

## Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II

Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ,  
LWV, RHM, JRE, ORo

Version 1.2

Gælder fra: 8. marts 2017

Gælder til: 29. februar 2019

### Rekommandationer

- Patienter med kolon- eller rektumcancer UICC stadium II med mikrosatellit instabile (MSI) adenokarcinomer skal IKKE have kemoterapi, uanset om der er højrisikofaktorer. **B**
- Følgende fund er højrisikofaktorer, som giver indikation for adjuverende kemoterapi:
  - Akut intervention (d.v.s. stentning, aflastende stomi eller resektion af tarm) for perforation eller ileus. **B**
  - Anastomoselækage grad B eller grad C. **B**
  - Færre end 12 undersøgte lymfeknuder. **B**
  - Tumor i pT4-kategori. **B**
  - Signetringscellekarcinom. **A**
- 5-FU som monoterapi anbefales. **A**
- Patienter over 75 år anbefales som standard ikke adjuverende kemoterapi. **B**
- Patienter med WHO performance status >2 anbefales ikke kemoterapi. **B**

### Ansvarlige

Svend Erik Nielsen (Tovholder), overlæge, Onkologisk afd., Herlev Hospital  
 Bodil Engelmann, læge, Onkologisk afd., Herlev Hospital  
 Fahimeh Andersen, overlæge, Onkologisk afd., Nordsjællands Hospital, Hillerød  
 Lars Henrik Jensen, overlæge, Onkologisk afd., Sygehus Lillebælt  
 Lene Weber Vestermark, overlæge, Onkologisk afd., Odense Universitets Hospital  
 Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen, overlæge, Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt  
 Jens Ravn Eriksen, overlæge, Kirurgisk afd., Sjællands Universitets Hospital, Roskilde  
 Ole Roikjær, Kirurgisk afd., Sjællands Universitets Hospital, Roskilde

### Indledning

Adjuverende kemoterapi til patienter med koloncancer UICC stadium III er en veletableret behandling med gode undersøgelser, der understøtter denne strategi<sup>1-3</sup>.

I modsætning hertil er adjuverende kemoterapi til patienter med koloncancer UICC stadium II stadig et internationalt debateme<sup>4</sup>. Mange undersøgelser har vist en ikke-signifikant gevinst både på sygdomsfri overlevelse (DFS) og samlet overlevelse (OS). I 2004 kom en opdateret meta-analyse af den tidligere IMPACT-B2 analyse, hvor der var tilføjet yderligere 2 randomiserede undersøgelser, således at den medtog 7 randomiserede undersøgelser (1440 patienter/1440 UICC stadium II). Den viste ikke signifikant effekt på OS, men kun på DFS<sup>5</sup>. Samme år kom en endnu større meta-analyse (20317 patienter/7803 UICC stadium II), som ikke kunne vise effekt af adjuverende kemoterapi på mortalitet<sup>6</sup>.

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

I 2007 kom QUASAR undersøgelsen, som var en randomiseret undersøgelse mellem kemoterapi eller observation. Patienter (n=2693) med koloncancer UICC stadium II deltog, og den viste signifikant gevinst ved kemoterapi, både på DFS (HR 0,78 (0,60-0,93 p=0,001) og OS 0,84 (0,68-1,00 p=0,046))<sup>7</sup>.

I alle de randomiserede undersøgelser, som er indgået i ovenstående meta-analyse, er patienterne uselekterede, således at de både indeholder lav- og højrisiko UICC stadium II patienter. I 1999 blev der afholdt en konsensuskonference blandt patologer<sup>8</sup>, og beslutningerne herfra dannede grundlag for de patologiske prognostiske faktorer i de efterfølgende ASCO guidelines. I 2004 kom de første anbefalinger om selektering på basis af høj-/ lav-risikofaktorer af UICC stadium II patienterne<sup>9</sup>. Udvalgelsen af faktorerne er kun sket på grundlag af retrospektive analyser. De er ikke testede i prospektive randomiserede undersøgelser, hvilket betyder, at viden om, om kemoterapi overhovedet har en gavnlig effekt i forhold til de enkelte faktorer, ikke findes.

De fleste af de undersøgelser, som danner grundlag for den nuværende behandlingsalgoritme, stammer fra 1990'erne, hvor både den præoperative stadienddeling, kirurgien og den patologiske tilgang til patienterne var anderledes end i dag. Alle patienter CT scannes nu. De tekniske muligheder for kirurgerne er bedret betydeligt, og der er fokus på de områder, som forbedrer patientoverlevelsen (undgåelse af blodtransfusion, hurtig postoperativ mobilisering m.m.)<sup>10,11</sup>. Yderligere er kvaliteten af patologernes arbejde øget. Eksempelvis bliver nu fundet betydeligt flere lymfeknuder end tidligere (DCCG.dk's Årsrapport 2015). Disse forbedringer afspejles i overlevelsesdata, hvor der ses en cirka 10 %-stigning i den samlede 5-års overlevelse for UICC stadium II patienter i perioden fra 2001 til 2009<sup>12</sup>. Ydermere er der internationalt også ved at ske et skift i kolonkirurgien hen mod Complete Mesocolic Excision (CME), som ser ud til at bedre både RFS og OS, især for UICC stadiene I og II<sup>13</sup>.

En nordisk gruppe har forsøgt ved gennemgang af den nyeste litteratur at estimere DFS, men fandt, at det var stort set umuligt. Data tyder dog på, at DFS er betydeligt højere end tidligere, måske omkring 80-85 %<sup>14</sup>. Senest er der kommet en retrospektiv opgørelse over behandlingen af koloncancer UICC stadium II i Holland, som viser en signifikant overlevelsesgevinst ved adjuverende kemoterapi for patienter med tumorer i pT4-kategorien<sup>15</sup>.

I Danmark er 5-fluorouracil (5-FU) den aktuelle rekommandation af standardbehandling til patienter med koloncancer UICC stadium II med højrisikofaktor(er). Behandlingen er ikke ufarlig, idet der er en dødelighed af behandlingen på ca. 0,5 %<sup>2</sup>. Det har således stor betydning for DFS og OS, at de valgte højrisikofaktorer giver mening i forhold til at give adjuverende kemoterapi, med ovenstående risiko for død-af-behandling taget i betragtning.

Nedenfor er listet de hidtidige danske, og nuværende europæiske og amerikanske guidelines definitioner af højrisikofaktorer ved koloncancer UICC stadium II:

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

**Tabel 1 Oversigt over forskellige organisationers rekommandationer**

	<i>Antal lymfeknuder</i>	<i>Lavt diff. tumor</i>	<i>LVI *</i>	<i>Pni*</i>	<i>pT4</i>	<i>Klinisk tegn på ileus<sup>‡</sup></i>	<i>Klinisk tegn på perforation</i>
<b>ASCO (2004)</b> <sup>9</sup>	< 13	+	(+)	(+)	+	-	+
<b>ESMO (2008 og 2012)</b> <sup>16,17</sup>	< 12	+	+	+	+	+	+
<b>DCCG.dk (2015)</b>	< 12	+	+	+	+	+	+

\*LVI (lymfekar- og/eller invasion), Pni (perifer nerveinvasion)

<sup>‡</sup>Se forklaring nedenfor.

Som det fremgår af tabel 1, så medtager European Society for Medical Oncology (ESMO) (som DCCG.dk har valgt at bruge) flere faktorer end American Society of Clinical Oncology (ASCO). I den amerikanske guideline nævnes flere faktorer, som kan indgå i overvejelser (er sat i parentes i tabellen), men i abstraktet anbefaler de kun fire faktorer, som man skal bruge til definitionen af højrisiko.

Endvidere gøres der opmærksom på, at der kun er tale om prognostiske og ikke prædiktive faktorer<sup>9,16</sup>.

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

**Tabel 2: Studier som vurderer flere forskellige potentielle risikofaktorer**

	Behandlings- modalitet (n)	Præ CEA	Akut ope- ration/ ileus	Klinisk perfo- ration	Antal lymfek- nuder	pT- katego- ri	Histo- logisk diff. grad	Lymfekar- og/ eller vene invasion
<b>Gill et al, 2004<sup>5</sup> Meta-analyse, 7 studier</b>	5-FU 1681 Kontrol 1621	NA	NA	NA	NA	+(T3/T4)	+	NA
<b>Böckelman et al, 2015<sup>14</sup> Meta-analyse af 25 "nye" studier</b>	15559	+	+	+	+	+	+	+
<b>Moertel et al, 1995<sup>18</sup> Colon Dukes B2</b>	5-FU 159 Kontrol 159	NA	+	+	NA	NA (-)	NA	NA
<b>Compton et al 1999<sup>8</sup> Litteraturgennem- gang af patologiske faktorer</b>		+	NA	NA	+	+	+	+
<b>Quah et al, 2008<sup>19</sup></b>	Kirurgi, alene 448	+	-	-	NA	+	-	+
<b>Sargent et al, 2011<sup>20</sup></b>	Kirurgi, alene 241	NA	- + in univ.	- + in univ.	- + in univ.	+	- + in univ.	- + in univ.
<b>Kjær-Frifeldt et al, 2012<sup>21</sup> Patienter fra 2003</b>	764	NA	NA	+	-	+	-	-
<b>Hatano et al, 2013<sup>22</sup> Ingen effekt af KT</b>	5-FU 81 Kirurgi, alene, 113	-	+	+	- < 12 LN	+	-	-
<b>Kumar et al, 2015<sup>23</sup> Fordelt på høj- og lavrisikopatienter. Kun ptt. med tumor i T4-kategorien havde effekt af KT</b>	5-FU: H: 373 L: 51 Kirurgi, alene H: 913 L:360	-	+	+	- < 12 LN	+	-	-
<b>Verhoeff et al, 2016<sup>15</sup> Kun ptt. med tumor i T4-kategorien havde effekt af KT</b>	5-FU 790 Kirurgi, alene 4150	NA	- (trend til + få pt.)	- (trend til + få pt.)	- < 10 LN	+	-	-

Tabel 2 viser kun de undersøgelser, som har foretaget beregninger på flere risikofaktorer.

Bilag 1: Tabelværk med uddybende fund samt andre undersøgelser (placeret bagest i herværende dokument).

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

## Gennemgang af de enkelte faktorer:

### Kirurgiske faktorer:

#### Klinisk perforation og anastomoselækage:

Klinisk perforation er ofte vagt defineret i de forskellige undersøgelser. Eksempelvis definerer Belt et al. perioperativ perforation som: "Pre-operative bowel perforation requiring emergency surgery or post-operative anastomotic leakage diagnosed by clinical signs and/or radiological investigation requiring re-operation"<sup>24</sup>. Desuden er stedet for perforationen (i tumoren eller oralt herfor) mange gange ikke beskrevet<sup>25</sup>. Mange undersøgelser beskriver perforation og anastomoselækage (AL) for alle UICC stadier (I – III) samlet, hvilket betyder, at det er svært at estimere overlevelsen for patienter i UICC stadium II. Ydermere er der mange undersøgelser, som slår perforation og obstruktion sammen i deres beregninger.

Der er 2 publikationer, som finder, at 5 års RFS falder fra 84-88 % til 60-70 %, afhængig af om det drejer sig om en perforation eller en AL<sup>24,26</sup>. De øvrige publikationer opgiver kun HR, og de finder alle, at enten perforation eller AL øger risikoen for recidiv og nedsætter OS. En undersøgelse af danske patienter i UICC stadium I-III, opereret i perioden 2001-08 viste, at AL ingen indflydelse havde på risikoen for lokalrecidiv, men øgede risikoen for fjernmetastasering signifikant<sup>27</sup>. En confounder var, at færre patienter med AL fik adjuverende kemoterapi, og at de påbegyndte kemoterapien senere end patienter uden AL. I 3 undersøgelser er perforation og ileus (obstruktion) slået sammen, og her viser kun én af dem signifikant dårligere HR<sup>14,20,28</sup>.

En forklaring på den øgede risiko for recidiv ved perforation, det være sig præ- som intraoperativ perforation, kunne være, at udover at perforation igennem tumoren giver øget risiko for karcinomatose, så inducerer en fækal forurening et kraftigt inflammatorisk respons med frigivelse af diverse cytokiner<sup>24</sup>. Dette kunne måske også være en af forklaringerne på AL's indflydelse på prognosen.

Anastomoselækage som risikofaktor, defineres i nærværende retningslinie som; en interventionskrævende lækage, dvs. både grad B- og grad C-lækager.

Perforation som risikofaktor defineres (bredt) i nærværende retningslinie som; præoperativ eller intraoperativ perforation af tumor (tumorperforation), eller perforation af rektum eller kolon oralt eller analt for tumor (tarmperforation).

*Vurdering: Perforation er en markant dårlig prognostisk faktor, og er en højrisikofaktor. Den prognostiske betydning af interventionskrævende anastomoselækage (grad B eller grad C) er på niveau med perforation, hvorfor AL er en højrisikofaktor.*

#### Klinisk præsentation af ileus:

Der foreligger ikke nyere publikationer på ileus' betydning på RFS og OS. De "ældre" data tyder på, at ileus (obstruktion) ikke har en signifikant betydning på RFS og OS<sup>23</sup>. Hvor man har kombineret perforation og ileus, er HR for RFS ikke-signifikant i 2 ud af 3 undersøgelser<sup>14,20,28</sup>. En meta-analyse af nyere undersøgelser (publikationer fra 2005 og fremefter), hvor man havde slået perforation og ileus sammen, fandt man en HR for

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

recidiv på 1,97 (1,11-3,51)<sup>14</sup>. Verhoeff et al fandt, at akut operation (de havde desværre ikke underinddelt disse) var en ikke-signifikant prognostisk faktor for effekt af adjuverende kemoterapi, hvilket formodentlig skyldes et lavt antal akutte operationer i undersøgelsen<sup>15</sup>. Mange patienter med ileus får anlagt stent eller aflastende stomi i den akutte fase og bliver efterfølgende opereret i rolig fase. En undersøgelse af danske patienter behandlet for kolonileus i perioden 2005-10, viste ingen forskel i 5-års recidiv risiko (39% vs. 30%, HR 1,12 (0,99-1,28)) eller 5-års overlevelse (49% vs. 40%, HR 0,98 (0,90-1,07)) for patienter behandlet med henholdsvis stentanlæggelse eller akut operation/ akut resektion. Begge akutte interventioner medførte således en markant forværret prognose sammenlignet med elektivt opererede patienter uden akut intervention for kolonileus.

*Vurdering: Patienter der debuterer med kolonileus, som har medført stentanlæggelse, akut resektion eller akut anlæggelse af stomi, skal tilbydes adjuverende kemoterapi.*

#### **Patologifaktorer:**

I 1999 blev der afholdt en patologi-konsensuskonference<sup>8</sup>, som har dannet grundlag for de patologiske kriterier i ASCO guidelines. Data stammede hovedsagligt fra opgørelser på rektale og rektosigmoidale cancere, og fra undersøgelser foretaget tidligere end 1990, hvorfor man ikke tvangsfrat kan overføre data på koloncancer, ej heller til nutidige forhold.

#### **Antal undersøgte lymfeknuder:**

Adskillige publikationer har vist, at antallet af undersøgte (d.v.s. kirurgisk fjernet, makroskopisk høstet og mikroskopert) lymfeknuder er en uafhængig prognostisk markør for patienter i både UICC stadium II og III<sup>29-32</sup>. Cut-off grænsen i de forskellige publikationer varierer fra 10-15 lymfeknuder. ESMO har valgt grænsen ved 12 lymfeknuder. Data er dog ikke entydige for patienter med koloncancer i UICC stadium II. En gennemgang af danske patienter opereret i perioden 2003-08 viste, at patienter med færre end 12 undersøgte lymfeknuder havde en signifikant dårligere 5-års overlevelse, end dem med flere end 12 undersøgte lymfeknuder<sup>33</sup>. For patienter i UICC stadium I-II (cirka 1/3 var UICC stadium I) faldt overlevelsen fra 71 % til 62 %. Patienternes status m.h.t. om de havde modtaget adjuverende kemoterapi eller ej, var ikke inddraget. Dette fund kunne ikke genfindes i den nyeste danske undersøgelse på patienter med koloncancer i UICC stadium II<sup>21</sup>. I Dansk Kolorektal cancer databases årsopgørelse for 2015 havde 97 % af alle opererede patienter i UICC stadium II fået undersøgt flere end 12 lymfeknuder.

*Vurdering: Færre end 12 undersøgte lymfeknuder er en højrisikofaktor.*

#### **Patologisk T4-kategori:**

Stort set alle undersøgelser viser, at tumor i TNM-klassifikationens pT4-kategori er en prognostisk dårlig markør (tabel 2). Fem-års overlevelsen for patienter falder fra en pT3-tumor's 16 % til en pT4-tumor's 7 %<sup>5,19,29,34</sup>

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

*Vurdering: TNM-klassifikationens pT4-kategori er en højrisikofaktor*

### **Tumors differentieringsgrad:**

Der er ingen entydighed om, om tumors differentieringsgrad har prognostisk betydning (tabel 2) for vanlige adenokarcinomer (NOS). En meta-analyse af nyere undersøgelser (publikationer fra 2005 og fremefter) sammenlignede moderat og højdifferentierede adenokarcinomer med lavt differentierede, hvor man fandt en signifikant HR på RFS (1,58 (1,08-2,33))<sup>14</sup> for de lavt differentierede. I det danske studie med patienter fra 2003 og fremefter var lav differentieringsgrad ikke en signifikant højrisikofaktor<sup>21</sup>. Desværre foreligger der få undersøgelser om tumors differentieringsgrads reelle betydning på DFS og OS. Det Hollandske studie viste, at for patienter med lavt differentierede adenokarcinomer, som eneste højrisikofaktor, øgede den adjuverende kemoterapi 3-års OS (vurderet ved 3-års relative crude survival) fra 96 % til 99 %, hvilket var ikke-signifikant<sup>15</sup>. En undersøgelse publiceret af Dalerba viste ingen forskel i DFS for differentieringsgrad 1-2 i forhold til differentieringsgrad 3-4 adenokarcinomer, for CDX2 – negative (tabt/manglende ekspression) tumorer<sup>35</sup>. For CDX2-positive (bevaret ekspression) tumorer var DFS dårligere for differentieringsgrad 1-2 (højt og middelhøjt differentierede adenokarcinomer) end for differentieringsgrad 3-4 (lavt og u-differentieret (adeno-)karcinom). Caudal-type homeobox transcription factor 2 (CDX2) er en biomarkør for modent kolonepitheialt væv.

*Vurdering: Lav differentieringsgrad af adenokarcinomer (NOS) skal **ikke** medregnes som højrisikofaktor, da betydningen for RFS og OS synes at være minimal.*

### **Mucinøst adenokarcinom**

I de tidligere DCCG.dk's guidelines blev mucinøst adenokarcinom defineret som en højrisikofaktor. Det skyldtes formodentlig, at de mucinøse adenokarcinomer tidligere blev klassificeret som lavt differentierede, hvilket de ikke gør længere.

Der findes flere undersøgelser, som finder at mucinøse adenokarcinomer enten ikke er en prognostisk markør, eller kun er en svag prognostisk markør (HR 1,02-1,05), som hverken påvirker DFS eller OS<sup>36-39</sup>. Mucinøse adenokarcinomer, som er mikrosatellitstabile (MSS) har samme overlevelse som ikke-mucinøse adenokarcinomer, hvorimod mikrosatellitinstabile (MSI) tumorer har en betydelig bedre overlevelse<sup>37,38,40</sup> og ikke opnår tilstrækkelig effekt af 5-FU behandling.

*Vurdering: Mucinøse adenokarcinomer skal **ikke** medregnes som en højrisikofaktor.*

### **Signetringscellekarcinom**

Tumorer, som indeholder > 50 % signetringsceller og diagnosticeres som signetringscellekarcinom jf. WHO (SNOMED M84903), har en betydelig dårligere prognose<sup>41,42</sup>. Fem-års OS falder med cirka 10 % point i forhold til mucinøse og ikke-mucinøse adenokarcinomer<sup>41</sup>. Grundet den meget lave diagnosehyppighed på ca. 1% af alle KRC, og oftere mere avanceret UICC-stadie, er data vedrørende effekt af

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

adjuverende behandlingseffekt på patienter med koloncancer i UICC stadium II meget sparsomme.

*Vurdering: Signetringscellekarcinom er en højrisikofaktor.*

### **Perineural invasion (PNI):**

Der findes ingen nyere undersøgelser, hvor PNI falder ud som en prognostisk markør for koloncancer UICC stadium II. Alle 6 fundne undersøgelser (inklusive det danske studie), hvor PNI var medtaget, fandt, at PNI ikke var en signifikant prognostisk faktor<sup>20,21,23,36,43</sup>. Definitionerne af PNI er heller ikke specifikke. I langt de fleste andre undersøgelser var PNI ikke med i beregningerne.

*Vurdering: Perineural invasion er ikke en højrisikofaktor.*

### **Lymfekar- og/eller venøs invasion (LVI):**

Påvisningen af LVI (samlet definition: lymfekar og/eller venøs invasion) er behæftet med stor interobservator variation, og nøjagtigheden er ikke forbedret med immunhistokemiske markører for kar- og lymfebaner<sup>44,45</sup>. Harris et al stiller spørgsmål ved validiteten af de undersøgelser, som har undersøgt LVI som prognostisk og prædiktiv markør<sup>44</sup>. En meta-analyse på "nyere" studier viste en HR for RFS på 2,08 (1,26-3,43). Yderligere 5 undersøgelser (inklusive det danske og det Hollandske), som ikke var med i meta-analysen, havde alle en ikke-signifikant HR for RFS<sup>21,45-48</sup>. Betydningen af ekstramural venøs invasion (EMVI) synes at være stadiespecifik. Et australsk studie fandt at EMVI havde negativ prognostisk betydning for OS for UICC stadium III og IV koloncancer, men ikke for UICC stadium II<sup>49</sup>.

*Vurdering: Fund af hverken lymfekarinvasion eller venøs invasion skal ikke medtages som risikofaktorer ved beslutning om eventuel adjuverende behandling til patienter med kolon- eller rektumcancer i UICC stadium II.*

### **Mikrosatellitinstabilitet (MSI):**

Tumorer med mikrosatellit instabilitet (MSI) har stort set i alle undersøgelser vist sig at have en betydelig bedre prognose end tumorer med mikrosatellit stabilitet (MSS)<sup>14,50</sup>. Endvidere viser flere opgørelser, at monoterapi med 5-FU til patienter med MSI-tumorer ikke øger hverken DFS eller OS<sup>2,50,51</sup>.

*Vurdering: Patienter med MSI kolorektale cancere i UICC stadium II skal **ikke have 5-FU-baseret kemoterapi**, uanset om der er fundet højrisikofaktor(-er).*

### **Flere samtidige risikofaktorer:**



## Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II

Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ,  
LWV, RHM, JRE, ORo

Version 1.2

Gælder fra: 8. marts 2017

Gælder til: 29. februar 2019

To studier har undersøgt, om antallet af risikofaktorer er afgørende for om prognosen kan forringes så meget, at adjuverende kemoterapi vil gavne. Verhoeff et al fandt, at kun tumorer i pT4-kategorien havde signifikant betydning som højrisikofaktor<sup>15</sup>. For patienter med  $\geq 2$  tidligere definerede risikofaktorer var det kun i gruppen, hvor pT4-tumorerne indgik, at der var gavn af kemoterapi. Kumar et al havde et lignende fund, at  $\geq 2$  'mindre betydende' risikofaktorer, hvor pT4-kategorien ikke indgik, ikke havde signifikant effekt af adjuverende kemoterapi<sup>23</sup>.

*Vurdering: Aktuelt er der ingen evidens for, at patienter med  $\geq 2$  'tidligere definerede risikofaktorer' har gavn af adjuverende kemoterapi.*

### Alder og WHO performance status

Patienter over 75 år med kolorektalcancer i UICC stadium II skal som standard ikke have adjuverende kemoterapi, idet overlevelsesgevinsten er minimal i forhold til restlevetiden. Hos øvrige patienter skal deres komorbiditet tages med i overvejselsen om evt. kemoterapi. Således anbefales som standard ikke adjuverende kemoterapi til patienter i WHO performancestatus  $>2$  med kolorektal cancer UICC stadium II.

### Samlet konklusion

Udvælgelsen af de hidtidige højrisikofaktorer er sket på basis af retrospektive undersøgelser udført før 1990. Evidensen for at indføre dem har været lille. Der er ikke udført randomiserede undersøgelser, som har bekræftet deres værdi i forhold til effekten af adjuverende kemoterapi. Gevinsten af kemoterapien ligger omkring 3 – 5 % med en risiko for død af behandlingen på 0,5 %.

Gennemgangen af litteraturen har ikke hjulpet meget i vurderingen af faktorerne, idet alle vurderingerne af dem er foretaget på baggrund af retrospektive undersøgelser (Level of evidence = 2a). Der findes ingen prospektive randomiserede undersøgelser, som vurderer effekten af kemoterapi på de enkelte faktorer.

Ved gennemgangen er der lagt vægt på, dels konsistens i de forskellige undersøgelser, dels indikationer på, at den enkelte faktor har betydelig faktisk indflydelse på RFS og OS, således at der teoretisk set, er klinisk gavnlig effekt af kemoterapien i forhold til bivirkninger.

For patienter med kolon- eller rektumcancer i UICC stadium II skal følgende parametre medtages som højrisikofaktorer og initiere overvejselser om adjuverende kemoterapi:

- Akut intervention (stentning, aflastende stomi eller resektion) for perforation eller ileus
- Anastomoselækage grad B eller grad C
- pT4-kategori (UICC TNM-klassifikation version 8)
- Færre end 12 undersøgte lymfeknuder
- Signetringscellekarcinom

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

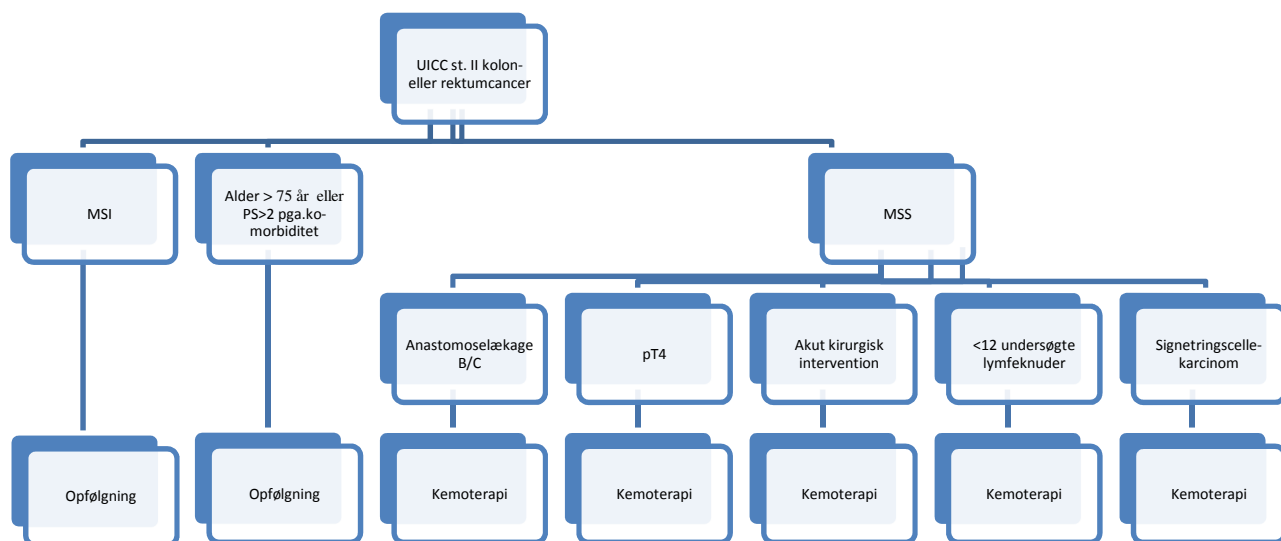
Følgende er **ikke** længere at betragte som højrisikofaktorer der initiere overvejelser om adjuverede kemoterapi for patienter med kolon- eller rektalcancer i UICC stadium II:

- Lav differentieringsgrad
- Mucinøst adenokarcinom
- Perineural invasion
- Lymfekar- og/eller venøs invasion (lymfekar-, intra- og/eller ekstramural venøs invasion)

### Rektumcancer

Herværende rekommandationer gælder også for rektumcancer. Litteraturen for rektumcancer UICC stadium II er yderst sparsom, og derfor overføres data fra undersøgelser på koloncancer også til rektumcancer.

Figur 1: Flowchart til behandlingsallokering af patienter med kolon- eller rektumcancer i UICC stadium II



**Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II**Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ,  
LWV, RHM, JRE, ORo

Version 1.2

Gælder fra: 8. marts 2017

Gælder til: 29. februar 2019

**Ordliste:**

5-FU: 5-Fluorouracil

AL: anastomoselækage

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CME: complete mesocolic excision

CT: computed tomography

DCCG.dk: Dansk Colorektal Cancer Gruppe

DFS: disease free survival

Diff.: differentieret

EMVI: ekstramural venøs invasion

ESMO: European Society for Medical Oncology

HR: Hazard ratio

koloncancer: tyktarmskræft

KT: kemoterapi

LN: lymfeknude

LVI: lymfekar- og/eller venøs invasion

MSI: mikrosatellit instabil

MSS: mikrosatellit stabil

N: antal patienter

NA: not applicable

NOS: not otherwise specified

OR: Odds Ratio

OS: Overall Survival

PNI: perifer nerve invasion

præop: præoperativt

postop: postoperativt

pt.: patient

pT: patologisk T(umor)-kategori (jf. TNM8)

rektumcancer: endetarmskræft

RFS: recurrence free survival

st.: stadium (UK; stage group)

T-kategori: T(umor)kategori (jf. TNM8)

UICC: Union for International Cancer Control

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

## Litteraturliste

1. Arkenau HT, Bermann A, Rettig K, Strohmeyer G, Porschen R, Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie. 5-fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: Long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol.* 2003;14(3):395-399.
2. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol.* 2015.
3. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-1471.
4. Pahlman LA, Hohenberger WM, Matzel K, Sugihara K, Quirke P, Glimelius B. Should the benefit of adjuvant chemotherapy in colon cancer be re-evaluated? *J Clin Oncol.* 2016.
5. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1797-1806.
6. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: A systematic review from the cancer care ontario program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3395-3407.
7. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Lancet.* 2007;370(9604):2020-2029.
8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. college of american pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(7):979-994.
9. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3408-3419.
10. Iversen LH, Green A, Ingeholm P, Osterlind K, Gogenur I. Improved survival of colorectal cancer in denmark during 2001-2012 - the efforts of several national initiatives. *Acta Oncol.* 2016:1-14.

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

11. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: A retrospective, population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):161-168.
12. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol.* 2015;54(1):5-16.
13. Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, de Wilt JH, Pruijt JF. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer.* 2016.
14. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the third international conference: Perspectives in colorectal cancer, dublin, 2001). *Eur J Cancer.* 2002;38(11):1429-1436.
15. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479-2516.
16. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(12):2936-2943.
17. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(5):503-507.
18. Sargent DJ, Resnick MB, Meyers MO, et al. Evaluation of guanylyl cyclase C lymph node status for colon cancer staging and prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(12):3261-3270.
19. Kjaer-Frifeldt S, Hansen TF, Nielsen BS, et al. The prognostic importance of miR-21 in stage II colon cancer: A population-based study. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1169-1174.
20. Hatano S, Ishida H, Ishibashi K, Kumamoto K, Haga N, Miura I. Identification of risk factors for recurrence in high-risk stage II colon cancer. *Int Surg.* 2013;98(2):114-121.
21. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. *Cancer.* 2015;121(4):527-534.

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

22. Belt EJ, Stockmann HB, Abis GS, et al. Peri-operative bowel perforation in early stage colon cancer is associated with an adverse oncological outcome. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(12):2260-2266.
23. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: An analysis of prognosis and current trends. *Surgery.* 2000;127(4):370-376.
24. Kato H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(1):120-129.
25. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: A nationwide cohort study. *Ann Surg.* 2014;259(5):930-938.
26. Zaan A, Flejou JF, Emile JF, et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011;17(23):7470-7478.
27. Erichsen R, Horvath-Puho E, Jacobsen JB, Nilsson T, Baron JA, Sorensen HT. Long-term mortality and recurrence after colorectal cancer surgery with preoperative stenting: A danish nationwide cohort study. *Endoscopy.* 2015;47(6):517-524.
28. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(21):1635-1646.
29. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2912-2919.
30. Ding PR, An X, Zhang RX, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(12):1427-1433.
31. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: Validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):1775-1781.
32. Lykke J, Roikjaer O, Jess P, Danish Colorectal Cancer Group. The relation between lymph node status and survival in stage I-III colon cancer: Results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis.* 2013;15(5):559-565.

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

33. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):264-271.
34. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(3):211-222.
35. Park JS, Huh JW, Park YA, et al. Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(15):e658.
36. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol.* 2012;65(5):381-388.
37. Catalano V, Loupakis F, Graziano F, et al. Prognosis of mucinous histology for patients with radically resected stage II and III colon cancer. *Ann Oncol.* 2012;23(1):135-141.
38. Warschkow R, Tarantino I, Huttner FJ, et al. Predictive value of mucinous histology in colon cancer: A population-based, propensity score matched analysis. *Br J Cancer.* 2016.
39. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, et al. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: Clinicopathological and genetic features. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(5):1429-1439.
40. Huguenin N, Verhoeven RH, Lemmens VE, et al. Colorectal signet-ring cell carcinoma: Benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. *Int J Cancer.* 2015;136(2):333-339.
41. Nitsche U, Zimmermann A, Spath C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg.* 2013;258(5):775-82; discussion 782-3.
42. Fernandez-Cebrian JM, Nevado Santos M, Vorwald Kuborn P, et al. Can the clinical outcome in stage II colon carcinomas be predicted by determination of molecular marker expression? *Clin Transl Oncol.* 2007;9(10):663-670.
43. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: An interobserver variability study. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(12):1816-1821.

DCCG.DK's NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
<b>Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II</b>			
Forfattere: SEN, BE, FA, LHJ, LWV, RHM, JRE, ORo	Version 1.2	Gælder fra: 8. marts 2017	Gælder til: 29. februar 2019

44. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: Prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-638.
45. Sato H, Maeda K, Sugihara K, et al. High-risk stage II colon cancer after curative resection. *J Surg Oncol*. 2011;104(1):45-52.
46. Mroczkowski P, Schmidt U, Sahm M, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Prognostic factors assessed for 15,096 patients with colon cancer in stages I and II. *World J Surg*. 2012;36(7):1693-1698.
47. Santos C, Lopez-Doriga A, Navarro M, et al. Clinicopathological risk factors of stage II colon cancer: Results of a prospective study. *Colorectal Dis*. 2013;15(4):414-422.
48. Gibson KM, Chan C, Chapuis PH, Dent OF, Bokey L. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(8):916-926.
49. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2359-2367.
50. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3219-3226.
51. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8(346):346ra92.
52. Hansen TF, Kjaer-Frifeldt S, Christensen RD, et al. Redefining high-risk patients with stage II colon cancer by risk index and microRNA-21: Results from a population-based cohort. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1285-1292.



Tabel 3 Side 1 af 8

	Parameter	N	HR (CI) <i>p</i> -værdi		HR (CI) <i>p</i> -værdi for OS	
			RFS/ DFS			
<b>Belt 2012 [22]</b> Retrospektiv 1996-2008	Præoperativ Perforation og/eller Postoperativ Lækage	St. I: 140 St. II: 308 44 har fået adj. kemoterapi.	<i>DFS: 2,7(1,1-6,7) p ej angivet</i> <i>5 års RFS:</i> uden perforation 84% preop perforation 60% postop perforation 70%		<i>5 års OS (aflæst på kurve):</i> -perforation 70% +perforation 50%	
<b>Chen 2000 [23]</b> Retrospektiv, 1987-1993	Obstruktion	Colon + rektum, Dukes A-D 1850	OR for <i>cancer free survival rate</i> 1,62 (1,25 – 2,09) <i>p</i> = 0,004 multivariat			
<b>Katoh 2011 [24]</b> Retrospektiv 1990–2000	Anastomoselækage	207 St. II (1/3 rektumcancer)	<i>DFS: 4,21 (1,2–14,3)</i> <i>5 års DFS (c. coli/c. recti):</i> -lækage 88/90% +lækage 60/57%			
<b>Krarpup 2014 [25]</b> Retrospektiv, populationsbaseret , Danmark 2001-2008	Anastomoselækage	8589 St I-III			<i>All cause mortality:</i> 1,2 (1,10 – 1,44) 0,042 multivariat	
<b>Erichsen 2015 [27]</b>	Stent, akut operation	10437 Dukes A-C	<i>5 års incidence rate ratios for recurrence</i> stent vs. akut operation:		<i>5 års OS:</i> 48,7 % ved preoperativ stent	

Tabel 3 Side 2 af 8

Retrospektiv, populationsbaseret, Danmark 2005 - 2010			Dukes A+B 1,02 (0,82 – 1,28) multivariat Dukes C 1,18 (1,01 – 1,38) multivariat Stent vs. elektiv operation Dukes A+B 1,81 (1,21 – 2,71) multivariat Dukes C 1,90 (1,44 – 2,51) multivariat	40,3% ved akut operation 65 % ved elektiv operation
<b>Sargent 2011 [18]</b> Retrospektiv 1999-2006	Obstruktion og/eller Perforation	241 st. II Ingen har fået adj. kemoterapi.	<i>Time to recurrence:</i> 1,95 (0,68-5,63) $p = 0,25$ univariat	1,83 (0,83-4,03) $p=0,16$ univariat
<b>Zaanan 2011[26]</b> Retrospektiv multicenter, Frankrig 2003-2007	Obstruktion og/eller Perforation	303 St. III Alle har fået adj. kemoterapi.	<i>DFS:</i> 1,41 (0,65-3,07) $p = 0,38$ multivariat 1,98 (0,99 – 3,96) $p = 0,054$ univariat	
<b>Verhoeff 2016 [13]</b> Retrospektiv, population-based, Holland 2008-2012	Akut operation ("proxy for perforation and obstruction")	4940 St. II høj risiko 790 har fået adj. kemoterapi.	<i>3 års relativ overlevelse (estimat for disease-specific survival DSS):</i> 90% uden adj. kemoterapi 98% med adj. kemoterapi HR for dette ikke signifikant	<i>3-års OS:</i> 79% uden adj. kemoterapi 95% med adj. kemoterapi HR for dette ikke signifikant
<b>Kumar 2015 [21]</b> retrospektiv, population-based (British Columbia) 1999-2008	Obstruktion eller perforation	St.II: 1286 højrisiko + 411 lavrisiko Deraf fik adj. kemoterapi: 373 højrisiko, 51 lavrisiko	Effekt af adj. kemoterapi hos pt. med obstruktion målt i: RFS: 0,76 (0,42-1,37) $p=0,36$ DSS: 0,74 (0,41 – 1,36) $p=0,33$ Effekt af adj. kemoterapi hos ptt. m. perforation målt i:	Effekt af adj. kemoterapi hos pt. med obstruktion målt i: OS: 0,64 (0,36-0,95) $p = 0,03$ Effekt af adj. kemoterapi hos ptt. m. perforation målt i: OS: 0,24 (0,11-0,52) $p=0,003$

Tabel 3 Side 3 af 8

			RFS: 0,48 (0,23-1,00) $p=0,05$ DSS: 0,57 (0,26 – 1,26) $p=0,17$	
<b>Kjær Frifeldt 2012 [19]</b>  Retrospektiv, Population-based, Denmark, 2003	Tumor perforation	554 St. II	<i>Recurrence free-cancer specific survival:</i> 2,69 (1,56 – 4,63) $p<0,001$ multivariat	1,57 (0,99 – 2,49) $p = 0,056$ multivariat
<b>Hansen 2014 [49].</b>  Retrospektiv Populationsbaseret , Danmark 2003	Tumor perforation	554 St. II (samme som [18])	<i>Recurrence free-cancer specific survival:</i> 3,21 (2,00 – 5,16) $p<0,001$ univariat	
<b>Hatano 2013.</b>  Prospektiv, (?) single-centre, Japan, 1997 - 2008	Obstruktion	194 St. II	<i>Risk of recurrence:</i> 6,75 (2,3 – 19,8) $p<0,01$ univariat 5,49 (1,8 – 16,6) $p<0,01$ multivariat	
	Perforation	194 St. II	<i>Risk of recurrence:</i> 3,85 (1,44 – 10,23) $p<0,001$ univariat 3,76 (1,28 – 11,1) $p=0,02$ multivariat	
<b>Ding 2010</b>  Retrospektiv 2002-2006	Antal LN  Cut-off 15	St. IIA: 141  Kun kirurgi	RFS: 3,8 (1,21 – 11,9) 0,022 multivariat RFS: 3,61 (1,15 – 11,36) 0,028 univariat	5 års (aflæst på kurve): >15 96% <15 80%
<b>Roth 2012 [28]</b>	Antal LN (for hver 10)	St. II og III: 1404	RFS: 0,77 (0,68 – 0,87) $<0,001$ univariat	OS: 0,74 (0,63 – 0,86) $<0,001$ univariat

Tabel 3 Side 4 af 8

Prospektiv/ retrospektiv 2000 – 2002				
<b>Le Voyer 2003 [29]</b> Prospektiv/ retrospektiv 1988 – 92	Antal LN	Dukes B2: 648  5-FU baseret adjuverende kemoterapi		5-års OS 87% for >20 LN  5-års OS 80% for 11-20 LN  5-års OS 73% for 1-10 LN
<b>Lykke 2013 [30]</b>  Populationsbaseret , 2003 – 2008	Antal LN	St. I: 1263  St. II: 4201		5-års OS for st I-II $\geq$ 12 LN: 70,9% (68,9-72,9)  5-års OS for st I-II < 12 LN: 61,7% (61,0-63,3)  <i>p</i> < 0,0001
<b>Venook 2013</b>  Pro/ retrospective, 1999 – 2002	Antal LN  Cut-off 12	St. II: 690	Risk of recurrence:  1,14 (0,81 – 1,6) 0,04 multivariat  1,17 (0,85 – 1,62) 0,34 univariat	
<b>Sargent 2011 [18]</b>  Retrospektiv 1999- 2006	Antal LN  Cut-off 12, mindst 10	St. II 241 (229 i multivariat analyse)	$\geq$ 12 vs <12 Time to recurrence:  0,58 (0,27 – 1,28) 0,2 univariat  0,53 (0,22 – 1,29) 0,16 multivariat	0,57 (0,34 – 0,95) 0,04 univariat  0,6 (0,34 – 1,07) 0,08 multivariat
<b>Kjær-Frifeldt 2012 [19]</b>  Populationsbaseret , 2003	Antal LN	St II: 520	RF-CSS: 0,93 (0,64 – 1,38) NS	1,03 (0,78 – 1,37) NS multivariat

Tabel 3 Side 5 af 8

<b>Hansen 2014 [49]</b> <i>Populationsbaseret, 2003</i>	Antal LN	St II: 554 samme som ovenfor	RF-CSS: 1,21 (0,85 – 1,75) NS univariat	
<b>Gill 2004 [5]</b> pooled analyse af data fra 7 trials, publiceret 1989-98	T4 vs T3	St II: 1440 722 har fået 5-FU-baseret KT	5-års disease-free survival efter kirurgi + KT: low grade: T4 72% (58-89); T3 79% (75-82) high grade: T4 46% (25-87); T3 62% (51-75) 5-års disease-free survival efter kirurgi alene: low grade: T4 69% (54-87); T3 73% (69-77) high grade: T4 57% (32-100); T3 66% (56-78)	
<b>Quah 2008 [17]</b> Retrospektiv, single center 1990 - 2011	T4 vs T3 Kun 32 T4!	St. II: 448 Kirurgi alene	5-års disease-specific survival T3 92% (89-95); T4 69% (51-88) 0,04 univariat HR 2,7 (1,1 – 6,2) 0,02 multivariat	
<b>Venook 2013</b> Pro/retrospektiv, 1999 – 2002	T4	St. II: 690	Risk of recurrence: 0,93 (0,44 – 1,97) 0,85 multivariat 1,19 (0,6 – 2,37) 0,62 univariat	
<b>Sargent 2011 [18]</b> Retrospektiv 1999-2006	T4	St. II: 241 (229 i multivariat analyse)	T4 vs T3 Time to recurrence: 5,95 (2,26 – 15,7) 0,003 univariat 7,7 (2,76 – 21,42) 0,0001 multivariat	4,09 (1,85 – 9,02) 0,003 univariat 2,36 (0,96 – 5,8) 0,06 multivariat
<b>Roth 2012 [28]</b> Pro/ retrospektiv 2000 – 2002	T4	St. II og III: 1404	T4 vs T3 RFS: 1,68 (1,35 – 2,09) 0,001 univariat 1,73 (1,38 – 2,17) 0,001 multivariat	1,78 (1,39 – 2,29) 0,001 univariat 1,94 (1,5 – 2,52) 0,001 multivariat

Tabel 3 Side 6 af 8

<b>Gunderson 2010</b> SEER populations-based data, USA, 1992-2004	T4	St. II: 48446		5-års OS: T3 87,5 % T4 71,5 %
<b>Kjær Frifeldt 2012 [19]</b> Populationsbaseret , 2003	T4	St II: 520	Recurrence-free cancer specific survival: 2,51 (1,58 – 3,97) <0,001 multivariat	1,59 (1,09 – 2,32) 0,017 multivariat
<b>Dalerba 2016 [32]</b> Datamining på 4 uafhængige data sets (NCBI-GEO, NCI-CDP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-07 trial, Stanford Tissue Microarray Database)	T4 (increment of 1 in T-stage)	St. II: 669	DFS: 3,47 (2,62 – 4,59) <0,001 univariate 3,49 (2,61 – 4,67) <0,001 multivariate	
<b>Roth 2010</b> Data fra PETACC-3, prospektiv, 31 europæiske lande, 2000 – 2002	Grade 3-4 vs 1-2	St. II: 388	RFS 0,93 (0,22 – 3,89) 0,92	0,84 (0,11 – 6,26) 0,87

Tabel 3 Side 7 af 8

<p><b>Kjær Frifeldt 2012 [19]</b> Populations-baseret, Danmark, 2003</p>	<p>“High grade” (inkl. mucinøs og signetringscelle-histologi) vs. “medium og low-grade”</p>	<p>St II: 520</p>	<p>Recurrence-free cancer specific survival: 1.24 (0.87–1.77) 0.24 multivariat</p>	<p>1.54 (0.95–2.50) 0.08 multivariat</p>
<p><b>Verhoeff 2016 [13]</b> Populations-baseret, Holland 2008-2012</p>	<p>“poor/undiff. grade”</p>	<p>4940 St. II høj risiko 790 har fået adj. kemoterapi.</p>	<p>3 års relativ overlevelse (estimat for disease-specific survival DSS): 99 % uden KT, 96 % med KT HR 1,13 (0,25 – 5,15) NS multivariat</p>	<p>3-års OS: 88 % uden KT, 93 % med KT. HR 0,6 (0,22 – 1,66) NS multivariat</p>
<p><b>Dalerba 2016 [32]</b> Se ovenfor</p>	<p>“tumor grade, p. increase in grade”</p>	<p>St. II: 669, deraf 216 med information om tumor grade</p>	<p>DFS: HR 1,73 (0,94 – 2,82) 0,08 univariat HR 0,99 (0,56 – 1,74) 0,96 multivariat</p>	
<p><b>Venook 2013</b> Pro/retrospektiv, 1999 – 2002</p>	<p>Mucinøs</p>	<p>St. II: 690</p>	<p>Risk of recurrence: HR 0,73 (0,46 – 1,16) 0,18 univariate</p>	
<p><b>Park 2015 [33]</b> Konsekutive ptt., Korea, 2000 - 2010</p>	<p>Mucinøs vs ikke-mucinøs</p>	<p>St. 0 – III: 4097 Signetringscelle histologi ekskluderet</p>	<p>DFS: HR 1.60 (1.12 – 2.29) 0.009 univariat HR 1.99 (1.08 – 3.63) 0.026 multivariat</p>	
<p><b>Catalano 2012 [35]</b> Konsekutive ptt., 6 centre, Italien, 1998 - 2006</p>	<p>Mucinøs</p>	<p>St. II: 491 Signetringscelle histologi ekskluderet</p>		<p>5-års OS: Mucinøs: 85,7 % Ikke-mucinøs: 81,8 % HR 1,53 (0,92-2,57) 0,147</p>

Tabel 3 Side 8 af 8

<b>Leopoldo 2008</b> <b>[37]</b>	Mucinøs			
<b>Warschkow 2016</b> <b>[36]</b>	Mucinøs			
<b>Nitsche 2013</b> Retrospektive 1982 – 2012	Signetringscelle vs adenokarcinom	All stages: 3479		2,5 (1,6 – 3,8) <0,001
	Mucinøs vs. Adenokarcinoma	All stages: 3479		1,0 (0,83 – 1,2) 0,991