T uansett	N uansett	M1

### Vedlegg 4: Mal endetarmskreft

Veiledning diagnose: Preparatets art og hoveddiagnose med histologisk type, for eksempel:

Tykktaarmsresektat med ulcererende og strikturerende tumor.  
Middels høyt differensiert adenokarsinom, TNM/stadie.

Andre funn	Veiledning
Tumors størrelse i diameter	Angi i mm
Tumors lokalisasjon	Sigmoideum, ascendens e.l.
Histologisk grad (I-IV)	Angi grad, vedlegg
Dypeste infiltrasjon	I submucosa, muscularis propria, perikolisk fett, i tilstøtende strukturer
Minste avstand fra tumor til reseksjonsflate ved T4-tumor	Angi i mm
Endereseksjonsrender	Frie/ikke frie
Antall lymfeknuter undersøkt	Antall
Antall lymfeknuter med tumorvev	Antall, antall med ekstranodal vekst angis
pTNM-klassifisering	Vedlegg
UICC stadieinndeling	Vedlegg
Annen patologi	Adenomer, divertikler, etc

### Vedlegg 5: Oppskrift GEWF-væske (priser fra våren 2011)

Absolutt alkohol (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	3125 ml	95 NOK
Konsentrert formaldehyd	500 ml	100 NOK
Destillert vann	1062 ml	0 NOK
Konsentrert eddiksyre (CH <sub>3</sub> COOH)	313 ml	96 NOK
	<u>5000 ml</u>	<u>291 NOK</u>

### Vedlegg 6: Relativ 5-årsoverlevelse avhenger av UICC-stadieinndeling

UICC-stadium	Menn	Kvinner
Kolon		
total	60%	63%
stadium I-	81%	86%
IIstadium III	77%	78,0%
stadium IV	11%	13%
Rektum, sigmoid, anus		
total	65%	68%
stadium I-	79%	85%
IIstadium III	77%	76%
stadium IV	16%	18%

Tall hentet fra Cancer in Norway 2012