

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

Rekommandationer

- Patienter, radikalt opereret for rectumcancer Stadium III:
 - Høje tumorer 10-15 cm: Kan behandles ligesom colon cancer med 6 måneders kombinationsbehandling med 5-FU præparat og Oxaliplatin C
 - Tumorer < 10 cm: Bør tilbydes adjuverende kemoterapi med 5-FU præparat, evt. kombination med Oxaliplatin kan overvejes til udvalgte yngre patienter i god AT
 - Ved valg af 5-FU som monoterapi er peroral behandling med Capecitabine(Xeloda), UFT(Uftoral) eller S1(Teysuno) ligeværdig med intravenøs behandling A
- Patienter med højrisiko Stadium II rectumcancer, dvs. patienter med en eller helst flere af følgende risikofaktorer ud fra en individuel vurdering:
 - T4-tumor
 - Ileus, perforation/obstruktion
 - Lav differentieringsgrad, karindvækst, perineural invasion
 - < 12 fjernede lymfeknuder (kun patienter der ikke har fået præoperativ strålebehandling)
 - Manglende radikalitet eller involvering af CRM
 kan efter individuel vurdering og under hensyntagen til bivirkninger tilbydes adjuverende kemoterapi, fortrinsvis med med 5-FU præparat, men kombination med Oxaliplatin kan overvejes til udvalgte yngre patienter i god AT. Man bør undlade behandling af patienter med MSI-H status B
- Valg af behandlingsmodalitet:
 - Ovenstående gevinst er påvist ved monostof kemoterapi med 5-FU som primært anbefales. Oxaliplatin kan tillægges men under hensyntagen til bivirkninger i forhold til forventet effekt specielt ved patienter over 70 år C
- Ovennævnte gælder også for vurdering af patienter efter kemostrålebehandling
- Tid til påbegyndelse af behandling:
 - Behandlingen bør påbegyndes så snart pt. vurderes at være tilstrækkelig restitueret efter operationen til at kunne tåle kemoterapi C

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

Formål

Kvaliteten af det kirurgiske indgreb er fortsat en af de vigtigste prognostiske faktorer, idet den cirkumferentielle margin ikke kun har indflydelse på lokalrecidiv raten, men også på overlevelsen (18,23). Efter forbedring af den kirurgiske behandling med indførelsen af TME teknikken og præoperativ kemostrålebehandling til de avancerede tilfælde er lokalrecidiv frekvensen reduceret drastisk til < 10 % men overlevelsen er ikke bedret i væsentlig grad (19,20,21,22). Patienterne dør fortsat p.g.a. fjernmetastasering (18,22), og dermed bør anstrengelserne rettes mod at hindre systemisk spredning.

Ældre data

I mange lande har man ekstrapoleret resultaterne fra coloncancer og direkte overført den adjuverende kemoterapibehandling til rectum cancer og behandler såvel stadium II som III (18). Dette uden at der er tilstrækkelig evidens for en sådan beslutning. Det har imidlertid i væsentlig grad været medvirkende til, at der ikke foreligger særlig mange "rene" studier af rectumcancer og at vi næppe får det i fremtiden.

Vi har med en heterogen patientpopulation at gøre. Patienter med avancerede stadier af T3/T4 tumorer får præoperativ kombinationsbehandling med kemoterapi og strålebehandling, mens de lavere stadier går direkte til operation.

I 80'erne og begyndelsen af 90'erne fandt man ingen effekt ved anvendelse af adjuverende kemoterapi efter operation for rectum cancer. I NSABP R-01 studiet (35, 1b) randomiserede man 187 patienter til MOF (5-FU, Semustin og Vincristin) vs. Observation (184 patienter) og fandt en signifikant forbedring af DFS ($p=0.006$), men kun marginal forbedring af 5-års overlevelsen ($p=0.05$). Et senere Hollandsk studie foretaget af NACCP gruppen(24, 1b), hvor man randomiserede 1029 patienter med colorectal cancer (299 med rectum cancer) til 5-FU og Levamisol vs. observation fandt man heller ingen signifikant forskel.

I nogle retrospektive studier synes der at være en signifikant forbedring af overlevelsen ved patienter med T4 tumorer ved univariat analyse men ikke ved multivariat analyse (11, 2b). Andre studier viste kun forbedret overlevelse ved de patienter, der responderede på neoadjuvant behandling (2, 2b), og igen var der andre studier, der viste signifikant forbedring af overlevelsen ved såvel stadium II som III (12, 15, 2a).

Man kan imidlertid ikke drage sikre konklusioner ud fra retrospektive studier, og antallet af valide prospektive randomiserede studier er sparsomt.

Nyere randomiserede studier

I EORTC 22921 studiet randomiserede man 1011 patienter med T3/T4 resektabel rectum cancer i et 2x2 design til a) præoperativ strålebehandling alene vs b) præoperativ strålebehandling + 5-FU og leukovorin og til postoperativ adjuverende kemoterapi med 5-FU og leukovorin vs observation (13). I det oprindelige studie fandt man ikke nogen signifikant forbedring af 5-års DFS (67.2% vs 63.2%; HR=0.85; $p=0.12$) eller OS (58.2% vs. 52.2%; HR=0.87; $p=0.13$) for gruppen der fik postoperativ 5-FU og leukovorin (1b), men i en senere subanalyse fandt man forbedret overlevelse for de patienter, der havde responderet på den præoperative strålebehandling (1, 1c).

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

Et Japansk studie af Akasu (14, 1b) hvor man randomiserede 276 patienter med stadium III rectum cancer til observation eller UFT (Uracil og Tegafur 400 mg/m² per dag i et år) efter TME operation uden forudgående strålebehandling, viste signifikant forbedret DFS 78% vs 60% (p=0.001) og OS 91% vs 81% (p=0.005) til fordel for gruppen der fik adjuverende kemoterapi. Der var også en klar reduktion i frekvensen af fjerne metastasering (18% vs. 32%).

Endelig er der QUASAR studiet (3, 1b), hvor man randomiserede 3239 patienter med stadium II og III colon (71 %; 65% stadium II) og rectum (29%=948 ptt.) cancer efter radikal operation til adjuverende kemoterapi med 5-FU og levamisol/leukovorin vs. observation. Den forholdsmæssige forbering i sygdomsfri overlevelse (76.2 % vs. 72.2 %; HR=0.78; p=0.001) og 5-års overlevelse (80.3 % vs. 77.4 %; HR=0.82; p=0.002) var ens for colon og rectum cancer såvel som for stadium II og III. Den påviste effekt svarer til en 3.5 til 4.9% forbedring af overlevelsen i absolutte tal.

En efterfølgende subanalyse af Quasar studiet (4, 2a) påviste en mindst lige så stor reduktion af recivfrekvens og mortalitet for de patienter der havde fået præ- eller postoperativ strålebehandling. DFS (24.2% vs. 35.3% (RR=0.64; 95% CI: 0.45-0.92; p=0.015) og OS (26.3% vs. 36.8% (RR= 0.69; 95% CI: 0.49-0.98; p=0.037)) Man testede også for heterogenitet mellem subgrupper og heller ikke her var der tegn på at kemoterapi var mindre effektivt, hvis der blev givet strålebehandling.

Metaanalyser

Der er publiceret 3 metaanalyser, således en japansk metaanalyse af data fra 5 studier (16, 1a), involverende 4960 patienter, hvor der blev påvist en signifikant forbedret 5-års DFS (HR 0.73, 95% CI 0.63-0.84; p< 0.0001), OS (HR 0.82; 95% CI 0.70-0.97; p= 0.02) og nedsat lokalrecidiv rate ved adjuverende behandling med UFT versus observation efter operation.

Endvidere en kvalitativ og kvantitativ analyse af resultater fra 39 randomiserede studier publiceret i tidsrummet fra 1959 til 1993 (34, 1a), hvor man fandt en overlevelsesgevinst for adjuverende kemoterapi ved rectum cancer med mortalitets odds ratio på 0.64 (95 % CI: 0.48-0.85) med en effekt på 0.20 svarende til en 9 % forbedring af overlevelsen.

Der er ganske nyligt publiceret en dansk Cochrane metaanalyse (35, 1a), hvor resultaterne er til fordel for anvendelsen af 5-FU baseret (der er fortrinsvis anvendt enkeltstof 5-FU, ikke Oxaliplatin eller biologiske stoffer) postoperativ kemoterapi til patienter efter radikal operation for rectum cancer. Der er analyseret 21 validerede randomiserede undersøgelser publiceret mellem 1981 og 2011, omfattende 9785 patienter med rectumcancer med randomisering af 4854 til kirurgi og efterfølgende adjuverende 5-FU baseret kemoterapi vs. 4367 til kirurgi alene.

Metaanalysen viste således at 5-FU baseret postoperativ kemoterapi medfører forbedret OS og DFS. Der er en signifikant reduktion af risikoen for død på 17 % (HR=0.83, CI: 0.76-0.91), og DFS på 25% (HR=0.75, CI: 0.68-0.83) beregnet ud fra angivelse i 20 af de 21 studier involverende 8630 patienter hvoraf 4515 var randomiseret til kirurgi + adjuverende kemoterapi og 4015 til kirurgi alene.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

Der blev ikke fundet forskelle i behandlingseffekt ud fra studiestørrelse (54 – 1243 ptt.) eller den geografiske placering (Japan vs. Vestlige lande, henholdsvis 10 og 11 studier).

Umiddelbart vil man forvente at kombinationsbehandling med Oxaliplatin skulle øge effekten i tilsvarende grad som ved colon cancer, og kunne være med til at imødekomme en evt. resistens (som ved ringe down-staging efter kemo-strålebehandling: ypT3/T4), men der foreligger ingen randomiserede studier til understøttelse af dette, her må vi afvente de igangværende studier (CHRONICLE(+/- adjuverende XELOX efter R0 resektion og præoperativ kemostrålebehandling); US-intergrouptrial E5204 (adjuverende FOLFOX vs. FOLFOX+Bevacizumab); PETACC-6 (Xeloda monostof vs. XELOX anvendt såvel konkomitant med strålebehandlingen som adjuverende efter resektion)).

Effekten er også gældende for patienter efter kemostrålebehandling. De patienter, der opnår en klar down-staging ved kemostrålebehandling (ypT0-2,N0), har en overlevelse på > 80 % og vil næppe have den store gavn af yderligere behandling (7,8,9, 1c). Det er gruppen af pt. med fortsat avancerede tumorer (specielt ypT4) og residuale metastatiske lymfeglandler (ypN+) efter præoperativ kemostrålebehandling, der har den dårligste prognose(5,6,10, 1c), specielt hvis der forekommer yderligere risikofaktorer. Har der været respons på den neoadjuverende behandling er der størst udsigt til effekt (1,2, 1c).

Mikrosatellitinstabilitet ved stadium II colorectal cancer har vist sig at være en positiv prognostisk markør for PFS og OS og medfører samtidig nedsat gavn af adjuverende kemoterapi (måske endda en forværring af prognosen). Data fra PETTAC-3 viste hyppigere forekomst af MSI-H hos stadium II end stadium III patienter (22 % vs. 12 %, $P < 0.001$) (44, 1b). I et andet studie fandt man kun 3.5 % med MSI-H ved stadium IV sygdom (45) (2b). Dette indikerer at MSI-H tumorer har et nedsat metastatisk potentiale, og der er evidens for at patienter med stadium II sygdom og nedsat MMR protein ekspression eller MSI-H status har forbedret prognose (46, 2b,47, 2b,48 1b). De samme patienter har nedsat gavn af adjuverende kemoterapi med monostof 5-FU (kan tilsyneladende endda forværre prognosen) (46,47, 2b).

Vedrørende tidspunktet for påbegyndelse af behandlingen, er der nylig udkommet en systematisk gennemgang og metaanalyse af 10 studier involverende mere end 15.000 patienter med kolorektal cancer, hvor man vurderede hvilken indflydelse tidsintervallet mellem operation og opstart af adjuverende behandling havde på overlevelsen. Dette studie viste at for hver 4-ugers udsættelse af den adjuverende behandling der er nedsættes OS med 14 % (42, 1a). Dette understøttes af lignede analyse (43, 1a). Man bør altså påbegynde behandling så snart pt. vurderes at være i tilstrækkelig god almen tilstand til dette.

Der er således påviselig gevinst af 5-FU baseret adjuverende kemoterapi ved stadium III sygdom, og mindre grad ved high-risk stadium II, hvor den i absolutte tal ligger på 3-5 %. Den relativt ringe effekt taget i betragtning gør at

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

man bør forbeholde behandling til patienter med dårlig prognose (risiko for systemisk recidiv på 40-60%), dvs. med en og helst flere af følgende risikofaktorer ud fra en individuel vurdering: T4-tumor, ileus, perforation/obstruktion, lav differentieringsgrad, karindvækst, perineural invasion, < 12 fjernede lymfeknuder (kun patienter der ikke har fået præoperativ strålebehandling), manglende radikalitet eller involvering af den circumferentielle margin. Der bør tages hensyn til MSI status og tillæg af Oxaliplatin til patienter over 70 år bør nøje overvejes.

Bivirkninger

Som ved adjuverende behandling af colon cancer.

Litteraturliste

1. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients With Curative Resection of cT3-4 Rectal Cancer After Preoperative Radiotherapy or Radiochemo: Does Anybody Benefit From Adjuvant Fluorouracil-Based Chemotherapy? A Trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J ClinOncol* 2007, 25:4379-4386
2. Crane C, Thames H, Skibber J et al. 5-FU based adjuvant chemotherapy given after neoadjuvantchemoradiation and surgery for rectal cancer improves survival only among responders. *Proceedings of the 11th European Cancer Conference Eur. J Cancer* 2001; 37 (suppl 6): S271 (abstr 1002)
3. Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007; 370(9604):2020-2029.
4. Gray R, McConkey C. Authors reply. *Lancet* 2008; 371:1503
5. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki M. Does rectal cancershrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increasethelikelihood of anterior resection? A systematic reviewof randomised trials. *RadiotherOncol* 2006;80(1):4-12.
6. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, et al. Prognostic implicationsof response to preoperative infusionalchemoradiation in locallyadvanced rectal cancer. *RadiotherOncol* 1999;51(2):153-160.
7. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-categoryafter neoadjuvantchemoradiotherapy of rectal cancer. *DisColonRectum* 2006;49(9):1284-1292.
8. Capirci C, Valentini V, Rodel F, et al. Prognostic value of pathological complete response after neoadjuvantradiochemotherapyin locally

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

advanced rectal cancer: a pooled analysis on 566 patients.
RadiotherOncol 2006;81(Suppl 1):S76-S77(abstract 193).

9. Mohiuddin N, Hayne M, Regine W, et al. Prognostic significance of post-chemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(4):1075-1080.
10. Hughes R, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can pathological complete response in the primary tumour following preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3eT4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? Int J Colorectal Dis 2006;21(1):11-17.
11. Sanfillipo NJ, Crane CH, Skibber J, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51(1):176-183.
12. Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy necessary in locally advanced rectal cancers after preoperative chemoradiation? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(Suppl):S297 (abstract 1066).
13. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. New Engl J Med 2006;355:1114-1123.
14. Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective pelvic lymphadenectomy: a multicentre randomised controlled trial. Jpn J Clin Oncol 2006;36(4):237-244.
15. Law WL, Ho JW, Chan R, et al. Outcome of anterior resection for stage II rectal cancer without radiation: the role of adjuvant chemotherapy. Dis Colon Rectum 2004;48(2):218-226.
16. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. Br J Cancer 2007; 96: 1170-1177.
17. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Rectal Cancer. V1.2008.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/rectal.pdf (12 February 2008, date last accessed).

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

18. Nategaal ID, Quircke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:303-312.
19. Peeters KC, Marijnen ID, Kanenbarg EK et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinomas. *Ann Surg* 2007; 246(5): 693-701.
20. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93-96
21. Wibe A, Möller B, Norstein J et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:857-866.
22. Kapiteijn E, Putter H, van der Velde CJ et al. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002; 89: 1142-1149.
23. Gosens M, Klaassen RA, Tan-Go I et al. Circumferential Margin Involvement Is the Crucial Prognostic Factor after Multimodality Treatment in Patients with Locally Advanced Rectal Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13(22):6617-6623.
24. Taal BG, van Tinteren H, Zoetmulder FA et al. Adjuvant 5-FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85:1437-1443.
25. Morris EJA, Maughan NJ, Forman D, Quircke P. Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut* 2007; 56:1419-1425.
26. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB et al. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Duke's B colon cancer. *Gut* 2002; 51: 65-69.
27. Weitz J, Koch M, Debus J et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2005;365: 153-165.
28. Zlobec I, Baker K, Minoo P et al. Node-Negative Colorectal Cancer at High Risk of Distant Metastasis Identified by Combined Analysis of Lymph Node Status, Vascular Invasion and Raf-1 Kinase Inhibitor Protein Expression. *Clin Cancer Res* 2008; 14(1) 1: 143-148.
29. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM et al. Long term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 829-836.

30. den Dulk M , Marijnen CAM, Putter H. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the Total Mesorectal Excision trial. *Ann Surg* 2007; 246: 83-90
31. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88:1739-1757.
32. André T, Sargent D, Tarbernero J et al. Current Issues in Adjuvant Treatment of Stage II Colon Cancer. *Ann SurgOncol* 2006; 13(6): 887-898.
33. Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding is useful to select high-risk patients in stage II well-differentiated or moderately differentiated colon adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(10):1400-1406.
34. Dubé S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(1): 35-41.
35. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgesen P, Mocellin S: Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 3:
36. Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Postoperative Adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for Rectal Cancer: Results from NSABP Protocol R-01. *J Nat. Cancer Inst* 1988;80(1):21-29.
37. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N et al. Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer. *J ClinOncol.* 2009; 1;27(31):5131-7.
38. Tsai HL, Chu KS, Huang YH, Su YC, Wu JY, Kuo CH et al. Predictive Factors of Early Relapse in UICC Stage I–III Colorectal Cancer Patients After Curative Resection. *J Surg. Oncol.* 2009;100:736–743.
39. Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, Cai S. Perineural Invasion in pT3N0 Rectal Cancer.The Incidence and Its Prognostic Effect. *Ann SurgOncol* 2010; 17:2066–2072.
40. Fujita S, Nakanisi Y, Taniguchi H, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y et al. Cancer invasion to Auerbach's plexus is an important prognostic

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra: 15. november 2012	Gælder til: 15. Juni 2015

factor in patients with pT3-pT4 colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2007 Nov; 50(11):1860-6.

41. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2010 Jul; 14(7):1074-80.
42. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2335-2342.
43. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:1049-1055.
44. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466-474.
45. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 100: 266-273.
46. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257.
47. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-32276.
48. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-Lv or 5FU-Lv and Irinotecan (PETACC-3, EORTC 40993). *J Clin Oncol* 2009; 27 (may 20 suppl): 4001.