

MIKROSKOPISK UNDERSØGELSE AF TARMRESEKTATER MED KARCINOM

Version 1.1

Gældende fra 02.05.2025

Indholdsfortegnelse

1. Nyt siden sidst (ændringslog)	3
2. Anbefalinger (Quick guide)	4
3. Introduktion.....	4
4. Grundlag	5
5. Referencer	18
6. Metode.....	26
7. Monitorering.....	1

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Siden den sidste udgave af denne retningslinje blev publiceret, har ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting) produceret nye internationale anbefalinger vedrørende afrapportering af resektater og lokalresektater (21). Efter henvendelse til TNM help-desk er mange af anbefalingerne fra ICCR blevet inkorporeret i retningslinjen for at gøre det nemmere at sammenholde danske data med internationale data.

Ændringerne er som følger:

1. Vurderingen af differentieringsgraden er blevet ændret for at være i overensstemmelse med den nyeste WHO-klassifikation og ICCR-retningslinjer. Det anbefales nu, at graden skal baseres på den mindst differentierede tumorkomponent, selvom denne anbefaling gives uden god evidens.
2. Definitionen af pT4a er blevet udvidet, således at det nu ikke blot omfatter tumorer, som vokser igennem serosa, men også gælder tumorer, som alene er adskilt fra den peritoneale overflade af inflammatoriske celler/acellulært mucin (hvis patienten ikke har fået neoadjuverende behandling).
3. Yderligere detaljer er blevet tilføjet som en hjælp til at vurdere T-kategorien i forskellige og/eller usædvanlige klinisk-patologiske scenarier.
4. Tumorsatellitter med gennemvækst til serosa, som overvejende er lokaliseret til subserosa, har tidligere været opfattet som pM1c, men skal fremover blot opfattes som tumorsatellitter og indgå i pN-kategorien.
5. Afsnittet om mikroradikalitet er blevet opdateret med følgende:
 - lymfeknudemetastaser med intakt kapsel tæt på eller i resektionsfladen skal ikke tillægges betydning ved vurdering af mikroradikalitet
 - lokaliseret tumorperforation ud i den ikke-peritonealiserede resektionsflade medfører manglende mikroradikalitet
6. Definitionen af veneinvasion er blevet modificeret, idet der er taget højde for at røde blodlegemer kan ses i lymfatiske hulrum, og at venens lumen og endotel kan være oblitereret af tumorvæv. Derfor opfattes en afrundet tumornodus omgivet af en bræmme af muskulatur eller lamina elastica interna som tilstrækkeligt for at påvise venøs invasion.
7. Præcisering af begrebet tumorperforation
8. Afsnittet om tumor budding er blevet tilføjet (detaljer under appendix A).
9. Afsnittet om supplerende undersøgelser er blevet tilføjet.
10. Det er tilføjet, at det ikke er nødvendigt at rapportere om intramural venøs invasion, lymfekarinvasion og gennemvækst til frit peritoneum ved fund af hhv. ekstramural veneinvasion, lymfeknudemetastase og indvækst i naboorgan via peritoneum.

2. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Tumorer skal klassificeres i henhold til WHO's klassifikation af tumorer i fordøjelseskanalen (D).**
2. **Efter neoadjuverende behandling skal behandlingsrespons vurderes am. Mandard (C).**
3. **Tumorer skal kategoriseres i henhold til gældende udgave af TNM-klassifikationen fra UICC (D).**
4. **Forekomst eller fravær af prædiktive og prognostiske risikofaktorer skal rapporteres (B)**
5. **Mikroradikaliteten af proceduren skal undersøges og rapporteres (C).**
6. **Alle kolorektale tumorer skal undersøges for MMR proteinekspression**
7. **Patologisvaret bør layoutmæssigt være opsat ensartet og synoptisk i henhold til lokal instruks for at sikre patientsikker kommunikation (D).**
8. **Patologifundene skal diagnosekodes i henhold til de til enhver tid gældende nationale anbefalinger (D).**

3. Introduktion

Udredning, evidensbaseret behandling og kontrol af patienter med kolorektal cancer er en multidisciplinær opgave, som involverer kirurger, radiologer, onkologer og patologer. Patologens rolle er at foretage patoanatomisk diagnostik af det materiale, som er udtaget i diagnostisk, terapeutisk eller palliativt øjemed. Dette mhp. at bekræfte den histologiske tumordiagnose i henhold til den gældende WHO-klassifikation (5th edition), identificere og rapportere, prognostiske og prædiktive faktorer, vurdere behandlingsrespons efter evt. præoperativ onkologisk behandling samt foretage patologisk TN(M) klassifikation og endeligt at bestemme radikaliteten af den kirurgiske procedure. Patologisvaret vil altid indgå i en multidisciplinær vurdering af patientens videre udrednings-, kontrol- og behandlingsforløb.

Formål

Formålet med denne vejledning er at fremme fyldestgørende, korrekt og ensartet patoanatomisk diagnostik og rapportering af prøver fra patienter med kolorektalcancer.

Patientgruppe

Nærværende vejledning vedkommer alle patienter, som har fået foretaget resektion af et tumorbærende tarmsegment på grund af karcinom.

Målgruppe for brug af vejledning

Nærværende vejledning skal primært understøtte patologens undersøgelse af kolon- og rektumresektater med karcinom. Derudover kan den anvendes til kvalitetssikring af klinikken inkl. radiologien.

4. Grundlag

Ved mikroskopi, af de udtagne vævssnit, er formålet at bestemme/undersøge følgende:

- histologisk tumorklassifikation inkl. tumorgradering
- behandlingsrespons ved eventuel præoperativ onkologisk behandling
- tumors vækst i tarmvæggen (pT-kategorien)
- prognostiske og prædiktive faktorer (lymfekarinvasjon, nerveindvækst, veneinvasion, tumor budding)
- regionale lymfeknuder med henblik på bestemmelse af pN-kategorien
- mikroradikaliteten af den operative procedure
- mismatch repair protein (MMR) ekspresion, hvis dette ikke er undersøgt præoperativt
- eventuelle molekylærpatologiske prædiktive analyser

Tumorklassifikation og gradering

Alle tumorer skal klassificeres i henhold til WHO's klassifikation af tumorer i fordøjelseskanalen (1). Ved adenokarcinom NOS og mucinøst adenokarcinom vurderes det, om tumor er lavt differentieret. Gradering vurderes på baggrund af den laveste differentierede komponent uanset størrelse (1), selvom evidensen er beskeden (20, 21). Den invasive front, hvor der kan opstå tumor budding og lavt differentierede "clusters", bør ikke tages i betragtning ved gradering af tumoren (1). Man skal således ikke vurdere gradering på baggrund af den invasive front til trods for, at nyere data indikerer, at klassificering baseret på lavt differentierede "clusters" overgår konventionel gradering med hensyn til både prognostisk værdi og reproducerbarhed (2-7, 21).

Det skal bemærkes, at jævnfør WHO (5th edition), er lavt differentieret adenokarcinom ikke en morfologisk subtype (1). Her i Danmark har vi besluttet at anvende terminologien adenokarcinom NOS, lav differentieringsgrad.

Mikroskopi af tumor/tumorlejet efter præoperativ onkologisk behandling

Tumorstørrelsen i tarmvæggen beskrives og T-kategorien fastlægges ud fra dybeste lokalisation af vitale karcinomceller, hvor acellulære slimsøer ikke regnes for vitale karcinom efter neoadjuverende behandling (13-16). I tilfælde, hvor muscularis propria er destrueret og erstattet af fibrøst bindevæv, fastlægges T-kategorien ud fra, hvor muscularis propria vurderes at have været. Hele tumorlejet skal være indstøbt til mikroskopi for at kunne konkludere, at der ingen resttumor er. Supplerende trinskering og immunhistokemi kan overvejes ud fra en faglig vurdering (10, 11).

Behandlingsrespons, også benævnt tumorregressionsgrad, vurderes samlet på de udtagne snit fra primærtumors leje. Graderingen foretages efter Mandard-systemet (8) og bør anvendes til vurdering af enhver form for præoperativ onkologisk terapi, herunder stråle- eller kemoterapi alene, kemo- og stråleterapi eller immunterapi (9, 12, 17, 21). Vi har i Danmark anvendt Mandard's regressionscore igennem flere år, hvilket fastholdes:

- Behandlingsrespons 1: Komplet regression
- Behandlingsrespons 2: Få, små grupper eller enkeltlejrede karcinomceller
- Behandlingsrespons 3: < 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom
- Behandlingsrespons 4: > 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom
- Behandlingsrespons 5: Tumorregression kan ikke påvises

Tumors vækst i tarmvæggen (pT-kategorien)

For en gennemgang af TNM-klassifikationen henvises til "TNM-klassifikation ved tyk- og endetarmskræft inkl. blindtarmen" på www.dccg.dk.

Tumors vækst i tarmvæggen beskrives i forhold til det lag i tarmvæggen (submucosa, muscularis propria eller profund for muscularis propria), som den dybest beliggende tumorcelle invaderer, i henhold til den patologiske TNM-klassifikation (18, 19).

Hvis tumor kun infiltrerer submucosa, skal man – hvis det er muligt – angive tumor level, som anvist i retningslinjen om "patoanatomisk undersøgelse af endoskopiske lokalresektater med karcinom" på www.dccg.dk.

Hvis der ikke kan identificeres glatte muskelceller, der adskiller tumorcellerne fra adventitia, bør tumor klassificeres som pT3 (21). Ved mikroskopisk nedvækst af tumor under muscularis propria, udmåles den maksimale afstand i mm, fra ydersiden af muscularis propria til den dybest beliggende tumorcelle. I de tilfælde, hvor tumor har destrueret muskulaturen, skønnes det, hvor muskulaturen har været. Hvis man er i tvivl om pT-kategorien anbefales at vælge den laveste pT-kategori jf. TNM8 (18). Hvor tumors profunde afgrænsning er i kontinuitet med udtalt inflammation eller regelret abscesmateriale, måles dybdevækst fra den mest profund beliggende vitale tumorcelle, uanset om der er givet neoadjuverende behandling eller ej. Absceskaviteten medregnes ikke per automatik til tumorområdet. Eventuelle diskontinuerlige tumorsatellitter, foci med venøs/lymfatisk/perineural invasion og lymfeknudemetastaser skal ikke medregnes i vurdering af dybdevækst (21). Ekstramural veneinvasion indgår ikke i pT-kategorien, når tumurvævet udelukkende forekommer i venen, og således er diskontinueret med indekstumor. Man kan med andre ord godt have en pT2pV1-tumor. På tilsvarende måde klassificeres en tumor med nedvækst i submucosa, men med fund af lymfekarinvasion i det mesokoliske væv, som en pT1pL1 jf. "TNM-klassifikation ved tyk- og endetarmskræft inkl. blindtarmen" på www.dccg.dk.

Mucinøse adenokarcinomers mucinsøer medregnes i dybdevæksten, hvis der ikke er givet neoadjuverende behandling. Hvis der f.eks. identificeres acellulært slim profund for muscularis propria bør tumor klassificeres som pT3. Hvis der er givet neoadjuverende behandling, medregnes kun mucinsøer indeholdende vitale tumorceller (20).

Vurdering af pT-kategorien for tumorer lokaliseret lavt i rectum kan være udfordrende pga. kompleksiteten af sfinktermuskulaturens anatomi. Den interne sfinkter udgør en fortsættelse af muscularis propria, og invasion af denne svarer til pT2. Skeletmuskelfibre kan krydse fra den eksterne sfinkter (skeletmuskulatur) til den interne sfinkter (glat muskulatur). Man bør derfor være opmærksom på at invasion af skeletmuskelfibre fortsat kan repræsentere pT2, hvis disse fibre stammer fra den interne sfinkter. Invasion profund for den interne sfinkter og ind i det intersfinkteriske plan, men uden involvering af den eksterne sfinkter, betragtes som pT3. Invasion i den eksterne sfinkter, m. levator ani og/eller m. puborectalis betragtes som pT4b, hvilket er oplyst via henvendelse til TNM-helpdesk <https://www.uicc.org/resources/tnm-help-desk>.

Kategori pT4 omfatter såvel tumorinfiltration i den peritoneale overflade (pT4a) og tumorindvækst i naboorgan/nabostruktur (pT4b) i direkte kontinuitet med indekstumor. Tumorinfiltration i den peritoneale overflade (pT4a) kan defineres som påvisning af tumorceller på den peritoneale overflade enten frit lejrede eller omgivet af fibrinøst materiale (Figur 1). Herudover betragtes tumorceller alene adskilt fra den peritoneale overflade af inflammatoriske celler/acellulært mucin (hvis patienten ikke har fået neoadjuverende behandling) også som pT4a (20, 21).

For patienter med kolorektalt adenokarcinom er peritoneal involvering en vigtig prognostisk markør, fordi der i dette tilfælde ses øget risiko for intraperitonealt recidiv og forringet overlevelse (23-31). Omhyggelig makroskopisk undersøgelse med udtagning af flere snit fra områder, som er suspekte for gennemvækst, er således afgørende for korrekt vurdering af pT-kategorien (21, 27-28). Ved mistanke om peritoneal involvering bør man overveje udtagning af ekstra snit, trinskæring og immunhistokemi.

Det er vigtigt at skelne imellem peritoneal involvering fra subserøs side eller via peritonealhulen. Førstnævnte indikerer pT4a eller pN1c kategori, mens sidstnævnte betragtes som fjernmetastase (pM1c.) Det er også vigtigt at skelne mellem involvering af en peritoneal overflade og involvering af en ikke-peritonealiseret resektionsflade. Peritoneal involvering er en risikofaktor for peritoneale metastaser, mens involvering af resektionsfladen er en risikofaktor for lokalt recidiv (21).

Direkte invasion af tumor i et tilstødende organ/nabostruktur via peritoneum skal kategoriseres som pT4b, mens intramural (longitudinal) indvækst i en tilstødende del af tarmen (f.eks. indvækst af en cøkal tumor i terminale ileum/appendix eller en rektal tumor i analkanalen) ikke påvirker pT-kategorien (20). Tumorinvolvering af omentum majus betragtes som pT4b, hvis det sker som følge af transperitoneal invasion (20, 21). En tumor lokaliseret i kolon transversum med gennemvækst til omentet vil i langt de fleste tilfælde være vokset ind i omentet via peritoneum og vil oftest skulle opfattes som pT4b. Det er således kun i sjældne tilfælde, at en tumor i kolon transversum infiltrerer direkte ind i omentet uden at gennembryde peritoneum, hvilket berettiger klassifikation som pT3.

Tumorer, der er adhærente til andre organer, skal vise mikroskopisk verificeret invasion ind i det tilstødende organ for at blive klassificeret som pT4b (21). Inflammatorisk betinget adhærence, mellem det tumorbærende tarmresektat og et naboorgan/-struktur, regnes ikke som tumorindvækst. Såfremt der er påvist indvækst i naboorgan/-struktur via peritoneum (pT4b), er det ikke nødvendigt at rapportere gennemvækst til peritoneum (pT4a).

Tumorperforation

Tumorperforation defineres som makroskopisk synlig defekt gennem tumor, hvorved tarmlumen er i kommunikation med den ydre overflade af et resektat (20, 21). Det bør af klinikerens være anført om, hvorvidt der er tale om en biologisk betinget perforation (opstået præoperativt) eller en procedurerelateret perforation (opstået intraoperativt) in vivo. Procedurerelateret perforation opstået efter resektatet er udtaget (ex vivo) afficerer ikke pT kategorien jf. DCCG-vejledning ”Makroskopisk undersøgelse af tarmresektater med karcinom”.

Tumorperforation gennem peritonealbeklædt overflade kategoriseres som pT4a i 8. udgave af TNM-klassifikationen (18). Dette gælder ikke for perforation af resektatet udenfor tumor f.eks. som følge af distal obstruktion.

Mikroskopiske fund som fækal materiale og kæmpeceller fra fremmedlegemer, der forekommer i det mesenteriske fedt eller på den peritoneale overflade, kan give mistanke om tidligere tumorperforation. Sådanne fund anses dog ikke for at være tilstrækkeligt bevis for perforation i fravær af en makroskopisk synlig defekt og berettiger ikke kategorisering som pT4a. Dog anbefales det i denne situation at inkludere en kommentar om fortolkning i patologisvaret (20).

Lokaliseret perforation gennem tumor ud i den ikke-peritonealiserede resektionsflade anbefales klassificeret, som den pågældende mikroskopisk verificerede pT-kategori, i overensstemmelse med anbefalingen i ”TNM Supplement, A Commentary on Uniform Use” (19). Bemærk at lokaliseret tumorperforation ud i den ikke-peritonealiserede resektionsflade indgår i vurderingen af mikroskopisk radikalitet (se under afsnittet om mikroskopisk radikalitet).

I nogle meget sjældne tilfælde vil tumorperforation være erkendt klinisk, men det er ikke altid muligt at verificere denne ved den patoanatomiske undersøgelse. I et sådant tilfælde anbefales tæt samarbejde med klinikerne med henblik på endelig vurdering af T-kategorien.

Prognostiske faktorer

I patologisvaret bør det fremgå, om der er fundet en eller flere af følgende prognostiske faktorer:

- Veneinvasion
- Lymfekarinvasion
- Nerveindvækst
- Tumor budding
- Tumorsatellitter

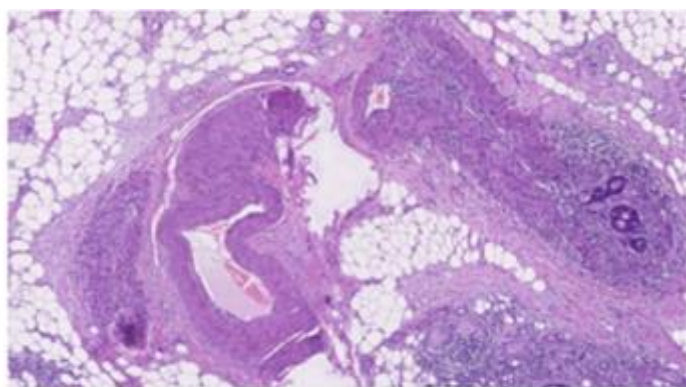
De tre førstnævnte indgår som særskilte kategorier i TNM-klassifikationen, i henholdsvis pV-, pL- og pPn-kategorien. Tumor budding indgår ikke i TNM-klassifikationen. Tumorsatellitter indgår kun i TNM-klassifikationen ved fravær af regulære lymfeknudemetastaser i pN-kategorien som pN1c.

Veneinvasion

Veneinvasion kan påvises intramuralt i tarmvæggen (i submucosa eller muscularis propria) eller ekstramuralt. Veneinvasion (både intra- og ekstramural) indgår i pV-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation (19).

Ekstramural veneinvasion er en veletableret uafhængig prognostisk faktor, men det tyder på, at intramural veneinvasion også har prognostisk betydning (32-40).

Veneinvasion defineres som forekomst af en afrundet tumornodulus, som omgives af et lag af glatte muskelceller eller lamina elastica interna (20). Indvækst i selve venevæggen i større vener, medregnes ligeledes som veneinvasion (19). Veneinvasion identificeres primært ved HE-farvning (Figur 1), men kan ved tvivlstilfælde bekræftes ved immunhistokemisk undersøgelse med påvisning af endotelceller eller glatte muskelceller i venevæggen og/eller specialfarvning for elastin (40-44). Ved mikroskopi bør veneinvasion mistænkes ved fund af tumurvæv i relation til en arterie uden synlig ledsagende vene (eng.: lone artery sign). Et sådan fund bør rejse mistanke om venøs invasion, men det er ikke tilstrækkelig, idet der skal påvises rester af karvæg (19).



Figur 1. Mikroskopisk venøs invasion

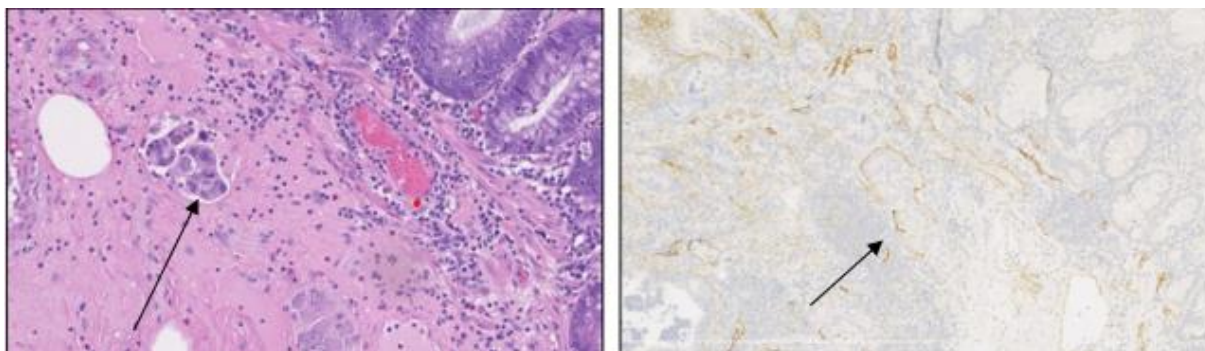
Ved fund af veneinvasion anføres den dybest påviste veneinvasion. Hvis der er påvist ekstramural venøs invasion, er det ikke nødvendigt at rapportere intramural venøs invasion.

Lymfekarinvasion

Lymfekarinvasion defineres som forekomst af tumorceller i et lymfekar (Figur 2).

Lymfekarinvasion kan påvises intra- og ekstramuralt og indgår i pL-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation. Lymfekarinvasion kan være vanskelig at skelne fra retraktionsartefakter i vævet, som følge af fiksering. I tvivlstilfælde kan man anvende immunhistokemisk farvning for D2-

40, som påviser lymfekarrenes endotelceller. Anvendelse af D2-40 øger frekvensen af påvist lymfekarinvasjon ved pT1-tumorer (44).



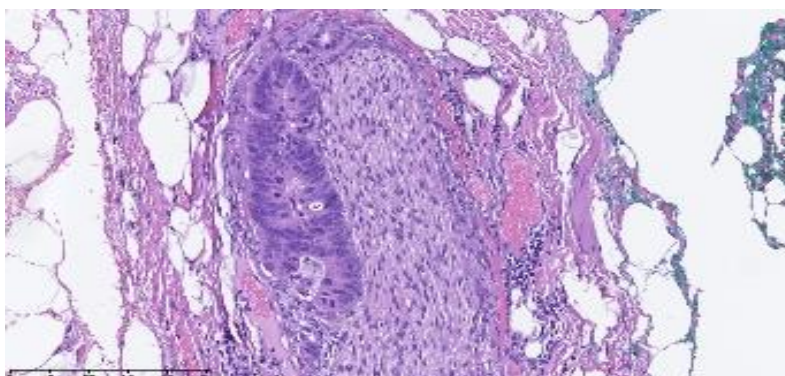
Figur 2. Lymfekarinvasjon i HE og i D2-40

Ved fund af lymfekarinvasjon i pT1-tumorer, ses øget forekomst af metastaser til de regionale lymfeknuder (21, 33, 38). Lymfekarinvasjon rapporteres selvstændigt, og ikke som lymfovaskulær invasjon (44). Lymfekarinvasjon er en uafhængig prognostisk faktor for både lokal- og fjernrecidiv (33).

Såfremt der er påvist lymfeknudemetaser, er det ikke nødvendigt at rapportere lymfekarinvasjon. Dette gælder dog ikke i de tilfælde, hvor lymfeknudemetastaserne udelukkende er på baggrund af direkte indvækst fra tumor.

Nerveindvækst

Nerveindvækst (også kaldet perineural invasion) kan defineres som fund af tumorceller på nervens udside, involverende mindst 33 pct. af nervens cirkumferens, eller tumorceller med gennemvækst af nerveskeden (45). Nerveindvækst indgår i pPn-kategorien i den patologiske TNM-klassifikation. Tilstedeværelsen af nerveindvækst (Figur 3) har en negativ prognostisk betydning, især ved stadium I og II sygdom. Dette gælder både intramural og ekstramural nerveindvækst (45-49).



Figur 3. Fokus med nerveindvækst (pPn1)

Tumor budding

Tumor buds defineres som enkelte tumorceller eller grupper på op til 4 tumorceller. Tumorcellerne skal have en synlig kerne. Fænomenet er sædvanligvis mest udtalt langs tumors invasive front (peritumoral budding) og repræsenterer sandsynligvis en morfologisk manifestation af epitelial-mesenchymal transition (EMT) (50). Tumor buds adskilles fra såkaldte 'poorly differentiated clusters', PDCs, der defineres som grupper af 5 eller flere tumorceller, uden kirteldannelse (7).

Der er nu betydelig evidens for, at tumor budding (TB) er en negativ prognostisk faktor hos patienter med kolorektalt adenokarcinom. Vurdering af TB var tidligere behæftet med stor usikkerhed, især på grund af ikke-standardiserede aflæsningsmetoder. Problemet blev i 2016 adresseret på den internationale tumor budding konsensus konference (ITBCC) (51), hvor man anbefalede en aflæsningsmetode modificeret fra Ueno et al. (2014), som også anvendtes af det Japanske Patologi Selskab (52, 53).

Ved ITBCC blev man enige om følgende:

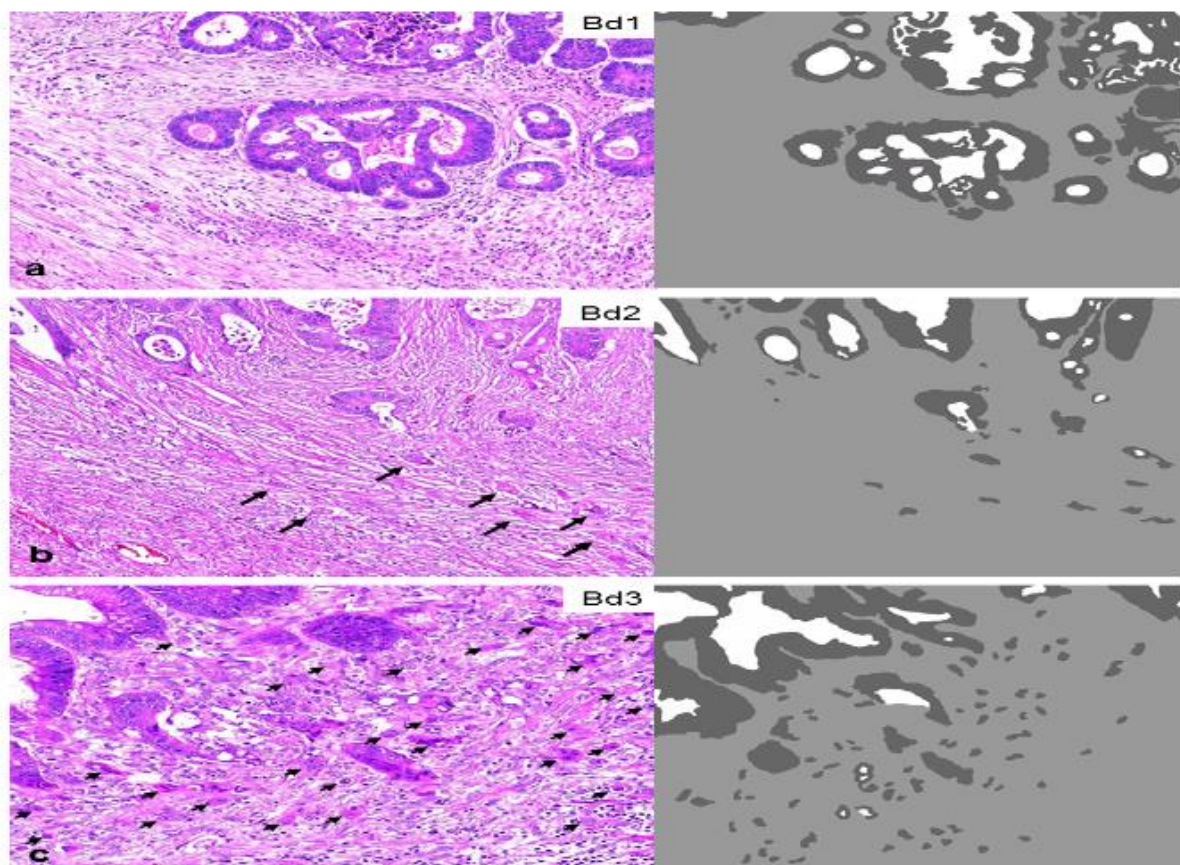
- TB vurderes og tælles på HE-farvede snit langs den invasive front af tumor.
- TB angives som det højeste antal tumor buds i et udvalgt 'hotspot' beliggende i og inkluderende den invasive front, efter vurdering af hele den invasive front (alle snit).
- Antallet af tumor buds angives i et standardiseret areal på 0.785 mm² tumor, som svarer til et x20 synsfelt i nogle mikroskoper (Tabel 1). Det skal dog bemærkes, at et enkelt nyere studium har vist, at man ved anvendelse af normaliseringsfaktor løber en stor risiko for at nedgradere antallet af tumor buds, sammenholdt med et nøjagtigt digitalt synsfelt på 0.785 mm² (54)
- Både det totale antal tumor buds, og gradering iht. et 3-delt scoringssystem angives: Lav densitet, Bd1 (0-4 buds), moderat densitet, Bd2 (5-9 buds) og høj densitet, Bd3 (≥ 10 buds), (Figur 4).

Følgende skal bemærkes i forhold til vurderingen:

- TB skal/kan ikke vurderes i områder med svær inflammation og ruptur af glandulære kirtelstrukturer, hvor enkeltliggende/små grupper af tumorceller formodes at repræsentere et andet biologisk fænomen (pseudobudding) (55).
- TB skal ikke vurderes i områder med mucinøs uddifferentiering og kan ikke vurderes i mucinøse adenokarcinomer (angives og kodes som kan/skal ikke vurderes pga. tumortype). Hvis et mucinøst adenokarcinom indeholder en komponent af konventionelt adenokarcinom, kan tumor budding vurderes i dette område.
- TB kan ikke vurderes i andre histologiske varianter, f.eks. mikropapillært karcinom, medullært karcinom og signetringcelle karcinom (angives og kodes som kan/skal ikke vurderes pga. tumortype).
- Selvom tælling af tumor buds foretages på et HE-farvet snit, så kan pancytokeratin farvning hjælpe med at identificere området med den højeste densitet af tumor budding.

Objective Magnification:		20		
Eyepiece FN Diameter (mm)	Eyepiece FN Radius (mm)	Specimen FN Radius (mm)	Specimen Area (mm ²)	Normalization Factor
18	9.0	0.450	0.636	0.810
19	9.5	0.475	0.709	0.903
20	10.0	0.500	0.785	1.000
21	10.5	0.525	0.866	1.103
22	11.0	0.550	0.950	1.210
23	11.5	0.575	1.039	1.323
24	12.0	0.600	1.131	1.440
25	12.5	0.625	1.227	1.563
26	13.0	0.650	1.327	1.690

Tabel 1. Omregning til et standard x20 synsfelt ved hjælp af normaliseringsfaktor. For at standardisere det talte antal tumor buds: Divider antallet af buds med den relevante normaliseringsfaktor.



Figur 4. Vurdering af tumor budding i henhold til ITBCC, Bd1-Bd3.

Anbefalinger (Quick guide)

- Tumor budding skal vurderes i konventionelle glandulære adenokarcinomer i tilfælde af adenokarcinom i polyp (pT1, lokalresektat), samt ved UICC-stadium I og II, hvor patienten ikke har fået neoadjuverende behandling.
- Tumor budding kan vurderes i konventionelle glandulære adenokarcinomer ved UICC-stadium III og IV, hvor patienten ikke har fået neoadjuverende behandling.
- Tumor budding tælles i et standardiseret hotspot på 0.785 m² i et HE-farvet snit, evt. vejledt af immunhistokemisk farvning for pancytokeratin
- Der anvendes et 3-delt scoringssystem: Bd1: 0-4 buds, Bd2: 5-9 buds og Bd3: ≥ 10 buds, idet det faktiske antal buds også angives.

Se appendix A mhp. supplerende og fremtidsperspektiver

Tumorsatellitter og tumordeposit

Ordet tumordeposit (TD) bliver i Danmark brugt som et makroskopisk begreb for et fokus af tumorvæv, som er diskontinueret fra indekstumoren i tarmvæggen i den tumordrænerende del af mesokolon/-rektum. Der er ingen afstandskriterier, og det er således op til den enkelte patolog at vurdere, om der er tale om et TD. Et makroskopisk TD kan ved mikroskopi vise sig at repræsentere et fokus af veneinvasion, lymfekarinvasjon, nerveindvækst eller en lymfeknudemetastase. Hvis det ikke er muligt at henføre et TD til en af disse kategorier, benævnes TD'et i Danmark som en tumorsatellit (Figur 5). Særlig forsigtighed bør udvises ved undersøgelse af vævssnit efter præoperativ onkologisk behandling, hvor tumor helt eller delvist kan være erstattet af fibrose eller acellulært mucin. I denne sammenhæng anbefales derfor, at betegnelsen tumorsatellit kun bruges, hvis der påvises normalt væv imellem indekstumor og tumorsatellit (21).

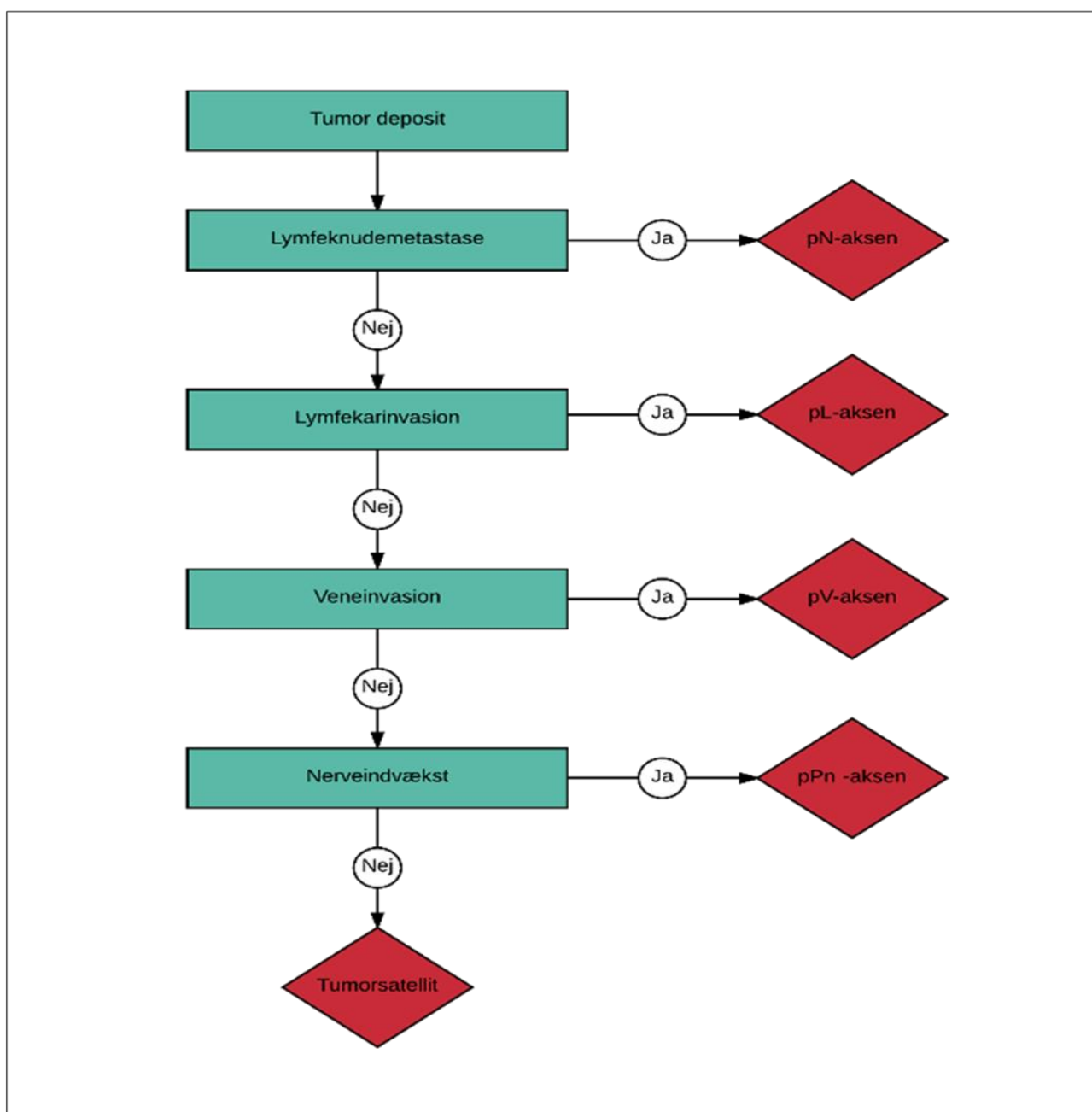
Hvis man har påvist en tumorsatellit, men ikke har fundet regulære lymfeknudemetastaser, indgår tumorsatellit i pN-kategorien som pN1c (18). Hvis der er lymfeknudemetastaser medregnes antallet af tumorsatellitter ikke som hverken lymfeknuder eller lymfeknudemetastaser i TNM-klassifikationen. Nagtegaal et al (85) samt Goldstein et al (84) anbefaler at rapportere antal tumorsatellitter og deres størrelse i mm, hvilket er optaget som anbefaling i de Britiske guidelines, hvor det anbefales at registrere om der er 1, 2, 3, 4, 5 eller flere end 5 tumorsatellitter (20).

Nyere reviews og metaanalyser (86-92) har vist at tumorsatellitter er en uafhængig negativ prognostisk faktor. Derfor anbefales det at rapportere forekomst og antal af tumorsatellitter uanset pN-status, da kombinationen af tumorsatellitter og lymfeknudemetastaser er forbundet med dårligere overlevelse (85, 88, 92).

I nærværende danske retningslinje anbefales følgende:

- Tumorsatellitter skal rapporteres og diagnosekodes
- Antallet af tumorsatellitter (1, 2, 3, 4, 5 eller ≥ 6) bør rapporteres og diagnosekodes
- Størrelsen af den største tumorsatellit kan rapporteres og diagnosekodes.

En tumorsatellit med gennemvækst til serosa, som overvejende er lokaliseret til subserosa, har tidligere været opfattet som pM1c, men skal fremover blot opfattes som en tumorsatellit og indgå i pN-kategorien (20, 21). pM1c-sygdom bør kun anvendes, når peritoneal tumor skønnes at være opstået via transperitoneal spredning. Gennemvækst af peritoneum fra tumorsatellit påvirker ikke pT-kategorien, men vil muligvis klinisk opføre sig som pT4a-sygdom, og man bør nævne dette fund i rapporten, selv om den kliniske betydning er usikker (21). Denne ændrede fortolkning af tumorsatellit med indvækst i peritoneum er bekræftet ved henvendelse til TNM Helpdesk (<http://www.uicc.org/tnm-help-desk>).



Figur 5 Tumordeposit/-satellit algoritme

Lymfeknuder og lymfeknudemetastaser

En lymfeknude defineres som lymfoidt væv med forekomst af en kapsel og subkapsulær sinus.

Regionale lymfeknuder i det tumordrænerede område skal mikroskoperes for at bestemme den patologiske N-kategori. Ved indvækst af indekstumor eller et tumordeposit i et andet organ/struktur, henregnes de, til dette organ hørende, regionale lymfeknuder, også som regionale i forhold til tumoren i tyk- eller endetarmen. Vokser en tumor f.eks. ind i ileum fra højre fleksur, vil metastaser i lymfeknuder i ileums mesenterium, indgå i pN-kategorien og ikke i pM-kategorien (jf. "TNM-klassifikation ved tyk- og endetarmskræft inkl. blindtarmen" på www.dccg.dk). Antal lymfeknuder og antal lymfeknudemetastaser skal rapporteres og diagnosekodes.

Lymfeknudemetastaser defineres som foci af tumorceller $> 0,2$ mm i en lymfeknude. Ved lymfeknudemetastaser, skelnes der ikke mellem mikro- og makrometastaser, eller mellem intra- eller perinodal tumorvækst. Et fokus af tumorceller i en lymfeknude, der måler $< 0,2$ mm klassificeres som isolerede tumorceller (ITC) og tæller ikke som en lymfeknudemetastase (21, 93-94). Ses flere foci af ITC i en lymfeknude skal deres størrelse ikke adderes, hvilket er oplyst efter henvendelse til TNM Helpdesk (<http://www.uicc.org/tnm-help-desk>). Ved fund af ITC bør man foretage trinskering, hvis det har klinisk betydning. Fund af ITC uden andre lymfeknudemetastaser rapporteres og kodes med pN0(i+).

Den typiske mekanisme ved spredning til lymfeknuderne er spredning via lymfekarrene, men direkte indvækst fra indekstumor ind i en lymfeknude medregnes som en lymfeknudemetastase (21).

Fund af slimsøer uden synlige tumorceller i en lymfeknude tæller som en lymfeknudemetastase, hvis der ikke er givet præoperativ neoadjuverende onkologisk behandling (16). Hvis der er givet præoperativ onkologisk behandling, vil fund af slimsøer uden vitale tumorceller ikke klassificeres som metastatisk tumorvæv (12, 20-21). Ved tvivlstilfælde kan man overveje at supplere med trinsnit eller immunhistokemiske farvninger.

Mikroskopisk radikalitet

Mikroskopisk radikalitet (= mikroradikalitet) er synonymt med, at et resektat har makro- og mikroskopisk verificerede frie resektionsrande og -flader jf. nedenstående kriterier.

Kriterier for manglende mikroradikalitet er:

- direkte indvækst i resektionsfladen/-randen fra indekstumor eller et tumordeposit.
- indekstumor lokaliseret ≤ 1 mm fra resektionsranden/den ikke-peritonealiserede resektionsflade.
- tumordeposit ≤ 1 mm fra resektionsranden/den ikke-peritonealiserede resektionsflade fraset lymfeknudemetastase med intakt lymfeknudekapsel.

- lokaliseret tumorperforation ud i den ikke-peritonealiserede resektionsflade. Denne fortolkning er også bekræftet i forbindelse med henvendelse til TNM Helpdesk (<http://www.uicc.org/tnm-help-desk>).

Flere studier har vist, at patienter med kolorektal cancer, som har lymfeknudemetastase med en intakt kapsel < 1 mm fra den kirurgiske resektionsflade ikke har øget risiko for lokalt recidiv (95-99). Metastatiske lymfeknuder med afbrudt kapsel defineres som enten lymfeknudemetastase med perinodal vækst eller inkomplet fjernet lymfeknude med metastase. Lymfeknudemetastaser med intakt lymfeknudekapsel skal således ikke tillægges betydning ved vurdering af mikroradikalitet, hvilket er bekræftet ved henvendelse til TNM Helpdesk (<http://www.uicc.org/tnm-help-desk>).

Afstanden fra indekstumor til resektionsflade eller afstand fra lymfeknudemetastase med afbrudt kapsel / tumordeposit har betydning for vurderingen af mikroradikalitet. Man måler afstanden fra tumorvæv, det vil sige fra den tumorcelle, som er nærmest resektionsfladen i mm.

Spredning af tumor ind i en perikolisk absceskavitet, der kommunikerer med en ikke-peritonealiseret resektionsflade, er også blevet forbundet med en dårlig prognose. Det klassificeres ikke som manglende mikroradikalitet for nuværende, men bør dog fremgå af patologirapporten (20).

Supplerende undersøgelser

Hovedindikationen for at lave supplerende undersøgelser ved kolorektal cancer er at undersøge for prædiktive og prognostiske markører, som kan afgøre valg af onkologisk behandling. Der testes for MMR-proteinekspression og RAS/RAF-mutationer.

Se venligst *vejledningerne* om “Mismatch Repair defekt (dMMR)” og “Mutationsundersøgelser mhp. anti-EGFR-behandling”, samt *retningslinjerne* “Neoadjuverende kemoterapi (NAC) til kolon cancer” og “Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer” (www.dccg.dk).

Svarafgivelse og diagnosekodning

Prøven bør diagnosekodes i henhold til nationale anbefalinger vedrørende diagnosekodning af prøver med kolorektalcancer, som findes på www.patobank.dk.

Appendix A

Tumor budding

Kolorektalt adenokarcinom, pT1

Når man anvender ITBCC metoden, har flere nyere studier vist, at patienter med pT1 kolorektale adenokarcinomer, hvor der findes ≥ 5 tumor buds-/hotspot (Bd2 og Bd3), har en øget risiko for at have lymfeknudemetastaser (56-57). Disse studier bygger på tidligere evidens fra metaanalyser, som inkluderede studier, hvor der blev anvendt forskellige aflæsningsmetoder (37,58-60). Selvom relativt få studier har vist en selvstændig negativ værdi af TB i multivariate analyser (61-63), må

den eksisterende evidens anses for tilstrækkelig til at anbefale TB, ved hjælp af ITBCC-metoden, som en kerneparameter ved lokalresektion af pT1 kolorektalt adenokarcinom. Dette anbefales både i de nuværende guidelines fra Royal College of Pathologists (RCP) og College of American Pathologists (CAP) (64-65). Forekomst af Bd2/Bd3 kan således understøtte tilbud om operation, som alternativ til endoskopisk follow-up, idet det dog skal understreges, at den kliniske beslutning ikke må hvile på tumor budding densitet alene, men skal sammenholdes med andre histopatologiske risikofaktorer og klinik. Behandlingstilbud bør derfor drøftes ved MDT.

Kolorektalt adenokarcinom, UICC-stadium I og II

Flere studier har vist, at høj densitet af TB (Bd2/Bd3) er en selvstændig negativ prognostisk faktor hos patienter med kolorektalt adenokarcinom, UICC-stadium I og II, forbundet med kortere disease free survival (DFS). TB bør, jf. ovenfor, indgå som en kerneparameter, sammen med andre risikofaktorer, ved valg af behandlingstilbud hos disse patienter, herunder behandling med adjuverende kemoterapi (66-69, 92). Dette anbefales i de nuværende CAP guidelines, men indtil videre ikke i RCP guidelines. Behandlingstilbud bør drøftes ved MDT.

Kolorektalt adenokarcinom, UICC-stadium III-IV

Nyere studier har i multivariate analyser vist, at høj densitet af tumor budding, Bd2/Bd3 er en selvstændig negativ prognostisk markør for sygdomstilbagefald (recurrence), DFS og overall survival (OS) hos patienter med kolorektalt adenokarcinom, UICC-stadium III-IV (70-73). Man kan derfor overveje fremadrettet også at angive tumor budding i disse UICC-stadier og lade TB densitet Bd2/Bd3 indgå som en risikofaktor, sammen med øvrige risikofaktorer, i forhold til behandlingsvalg og prognose.

Fremtidsperspektiver

Patienter som har modtaget neoadjuverende behandling

- Nyere studier har vist, at tilstedeværelse af intratumoral og/eller peritumoral TB, Bd2/Bd3 i biopsier/resektater fra patienter med rectum cancer, som har fået neoadjuverende behandling, er en selvstændig dårlig prognostisk markør (74, 75). Indtil videre anbefales det dog ikke, at TB vurderes i biopsier eller resektater fra disse patienter.

Tumor budding kategorier

- Nyere studier anbefaler, at man inkluderer en fjerde TB kategori, zero budding/ingen budding, Bd0, da Bd0 er associeret med lavere pT-kategori, en lavere forekomst af øvrige histopatologiske risikofaktorer og en lavere risiko for lymfeknudemetastaser (76-78). Indtil videre anvendes de ovenfor anførte 3 kategorier, idet 0 tumor buds indgår i Bd1.

Anvendelse af pancytokeratinfarvning

- Flere studier har anbefalet aflæsning af TB på cytotkeratin-farvede glas, da aflæsningen er væsentligt nemmere at udføre, både manuelt og digitalt. Indtil videre fastholdes aflæsning af TB på HE-farvede glas internationalt og i Danmark, dels da de fleste studier vedrørende TB

er baseret på resultater på HE-farvede glas, dels da aflæsning på cytokeratin-farvede glas giver et væsentligt øget antal buds, som vil kræve nye cut-offs for de forskellige kategorier. Desuden er reproducerbarheden ved manuel aflæsning højest moderat (76, 79-81).

Machine learning og artificial intelligence (AI)

- Mange nye studier beskæftiger sig med aflæsning af TB ved hjælp af machine learning eller AI modeller, hvor nogle er gratis og tilgængelige online (81). Selvom der er mange lovende resultater, så har disse systemer samme problemer som patologer med f.eks. at skelne mellem tumor buds og inflammatoriske celler og tumor buds og pseudobudding. Herudover kræves store mængder data, som skal manuelt annoteres, hvilket i sig selv er en udfordring pga. observatørvariation (82-83).

5. Referencer

1. World Health Organization. Digestive System Tumours - WHO Classification of Tumours. 5 ed 2019.
2. Ueno H, Kajiwar Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K. New criteria for histologic grading of colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:193–201.
3. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O et al. Site-specific tumor grading system in colorectal cancer: multicenter pathologic review of the value of quantifying poorly differentiated clusters. *Am J Surg Pathol* 2014; 38:197–204.
4. Kim JW, Shin MK, Kim BC. Clinicopathologic impacts of poorly differentiated cluster-based grading system in colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2015 Jan;30(1):16-23.
5. Kinoshita O, Kishimoto M, Murayama Y. Poorly differentiated clusters with larger extents have a greater impact on survival: a semi-quantitative pathological evaluation for 239 patients with non-mucinous pT2-3 colorectal carcinoma. *World J Surg Oncol*, 2015; 13, 140
6. Konishi T, Shimada Y, Lee LH, Cavalcanti MS, Hsu M, Smith JJ et al. Poorly differentiated clusters predict colon cancer recurrence: an in-depth comparative analysis of invasive-front prognostic markers. *Am J Surg Pathol* 2018; 42:705–714.
7. Shivji S, Conner JR, Barresi V, Kirsch R. Poorly differentiated clusters in colorectal cancer: a current review and implications for future practice. *Histopathology* 2020; 77:351–368.
8. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-6.
9. Rodel C, Martus P, Papadoupoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8688–8696.
10. Park SY, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Kim SY, Park JW, et al. Is step section necessary for determination of complete pathological response in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy? *Histopathology*. 2011;59(4):650-9.
11. Slumstrup L, Eiholm S, Bennedsen ALB, Jepsen DNM, Gogenur I, Fiehn AK. Deeper sections reveal residual tumor cells in rectal cancer specimens diagnosed with pathological complete response following neoadjuvant treatment. *Virchows Arch* 2022; 480:1041–1049.
12. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal

- cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:99–107.
13. Smith KD, Tan D, Das P, Chang GJ, Kattepogu K, Feig BW, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA (2010) Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation *Ann Surg* 251:261–264.
 14. Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, Riedel ER, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash G, Kolosov K, Minsky BD, Wong WD, Klimstra DS. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy *Am J Surg Pathol* 2011, 35:127–134.
 15. Gandhi J, Avery N, Strang J. (2015) Acellular mucinous lymph nodes in colonic mucinous adenocarcinoma *International Archives of Medicine* 8:1–3
 16. Lapinski JE, Khorana AA, Rybicki L, First C, Lee H, Piotti K et al. Acellular mucin in lymph nodes isolated from treatment-naïve colorectal cancer resections: a clinicopathologic analysis of 16 cases. *Virchows Arch* 2022; 481:63–72.
 17. Hermanek P, Merkel S, Hohenberger W. Prognosis of rectal carcinoma after multimodal treatment: ypTNM classification and tumor regression grading are essential. *Anticancer Res* 2013; 33:559–566
 18. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 2017
 19. Wittekind C, Brierley JD, Lee A, Eycken EV. TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use. ed2019
 20. Loughrey M, Quirke P, Shepherd N. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer. Pathologists TRCo; 2023
 21. Loughrey MB, Webster F, Arends MJ, Brown I, Burgart LJ, Cunningham C, Flejou JF, Kakar S, Kirsch R, Kojima M, Lugli A, Rosty C, Sheahan K, West NP, Wilson RH, Nagtegaal ID. Dataset for Pathology Reporting of Colorectal Cancer Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Ann Surg.* 2022 Mar 1;275(3)
 22. <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/digestive-tract/colorectal/>
 23. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology.* 1997;112(4):1096-102.
 24. Ludeman L, Shepherd NA. Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology* 2005; 47:123–131.
 25. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 2006 130:318–324.
 26. Frankel WL, Jin M. Serosal surfaces, mucin pools, and deposits, oh my: challenges in staging colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2015, 28(Suppl 1): S95–S108
 27. Wong NewTON AC, Bracey TS, Mozayani B, Bateman AC, Shephard NA, Current dilemmas in the pathological staging of colorectal cancer: the results of a national survey, *Histopathology*, 2021 Mar;78(4):634-639.
 28. Stewart CJR, Hillery S, Platell C, Puppa G - Assessment of Serosal Invasion and Criteria for the Classification of Pathological (p) T4 Staging in Colorectal Carcinoma: Confusions, Controversies and Criticisms, *Cancers* 2011, 3, 164-181
 29. Baguena G, Pellino G, Frasson M, Roselló S, Cervantes A, García-Granero A, Giner F, García-Granero E. Prognostic - Impact of pT Stage and Peritoneal Invasion in Locally Advanced Colon Cancer, *Dis Colon Rectum*, 2019 Jun, 62 (6):684-693.

30. Vasquez RP, Arslan ME, Lee H, King TS, Dhall D, Karamchandani DM - T3 versus T4a staging challenges in deeply invasive colonic adenocarcinomas and correlation with clinical outcomes, *Modern Pathology* (2021) 34:131–140.
31. Rosberg V, Jessen M, Qvortrup C, Krarup PM - Impact of adjuvant chemotherapy on long-term overall survival in patients with high-risk stage II colon cancer: a nationwide cohort study, *Acta oncologica*, 2023, vol.62, No.9, 1076-1082
32. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-38.
33. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):788-97.
34. Gibson, K.M., Chan, C., Chapuis, P.H., Dent, O.F., Bokey, L. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer *Dis Colon Rectum*, 57 (2014), pp. 916-926
35. McClelland, D.; Murray, G.I. A Comprehensive Study of Extramural Venous Invasion in Colorectal Cancer. *PLoS ONE* 2015, 10, e0144987
36. Leijssen, L.G.J.; Dinaux, A.M.; Amri, R.; Taylor, M.S.; Deshpande, V.; Bordeianou, L.G.; Kunitake, H.; Berger, D.L. Impact of intramural and extramural vascular invasion on stage II-III colon cancer outcomes. *J. Surg. Oncol*. 2019
37. Mc Entee, P.D.; Shokuhi, P.; Rogers, A.C.; Mehigan, B.J.; McCormick, P.H.; Gillham, C.M.; Kennedy, M.J.; Gallagher, D.J.; Ryan, C.E.; Muldoon, C.B.; et al. Extramural venous invasion (EMVI) in colorectal cancer is associated with increased cancer recurrence and cancer-related death. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2022, 48, 1638–1642
38. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827-34
39. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol* 2012; 43:965–973.
40. Ale Ali, H.; Kirsch, R.; Razaz, S.; Jhaveri, A.; Thipphavong, S.; Kennedy, E.D.; Jhaveri, K.S. Extramural venous invasion in rectal cancer: Overview of imaging, histopathology, and clinical implications. *Abdom. Radiol*. 2019, 44, 1–10
41. Vass DG, Ainsworth R, Anderson JH, Murray D, Foulis AK. The value of an elastic tissue stain in detecting venous invasion in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):769-72.
42. Castonguay MC, Li-Chang HH, Driman DK. Venous invasion in oesophageal adenocarcinoma: enhanced detection using elastic stain and association with adverse histological features and clinical outcomes. *Histopathology*. 2014;64(5):693-700.
43. Roxburgh CS, McMillan DC, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, Foulis AK. Elastica staining for venous invasion results in superior prediction of cancer-specific survival in colorectal cancer. *Ann Surg*. 2010;252(6):989-97.
44. Irvine AJ, McBride HA, Kelly PJ, Loughrey MB. Double immunohistochemistry enhances detection of lymphatic and venous invasion in early-stage colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2015;467(3):265-71.
45. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-91.
46. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2066–2072.

47. Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R et al. Characterization of peri-neural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1542–1549.
48. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: A systematic review. *Am J Surg Pathol* 2016; 40:103–112.
49. Chen H, Wang C, Chen Z, Huang T, Lin Y, Chen J, Zhang B, He X. The depth of perineural invasion is an independent prognostic factor for stage II colorectal cancer. *BMC Cancer* (2024) 24:433
50. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Feb;18(2):101-115. doi: 10.1038/s41571-020-0422-y. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32901132.
51. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Fléjou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimäki A, Sheahan K, Smyrk T, Sugihara K, Terris B, Ueno H, Vieth M, Zlobec I, Quirke P. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017 Sep;30(9):1299-1311. doi: 10.1038/modpathol.2017.46. Epub 2017 May 26. PMID: 28548122.
52. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo SE, Tanaka M, Akagi Y, Suto T, Nagata S, Matsuda K, Komori K, Yoshimatsu K, Tomita Y, Yokoyama S, Shinto E, Nakamura T, Sugihara K. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol*. 2014 Sep;49(9):1314-23. doi: 10.1007/s00535-013-0881-3. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24065123.
53. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Apr;20(2):207-39. doi: 10.1007/s10147-015-0801-z. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25782566; PMCID: PMC4653248.
54. Cyr DP, Pun C, Shivji S, Mitrovic B, Duan K, Tomin R, Sari A, Brar A, Zerhouni S, Brar MS, Kennedy ED, Swallow CJ, Kirsch R, Conner JR. Tumor Budding Assessment in Colorectal Carcinoma: Normalization Revisited. *Am J Surg Pathol*. 2024 Mar 1;48(3):251-265. doi: 10.1097/PAS.0000000000002166. Epub 2023 Dec 18. PMID: 38108373.
55. Haddad TS, van den Dobbelen L, Öztürk SK, Geene R, Nijman IJ, Verrijp K, Jamieson NB, Wood C, van Vliet S, Reuvers L, Achouiti S, Rutgers N, Brouwer N, Simmer F, Zlobec I, Lugli A, Nagtegaal ID. Pseudobudding: ruptured glands do not represent true tumor buds. *J Pathol*. 2023 Sep;261(1):19-27. doi: 10.1002/path.6146. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37403270.
56. Backes Y, Elias SG, Groen JN, Schwartz MP, Wolfhagen FHJ, Geesing MJM, Ter Borg F, van Bergeijk J, Spanier BWM, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Kessels K, Seldenrijk CA, Raicu MG, Drillenburgh P, Milne AN, Kerkhof M, Seerden TCJ, Siersema PD, Vleggaar FP, Offerhaus GJA, Lacle MM, Moons LMG; Dutch T1 CRC Working Group. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. *Gastroenterology*. 2018 May;154(6):1647-1659. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.023. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29366842.

57. Barel F, Cariou M, Saliou P, Kermarrec T, Auffret A, Samaison L, Bourhis A, Badic B, Jézéquel J, Cholet F, Bail JP, Marcorelles P, Nousbaum JB, Robaszkiewicz M, Doucet L, Uguen A. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019 Jun 6;9(1):8342. doi: 10.1038/s41598-019-44894-w. PMID: 31171832; PMCID: PMC6554401.
58. Dykstra MA, Gimon TI, Ronksley PE, Buie WD, MacLean AR. Classic and Novel Histopathologic Risk Factors for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2021 Sep 1;64(9):1139-1150. doi: 10.1097/DCR.0000000000002164. PMID: 34397562.
59. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013 Oct;45(10):827-34. doi: 10.1055/s-0033-1344238. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23884793.
60. Ebbelhøj AL, Jørgensen LN, Krarup PM, Smith HG. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *Br J Surg*. 2021 Jul 23;108(7):769-776. doi: 10.1093/bjs/znab168. PMID: 34244752.
61. Miyachi H, Kudo SE, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, Matsudaira S, Kouyama Y, Kimura YJ, Misawa M, Mori Y, Ogata N, Kudo T, Kodama K, Hayashi T, Wakamura K, Katagiri A, Baba T, Hidaka E, Ishida F, Kohashi K, Hamatani S. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;31(6):1126-32. doi: 10.1111/jgh.13257. PMID: 26641025.
62. Brown I, Zammit AP, Bettington M, Cooper C, Gill AJ, Agoston A, Odze R. Pathological features associated with metastasis in patients with early invasive (pT1) colorectal carcinoma in colorectal polyps. *Histopathology*. 2023 Oct;83(4):591-606. doi: 10.1111/his.14970. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37366086.
63. Oka S, Tanaka S, Kajiwarra Y, Saito S, Fukunaga Y, Takamatsu M, Kawachi H, Hotta K, Ikematsu H, Kojima M, Saito Y, Yamada M, Kanemitsu Y, Sekine S, Nagata S, Yamada K, Kobayashi N, Ishihara S, Saitoh Y, Matsuda K, Togashi K, Komori K, Ishiguro M, Kuwai T, Okuyama T, Ohuchi A, Ohnuma S, Sakamoto K, Sugai T, Katsumata K, Matsushita HO, Yamano HO, Eda H, Uraoka T, Akimoto N, Kobayashi H, Sugihara K, Ueno H. Treatment Decision for Locally Resected T1 Colorectal Carcinoma-Verification of the Japanese Guideline Criteria for Additional Surgery Based on Long-Term Clinical Outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2024 Oct 1;119(10):2019-2027. doi: 10.14309/ajg.0000000000002715. Epub 2024 Feb 12. PMID: 38345215; PMCID: PMC11288396.
64. <https://www.rcpath.org/static/c8b61ba0-ae3f-43f1-85ffd3ab9f17cfe6/c19a5cd7-3485-44c2-b5e1c87154830582/G049-Dataset-for-histopathological-reporting-of-colorectal-cancer.pdf>
65. https://documents.cap.org/protocols/ColoRectal_4.3.1.0.REL.CAPCP.pdf?_gl=1*1g33xz*_ga*MTU1ODc5MjI2Ny4xNzI0MzMwMjU2*_ga_97ZFJSQQ0X*MTcyODM5MTQ0MS40LjEuMTcyODM5MTc4MC4wLjAuMA
66. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsuda C, Nakamoto Y, Kotake M, Kurachi K, Egawa T, Yasumasa K, Murata K, Ikawa O, Shinji S, Murotani K, Matsui S, Teramukai S, Tomita N, Sugihara K; SACURA Study Group. Prospective Multicenter Study on the Prognostic and Predictive Impact of Tumor Budding in Stage II Colon Cancer: Results From the SACURA Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 1;37(22):1886-1894. doi: 10.1200/JCO.18.02059. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31180819; PMCID: PMC6675595.

67. Watanabe J, Ichimasa K, Kudo SE, Mochizuki K, Tan KK, Kataoka Y, Tahara M, Kubota T, Takashina Y, Yeoh KG. Risk factors for lymph node metastasis in T2 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2024 Jul;29(7):921-931. doi: 10.1007/s10147-024-02547-7. Epub 2024 May 6. PMID: 38709424.
68. Pihlmann Kristensen M, Korsgaard U, Timm S, Hansen TF, Zlobec I, Hager H, Kjær-Frifeldt S. The prognostic value of tumor budding in a thoroughly characterized stage II colon cancer population in the context of a national screening program. *Hum Pathol*. 2024 Apr; 146:15-22. doi: 10.1016/j.humpath.2024.02.010. Epub 2024 Feb 28. PMID: 38428823.
69. Xie H, Zeng Z, Hou Y, Ye F, Cai T, Cai Y, Xiong L, Li W, Liu Z, Liang Z, Luo S, Zheng X, Huang L, Liu H, Kang L. Effects of tumour budding on adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *BJS Open*. 2024 Jan 3;8(1): zrad115. doi: 0.1093/bjsopen/zrad115. PMID: 38190579; PMCID: PMC10773627.
70. Basile D, Broudin C, Emile JF, Falcoz A, Pagès F, Mineur L, Bennouna J, Louvet C, Artru P, Fratte S, Ghiringhelli F, André T, Derangère V, Vernerey D, Taieb J, Svrcek M; for PRODIGE investigators, GERCOR, Fédération Française de Cancerologie Digestive, and UNICANCER. Tumor budding is an independent prognostic factor in stage III colon cancer patients: a post-hoc analysis of the IDEA-France phase III trial (PRODIGE-GERCOR). *Ann Oncol*. 2022 Jun;33(6):628-637. doi: 10.1016/j.annonc.2022.03.002. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35306156.
71. Luo YH, Yan ZC, Liu JY, Li XY, Yang M, Fan J, Huang B, Ma CG, Chang XN, Nie X. Association of tumor budding with clinicopathological features and prognostic value in stage III-IV colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2024 Jan 14;30(2):158-169. doi: 10.3748/wjg.v30.i2.158. PMID: 38312121; PMCID: PMC10835523.
72. Bilić Z, Zovak M, Glavčić G, Mužina D, Ibukić A, Košec A, Tomas D, Demirović A. The Relationship between Tumor Budding and Tumor Deposits in Patients with Stage III Colorectal Carcinoma. *J Clin Med*. 2024 Apr 27;13(9):2583. doi: 10.3390/jcm13092583. PMID: 38731112; PMCID: PMC11084198.
73. Aherne S, Donnelly M, Ryan ÉJ, Davey MG, Creavin B, McGrath E, McCarthy A, Geraghty R, Gibbons D, Nagtegaal I, Lugli A, Kirsch R, Martin ST, Winter DC, Sheahan K; collaborators at the Centre for Colorectal Disease and International Tumour Budding Consortium funded by the Dutch Cancer Society. Tumour budding as a prognostic biomarker in biopsies and resections of neoadjuvant-treated rectal adenocarcinoma. *Histopathology*. 2024 Aug;85(2):224-243. doi: 10.1111/his.15192. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38629323.
74. Li J, Ma Y, Wen L, Zhang G, Huang C, Wang J, Yao X. Prognostic impact of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 Jan 9;13(1):22. doi: 10.1186/s13643-023-02441-9. PMID: 38191437; PMCID: PMC10775462.
75. Secinti IE, Ozgur T, Gursoy D, Dede I. Should a fourth category be added to the international tumor budding consensus conference tumor budding scoring system in colorectal adenocarcinomas? *APMIS*. 2022 Sep;130(9):560-567. doi: 10.1111/apm.13253. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35816469.
76. Pihlmann Kristensen M, Korsgaard U, Timm S, Frøstrup Hansen T, Zlobec I, Kjær-Frifeldt S, Hager H. Immunohistochemical analysis of tumor budding in stage II colon cancer: exploring zero budding as a prognostic marker. *Virchows Arch*. 2024 Jul 8. doi: 10.1007/s00428-024-03860-2. Epub ahead of print. PMID: 38977466.
77. Zlobec I, Bächli M, Galuppini F, Berger MD, Dawson HE, Nagtegaal ID, Lugli A. Refining the ITBCC tumor budding scoring system with a "zero-budding" category in colorectal

- cancer. *Virchows Arch.* 2021 Dec;479(6):1085-1090. doi: 10.1007/s00428-021-03090-w. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33843013; PMCID: PMC8724067.
78. Bokhorst JM, Nagtegaal ID, Zlobec I, Dawson H, Sheahan K, Simmer F, Kirsch R, Vieth M, Lugli A, van der Laak J, Ciompi F. Semi-Supervised Learning to Automate Tumor Bud Detection in Cytokeratin-Stained Whole-Slide Images of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 30;15(7):2079. doi: 10.3390/cancers15072079. PMID: 37046742; PMCID: PMC10093661.
 79. Koelzer VH, Assarzadegan N, Dawson H, Mitrovic B, Grin A, Messenger DE, Kirsch R, Riddell RH, Lugli A, Zlobec I. Cytokeratin-based assessment of tumour budding in colorectal cancer: analysis in stage II patients and prospective diagnostic experience. *J Pathol Clin Res.* 2017 Jul 26;3(3):171-178. doi: 10.1002/cjp2.73. PMID: 28770101; PMCID: PMC5527316.
 80. Bokhorst JM, Blank A, Lugli A, Zlobec I, Dawson H, Vieth M, Rijstenberg LL, Brockmoeller S, Urbanowicz M, Flejou JF, Kirsch R, Ciompi F, van der Laak JAWM, Nagtegaal ID. Assessment of individual tumor buds using keratin immunohistochemistry: moderate interobserver agreement suggests a role for machine learning. *Mod Pathol.* 2020 May;33(5):825-833. doi: 10.1038/s41379-019-0434-2. Epub 2019 Dec 16. Erratum in: *Mod Pathol.* 2020 May;33(5):981. doi: 10.1038/s41379-019-0450-2. PMID: 31844269; PMCID: PMC7190566.
 81. Dawson H, Bokhorst JM, Studer L, Vieth M, Oguz Erdogan AS, Kus Öztürk S, Kirsch R, Brockmoeller S, Cathomas G, Buslei R, Fink D, Roumet M, Zlobec I, van der Laak J, Nagtegaal ID, Lugli A. Lymph node metastases and recurrence in pT1 colorectal cancer: Prediction with the International Budding Consortium Score-A retrospective, multi-centric study. *United European Gastroenterol J.* 2024 Apr;12(3):299-308. doi: 10.1002/ueg2.12521. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38193866; PMCID: PMC11017758.
 82. Studer L, Blank A, Bokhorst JM, Nagtegaal ID, Zlobec I, Lugli A, Fischer A, Dawson H. Taking tumour budding to the next frontier - a post International Tumour Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 review. *Histopathology.* 2021 Mar;78(4):476-484. doi: 10.1111/his.14267. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33001500.
 83. Bokhorst JM, Ciompi F, Öztürk SK, Oguz Erdogan AS, Vieth M, Dawson H, Kirsch R, Simmer F, Sheahan K, Lugli A, Zlobec I, van der Laak J, Nagtegaal ID. Fully Automated Tumor Bud Assessment in Hematoxylin and Eosin-Stained Whole Slide Images of Colorectal Cancer. *Mod Pathol.* 2023 Sep;36(9):100233. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100233. Epub 2023 May 30. PMID: 37257824.
 84. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N0 colon adenocarcinomas: markers of reduced disease-free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer.* 2000;88(10):2228-38.
 85. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, Marshall HC, Sugihara K, Tot T, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1119-27.
 86. Cohen R, Shi Q, Meyers J, et al. Combining tumor deposits with the number of lymph node metastases to improve the prognostic accuracy in stage III colon cancer: a post hoc analysis of the CALGB/SWOG 80702 phase III study (Alliance). *Ann Oncol.* 2021; 32:1267–1275.
 87. Delattre JF, Erdogan Oguz AS, Cohen R, Shi Q, Emile JF, Taieb J, Tbernero J, Andre T, Meyerhardt JA, Nagtegaal ID, Svrcek M - A comprehensive overview of tumour deposits in colorectal cancer: Towards a next TNM classification. *Cancer Treatment Reviews* 103 (2022) 102325

88. Delattre JF, Cohen R, Henriques J, et al. Prognostic value of tumor deposits for disease-free survival in patients with stage III colon cancer: a post hoc analysis of the IDEA France phase III trial (PRODIGEGERCOR). *J Clin Oncol*. 2020; 38:1702–1710.
89. Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017; 82:92–102.
90. Lord A, Brown G, Abulafi M, et al. Histopathological diagnosis of tumour deposits in colorectal cancer: a Delphi consensus study. *Histopathology*. 2021; 79:168–175.
91. Ueno H, Nagtegaal ID, Quirke P, Sugihara K, Ajioka Y. Tumor deposits in colorectal cancer: refining their definition in the TNM system. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023;7(2):225–235
92. Landau MA, Zhu B, Akwuole FN, Pai RK. Histopathological Predictors of Recurrence in Stage III Colon Cancer: Reappraisal of Tumor Deposits and Tumor Budding Using AJCC8 Criteria. *Int J Surg Pathol*. 2018 Jul 1, 1:1066896918787275. doi: 10.1177/1066896918787275. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29992847.
93. Sloothaak DAM, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40:263–269.
94. Sloothaak DAM, van der Linden RLA, van de Velde CJH, Bemelman WA, Lips DJ, van der Linden JC et al. Prognostic implications of occult nodal tumour cells in stage I and II colon cancer: The correlation between micrometastasis and disease recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43:1456–1462
95. Nagtegaal, ID, QuirkeP. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008; 26:303–312
96. Patel A, Green N, Sarmah P, Langman G, Chandrakumaran K, Youssef H. The clinical significance of a pathologically positive lymph node at the circumferential resection margin in rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2019; 23:151–159.
97. Suárez J, Goicoetxea A, Gómez ML, Jimenez G, Llanos MC, Jimenez J et al. Impact of specific modes of circumferential resection margin involvement in rectal cancer local recurrence: A retrospective study. *J Surg Oncol* 2018; 118:1122–1128.
98. Smith HG, Skovgaards DM, Chiranth D, Schlesinger NH. The impact of subdivisions of microscopically positive (R1) margins on patterns of relapse in stage III colorectal cancer - A retrospective cohort study. *Colorectal Dis* 2022; 24:828–837.
99. Hugen N, Voorham QJM, Beets GL, Loughrey MB, Snaebjornsson P, Nagtegaal ID. The mode of circumferential margin involvement in rectal cancer determines its impact on outcomes: A population-based study *Eur J Surg Oncol*, 2024 Oct;50(10):108598.
100. Baranov NS, Nagtegaal ID, van Grieken NCT, Verhoeven RHA, Voorham QJM, Rosman C, et al. Synoptic reporting increases quality of upper gastrointestinal cancer pathology reports. *Virchows Arch*. 2019;475(2):255–9.

6. Metode

Litteratursøgning

Denne vejledning er baseret på tidligere retningslinjer, og i forbindelse med omlægning af den nye vejledning er der foretaget en fornyet litteratursøgning (ved ad hoc søgning i PubMed), samt ved at tage udgangspunkt i eksisterende nationale- og internationale guidelines som anført.

Litteraturgennemgang

Ved udformning af denne vejledning er der foretaget en ny litteraturgennemgang med udgangspunkt i ovenstående litteratursøgning og med særlig fokus på de britiske guidelines “Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer” publiceret af The Royal College of Pathologists, England (20) og “Dataset for Pathology Reporting of Colorectal Cancer” publiceret af International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (21).

Formulering af anbefalinger

Denne vejledning er baseret på tidligere vejledning, og i forbindelse med omlægning af den nye vejledning er der udstedt nye anbefalinger.

Interessentinvolvering

Ingen.

Høring og godkendelse

Vejledning har været i høring hos og er godkendt af DCCG’s danske patologiarbejdsgruppe.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen.

Behov for yderligere forskning

N/A.

Forfattere og habilitet

- Afdelingslæge Nina Woller, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet
- Overlæge Ph.d. Tine Plato Kuhlmann, Afdeling for Patologi, Herlev Hospital
- Afdelingslæge Jacob Secher Ejlersen, Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital
- Professor, overlæge, dr.med. Ida Elisabeth Gad Holm, Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital
- Overlæge Peter Ingeholm, Afdeling for Patologi, Herlev Hospital
- Overlæge Anisoara Iordache, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet

Ovennævnte har ingen interessekonflikter.

7. Monitorering

Standarder og indikatorer

Det fremgår af vejledningnen hvilke standarder der er givet i forhold til de enkelte procedurer og resultater.

Følgende standarder gælder per 1.1.2019:

- Afstand fra primær tumor til kirurgisk resektionsflade/-rande > 1 mm, rektum (acceptabel standard $\geq 97\%$)

Plan for audit og feedback

Overholdelse af anbefalinger og standarder publiceres i årsrapporterne fra kolorektalcancerdatabasen, som leverer dataene der kan anvendes til lokal auditering.

Revision

Næste revision er planlagt til maj 2028