

# Vaktpostlymfeknuter ved kolorektal kreft

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Spredning til regionale lymfeknuter er en av de viktigste prognostiske faktorene ved tykktarms- og endetarmskreft. Om lag 20 % av pasienter uten lymfeknutespredning får likevel tilbakefall av sykdommen. Lokalisering av lymfeknuten(e) som det er mest sannsynlig å finne eventuell spredning i, såkalte vaktpostlymfeknuter, kan bidra til å identifisere pasienter som har dårlig prognose til tross for at man ikke påviser lymfeknutespredning ved rutineanalyse.

**Materiale og metode.** Det ble gjort systematiske litteratursøk i databasene PubMed og EMBASE med kombinasjoner av søkeordene «sentinel», «lymph node», «node», «colon», «colorectal», «rectum», «carcinoma» og «cancer». Sentrale oversiktsartikler og originalartikler blant primærtreff og kryssreferanser ble vektlagt.

**Resultater og fortolkning.** Påvisning av vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft er gjennomførbart, men standard histopatologisk undersøkelse kun av disse gir for mange falskt negative funn til at det kan være et aktuelt alternativ til dagens rutineanalyse av regionale lymfeknuter. Nye, prospektive studier er nødvendig for å avklare om immunhistokjemiske eller molekylærbiologiske undersøkelser av vaktpostlymfeknutene kan identifisere pasienter som har dårlig prognose selv om det ikke er påvist lymfeknutespredning ved rutineanalyse.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Oddmund Nordgård

nood@sus.no  
Laboratorium for molekylærbiologi  
Klinikk for blod- og kreftsykdommer  
Stavanger universitetssjukehus  
4068 Stavanger

### Hartwig Kørner

Gastrokirurgisk seksjon  
Stavanger universitetssjukehus  
og  
Institutt for kirurgiske fag  
Universitetet i Bergen

### Ole Gunnar Aasprong

Avdeling for patologi

### Reino Heikkilä

Klinikk for blod- og kreftsykdommer  
Stavanger universitetssjukehus

Beskrivelsen av vaktpostlymfeknuter har sitt opphav helt tilbake til 1923, da Braithwaite kartla lymfedrenasjen nær ileocøkal-klaffen ved hjelp av et fargestoff (1). Bortsett fra enkelte spredte studier var det først i begynnelsen av 1990-årene at påvisning av vaktpostlymfeknuter fikk klinisk anvendelse av betydning. Teknikken ble først etablert for pasienter med malignt melanom og brystkreft og brukes i dag rutinemessig ved disse kreftypene (2). I den senere tid er teknikken forsøkt ved en rekke andre krefttyper, deriblant tarmkreft.

En vaktpostlymfeknute defineres som den første lymfeknuten som mottar lymfedrenasje fra en primærsvulst (3). Vaktpostlymfeknuten kan derfor påvises ved å følge transporten av fargestoff fra primærsvulsten til den første lymfeknuten som farges (fig 1). Dersom man holder fast ved den vanlige antakelsen at kreftspredning foregår sekvensielt via lymfesystemet, vil vaktpostlymfeknuten også være den mest sannsynlige første lokalisering av eventuell spredning. Følgelig vil det kunne være av stor betydning å fjerne vaktpostlymfeknuten under kirurgiske inngrep og undersøke den for eventuell spredning.

Ved brystkreft brukes frysediagnostikk på vaktpostlymfeknutene for å avgjøre omfanget av det kirurgiske inngrepet. Dersom det ikke er spredning til vaktpostlymfeknuten, blir det gjort et mer begrenset inngrep, dermed blir det mindre postoperativ morbiditet. Ved operabel tykktarmskreft er spredning til regionale lymfeknuter en av de viktigste prognostiske faktorer (4, 5). Det er her først og fremst behovet for å finne frem til mest mulig korrekt stadielinndeling med tanke på adjuvant behandling som utgjør

motivasjonen for å påvise og analysere vaktpostlymfeknuter.

Det er vist at kjemoterapi gir en relativ overlevelsesgevinst på om lag 30 % hos pasienter med metastaser til regionale lymfeknuter (6). Hos lymfeknutenegative pasienter har man ikke kunnet påvise tilsvarende gevinst, til tross for at om lag 20 % av denne gruppen får tilbakefall av sykdommen. Dette skyldes sannsynligvis at gruppen er heterogen. Flertallet blir helbredet ved operasjonen og har derfor ingen tilleggsggevinst av adjuvant behandling, mens et mindretall har metastaser som ikke er blitt påvist ved rutineanalyse. I tråd med dette har flere grupper publisert data som kan tyde på at prognosen for lymfeknutenegative pasienter blir bedre jo flere lymfeknuter som er undersøkt ved bestemmelse av sykdomsstadium (7).

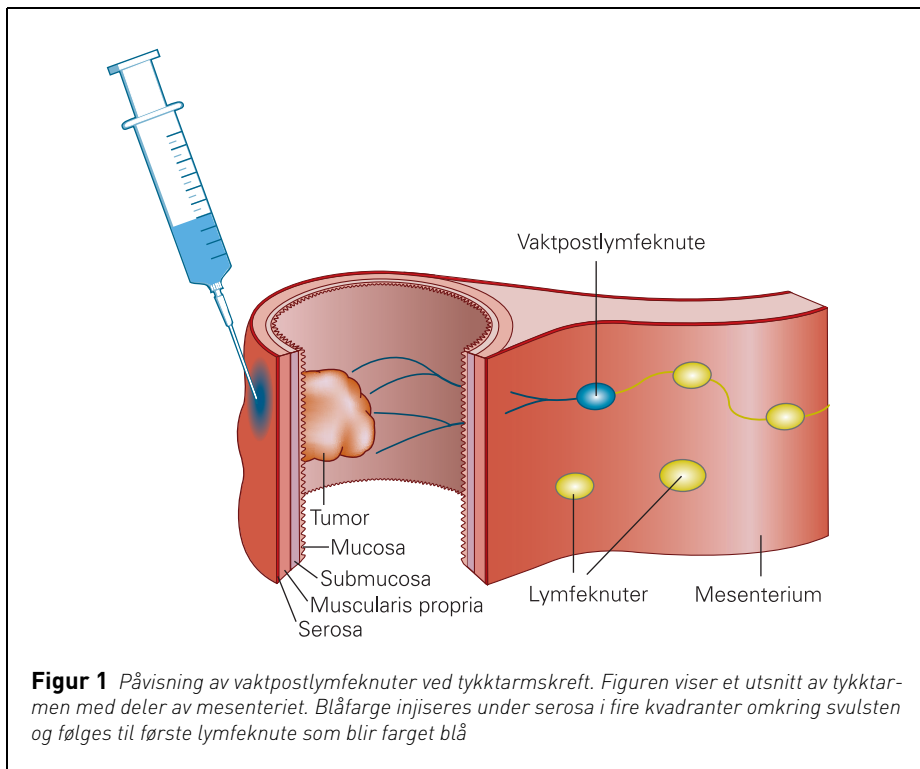
Siden det i mange tilfeller er upraktisk og vanskelig å isolere et stort nok antall lymfeknuter, ville det være ønskelig å kunne lokalisere den eller de som mest sannsynlig inneholder eventuelle metastaser. I tillegg kan man lettere forsvare å bruke mer sensitive og ressurskrevende analyser, så som multiple tilleggssnitt eller immunhistokjemiske og molekylærbiologiske teknikker, på et lite antall vaktpostlymfeknuter i stedet for å anvende dem på et stort antall lymfeknuter isolert ved konvensjonell undersøkelse (7, 8).

## Materiale og metode

Systematiske litteratursøk ble gjort i databasene PubMed og EMBASE til og med februar 2007. Søkeordene var (sentinel lymph node OR sentinel lymph nodes OR sentinel node) AND (colon OR colorectal OR rectum) AND (cancer OR carcinoma). I tillegg til primærtreffene ble det innhentet relevante

## Hovedbudskap

- Påvisning av vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft er teknisk gjennomførbart
- Rutineundersøkelse kun av vaktpostlymfeknuter kan foreløpig ikke erstatte rutineundersøkelse av samtlige regionale lymfeknuter
- Mer forskning trengs for å avklare den prognostiske betydningen av tilleggsgundersøkelser av vaktpostlymfeknuter



tykktarmskreft settes injeksjonene under serosa. Ved endetarmskreft injiseres radio-kolloid under mucosa preoperativt via endoskopi, eller påvisningen utføres ex vivo. I løpet av noen få minutter kan blåfargen følges via lymfekar til den eller de lymfeknutene som først blir blå. På grunn av forgrenede lymfebaner i mesenteriet godtar de fleste mer enn én vaktpostlymfeknute. Mange definerer de fire første lymfeknutene som blir blå som vaktpostlymfeknuter (26). Ofte vil det være nødvendig med forsiktig disseksjon av fettvev for å identifisere de blåfargede knutene. Vaktpostlymfeknutene merkes med sutur og operasjonen fortsetter med ordinær reseksjon av den affiserte del av tarmen og regionale lymfeknuter. Vaktpostlymfeknutene dissekeres ut postoperativt av patolog basert på suturmerkingen.

Ratene for vellykket identifisering av vaktpostlymfeknuter har variert fra 70 % til 100 % med denne teknikken (tab 1). Erfaringer fra behandling av malignt melanom, brystkreft og tarmkreft tyder på at teknikken tar relativt lang tid å lære (2, 23). Injeksjonsteknikken ser ut til å være avgjørende for et godt resultat (23). Enkelte grupper har også forsøkt å påvise vaktpostlymfeknuter under laparoskopiske reseksjoner og har oppnådd tilsvarende identifiseringsrater som ved åpne reseksjoner (27, 28).

I noen tilfeller er det også rapportert at man har endret reseksjonsmarginene på bakgrunn av peroperativ lokalisering av vaktpostlymfeknuter. Hyppigheten av dette er rapportert til 0–36 % (24), tilsynelatende hyppigst der man har brukt laparoskopisk teknikk (27–29).

*Ex vivo-teknikk*

Påvisning av vaktpostlymfeknuter ex vivo ble først beskrevet i 2001 av Wong og medarbeidere (30). Prosedyren utføres på ferskt operasjonspreparat umiddelbart etter reseksjon. Tarmen klippes opp på langs på den antimesenterielle siden. Det injiseres 1–2 ml fargestoff under mucosa i fire kvadranter omkring tumor med tuberkulinsprøyte (fig 2a). Injeksjonsstedene masseres forsiktig i 2–5 minutter. Mesenteriet inspiseres så for blå lymfekar og lymfeknuter, ofte ved hjelp av forsiktig disseksjon (fig 2b). Vaktpostlymfeknutene høstes individuelt og analyseres for eventuell spredning.

Identifiseringsratene ved rene ex vivo-studier varierer fra 88 % til 97 %, det er sammenliknbart med in vivo-påvisning (15, 16, 30, 31). Det er ikke helt klart hvordan fargestoffet transporteres gjennom lymfekarene etter at operasjonspreparatet er tatt ut. Selve injeksjonen genererer hydrostatisk trykk, men det kan også tenkes å være kontraktile aktivitet rundt lymfekarene en tid etter at blodsirkulasjonen er brutt (32). Massasje av preparatet bidrar også til å danne et midlertidig hydrostatisk trykk som presser lymfen i riktig retning på grunn av lymfekarenes klaffer.

kryssreferanser. Hovedvekt ble lagt på oppdaterte oversiktsartikler og originalartiklene med høyest vitenskapelig kvalitet. Oversikten i tabell 1 (9–23) omfatter kun studier med 50 eller flere pasienter der forfatterne enten selv har oppgitt andelen falskt negative funn eller det var mulig å regne det ut basert på oppgitte data. Der det er flere artikler ut fra samme materiale, er bare den nyeste referert.

*Definisjoner*

Med identifiseringsrate menes andelen pasienter som har fått påvist minst én vaktpostlymfeknute. En vaktpostlymfeknuteundersøkelse betegnes som falskt negativ dersom det ikke påvises metastaser i noen vaktpostlymfeknuter selv om det er påvist metastaser i én eller flere av de øvrige regionale lymfeknutene. Andel falskt negative er definert som antall falskt negative dividert på antall pa-

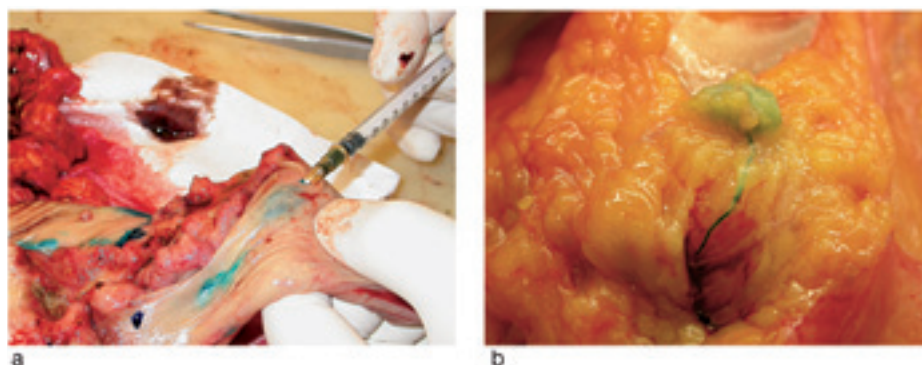
sienter som har fått påvist metastaser til regionale lymfeknuter totalt (= 1-sensitivitet).

**Påvisning av vaktpostlymfeknuter**

Det har vært to hovedtilnærminger til påvisning av vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft – enten påvisning under operasjonen (in vivo) eller ved påvisning etter at operasjonspreparatet er tatt ut (ex vivo). Nyere oversiktsartikler om emnet er skrevet av de Haas og medarbeidere (24), Chen og medarbeidere (25) og Doekhie og medarbeidere (26).

*In vivo-teknikk*

Peroperativ påvisning av vaktpostlymfeknuter er hovedsakelig blitt gjennomført under åpne reseksjoner. Svulsten lokaliseres og 0,5–2 ml fargestoff injiseres med tuberkulinsprøyte og tynn kanyle i fire kvadranter eller i en sirkel omkring tumor (fig 1). Ved



**Figur 2** Påvisning av vaktpostlymfeknuter ex vivo. a) Blåfarge injiseres under mucosa i fire kvadranter omkring svulsten etter oppklipping av tykktarmen på langs. b) Blå lymfekar leder frem til blå lymfeknuter. Bildene er hentet fra vår pågående studie. Foto Stavanger universitetssjukehus

Ex vivo-påvisning av vaktpostlymfeknuter innebærer ingen forlenget operasjonstid og ingen peroperativ manipulering av tumor. Teknikken gir derfor ikke økt risiko for spredning av tumorceller under operasjonen. I tillegg er det lettere å oppnå reproducerbar teknikk med kortere innlæringsstid når den kan utføres av et begrenset antall personer (33).

I flere studier har man benyttet en kombinasjon av in vivo- og ex vivo-påvisning av vaktpostlymfeknuter (11, 12). Ex vivo-teknikken brukes hos pasienter med endetarmskreft og hos pasienter hvor in vivo-teknikk ikke har ført frem (11).

#### Fargestoff og radioaktivt sporstoff

I de fleste studiene har man benyttet blått fargestoff, hovedsakelig isosulfanblått (Lymphazurin 1 %) eller patentblått (bleu patente), til å påvise vaktpostlymfeknuter. Bruk av radioaktive sporstoffer har bidratt til å forbedre påvisningen ved malignt melanom og brystkreft (34, 35). Flere grupper har derfor forsøkt å bruke enten radioaktiv sporing alene eller i kombinasjon med blåfarge til å øke identifiseringsraten også ved tykktarms- og endetarmskreft (10, 17, 18, 20, 36). Et

radioaktivt kolloid, som oftest  $^{99m}\text{Tc}$ -merket tinn- eller svovelkolloid, injiseres på samme måte som blåfarge. Transporten av den radioaktive substansen følges med radioaktivitetsdetektor. I studiene der man har sammenliknet de to deteksjonsmetodene er det ikke funnet noen vesentlig gevinst av å bruke radioaktivt sporstoff i forhold til blåfarge alene (17, 18). Blåfargene er lavmolekylære stoffer som transporteres så raskt gjennom lymfesystemet at fargen kan passere vaktpostlymfeknutene og gå videre til neste ledd i rekken av lymfeknuter. Dette problemet er mindre med radioaktive kolloider, som på grunn av større molekylmasse beveger seg betydelig langsommere (26). På den annen side krever bruk av radioaktive isotoper kostbart og spesialisert utstyr samt rutiner for håndtering av stoffene.

#### Endetarmskreft

Svulster i endetarmen ligger ikke så godt tilgjengelig for lokalisering av vaktpostlymfeknuter som svulster i tykktarmen. Derfor har man ofte benyttet preoperativ injeksjon av radioaktivt sporstoff ved hjelp av endoskop eller gjort påvisningen postoperativt, som beskrevet over. I den største studien så langt

er identifiseringsraten for endetarmskreft på 91 % og identifiseringsraten for tykktarmskreft på 99 % (12). Både denne og andre studier kan tyde på at preoperativ stråleterapi kan redusere muligheten for vellykket påvisning av vaktpostlymfeknuter ved endetarmskreft (12, 14).

#### Påvisning av spredning til vaktpostlymfeknuter

##### Histologi

Spredning av kreftsykdommen til regionale lymfeknuter påvises rutinemessig ved hematoksylin-eosin-farging (HE-farging) av enkeltsnitt av formalinfikserte og parafininnstøpte lymfeknuter. På denne måten undersøkes bare en liten del av lymfeknuten (< 1 %), og sannsynligheten for å oppdage små metastaser er relativt liten.

I de fleste studier av vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft er lymfeknutene blitt rutinehistologisk undersøkt. Med denne teknikken er det rapportert negative funn i vaktpostlymfeknutene hos 18–60 % (median 52 %; kolonne fem i tabell 1) av pasientene som hadde positive funn i andre lymfeknuter (falskt negative funn). Studier av vaktpostlymfeknuter der

**Tabell 1** Oversikt over de største studiene av vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft

Studie (førsteforfatter, år)	Antall pasienter	Teknikk	Identifiseringsrate (%)	Falskt negative HE <sup>1</sup> (%)	Falskt negative HE <sup>++2</sup> (%)	Tumorlokalisering	Endret stadium <sup>3</sup> (%)
Thomas, 2006 (9)	69	In vivo, blåfarge	(93)	–	(54)	Tykktarm	(5)
Terwisscha, 2006 (10)	56	In vivo, blåfarge og radiokolloid	(93)	(60)	(14)	Tykktarm	(11)
Bilchik, 2006 (11)	132	Laparoskopisk og åpen, in vivo og ex vivo, blåfarge	(100)	–	(12)	Tykktarm/endetarm	(26)
Saha, 2006 (12)	500	In vivo og ex vivo, blåfarge	(98)	–	(10)	Tykktarm/endetarm	(20)
Redston, 2006 (13)	72	In vivo, blåfarge	(92)	(54)	(12)	Tykktarm	(70)
Braat, 2005 (14)	91	In vivo og ex vivo, blåfarge	(90)	–	(26)	Tykktarm/endetarm	(11)
Bell, 2005 (15)	57	Ex vivo, blåfarge	(97)	–	(36)	Tykktarm/endetarm	–
Wong, 2004 (16)	124	Ex vivo, blåfarge	(97)	(47)	(6)	Tykktarm/endetarm	(20)
Patten, 2004 (17)	57	In vivo, blåfarge og radiokolloid	(98)	(50)	(15)	Tykktarm	(15)
Saha, 2004 (18)	57	In vivo, blåfarge og radiokolloid	(100) <sup>4</sup>	–	(16)	Tykktarm/endetarm	(5)
Wood, 2002 (19)	100	Laparoskopisk og åpen, in vivo og ex vivo, blåfarge	(97)	–	(19)	Tykktarm/endetarm	(18)
Kitagawa, 2002 (20)	56	In vivo, radiokolloid	(91)	(18)	–	Tykktarm/endetarm	–
Paramo, 2002 (21)	55	In vivo, blåfarge	(82)	–	(7)	Tykktarm	(16)
Broderick-Villa, 2002 (22)	50	In vivo og ex vivo, blåfarge	(92)	–	(50)	Tykktarm/endetarm	(0)
Joosten, 1999 (22)	50	In vivo, blåfarge	(70)	(60)	(50)	Tykktarm/endetarm	(13)

<sup>1</sup> Andel falskt negative tilfeller når lymfeknutene analyseres rutinehistologisk

<sup>2</sup> Andel falskt negative tilfeller når lymfeknutene analyseres med multiple vevssnitt og/eller immunhistokjemisk

<sup>3</sup> Antall pasienter som får endret stadium som følge av multiple vevssnitt og/eller immunhistokjemisk undersøkelse dividert på antall pasienter som er lymfeknutenegative ved rutinehistologisk undersøkelse og har fått påvist vaktpostlymfeknuter

<sup>4</sup> Blåfarge 100 %, radiokolloid 89 %



det er anvendt multiple snitt og/eller immunhistokjemisk undersøkelse i tillegg til rutinehistologisk synes å gi lavere andel falskt negative funn (7–54%; median 16%; kolonne seks i tabell 1). En observasjon som kanskje er viktigere er imidlertid at disse tilleggsundersøkelsene samtidig førte til funn av lymfeknutespredning i vaktpostlymfeknuter hos en betydelig andel av pasientene som var bedømt som lymfeknutenegative ved rutinehistologisk undersøkelse. Andelen pasienter som fikk endret sykdomsstadium på denne måten varierte fra 0 til 36% i de refererte studiene (tab 1).

Man kan spørre seg om endring i sykdomsstadium først og fremst skyldtes bruk av de sensitive metodene eller om det hadde betydning at det spesifikt var vaktpostlymfeknutene som ble undersøkt. En studie av Wong og medarbeidere (16) tyder på at nøyaktig undersøkelse spesifikt av vaktpostlymfeknuter faktisk er viktig. Ved hjelp av multiple snitt og immunhistokjemisk undersøkelse av alle lymfeknutene fra HE-negative pasienter var andelen positive funn i vaktpostlymfeknutene vesentlig høyere enn i de øvrige lymfeknutene (13/278 vaktpostlymfeknuter versus 5/1 829 andre lymfeknuter,  $p < 0,001$ ) (16).

#### RT-PCR-påvisning av mRNA

Påvisning av svulst- eller epitelspesifikk mRNA ved hjelp av revers transkripsjons-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) har også vært benyttet til å påvise spredning til regionale lymfeknuter (37). Teknikken er svært sensitiv og kan anvendes på hele lymfeknuter. Nylig har utviklingen av såkalt sanntids-PCR (real-time) gjort det mulig å bestemme nivået av mRNA med svært høy presisjon. RT-PCR-undersøkelse har så langt kun vært anvendt i noen få og svært begrensede studier av vaktpostlymfeknuter (38, 39).

#### Evaluering av teknikken

Fra et praktisk klinisk ståsted kunne man ønske seg to typer gevinst fra påvisning av vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft. Den ene gevinsten ville være det å kunne erstatte dagens undersøkelse av et stort antall regionale knuter med undersøkelse av et begrenset antall vaktpostlymfeknuter. Den andre gevinsten ville være det å kunne undersøke vaktpostlymfeknutene spesielt hos pasienter som er lymfeknutenegative ved rutineundersøkelse, for eventuelt å identifisere en undergruppe med økt tilbakefallsrisiko.

Det er teknisk gjennomførbart peroperativt eller ex vivo å påvise lymfeknuter som, basert på mottak av markørstoff fra tumorområdet, fremstår som vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft. Imidlertid er andelen falskt negative funn ved rutineundersøkelse bare av vaktpostlymfeknutene for høy til at undersøkelse av disse alene foreløpig kan erstatte det eksisterende

regimet for analyse av regionale lymfeknuter. Andelen falskt negative funn er betydelig høyere enn ved brystkreft (gjennomsnittlig 8%) (35).

Årsaker til forskjellen mellom tarm- og brystkreft kan være større svulster i tarmen og mer varierte anatomiske forhold ved lymfedrenasjen (26). En annen forklaring på falskt negative funn er at store svulster kan blokkere normal lymfedrenasje (15, 23). Saha og medarbeidere fant at hele 95% av de falskt negative i deres multisenterstudie hadde T3- eller T4-kreftsykdom (12). Også for brystkreft er det rapportert om falskt negative funn ved omfattende annen lymfeknutespredning (35).

Selve vaktpostlymfeknutekonseptet er imidlertid støttet av at det i flere studier er vist signifikant høyere sannsynlighet for å kunne påvise metastaser i vaktpostlymfeknuter enn i andre regionale lymfeknuter, også ved tykktarms- og endetarmskreft (11, 16, 40).

Så lenge man beholder rutineundersøkelsen av de regionale lymfeknutene er imidlertid ikke falskt negative funn, slik de er definert over, noe stort problem. Utfordringen er heller hvordan gruppen av pasienter der sykdomsstadiet må oppgraderes som følge av tilleggsundersøkelser av vaktpostlymfeknuter med immunhistokjemiske eller molekylærbiologiske teknikker skal behandles.

Til nå mangler det gode, prospektive studier av den prognostiske betydningen av tilleggsundersøkelser av vaktpostlymfeknuter. Det er omdiskutert om tilleggsundersøkelser av regionale lymfeknuter generelt gir prognostisk informasjon (37). Manglende standardisering av undersøkelsesteknikkene kan være årsak til dette (37). Dersom en prognostisk betydning kan verifiseres, er det sannsynlig at oppgradert stadium også innebærer en potensiell mulighet for gevinst av adjuvant behandling.

#### Konklusjon

Påvisning av vaktpostlymfeknuter ved tykktarms- og endetarmskreft er teknisk gjennomførbart, med høye identifiseringsrater. Andelen falskt negative funn ved rutinehistologisk undersøkelse bare av vaktpostlymfeknuter er derimot for høy til at dette kan erstatte dagens rutineanalyse av regionale lymfeknuter.

Hos pasienter som ikke får påvist regional lymfeknutespredning med rutineanalyse er imidlertid undersøkelse av vaktpostlymfeknuter med sensitiv teknikk interessant for å identifisere en undergruppe med dårlig prognose.

Videre forskning er nødvendig for å avklare hvilke metoder som er best egnet til å påvise mikrometastaser i vaktpostlymfeknuter, hva den prognostiske betydningen av slik påvisning er og om det er en gevinst av adjuvant behandling til denne gruppen pasienter.

#### Litteratur

- Braithwaite L. The flow of lymph from the ileocaecal angle, and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg* 1923; 11: 7–26.
- Cody H, red. Sentinel lymph node biopsy. London: Martin Dunitz, 2001.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392–99.
- Green F, Page D, Fleming I, red. AJCC cancer staging manual. New York: Springer Verlag, 2002.
- Sobin L, Wittekind C, red. TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley, 2002.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939–44.
- Bilchik A. More (nodes) + more (analysis) = less (mortality): challenging the therapeutic equation for early-stage colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 203–5.
- Martinez SR, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and sentinel node analysis in colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 4: 320–4.
- Thomas KA, Lechner J, Shen P et al. Use of sentinel node mapping for cancer of the colon: «to map or not to map». *Am Surg* 2006; 72: 606–11.
- Terwisscha Van Scheltinga SE, Den Boer FC, Pijpers R et al. Sentinel node staging in colon carcinoma: value of sentinel lymph node biopsy with radiocolloid and blue staining. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006; 141: 153–7.
- Bilchik AJ, DiNome M, Saha S et al. Prospective multicenter trial of staging adequacy in colon cancer: preliminary results. *Arch Surg* 2006; 141: 527–33.
- Saha S, Seghal R, Patel M et al. A multicenter trial of sentinel lymph node mapping in colorectal cancer: prognostic implications for nodal staging and recurrence. *Am J Surg* 2006; 191: 305–10.
- Redston M, Compton CC, Miedema BW et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006; 24: 878–83.
- Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg* 2005; 92: 1533–8.
- Bell SW, Mourra N, Flejou JF et al. Ex vivo sentinel lymph node mapping in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 74–9.
- Wong JH, Johnson DS, Namiki T et al. Validation of ex vivo lymphatic mapping in the hematoxylin-eosin node-negative carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 772–7.
- Patten LC, Berger DH, Rodriguez-Bigas M et al. A prospective evaluation of radiocolloid and immunohistochemical staining in colon carcinoma lymphatic mapping. *Cancer* 2004; 100: 2104–9.
- Saha S, Dan AG, Berman B et al. Lymphazurin 1% versus 99mTc sulfur colloid for lymphatic mapping in colorectal tumors: a comparative analysis. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 21–6.
- Wood TF, Nora DT, Morton DL et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 322–9.
- Kitagawa Y, Watanabe M, Hasegawa H et al. Sentinel node mapping for colorectal cancer with radioactive tracer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1476–80.
- Paramo JC, Summerall J, Poppitt R et al. Validation of sentinel node mapping in patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 550–4.
- Broderick-Villa G, Ko A, O'Connell TX et al. Does tumor burden limit the accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer? *Cancer J* 2002; 8: 445–50.
- Joosten JJ, Strobbe LJ, Wauters CA et al. Intraoperative lymphatic mapping and the sentinel node concept in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86: 482–6.
- de Haas RJ, Wicherts DA, Hobbelenk MG et al. Sentinel lymph node mapping in colon cancer: current status. *Ann Surg Oncol* 2007; 67: 347–55.

&gt;&gt;&gt;

25. Chen SL, Iddings DM, Scheri RP et al. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 292–309.
26. Doekhie FS, Peeters KC, Kuppen PJ et al. The feasibility and reliability of sentinel node mapping in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 854–62.
27. Tsioulas GJ, Wood TF, Spirt M et al. A novel lymphatic mapping technique to improve localization and staging of early colon cancer during laparoscopic colectomy. *Am Surg* 2002; 68: 561–5.
28. Wood TF, Spirt M, Rangel D et al. Lymphatic mapping improves staging during laparoscopic colectomy for cancer. *Surg Endosc* 2001; 15: 715–9.
29. Bilchik AJ, Nora DT, Sobin LH et al. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 668–72.
30. Wong JH, Steineman S, Calderia C et al. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 2001; 233: 515–21.
31. Wood TF, Saha S, Morton DL et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 150–7.
32. Tuech JJ, Pessaix P, Regenet N et al. Sentinel lymph node mapping in colon cancer. *Surg Endosc* 2004; 18: 1721–9.
33. Johnson DS, Wong JH. The impact on nodal staging of lymphatic mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Semin Oncol* 2004; 31: 403–8.
34. Pijpers R, Borgstein PJ, Teule GJ et al. Vital dye and radiolabelled colloids – complement or alternative? *Recent Results Cancer Res* 2000; 157: 130–7.
35. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004; 188: 49–61.
36. Merrie AE, van Rij AM, Phillips LV et al. Diagnostic use of the sentinel node in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 410–7.
37. Doekhie FS, Kuppen PJ, Peeters KC et al. Prognostic relevance of occult tumour cells in lymph nodes in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 253–8.
38. Bilchik AJ, Saha S, Wiese D et al. Molecular staging of early colon cancer on the basis of sentinel node analysis: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1128–36.
39. Kelder W, van den Berg A, van der Leij J et al. RT-PCR and immunohistochemical evaluation of sentinel lymph nodes after in vivo mapping with Patent Blue V in colon cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1073–8.
40. Turner RR, Nora DT, Trocha SD et al. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and non-sentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 673–9.

*Manuskriptet ble mottatt 13.4. 2007 og godkjent 13.8. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.*