



Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer

Danish Colorectal Cancer Group

www.dccg.dk

4. udgave 2009

Redaktør		Steffen Bülow
Redaktionsgruppe		Steffen Bülow Eva Fallentin Per Gandrup Anders Glenthøj Henrik Harling Anders Jakobsen Jan Lindebjerg Søren Rafaelsen Hans Rahr Mette Yilmaz
Forfattere	DCCG	Inge Bernstein Flemming Burcharth Steffen Bülow Anders Fischer Per Gandrup Bodil Ginnerup Henrik Harling Lene Hjerrild Iversen Anders Jakobsen Benny Vittrup Jensen Peter Nørgaard Larsen Søren Laurberg Hans Jørgen Nielsen Svend Erik Nielsen Per Pfeiffer Søren Rafaelsen Hans Rahr Peer Wille-Jørgensen Mette Yilmaz
	Eksterne	Jens Andersen Kathrine Holte Henrik Kehlet Karen Lindorff Larsen Søren Meisner Tommie Mynster John Pløen Niels Qvist Peter Chr. Rasmussen Søren Salomon Henrik Toft Sørensen Lene Vestermark
	Sekretær	Helle Højen

INDHOLDSFORTEGNELSE

INDHOLDSFORTEGNELSE	2
FORORD	9
ARVELIG TARMKRÆFT	10
Hereditær non-polyposis kolorektalcancer – HNPCC	10
Moderat risiko for arvelig KRC	12
HNPCC-registret	13
Familiær adenomatøs polypose - FAP.....	14
EKSTERNE RISIKOFAKTORER	16
Fedme, diabetes, fysisk aktivitet og rygning.....	16
Kost.....	16
NSAID's, hormoner og statiner.....	18
Andre tilstande.....	18
SCREENING	20
Afføringsprøver for blod	20
Sigmoideoskopi	21
Koloskopi	21
CT- og MR-kolografi.....	21
Screenings-gennemførlighedsundersøgelser.....	22
PATOANATOMISK UNDERSØGELSE AF KOLOREKTALE CANCERRESEKTATER..	24
Stadieinddeling og klassifikation	24
Tumorstadium.....	26

Makroskopisk undersøgelse af kolorektale cancerresektater	27
Kvalitetsvurdering af TME præparat.....	27
Abdominoperineale resektater (APR).....	28
Colonresektater	28
Lokale ekscisionpræparater	29
Prognostiske og prædiktive faktorer	30
Differentieringsgrad	30
Perineural invasion.....	30
Veneinvasion.....	30
Tumorbudding	31
Tumors afstand til ikke-peritonealiserede resektionsflade.....	31
Mismatchrepair proteiner	31
Lymfeknudestatus og antal	31
Gennemvækst af lymfeknudekapsel	31
Tumorperforation.....	32
Invasionsdybde under tunica muscularis.....	32
K-RAS-mutation	32
Rectumcancer efter præoperativ radiokemoterapi.....	32
TNM	32
Tumorregression	32
Svarafgivelse til rekvirent	33
UNDERSØGELSESPROGRAM.....	34
Symptomer	34
Klinisk mistanke om KRC	34
Praktiserende læges opgaver	34
Undersøgelsesstrategi i sygehus- eller speciallægeregi	35
De enkelte undersøgelser	36
Sigmoideoskopi.....	36
Koloskopi.....	36
Fæcesundersøgelse for blod.....	37
Supplerende undersøgelser ved diagnosticeret KRC	38
Pakkeforløb	38
Henvielse og visitation	40
Udredning.....	41
Behandling	41
BILLEDDIAGNOSTIK	43
Påvisning af ny cancer.....	43
CT-kolografi.....	43
MR-kolografi.....	43

Præoperativ billeddiagnostik.....	44
Transabdominal ultralydsskanning (TRUS).....	44
CT-skanning.....	44
MR-skanning.....	44
PET og PET-CT.....	45
Biopsi af levermetastaser?.....	45
Lungemetastaser.....	45
Lokal stadieinddeling af cancer recti.....	46
MR-skanning.....	46
Transrektal ultralydsskanning (TRUS).....	47
CT-skanning.....	47
Metodevalg.....	48
Billeddiagnostik mhp påvisning af lokalrecidiv.....	48
PRÆOPERATIV FORBEREDELSE.....	49
Informeret samtykke.....	49
Perioperativ ernæring ved elektiv kirurgi.....	49
Præoperativ ernæring til svært underernærede.....	50
Ernæringscreening.....	50
Faste, sondebehandling og præoperativ glucoseloading.....	50
Perioperativ administration af tilskudsdrikke.....	50
Tidlig postoperativ ernæring.....	51
Stomiafmærkning.....	51
Tarmudrensning.....	52
Tromboseprofylakse.....	53
Antibiotikaprofylakse.....	54
Valg af antibiotika og dosering.....	54
Doseringshyppighed ved fortsat antibiotisk behandling.....	55
Laparoskopisk kirurgi.....	55
Sekundær peritonitis.....	56
Det accelererede perioperative forløb.....	56
Perioperativ væskebehandling.....	57
Blæredrænage.....	58
Blodtransfusion.....	58
KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER COLI.....	60
Elektiv kirurgi.....	60
Colonresektion.....	60
Mobilisation af tumor.....	60

Resektion af de enkelte colonaftsnit.....	61
Anastomoseteknik.....	62
Laparoskopisk kirurgi	62
Implementering	63
Metoder	63
Egnede patienter.....	64
Forberedelse	64
Procedure.....	64
Postoperativt	64
Korttidsresultater	64
Langtidsresultater.....	65
Registrering.....	66
Lokal tumorresektion	66
Polypektomi.....	66
Endoskopisk mukosaresektion (EMR).....	67
Akut kirurgi.....	67
Stent ved colonileus	67
Akut laparotomi ved colonileus.....	68
KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER RECTI	70
Definition af cancer recti	70
Generelt	70
Mesorektal ekscision.....	71
Anterior resektion	73
Hartmanns operation.....	75
Rectumeksstirpation	76
Laparoskopisk rectumkirurgi	77
Lokal tumorresektion	77
Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi (TEM).....	78
Endoskopisk mukosaresektion (EMR).....	79
Endoskopisk posterior mesorektal ekscision.....	79
ONKOLOGI	80
Adjuverende kemoterapi ved colon cancer.....	80
Stadium III	80
Stadium II	81
Præoperativ kemoradioterapi ved rectumcancer	81

Strålebehandling af resektabel tumor.....	81
Konkomitant kemoradioterapi.....	82
Selektion af patienter til præoperativ behandling	83
Postoperativ strålebehandling	83
Palliativ strålebehandling.....	83
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer	84
Cytostatisk behandling	85
5-flourouracil	85
Capecitabine (Xeloda®) og UFT	86
Oxaliplatin	86
Irinotecan	86
Targeteret behandling	86
EGFR-hæmmere.....	86
Vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)	87
Medicinsk behandling af dissemineret KRC	87
Kemoterapi.....	87
a) Monoterapi.....	87
b) Kombinationsterapi.....	88
Biologisk behandling	88
FJERNMETASTASER	91
Levermetastaser	91
Visitation og pakkeforløb	91
Udredning	92
1. Operabilitet.....	92
2. Diagnose og 3. Staging	92
4. Resektabilitet.....	92
Behandling	93
A. Patienter skønnet operable med resektable KRLM.....	93
B. Patienter på grænsen til resektabilitet.....	93
C. Patienter med performancestatus 0-2, hvor R0-leverresektion ikke skønnes opnåelig pga. lokalt avanceret eller dissemineret sygdom	93
D. Patienter med performancestatus 3-4.....	94
Efterbehandling	94
Kontrol.....	94
Database.....	94
AVANCERET OG RECIDIVERENDE CANCER	95
Coloncancer	95
Lokalt avanceret primærcancer	95
Lokalrecidiv	95

Behandling	95
Rectumcancer	96
Lokal avanceret primærcancer	96
Lokalrecidiv	96
Udredning og stadieinddeling	97
Behandling	97
PALLIATIV KIRURGI	99
Coloncancer	99
Rectumcancer	99
Tarmresektion	99
Sigmoidostomi	99
Øvrige transanale metoder	100
POSTOPERATIV KONTROL	101
Baggrund	101
Recidiv	101
CEA	102
Andre laboratorieprøver	102
Endoskopi	102
Billeddiagnostik	102
Organisation	103
Konsekvenser af tumormarkørundersøgelser	103
Konklusion	104
Metakron cancer	105
Psykosocial støtte	106
Kvalitetssikring af patientbehandlingen	106
ORGANISATION	107
Danish Colorectal Cancer Group - DCCG	107
Tarmkræftrapporten	108
Amtsrådsforeningens oplæg	108
Kræftplan II	109
Kræftpakkeforløb	109
KRC-DATABASEN	110

ADRESSER.....	113
LITTERATUR	114
STIKORDSREGISTER	172

FORORD

I de fire år, der er gået siden forrige version af "Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer" blev publiceret, er der sket en fortsat positiv udvikling på området, som har foranlediget en opdatering af retningslinierne, der jo er forudsætningen for en fortsat meningsfuld kvalitetsovervågning i den kliniske database.

Antallet af afdelinger, der behandler kolorektal cancer (KRC) og især rectumcancer, er faldet støt og nærmer sig nu anbefalingen i "Tarmkræft rapporten" fra 2005. Der er oprettet multidisciplinære teams på de fleste afdelinger, som behandler KRC, og de ugentlige MDT-konferencer har givet optimeret samarbejde og kommunikation mellem de fire deltagende specialer. DCCG er offentligt finansieret, og vort budget muliggør udførelse af de opgaver, som gruppen har jf. rapporten om infrastruktur for den kliniske kræftforskning (KOF rapporten). Vor paraplyorganisation dmcg.dk er blevet alment anerkendt og opfattes som en naturlig samarbejdspartner af Sundhedsstyrelsen, Danske Regioner og Kræftens Bekæmpelse. DCCG har deltaget i arbejdet med at udvikle og beskrive det ideelle kræftpakkeforløb for KRC samt i koordinationen af samtlige kræftpakker, og dette arbejde bliver nu monitoreret i Sundhedsstyrelsen – i samarbejde med den kolorektale cancerdatabase.

Laparoskopisk kolorektal cancerkirurgi vinder tiltagende udbredelse, og næsten hver fjerde indgreb udføres nu laparoskopisk. Det er DCCGs håb, at der i den kommende tid vil blive formuleret retningslinier for uddannelse i laparoskopisk kolorektal cancerkirurgi, og tilvejebragt de nødvendige midler til uddannelse af både nuværende og kommende kirurger. Dette er helt nødvendigt af hensyn til sikring af den kirurgiske kvalitet.

Senest har endnu upublicerede data vist en udtalt forbedring af overlevelsen efter rectumcancer, og dette vil kunne tjene til inspiration i det daglige arbejde med indtastning i databasen.

Den elektroniske udgave af retningslinierne på dccg.dk vil fremover blive løbende ændret og opdateret af redaktionsgruppen, når der foreligger væsentlig ny litteratur.

Redaktionsgruppen takker forfatterne i og udenfor DCCG for deres bidrag og indsats med gennemgangen af ny litteratur inkl. evaluering af den videnskabelige evidens af hver enkelt reference. Det har været et omfattende arbejde sideløbende med den stadigt mere tidskrævende registrering som led i det kliniske arbejde i en kræftpakketid.

Steffen Bülow

ARVELIG TARMKRÆFT

Ætiologien ved tarmkræft er heterogen og muligvis har arvelige faktorer en medvirkende betydning for udviklingen af kolorektalcancer (KRC) i op mod 35 % af alle tilfældene (*Lichtenstein (a) 2000 III*). Ved at identificere personer, der er arveligt disponeret for KRC og etablere forebyggende undersøgelser i denne gruppe kan forekomsten af KRC reduceres og overlevelsen forbedres.

Langt fra alle arvelige faktorer er identificeret på nuværende tidspunkt. Den hyppigste arvelige form for KRC ses ved Hereditær Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC), mens Familiær Adenomatøs Polypose (FAP) udgør en mindre del. Udover klassisk HNPCC og FAP findes der i mange familier en moderat øget risiko for udvikling af KRC på baggrund af en familiær disposition til KRC. I både HNPCC og FAP har man identificeret nogle af de sygdomsfremkaldende gener, men i langt de fleste familier er det ikke muligt at påvise den genfejl (mutation), der er ansvarlig for ophobningen af KRC i familien.

Hereditær non-polyposis kolorektalcancer – HNPCC

HNPCC er et arveligt kræftsyndrom, der primært disponerer til KRC men også til endometrie-cancer og visse andre ekstrakoloniske cancere (*Lynch (a) 2003 IV*). Arvegangen er autosomal dominant, hvorfor 1. gradsslægtninge til en HNPCC-patient har 50% risiko for at arve den sygdomsdisponerende mutation. I litteraturen varierer livstidsrisikoen for KRC, men tidligere estimater på 80-90% for risikopersoner er for høje. Af tabel I fremgår livstidsrisiko for HNPCC-relaterede cancere, hvor de højeste risici er fundet hos personer med påvist mutation (*Vasen (a) 2007 IV, Watson 2008 IIb, Barrow 2008 IIb, Lindor 2005 IIb*).

KRC optræder ofte 20-30 år tidligere end sporadisk KRC (*Lynch (b) 2003 IV*) og der er en høj forekomst af synkron (7-23%) og metakron KRC (17-26% og 33-50% efter henholdsvis 10 og 20 år) (*Myrhøj 1997 IIb, Bernstein (a) 2004 III*).

<i>Livstidsrisiko for udvikling af HNPCC-relaterede cancere hos risikopersoner</i>	
Kolorektalcancer	24-75%
Endometrie cancer	27-71%
Ovarie cancer	3-13%
Øvre urinveje (urothelcelle tumorer)	1-12%
Ventrikel	2-13%
Tyndtarm	4-7%
Galdeveje/galdeblære	2%
Hjerne	1-4%

Hyppigheden af HNPCC varierer fra 2- 5% af alle KRC-patienter afhængig af hvor snævert man definerer kriterierne for diagnosen (*Katballe 2001 IIa, Winawer (a) 2003 IV, Salovaara 2000 IIa*). Den klassiske form for HNPCC karakteriseres ved enten 1) Amsterdam I – kriterierne: **3** verificerede tilfælde af KRC i **2** generationer (én er 1. gradsslægting til de to andre) og mindst **1** tilfælde diagnosticeret før 50 års alderen, eller ved 2) Amsterdam II – kriterierne, hvor KRC kan erstattes af cancer i endometriet, øvre urinveje (urothelcelle) eller tyndtarmen (*Vasen 1999 IV*). I mange familier er HNPCC sandsynlig, selvom Amsterdam-kriterier ikke er opfyldte (små familier, HNPCC-relateret cancer ikke inkluderet i Amsterdam-kriterierne, sen aldersdebut – Late onset, manglende dokumentation, ny-mutationer etc.).

Relevante mutationer i HNPCC-familier er påvist i de såkaldte MMR-gener (mismatch repair) og betegnelsen Lynch-familier er genintroduceret for familier med en identificeret sygdomsdisponerende mutation. Aktuelt kendes 164 danske Lynch-familier med en mutation i et af MMR-generne (40% i *MSH2*, 29% i *MLH1* og 22% i *MSH6*). Hermed er frekvensen af *MSH6*-mutationer væsentligt hyppigere i Danmark end rapporteret fra andre lande (*Nilbert 2008 IIa*). I ca. 1/3 af de oplagte HNPCC-familier kan man identificere en sygdomsdisponerende mutation og kun i disse familier kan man tilbyde gentest til øvrige familiemedlemmer. Det lave antal familier med en identificeret mutation skyldes formentlig både begrænsninger i de anvendte analysemetoder og at andre endnu ikke erkendte gener er ansvarlige for KRC-udviklingen. Ca.1/3 af de danske Lynch-familier opfylder ikke Amsterdam-kriterierne, og disse kriterier bør ikke være begrænsende for om mutationsanalyse skal etableres (*Bernstein (b) 2004 III*). I familier, hvor den tilgrundliggende mutation ikke kan identificeres baseres beslutningen om screening på en vurdering af familiens stamtræ.

HNPCC-tumorer udviser mikrosatellit instabilitet (MSI) hos > 90% i Lynch-familier, sammenlignet med omkring 15% af sporadiske KRC (*Jenkins 2007 IIb, Jensen 2008 IIb*). Effekten af adjuverende kemobehandling til patienter med MSI- eller HNPCC-tumores er kun analyseret i få studier og det er ventileret at disse er resistente overfor 5-FU baseret kemoterapi, men effekten af behandlingen er fortsat uafklaret (*Vasen (b) 2007 IV*). Der er god overensstemmelse mellem MSI-analyse og immunohistokemisk (IHC) analyse for MMR-proteiner (*Engel 2006 IIb, Hampel (a) 2005 IIb*). IHC for MMR-proteiner er en hurtig og billig analyse, der efterhånden er implementeret på de fleste patologiske afdelinger. Manglende ekspression af et eller flere MMR-proteiner kan skyldes en tilgrundliggende MMR-mutation eller ændringer lokalt i tumorvæv. Den positive prædiktive værdi af manglende *MLH1*-protein for at identificere sygdomsdisponerende MMR-mutation er ca. 20% og tilsvarende værdi for *MSH2*-proteinet er ca. 70% (*Ewald 2007 IIb*). Ved manglende ekspression af MMR-proteiner bør patienten henvises til genetisk udredning. Denne foregår på de genetiske afdelinger i Århus, Vejle, Odense samt på HNPCC-registret i Hvidovre Hospital, hvor også det nationale register for HNPCC er placeret.

Det er relevant at tilbyde screening til HNPCC-patienter med KRC eller anden HNPCC-relateret tumor, deres 1. gradsslægtinge samt verificerede genbærere. Screeningsprogrammet omfatter koloskopi hvert andet år fra 25 års alderen (dog først fra 45 års alderen i Late Onset familier). Hermed kan forekomsten af KRC reduceres med 62% og mortaliteten reduceres (*Järvinen 2000 IIb*). Det er ikke essentielt, at Amsterdam-kriterierne er opfyldte for at opnå udbytte af screening (*Bernstein 2003 IIb*) og cost-effectiveness

analyser viser at udredning og screening er relevant i familier med både høj og moderat risiko. Udgifterne for et vundet leveår er meget beskedne og varierer mellem 4.000-12.000 kr alt efter familietype (*Olsen 2007 III*). Koloskopi er fortsat den anbefalede undersøgelsesmetode, som er CT-kolografi overlegen til påvisning af polypper under 10 mm (*Renkonen-Sinisalo 2007 IIb*).

Ved fund af coloncancer anbefales subtotal kolektomi med ileorektal eller ileosigmoideal anastomose, ved rectumcancer proktokolektomi med – afhængig af bl.a. fysiologisk alder – enten ileoanal J-Pouch eller permanent ileostomi (*Bojesen (a) 2007 IV, Van Dalen 2003 IIb*). Profylaktisk kolektomi anbefales ikke generelt, men kan være relevant hos udvalgte genbærere, hvis endoskopisk screening ikke er mulig. Kirurgisk behandling og postoperativ kontrol af HNPCC patienter er en lands-/landsdelsfunktion, som varetages i Hvidovre, Odense, Århus og Ålborg.

Der er ikke evidens for at tilråde gastroskopi af HNPCC-patienter, men det kan være relevant i enkelte familier med ophobning af ventrikelcancer (mindst to ventrikelcancer diagnosticeret efter 1960 – én før 50 årsalderen) (*Bojesen (b) 2007 IV*).

Screening med urincytologi for øvre urotelcelletumor er uanvendelig, idet er kun påvises tumor hos 0,1% og der desuden er mange falsk positive resultater. Screening af urinvejene anbefales derfor kun i de ca. 10 danske familier med to eller flere personer med ureter- eller pelvistumor. Programmet omfatter urincytologi, urinanalyse for blod og UL-skanning af nyrerne (*Myrhøj 2008 IIb*).

Moderat risiko for arvelig KRC

Både miljø og arv spiller en rolle ved udviklingen af KRC og skandinaviske tvillingestudier viser, at arvelige faktorer er en medvirkende årsag til udvikling af formentlig 1/3 af alle KRC (*Lichtenstein (b) 2000 III*). Livstidsrisikoen for KRC er i baggrundsbefolkningen 4-6% og jo flere KRC-tilfælde, der forekommer i en familie, jo større risiko har de øvrige familiemedlemmer for at få KRC. I familier med ét KRC-tilfælde er livstidsrisikoen for de øvrige familiemedlemmer let forøget og den stiger til 15-20% i familier med to 1. gradsslægtnings med KRC (*Burt 2000 IV, Winawer (b) 2003 IV*). Risiko for recidiv og død af KRC reduceres med stigende antal afficerede familiemedlemmer (*Chan 2008 IIb*).

Der er klar evidens for gevinst ved screening i HNPCC-familier, også selvom Amsterdam-kriterierne ikke er opfyldt. Udbyttet ved screening i familier med moderat risiko for KRC er mindre evident, og det er fortsat uklart, hvem der skal screenes, fra hvilket tidspunkt og med hvilke intervaller. Et begyndelsestidspunkt omkring 45-årsalderen er formentligt sufficient (*Dove-Edwin 2005 IIb*). I Storbritannien defineres en familie som værende i højrisiko, hvis der er én ung KRC-patient (diagnosealder < 45 år) eller to direkte beslægtede med KRC i samme gren af familien, og screening anbefales til 1. gradsslægtnings til disse KRC-patienter (*Dunlop 2002 IV*). I USA er anbefalingerne mere liberale og screening anbefales i familier med én KRC-patient under 60 år og familier med to KRC i samme gren af familien (*Winawer (c) 2003 IV*).

Det skønnes rimeligt at anbefale screening til 1. gradsslægtinge til KRC-patienter i familier med én ung KRC-patient (diagnosealder < 50 år) og i familier med to direkte beslægtede med KRC i samme gren af familien uanset diagnosealder. Programmet bør omfatte koloskopi alternativt sigmoideoskopi + Hemoccult Sensa® hvert 5. år med start 10 år før diagnosealder for yngste KRC-person, dog senest fra 50-årsalderen.

HNPCC-registret

HNPCC-registret har siden 1991 fungeret som nationalt register for familier med arvelig kolorektalcancer og fik i 1995 status som et offentligt register. Region Hovedstaden er registeransvarlig myndighed og Hvidovre Hospital er systemansvarlig. Registret har forankring i DCCG. Antallet af registrerede familier er stigende og kontrol er anbefalet i >1.300 familier omfattende ca. 7.000 risikopersoner. Indberetning til registret er desværre mangelfuld og hidtil sket ved fremsendelse af journal kopi med efterfølgende dataindtastning i registret. Siden 2004 har HNPCC-registret derfor i samarbejde med 13 danske pilotafdelinger været del af EU-projektet INFOBIOMED med det formål at udvikle og implementere et elektronisk indberetningssystem. Brugen af systemet har haft størst succes på de kirurgiske afdelinger, der modtager feed-back i form af risikoestimer på egne patienter. Der arbejdes fremover med implementering af systemet i alle afdelinger, der varetager behandling og screening for arvelig tarmkræft. HNPCC-Registret koordinerer rådgivning og screening i samarbejde med de genetiske afdelinger og evaluerer udbyttet i samarbejde med diagnosticerende og behandlende afdelinger. Alle resultater af udredning, behandling og screening bør derfor indberettes. Man er altid velkommen til at kontakte HNPCC-registret for rekvirering af informationsbrochurer, behandlingsmæssig patientrådgivning eller lægefaglig problemstillinger eller med ønske om opkobling til elektronisk indberetningssystem. Tlf: 3632 2470, Mail: hnpcc-registret@hvh.regionh.dk, hjemmeside: www.hnpcc.dk.

Screeningsprogrammer ved arvelig disposition til KRC excl. FAP			
Risikopersoner omfatter afficerede og deres 1. gradsslægtinge, dvs. direkte beslægtede			
Program	Organ	Undersøgelse	Tidspunkt
Almindeligt HNPCC-program	Colon-rectum Endometrium <i>Andre organer*</i>	Koloskopi GU + vaginal UL	Hvert 2. år fra 25. år
Late onset HNPCC-program	Colon-rectum	Koloskopi	Hvert 2. år fra 45. år
Moderat risiko	Colon-rectum	Koloskopi	Hvert 5. år fra 10 år før diagnosealder for yngste KRC

* I få udvalgte familier er screening relevant for øvre urothelcelle tumorer (UL-skanning af øvre urinveje, urin-cytologi og urin-Hb) eller ventrikercancer (gastroskopi med biopsi).

Omhyggelig familieanamnese og immunhistokemisk analyse for defekt mismatch-repair system bør udføres på alle KRC-patienter mhp. identifikation af højrisikogrupper	B
Verificerede eller klinisk mistænkte tilfælde af HNPCC bør henvises til genetisk rådgivning	B
Risikopersoner i HNPCC-familier og i familier med moderat risiko for KRC bør tilbydes screening	B
Alle resultater af udredning, behandling og screening bør indberettes til HNPCC-Registret	B

Familiær adenomatøs polypose - FAP

FAP er en autosomt dominant arvelig sygdom med påvist defekt i *apc*-genet i kromosom 5. Den medfører udvikling af flere tusinde kolorektale adenomer, duodenale adenomer og evt. desmoider, og uden behandling udvikles kolorektalcancer hos alle i 40-50 års alderen. Prognosen ved FAP er bedret væsentligt siden oprettelsen af Polyposeregistret, og nutildags udgør KRC på baggrund af FAP under 0,1 % af alle tilfælde af KRC i Danmark (*Bülow (a) 2003 IIb*). Registret rummer data vedr. de ca. 200 danske familier og koordinerer profylaktisk molekylærgenetisk og klinisk undersøgelse af risikopersoner (1^o slægtninge til afficerede) fra omkring 10 års alderen.

Verificerede genbærere følges endoskopisk til udvikling af adenomer, og i familier uden påvist mutation i *apc*-genet udføres sigmoideoskopi hver andet år i aldersgruppen 10-40 år. Ved påvist adenomatose foretages udredning med koloskopi, og cancerprofylaktisk kolektomi anbefales i 15-20 års alderen. Proktokolektomi med ileoanal pouch anbefales ved rectumcancer, mange rektale polypper eller en aggressiv geno- eller fænotype i familien, medens alle andre kan behandles med ileorektal anastomose. Sidstnævnte følges på grund af risiko for rectumcancer livslangt med regelmæssig sigmoideoskopi og evt. polypektomi (*Bülow (a) 2008 III*). Desuden anbefales profylaktisk gastroduodenoskopi hos alle afficerede > 25 år på grund af duodenale adenomer og risiko for duodenalcancer (*Bülow 2004 IIb*).

Polyposeregistret har udgivet en patientbrochure (*Bülow 2007 IV*) samt lægelige retningslinier for udredning, behandling og kontrol (*Bülow (b) 2003 IV*). Begge brochurer kan rekvireres i registret på tlf. 3632 2236 og downloades fra www.dccg.dk.

Risikopersoner i familier med FAP bør tilbydes molekylærgenetisk undersøgelse fra 10 års alderen. Hvis der i familien ikke kan påvises en mutationsdefekt bør risikopersonerne tilbydes sigmoideoskopi hvert 2. år i aldersklassen 10-40 år	B
Ved negativ gentest hos en risikoperson kan klinisk endoskopisk screening ophøre	B
Polyposepatienter bør tilbydes profylaktisk kolektomi i 15-20 års alderen	B
Polyposepatienter bør tilbydes profylaktisk regelmæssig gastroduodenoskopi fra 25 års alderen	
Alle nye tilfælde af FAP bør anmeldes til Polyposeregistret	B

EKSTERNE RISIKOFAKTORER

Epidemiologiske undersøgelser baseret på forskellige studiedesign som f.eks. immigrationsstudier og korrelationsstudier har givet stærk evidens for, at KRC har såvel genetiske som miljømæssige årsager (*Potter 1993 III, Dove-Edwin 2001 III, Umar 2001 III, Hawk 2002 III, Loren 2002 III, Boyle 2002 III, Giovannucci 2002 III*). Specielt immigrationsstudier har vist, at incidensen af KRC er meget sensitiv overfor ændringer i livsstil (*Giovannucci 2002 III*). Dette gør, at en række tilfælde af KRC teoretisk kan forebygges. Mindst 75% og måske 90% af alle tilfælde af KRC opstår fra adenomer.

Fedme, diabetes, fysisk aktivitet og rygning

Der er stærk evidens for en sammenhæng mellem fedme og risikoen for KRC (*Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III*). Resultaterne har været mest konsistente for mænd og i mindre omfang for kvinder. Specielt er abdominal fedme en risikofaktor. Dette er for nyligt vist i et stort europæisk studie med flere end 368.000 deltagere (*Pischon 2006 III*). Det samme gælder det metaboliske syndrom (*Giovannucci 2007 III, Giovanucci 2007 IIb*) og type 2 diabetes (*Giovannucci 2002 III, Hu 1999 III, Yang 2004 III*).

Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og en reduceret risiko for KRC er ligeledes et af de mest konsistente fund i den epidemiologiske litteratur (*Giovannucci 2002 III*). To store europæiske og amerikanske studier har bekræftet den reducerede risiko (*Friedenreich 2006 III, Wolin 2007 III*) selv ved moderat fysisk aktivitet. Fundene støtter således en af hypoteserne om, at fysisk aktivitet stimulerer colonperistaltikken og dermed nedsætter transittiden og kontakten med epitelet.

Rygning har indtil for nyligt ikke været betragtet som risikofaktor for KRC, da evidensen på området ikke er helt konsistent (*Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III*). På den anden side har en række studier vist en klar sammenhæng mellem rygning og adenomer, og det vides, at rygning indeholder et stort antal potentielle carcinogener (*IARC 1986 III, Giovannucci 1994 III, Giovannucci 2001 III*). Imidlertid har et review af 22 studier over risikoen for adenomer og 27 studier af KRC konkluderet, at risikoen for cancer er konsistent højere blandt rygere end blandt ikke-rygere, samt at der findes en tendens til dosis-respons sammenhæng mellem tobaksforbrug og risiko for udvikling af adenomer (*Giovannucci 1994 III*). Et stort amerikansk kohortestudie har for nyligt vist en klar sammenhæng mellem rygning og udvikling af rectumcancer, men ikke coloncancer (*Paskett 2007 III*). Passiv rygning var ikke en risikofaktor.

Kost

Der er fra såkaldte økologiske undersøgelser i forskellige populationer evidens for en overordnet sammenhæng mellem indtagelse af forskellige fødevarer og incidensen af adenomer og KRC (*Boyle 2002 III, Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III*). Adskillige prospektive kohortestudier har undersøgt sammenhængen mellem indtagelse af frugt og

grønt og risikoen for KRC (*Giovannucci 2001 III, Boyle 2002 III, Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III, Michels 2006 III, Koushik 2007 III*). Frugt og grøntsager indeholder et bredt spektrum af potentielle antikarcinogene substanser. Indtagelse af grøntsager har været den mest konsistente prædiktor for en nedsat risiko for KRC, mens frugtindtagelse er mindre stærkt associeret med en reduceret risiko (*Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III, Koushik 2007 III*). Randomiserede interventionsstudier på området har ikke vist nogen signifikant positiv effekt af frugt- og grøntindtag i forhold til KRC risiko (*Potter 2002 Ib*). Frisk frugt og grøntsager er rige på folat, ligesom kylling og fisk har høje koncentrationer af methionin. Folat og methionin er nødvendige for en række cellulære funktioner, som f.eks. nucleotid syntese og genregulering. En række kohorte- og case-kontrolstudier har vist invers sammenhæng mellem folat- og methionin-indtag og risikoen for KRC (*Hu 1999 III, Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III, Konings 2002, III*). Et stort klinisk kontrolleret studie har netop vist, at folat ikke reducerer risikoen for adenomer, men muligvis øger risikoen (*Cole 2007 Ia*).

Totalt fedtindtag er positivt associeret med KRC risikoen i adskillige retrospektive studier, men en meta-analyse af 13 case-kontrolstudier viste ingen association mellem totalt fedtindtag og KRC risiko (*Howe 1992 III*).

Data er ligeledes inkonsistente vedrørende sammenhængen mellem fiberindtagelse og KRC risiko; dette muligvis på baggrund af, at det er vanskeligt at måle fiberindtag. Data fra kohortestudier støtter svagt "fiberhypotesen" om en nedsat kræftisiko, mens data fra interventionsstudier ikke støtter en sammenhæng (*Giovannucci 1994 III, Sengupta 2001 III, Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III, Asano 2003 III, Bingham 2003 III*). Studierne er imidlertid behæftet med en række metodologiske problemer, som gør det vanskeligt at drage sikre konklusioner, men en stor amerikansk undersøgelse har dog vist, at høj fiberindtagelse er associeret med nedsat risiko for KRC. Dog forsvandt associationen, når der justeredes for indtagelse af andre fødemidler (*Park 2005 III*).

Der er desuden stigende evidens for, at D-vitamin beskytter mod udvikling af KRC (*Giovannucci 2007 III*). Adskillige kohortestudier har undersøgt sammenhængen mellem kødindtagelse og cancerrisiko (*Boyle 2002 III, Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III*).

I "Nurses Health Study" fandt man 2,5 gange øget risiko for KRC, hvis man spiste rødt kød hyppigt (*Willett 1990 III*). Tilsvarende resultater fandtes i "Male Health Professionals Study" (*Giovannucci 1994 III*), hvor indtag af bøf, svin, eller lam fem eller flere gange pr. uge var positivt associeret med KRC-risiko sammenlignet med studier, hvor deltagerne indtog mindre end et sådant måltid pr. måned. Andre studier har dog ikke vist tilsvarende resultater (*Giovannucci 2002 III, Potter 2002 Ia*). Et stort amerikansk kohortestudie har vist en klar sammenhæng mellem kødindtagelse og cancerrisiko (*Chao 2005 III*).

Adskillige undersøgelser har forsøgt at belyse sammenhængen mellem calciumindtag og KRC-risiko. De observationelle studier har gennemgående været inkonklusive, men en dobbeltblind randomiseret undersøgelse, hvor patienter efter fjernelse af adenomer blev randomiseret til 1200 mg calcium pr. dag eller placebo, har vist en 15-20% reduktion i incidensen af adenom recidiv (*Baron 1999 Ib*). Således et design med stærk evidens for en positiv association mellem øget calcium indtag og nedsat KRC-risiko (*Baron 1999 Ib*).

Der findes en metaanalyse over kaffeindtagelse og cancerrisiko, der baserer sig på 12 case-kontrolstudier og fem kohortestudier (*Giovannucci 1998 III*). Der fandtes en invers sammenhæng mellem kaffeindtagelse og KRC-risiko. Der findes ikke umiddelbart noget klart biologisk rationale for sammenhængen. Da kaffe kan have utilsigtede virkninger, har man ikke villet anbefale kaffeindtagelse. Sporadiske studier har undersøgt sammenhængen mellem andre komponenter som fx æg, sukkerindtagelse m.v. og cancerrisiko, uden at studierne er konklusive (*Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III*).

Alkohol har været undersøgt i såvel kohorte- som case-kontrolstudier, og de fleste studier viser, at alkohol er svagt associeret med en øget risiko for KRC (*Giovannucci 2002 III, Willett 1990 III*), hvilket bekræftes i to store nylige kohortestudier og en metaanalyse (*Cho 2004 III, Ferrari 2007 III, Thygesen 2008 III*).

NSAID's, hormoner og statiner

Non-steroide anti-inflammatoriske drugs (NSAID's) inkl. acetylsalicylsyre har i stort set alle studier vist sig at være forbundet med en reduceret risiko for KRC ved regelmæssig indtagelse (*Baron 2003 Ib, Viner 2003 III, Courtney 2004 III*). Sulindac har vist sig at medføre regression af adenomer hos patienter med familiær adenomatøs polypose (*Baron 2003 Ib*). De observationelle studier viser stort set konsistent, at den reducerede risiko ved regelmæssig indtagelse formentlig er omkring 50% (*Baron 2003 Ib, Rostom 2007 III*). Eksperimentelle undersøgelser har også vist, at NSAID-indtagelse er forbundet med en reduceret risiko for at få recidiv af polypper (*Baron 2003 Ib*). På grund af kardiovaskulære og gastrointestinale bivirkninger anbefales forebyggelse med aspirin og NSAID ikke.

Cox-2 hæmmeren celecoxib har vist sig at reducere antal og størrelse af adenomer ved FAP (*Phillips 2002 Ib*), men anvendes kun hos udvalgte patienter pga. øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger.

Mere end 20 epidemiologiske studier har undersøgt kvinders reproduktionshistorie og KRC-risiko (*Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III*). Igen er studierne inkonsistente. Imidlertid fandt man i 1983 en statistisk signifikant lavere risiko for KRC hos brugere af høj-østrogen p-piller sammenlignet med ikke-p-pille brugere (*Potter 1983 III*). Siden har en række observationelle studier peget på, at regelmæssig brug af postmenopausale hormoner synes at halvere risikoen for KRC (*Giovannucci 2002 III, Potter 2002 III, Chlebowski 2004 III, Campbell 2007 III*).

Der har været formodninger om, at statiner kunne reducere risikoen for KRC, men data er inkonklusive (*Karp 2008 III*).

Andre tilstande

Sammenhængen mellemolecystektomi og KRC har været undersøgt i en række studier (*Giovannucci 1993 III, Viner 2002 III*). Fundene har været inkonsistente, idet stærke sammenhænge har været rapporteret i nogle studier, mens der ikke har været nogen association i andre. Baggrunden for en evt. forøget risiko menes at være eksponeringen af tarmlumen for sekundær galdesyre. Der er i flere studier fundet en klar sammenhæng

mellemolecystektomi og adenomudvikling (*Vinikoor 2007 III, Vinikoor 2008 III*). Inflammatoriske tarmsygdomme er en veletableret risikofaktor for KRC (*Ekbom 1990 III, Xie 2008 III*).

For at nedsætte risikoen for KRC anbefales stor indtagelse af grøntsager og frugt og begrænset indtagelse af animalsk fedt og kalorier, fysisk aktivitet og ophør af tobaksrygning

B

SCREENING

Screening er sekundær forebyggelse og defineres som diagnostik af tidlig sygdom hos asymptomatiske individer med det formål at nedsætte morbiditet og mortalitet (*Fletcher 1996 IV*). Der henvises til en grundig redegørelse for principper og problemer ved befolkningscreening i MTV-rapporten "Kræft i tyktarm og endetarm (*Medicinsk Teknologivurdering (a) 2001 IV*).

De fleste studier (*Anderson (a) 2002 IV, Pignone (a) 2002 IV, Purkayastha (a) 2005 Ia, Rosman (a) 2007 Ia*) er baseret på følgende undersøgelsesmetoder:

1. Afføringsprøver for blod
2. Sigmoideskopi
3. Koloskopi
4. CT- og MR-kolografi

Afføringsprøver for blod

Et stort antal personer er indgået i randomiserede kontrollerede undersøgelser baseret på afføringsprøver for blod (*Kronborg 1987 Ib, Kewenter 1988 Ib, Hardcastle (a) 1989 Ib, Kronborg 1989 Ib, Mandel 1993 Ib, Hardcastle 1996 Ib, Kronborg (a) 1996 Ib, Mandel 1999 Ib, Mandel 2000 Ib*). Hemocult-II er billig, enkel og acceptabel (*Hardcastle (b) 1996 Ib, Kronborg (b) 1996 Ib*). Den såkaldte ikke-rehydrerede Hemocult-II har en høj specificitet på 98-99% (dvs. få falske positive prøver), mens sensitiviteten kun er 54-59%, dvs. mange falske negative prøver. Sensiviteten af Hemocult-II kan øges til 81-92% ved rehydrering inden analyse, men det medfører et fald i specificiteten til 90%. Specificitet og sensitivitet ved anvendelse af andre tests er: Hemocult Sensa 85-87% og 79%, Heme-Select 95% og 69%. Men det skal understreges, at det endnu ikke er afklaret, hvilke(n) test der bør anbefales. Den positive prædiktive værdi (PPV, dvs. fund af neoplasi ved positiv test) er højere ved rehydreret Hemocult-II (6,2%) og Heme-Select (9,7%) end ved ikke-rehydreret Hemocult-II (1,3%) (*Robinson 1994 IV, Allison 1998 IV, Medicinsk Teknologivurdering (b) 2001 IV, Anderson (b) 2002 IV, Young 2002 IV*). Afføringsundersøgelser er i sig selv ikke behæftet med risiko, men der er en risiko for blødning og tarmperforation ved den efterfølgende koloskopi (*Anderson (c) 2002 IV*).

En meta-analyse af de klinisk kontrollerede undersøgelser baseret på afføringsprøver for blod i 1998 og et Cochrane review fra 2006 viste, at i de screenede aldersgrupper blev incidensen af cancer reduceret med ca. 20% og mortaliteten med 16% (*Towler 1998 Ia, Hewitson 2006 Ia*). De seneste resultater fra det fynske screeningsstudie viser, at efter 13 år og 7 screeningsrunder var den relative risiko for at dø af kolorektalcancer blevet reduceret med mindst 30% (*Jørgensen 2002 Ib*). Det antages, at 1400 personer skal screenes for at forebygge et kolorektalcancer-relateret dødsfald på 5 år (*Anderson (d) 2002 IV*).

Nyere screeningsmuligheder med immunologisk test er mere følsomme for cancer, men er dyrere og ikke afprøvet i større kliniske materialer. DNA-testen er laboratiemæssig kompleks og kostbar, men har muligvis en højere sensitivitet end Hemocult II. (*Kronborg (a) 2007 III*).

Sigmoideoskopi

Et lille norsk randomiseret studie har vist et fald i incidensen af kolorektalcancer på 80% efter sigmoideoskopi med fjernelse af påviste polypper (*Thiis-Evensen 1999 Ib*). Aktuelt pågår store kontrollerede studier af screening med sigmoideoskopi i England, og resultater ventes om få år (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (a) 2002 III, Whynes 2003 Ib*). 62% af de cancere, der findes ved screenings-sigmoidoskopi er potentiel kurable (*Medicinsk Teknologivurdering (c) 2001 IV, Pignone (b) 2002 IV*). Der foreligger imidlertid ikke sikker dokumentation for, at mortaliteten nedsættes ved screening med sigmoideoskopi (*Anderson (e) 2002 IV, Pignone (c) 2002 IV*), men resultaterne af de engelske undersøgelser må afventes. Der er fortsat usikkerhed omkring den optimale aldersgruppe og intervallet mellem undersøgelserne (*Anderson (f) 2002 IV, Pignone (d) 2002 IV*). Sigmoideoskopi er hurtigere, lettere at udføre og mere patientvenlig end koloskopi. Risikoen for perforation er minimal, idet den er estimeret til mindre end 1 per 40.000 undersøgelser (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (b) 2002 III*). Ulempen sammenlignet med koloskopi er, at 30% af cancerne ikke påvises, da de er lokaliseret oralt for sigmoideoskopets rækkevidde (*Kronborg (b) 2007 III*).

Koloskopi

Koloskopi er en dyr sceningsmetode, som er teknisk vanskelig at gennemføre og som kræver udrensning og en trænet undersøger, hvilket reducerer patient acceptabiliteten og øger omkostningerne (*Anderson (g) 2002 IV, Pignone (e) 2002 IV*). Til gengæld har koloskopi den højeste diagnostiske sikkerhed med en sensitivitet på over 95% og en specificitet på 55-60% (*Anderson (h) 2002 IV, Pignone (f) 2002 IV*). Koloskopi med endoskopisk fjernelse af alle identificerede adenomer har bevirket reduktion i incidensen af kolorektalcancer (*Winaver (g) 1993 III*). Der er gennemført store koloskopiske screeningsprogrammer med høj rate af gennemførte koloskopier og lav komplikationsfrekvens (*Nicholson 2005 III*). Der foreligger ikke evidens fra randomiserede undersøgelser over effekten ved screening (*Pignone 2002 IV*). Risikoen for perforation er betydelig højere end for fleksibel sigmoidoskopi, og mortalitet er beskrevet.

CT- og MR-kolografi

I en metaanalyse over kontrollerede kliniske forsøg som sammenlignede CT-kolografi, dobbelt kontrast colonindhældning og koloskopi (*Rosman (b) 2007 Ib*) havde CT-kolografi en acceptabel sensitivitet og specificitet for cancer og polypper > 5 mm, men ved mindre polypper (< 5 mm) faldt den diagnostiske sikkerhed betydeligt. En anden meta-analyse som sammenlignede MR-kolografi og koloskopi (*Purkayastha (b) 2005 Ib*) påviste høj specificitet og sensitivitet alene for cancer, men er usikker til identifikation af adenomer. CT-skanningsteknologien udvikles hurtigt og muligheden for mærkning af afføringen gør, at

metoden kan blive en mulighed som første valg ved screening. Risikoen for strålefølger gør dog, at MR-skanning vil være mere attraktiv, men metoden er endnu for usikker.

Screenings-gennemførlighedsundersøgelser

I MTV-rapporten "Kræft i tyktarm og endetarm (*Medicinsk Teknologi-vurdering (c) 2001 IV*) blev det anbefalet at iværksætte to gennemførlighedsundersøgelser før beslutning om indførelse af befolkningsscreening for kolorektalcancer i Danmark. Målpopulationen skulle være 50-74-årige, som skulle screenes med FOBT efterfulgt af koloskopi ved positiv test. Konsekvensen skulle være en reduktion i antal døde på 360-500 per år. Kravene til en vellykket screening var: en deltagelsesprocent på mindst 60 og identifikation af Dukes A og B cancer i 40-50% af tilfældene. Desuden skulle undersøgelserne afprøve informations- og kommunikationsstrategien og de organisatoriske forhold ved screeningen.

Undersøgelserne blev gennemført i et samarbejde mellem Vejle og Københavns amter i perioden august 2005 til december 2006 (*Gennemførlighedsundersøgelse af screening for tarmkræft i Københavns amt 2007 III, Screening for tarmkræft i Vejle amt – en gennemførlighedsundersøgelse august 2005 – november 2006. 2007 III*). Undersøgelsen omfattede 177.148 personer i alderen 50-74 år som modtog invitation til screening med Hemocult II. I alt deltog 85.374 personer, hvilket svarer til 48% af de inviterede. Blandt de undersøgte havde 2.085 personer (2,4 %) positiv afføringsprøve for blod, og heraf fik 1.878 foretaget koloskopi, mens 198 fik foretaget CT-kolografi som primær undersøgelse, eller hvor koloskopi var mislykket. Blandt personer med positiv afføringsprøve fandt man 841 med adenomer svarende til 40%, hvilket var højere end forventet. Derimod var antallet af adenomer på over 10 mm på samme niveau som i de kontrollerede screeningsundersøgelser, hvor der blev fundet adenomer over 10 mm hos lidt mere end 30% af de screeningpositive (*Kronborg (c) 1996 Ib*).

Der blev i alt fundet 174 patienter med kolorektalcancer (8%) svarende til 2,04 cancere pr. 1000 screenede borgere. Dette er lidt højere end i andre screeningsundersøgelser, hvor der rapporteres om en forekomst varierende fra 1,62–1,87 tilfælde pr. 1000 screenede (*Hardcastle (c) 1996 Ib, Kronborg (d) 1996 Ib, UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group 2004 III*). Dukes A og B udgjorde i alt 64%, mens kun 8% havde fjernmetastaser. Der er således fundet signifikant flere tidlige cancere og signifikant færre med fjernmetastaser sammenlignet med landstal hos 50–74-årige fra DCCG's database. Der blev registreret komplikationer hos godt 1% af alle koloskoperede, hvoraf 0,2% var alvorlige og behandlingskrævende. Alle komplikationer forekom i forbindelse med terapeutiske koloskopier, og der sås ingen dødafald. Komplikationsraten er på linje med resultaterne fra litteraturen (*Heldwin 2005 III, Watabe 2006 III, Church JM 2003 III, Kim 2006 III*).

Gennemførlighedsundersøgelserne har vist, at screening er mulig og praktisk gennemførlig i Danmark. De organisatoriske forhold fungerede, og det var muligt at formidle information til borgerne på en måde, som var forståelig. Det eneste punkt hvor gennemførlighedsundersøgelserne ikke levede op de stillede krav, var deltagelsesprocenten. På den baggrund ønskede Kræftstyregruppen i Sundhedsstyrelsen gennem en medicinsk teknologivurdering at få belyst konsekvenserne af en lav deltagelsesprocent.

Sundhedsstyrelsen har efterfølgende udarbejdet MTV-rapporten "Screening for tarmkræft deltagelsesprocentens betydning" (*Sundhedsstyrelsen 2008 IV*). Rapporten er baseret på gennemførlighedsundersøgelserne og en systematisk litteratursøgning og indeholder følgende konklusioner:

- Der er ikke nogen entydig sammenhæng mellem deltagelsesprocenten og den andel som har kræft eller adenomer blandt de screenede. Ligeledes er der ingen entydig sammenhæng mellem deltagelsesprocenten og andelen af tidlige kræfttilfælde.
- Med en deltagelsesprocent på 48 vil der alligevel være en gevinst i form af nedsat dødelighed af tarmkræft på i gennemsnit 4,2 år.
- Ved at indføre screening reduceres behovet for onkologisk behandling. Samtidig vil antallet af akutte operationer for tarmkræft reduceres, hvilket medfører en reduktion i den samlede dødelighed.
- Udgifterne pr. vundet leveår beløber sig til ca. kr. 71.200. Dette beløb er lavere end ved screening for livmoderhalskræft og på niveau med screening for brystkræft. Først ved en deltagelsesprocent på under 40 påvirkes omkostningseffektiviteten.

Rapporten er behandlet i Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppe som har indstillet til Sundhedsministeren, at der tilbydes screening for kolorektalcancer i Danmark.

Befolkningsscreening med Hemocult-II og koloskopi ved positiv test anbefales, fordi resultatet er en reduceret dødelighed på 16-30%.

A

PATOANATOMISK UNDERSØGELSE AF KOLOREKTALE CANCERRESEKTATER

Omhyggelig undersøgelse og rapportering af patoanatomiske fund ved kolorektalcancer resektater har betydning for:

- At bekræfte patientens cancerdiagnose.
- Staging i henhold til TNM-systemet.
- Patientens prognose, idet prognostiske markører rapporteres efter omhyggelig undersøgelse.
- Kvalitetsvurdering af både det kirurgiske indgreb og den præoperative billeddiagnostik.
- At bedømme effekten af neoadjuverende behandling ved cancer recti.
- Cancerepidemiologi på baggrund af registrering i national database.
- Forskning.

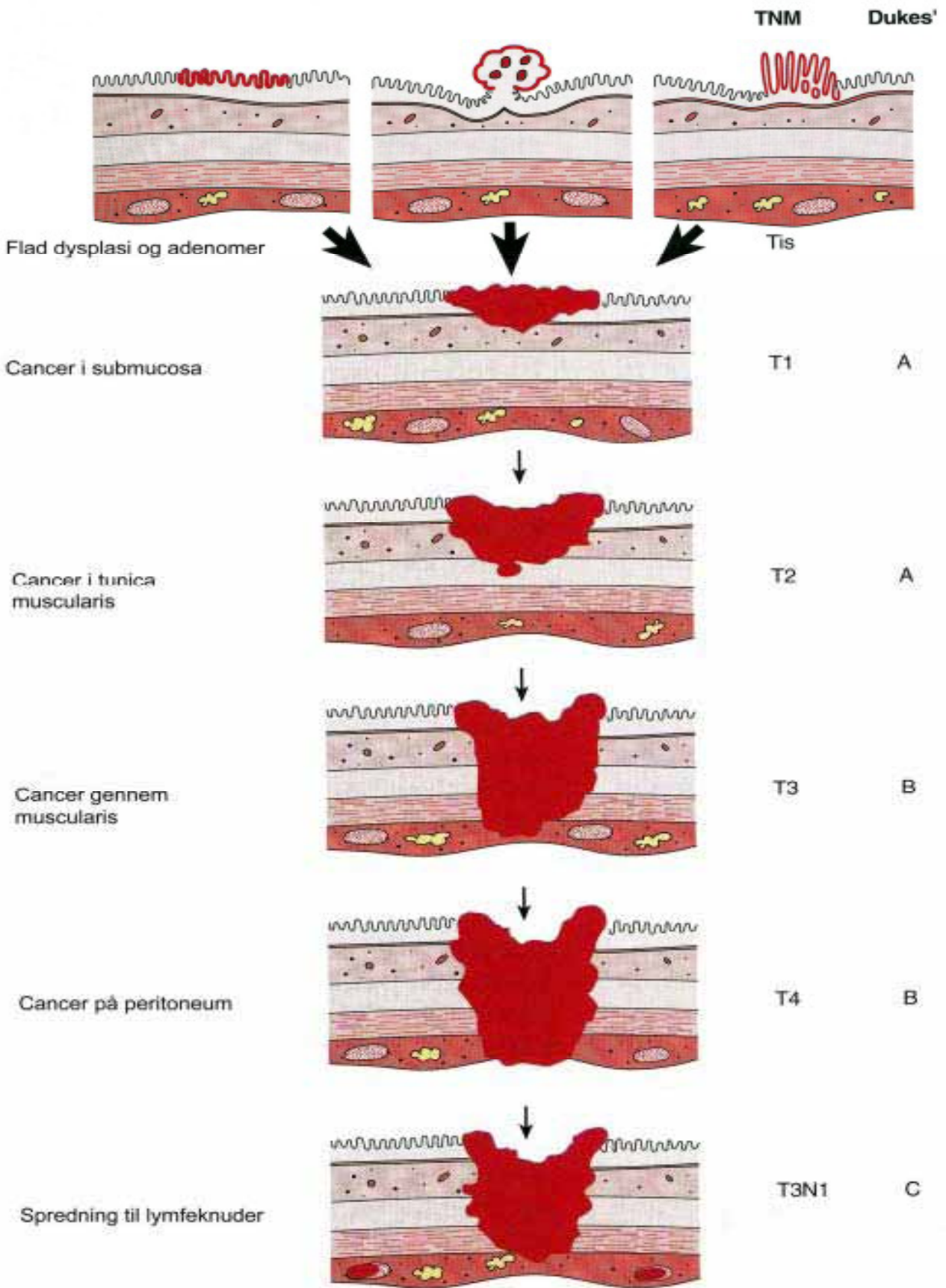
Nærværende retningslinier er væsentligt omredigeret i forhold til seneste udgave. Man har valgt at lægge sig tæt op af de retningslinier, der er udarbejdet af the Royal College of Pathologists (www.rcpath.org). De fleste danske regioner er i gang med – eller planlægger – videreuddannelse af de multidisciplinære teams. Hovedkræfterne i denne undervisning er britiske, hvorfor det har været naturligt at lægge de britiske retningslinier til grund for nærværende revision. Vejledningen er dog tilpasset danske forhold. En mere udførlig referenceliste findes i retningslinierne udarbejdet af Royal College of Pathologists.

Stadieinddeling og klassifikation

Tidligere klassificeredes tumorer efter Dukes systemet. Dette system anvendes ikke længere. I stedet stadieinddeles tumorer i henhold til TNM-systemet (*Sobin (a) 1997 IV*):

pT0:	Invasiv tumor ikke påvist
pT1:	Tumor infiltrerer submucosa
pT2:	Tumor infiltrerer muscularis propria
pT3:	Tumor infiltrerer gennem muscularis propria
pT4:	Tumor vokser gennem peritoneum og/eller ind i tilgrænsende organer
pN0:	Ingen spredning til lymfeknuder
pN1:	Spredning til 1-3 regionale lymfeknuder
pN2:	Spredning til 4 eller flere regionale lymfeknuder.
pM0:	Ingen fjerne metastaser
pM1:	Fjerne metastasering.

”p” refererer til, at det er en stadieinddeling, som fastlægges ved den patoanatomiske undersøgelse.



Et særligt problem vedrører fortolkningen af isolerede tumorøer. I den seneste udgave af TNM-klassifikationen (*Sobin* 2002 IV) opfattes irregulære tumorøer som udtryk for kar-invasion, medens afrundede tumorøer opfattes som lymfeknudemetastaser. Dette har såvel hjemme som i udlandet vist sig vanskeligt at håndtere, hvorfor fortolkningen i forrige udgave bibeholdes. I denne opfattes isolerede tumorøer større end 3 mm som lymfeknudemetastaser, mens satellitter defineres som tumorøer, der er mindre end 3 mm. Satellitterne bidrager til T-stadiet. En isoleret tumorø bidrager således ikke længere i sig selv til V-stadiet – hvad enten den er afrundet eller irregulær. Ved gennemvækst af peritoneum (T4) forstås forekomst af karcinom på tarmens yderside. Der er således ikke tale om gennemvækst hvis karcinomet strækker sig helt frem til den peritonealbeklædte overflade, og der er bevaret mesotelbeklædning.

Stadieinddelingen efter langvarig præoperativ strålebehandling følger de samme principper, men der indføres præfixet "Y". Desuden er der yderligere et stadium ypT0, som anfører, at der ikke persisterer residualt karcinom.

Tumor klassificeres histologisk efter WHO's inddeling (*WHO* 2000 IV):

1. Adenokarcinom af glandulær type.
2. Mucinøst adenokarcinom (> 50% af tumorarealet udgøres af mucin).
3. Signetringcellekarcinom (> 50% af tumorcellerne er signetringceller).
4. Planocellulært karcinom.
5. Adenoskvamøst karcinom.
6. Småcellet karcinom.
7. Udifferentieret karcinom.
8. Medullært karcinom.
9. Anden type karcinom.

Tumorstadium

Dukes klassifikation af kolorektaltumorer må anses for at være obsolet, bl.a. fordi T4N0 tumorer med en dårlig prognose klassificeres som Dukes B. Tumorstadiet er relevant i prognostisk og behandlingsmæssig sammenhæng. Ved den patoanatomiske undersøgelse af resektater anvendes dog TNM-klassifikationen (*Sobin (b)* 1997 IV), da patologen ofte ikke har kendskab til eventuelle metastaser.

Stadium	TNM	Dukes
I	T1,T2 - N0 - M0	A
II A	T3 - N0 - M0	B
II B	T4 - N0 - M0	B
III A	T1,T2 - N1 - M0	C *
III B	T3,T4 - N1 - M0	C *
III C	Any T - N2 - M0	C *
IV	Any T - Any N - M1	C ** evt. D

- * Dukes C kan inddeles i stadium C1 og C2. C2 har metastase til apikale lymfeknude.
- ** Metastaserende cancer (M1) kan betegnes som Dukes stadium D, men denne modifikation fremgår ikke af Dukes oprindelige klassifikation.

Makroskopisk undersøgelse af kolorektale cancerresektater

Det er ideelt, at resektater modtages ufikseret og uopklippet i umiddelbar tilslutning til operationen. Dette er ikke altid praktisk muligt og i disse tilfælde aftales lokale retningslinier. Orale resektionsrand og tumordrænerende karresektionsrand bør være markeret med suturer. Relevante data kan indføres på DSPAC's registreringsskema, hvis papirrekvisitioner anvendes og operationsbeskrivelse vedlægges – alternativt gives patologen elektronisk adgang til relevante patientdata, såsom journalnotater, operationsbeskrivelse, oplysninger om præoperativ strålebehandling og resultatet af præoperativ diagnostik. Det friske præparat inspiceres specielt mhp. tumorperforation, serosaforhold og indvækst i naboorganer. Fotodokumentation forfra og bagfra foretages på alle kolorektale cancerpræparater. Foto foretages bedst på det ufikserede præparat. Der foretages en tusch- eller farvemarkering af den ikke-peritonealiserede resektionsflade (denne resektionsflade har tidligere været benævnt laterale eller circumferentielle rand). Markeringen kan også udføres af operatøren før fremsendelse af præparat. Præparatet kan herefter enten perfusionsfikseres med formalin eller opklippes antimesenterielt indtil 1-2 cm over og under tumor. Sidstnævnte metode muliggør udtagning af væv til frysebank. Rectumpræparater opklippes dog ikke analt (hvor man kan nøjes med at åbne præparatet) og oralt opklippes disse præparater ikke under omslagsfolden. Totalopklipping af tarmpræparatet med tumor kan generelt ikke anbefales, men kan være aktuel ved mindre tumorer samt adenomer med beskeden tumoredvækst. Det er vigtigt at bevare tumors relationer til både peritoneum og ikke-peritonealiserede resektionsflade. Der kan indføres en papirvæge igennem tumorområdet for at fremme fikseringen det første døgn. En fikseringstid herefter på mindst 48 timer kan anbefales, bl.a. fordi lymfeknudedissektionen herved lettes (Richards 1998 III). Det bemærkes, at den ikke-peritonealiserede resektionsflade ved lave rektaltumorer omskeder hele præparatet. Rectumtumorer beliggende over omslagsfolden har en ikke-peritonealiseret resektionsflade beliggende bagtil og til siderne. Colon ascendens og descendens har normalt en resektionsflade bagtil og til siderne, som er beklædt med en "mesokolisk fascie" De er peritonealbeklædte fortil. Colon transversum og colon sigmoideum har et smalt mesenterium således at resektater her kun har et smalt område med en ikke-peritonealiseret overflade. Coecums peritoneale forhold er variable.

Kvalitetsvurdering af TME præparat

Den mesorektale fascie vurderes a.m. Quirke (Quirke 2003 IIa):

1. *Komplet*: Intakt mesorectum med kun små uregelmæssigheder på en glat mesorektaloverflade. Ingen defekter dybere end 5 mm. Ingen coning (omvendt kegleform) analt.
2. *Næsten komplet*: Moderate mængder mesorectum med uregelmæssigheder og/eller defekter dybere end 5 mm. Tunica muscularis ikke synlig. Moderat coning er tilladt.

3. *Inkomplet*: Lille mængde og/eller meget uregelmæssig mesorectum med stedvis synlig tunica muscularis.

I forbindelse med udskæringen foretages fotodokumentation af relevante skiver.

Abdominoperineale resektater (APR)

Den mesorektale fascie strækker sig analt til levatorniveau. Den vurderes som beskrevet ovenfor. På den perineale del kan man afhængigt af den valgte operationsteknik identificere: 1) vedhæftning af levatormuskulaturen, 2) dele af den eksterne sphincter eller 3) en bred krave af eksterne sphincter. Den makroskopiske vurdering af den perineale ekscision kan foretages ud fra følgende kriterier:

- 1) *Radikal*. Resektatet har en 10 mm stor krave af levatormuskulatur i hele circumference. Samtidig involverer resektionsfladen ikke muscularis i analkanalen.
- 2) *Enhanced*. Resektatet omfatter en krave af levatormuskulatur hele vejen rundt om præparatet.
- 3) *Standard*. Resektatet omfatter ikke levatormuskulatur og resektionsfladen er beliggende i tunica muscularis planet.
- 4) *Substandard*. Områder af tunica muscularis mangler eller der er perforation.

I forbindelse med udskæringen foretages fotodokumentation af relevante skiver.

Colonresektater

For krøsbærende colonaftsnit vurderes, om der er incisioner/perforationer i krøset. For retroperitonealt beliggende tarmafsnit vurderes den mesokoliske fascie efter samme principper som den mesorektale fascie (*West (a) 2008 IIb*). Højden af karligaturen udtrykkes ved afstanden fra tarmvæg ud for tumor til karresektionslinien. Efter fiksering inspiceres præparatet. Supplerende fotodokumentation kan foretages. Tarmpræparatets længde og tumors afstand til nærmeste resektionsrand og tumors længde måles. Tumorområdet tværskæres i tynde skiver (ca. 5 mm) og tumors maksimale udbredning i tværplanet måles (som hvis tarmen havde været opklippet). Tumors dybdevækst i tarmen angives og ved gennemvækst af tunica muscularis måles, hvor langt uden på dette lag tumor vokser (dette er ikke altid muligt ved betydelig gennemvækst). Tumors afstand til peritoneum og til den ikke-peritonealiserede resektionsflade angives. Ved en afstand på mindre end 1 mm til den ikke-peritonealiserede resektionsflade kan denne ikke anses for at være fri. Fotodokumentation af tværskårne colontumorer kan være relevant, specielt ved retroperitonealt lejrede colonaftsnit. Alle specielle fund bemærkes – specielt bør fine hvidlige radierende strøg uden på tumor bemærkes, idet disse kan repræsentere veneinvasion. Forekomst af adenom i randen af tumor bemærkes ligeledes. Der udtages væv til mikroskopi, der skal belyse (og bekræfte eller afkræfte) de makroskopiske forhold, som netop er skitseret. Derudover skal forhold, der er skitseret nedenfor under mikroskopisk vurdering belyses. Det er specielt vigtigt at udtage multiple snit ved mistanke om peritoneal involvering af tumor. Overgangssnit mellem tumor og normal slimhinde er velegnede til immunhistokemisk belysning af mikrosatellitinstabilitet og multiple snit fra tumors invasive front er egnede til at belyse tumor budding og veneinvasion. Snit fra tarmresektionsrande er normalt ikke nødvendigt, men kan være aktuel ved beskeden

afstand fra tumor til resektionsrand (< 2 cm i u fikseret præparat) og specielle tumorer med diffust infiltrerende vækstform (sigillocellulært karcinom). Udviklingen inden for onkologien går i retning af større udbredning af biologisk behandling på basis af egenskaber i selve tumor, og det kan være en fordel at udtage yderligere snit fra tumor. Samtlige lymfeknuder identificeres og indstøbes til mikroskopi. Hvis en makroskopisk suspekt lymfeknude ligger tæt på den ikke-peritonealiserede flade noteres det, og snit udtages til at demonstrere dette forhold.

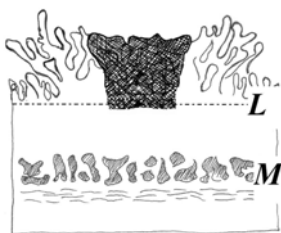
Lokale ekscisionpræparater

Lokalbehandling af kolorektalcancer kan være aktuel som intenderet kurativ behandling ved tidlig kolorektalcancer (T1) eller som en palliativ procedure hos patienter, der ikke tåler mere ekstensive kirurgiske indgreb. Derudover kan invasiv cancer undertiden påvises uventet i præparater, hvor formålet med det kirurgiske indgreb var at fjerne et adenom.

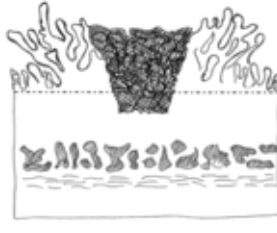
De præparattyper, der er tale om er polypektomi, endoskopisk mukosaresektion (EMR) og transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM). Disse præparater vurderes i det omfang, det er muligt, efter de samme retningslinier som større tarmresektionspræparater. Der skal ved vurderingen lægges vægt på forhold, der kan belyse behovet for yderligere kirurgi, specielt da lymfeknudestatus oftest er ukendt hos disse patienter. Tumors størrelse, invasionsdybde, indgrebets radikalitet, tumors differentieringsgrad, karinvasion og muligt også budding er derfor vigtige parametre.

Polypoide tumorer fikseres og flækkes, hvis de er små. Større polypper totalindstøbes, således at snittene er vinkelret på overfladen. Ved større sessile processer opspændes resektatet og resektionsranden markeres. Processen totalindstøbes således at snittene er vinkelret på overfladen. Såfremt der er anvendt piecemeal fjernelse er vurdering af resektionsrande normalt ikke mulig. Radikaliteten anføres både hvad angår den adenomatøse tumorkomponent og den invasive tumorkomponent. Relevante afstande til resektionsrande og bundresektionsflade angives. Af mikroskopien skal det fremgå, om der er karinvasion, om tumor er lavt differentieret samt om der er involvering af resektionsfladen. Disse faktorer indebærer øget risiko for metastasering, og indgår derfor i stillingtagen til evt. yderligere behandling (Hassan 2005 III).

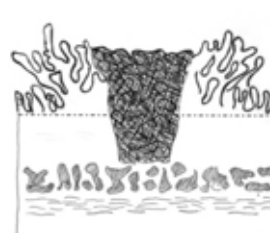
For sessile tumorer med submukøs invasion kan Kikuchi stadium angives. Det er meddelt, at Kikuchi level sm1, sm2 og sm3 har lymfeknudemetastaser i henholdsvis 2 %, 8 % og 23 % (Kikuchi (a) 1995 III).



sm1



sm2



sm3

L: Lamina muscularis mucosa. M: Tunica muscularis.

Excisionspræparater bør diskuteres af det lokale multidisciplinære team (MDT). Der bør her specielt lægges vægt på invasionsdybden og radikaliteten. Ved afstand på < 1 mm til resektionsrande eller bund kan indgrebet ikke anses for at være radikalt. Yderligere bør tumortype, differentieringsgrad, karinvasion og budding tages i betragtning ved stillingtagen til evt. yderligere behandling.

Prognostiske og prædiktive faktorer

En række prognostiske faktorer kan påvises ved den histologiske undersøgelse. Nogle af disse indgår i beslutningsgrundlaget for, om patienten skal tilbydes adjuverende onkologisk behandling.

Differentieringsgrad

Differentieringsgraden vurderes for adenokarcinomer af glandulær type, idet den invasive front ikke medtages:

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1: <i>Højt differentieret:</i> | Uregelmæssige kirtelstrukturer med bevaret kernepolaritet |
| 2: <i>Middelhøjt differentieret:</i> | Mere uregelmæssige, evt. kribriforme kirtelstrukturer. |
| 3: <i>Lavt differentieret:</i> | Manglende kirteluddifferentiering. |

Hvis der er vekslende differentieringsgrader i tumor registreres den dominerende, idet det er denne som har prognostisk værdi (*Halvorsen 1988 III*). For polypektomier med cancer er det dog det lavest differentierede område der rapporteres. Mucinøse adenokarcinomer er pr. definition lavt differentierede. Differentieringsgraden indgår som parameter i vurderingen af, om der skal tilbydes adjuverende behandling eller ej.

Perineural invasion

Ekstramural perineural invasion har betydning for lokalrecidiv og fjernmetastasering. Parameteren indgår i vurderingen af, om der skal tilbydes adjuverende behandling.

Veneinvasion

Ekstramural veneinvasion indebærer øget risiko for fjernmetastasering, og indgår derfor som parameter i vurderingen af, om der skal tilbydes adjuverende behandling. Mistanken kan undertiden rejses ved udskæringen, idet veneinvasionen kan præsentere sig som stribeformede tumorstrøg. Ved mikroskopian kan mistanken evt. rejses ved forekomst af arterie uden ledsagende vene. Veneinvasion er kun til stede, hvis der er involvering af kar med muskulatur i væggen (*Stewart 2007 IIb*). En isoleret tumorø er således ikke i sig selv diagnostisk for veneinvasion – hvad enten den er afrundet eller irregulær. Veneinvasion bør registreres under stadieinddelingen:

- | | |
|-------------|---------------------------|
| <i>pV0:</i> | Ingen veneinvasion |
| <i>pV1:</i> | Mikroskopisk veneinvasion |
| <i>pV2:</i> | Makroskopisk karinvasion |

Tumorbudding

Tumorbudding er til stede, hvis der i et synsfelt ved 200 x forstørrelse kan påvises mindst 10 grupper af 1-4 udifferentierede tumorceller ved den invasive front. Ved samtidig inflammation kan immunhistokemi lette identifikationen. Tumorbudding har i flere centre vist sig associeret til dårligere prognose (*Shinto 2005 IIb, Prall 2005 IIb*). Parameteren indgår ikke som selvstændig parameter ved vurdering af indikation for evt. adjuverende behandling. Tumorbudding er en relativ kontraindikation for lokalresektion som eneste behandling.

Tumors afstand til ikke-peritonealiserede resektionsflade

Tumors afstand og eventuelle involvering af den ikke-peritonealiserede resektionsflade – tidligere ofte benævnt CRM - har stor betydning for recidivhyppigheden ved rectumcancer (*Nagtegaal (a) 2008 IIa*). Denne parameter har væsentlig betydning ved stillingtagen til den postoperative behandling. Tilsvarende er vurderingen af den ikke-peritonealiserede resektionsflade en kvalitetsparameter for colonresektater (*West (b) 2008 IIa*).

Mismatchrepair proteiner

Ca. 10-15 % af kolorektalcancerne er karakteriseret ved manglende evne til at reparere en bestemt type af DNA-skader (mismatch), som opstår under DNA-replikationen. Defekter i DNA-mismatch repairsystemet har vist sig at have prognostisk betydning (*Popat 2005 IIb*), samt at være af betydning ved diagnosticering af arvelig non-polypøs kolorektalcancer (HNPCC) (*Hampel (b) 2005 IIa*). Endvidere er der studier, som tyder på, at tumorer med defekter i mismatchrepairsystemet responderer dårligere på 5-FU baseret kemoterapi (*Ribic (a) 2003 III*). Defekter i mismatchrepairsystemet påvises indirekte ved påvisning af mikrosatellitinstabilitet (MSI) eller direkte ved tab immunhistokemisk af mismatchrepair-proteiner. Der er kommercielt tilgængelige antistoffer til påvisning af MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2. Man skal være opmærksom på, at manglende ekspression af MLH1 og MSH2 medfører samtidigt tab af hhv. PMS2 og MSH6, uden at de sidstnævnte er inaktiveret på genniveau. Ved defekt MLH1/PMS2 kan man supplere med metyleringsundersøgelse eller undersøgelse for BRAF mutation mhp. vurdering af, om defekten er genetisk betinget. Samtlige resektater fra patienter, som er yngre end 50 år, bør farves for MLH1 og MSH2. I tilfælde hvor kemoterapi kan komme på tale, bør der farves for MLH1.

Lymfeknudestatus og antal

Antallet af fjernede og påviste lymfeknuder er i sig selv en kvalitetsparameter og lymfeknudemetastaser har afgørende betydning for prognose og behandling (*Pheby 2004 Ib, Ratto 1999 IIb*). Ved manglende påvisning af lymfeknudemetastaser har antallet af lymfeknuder prognostisk betydning. Der er forringet prognose, når der i et resektat påvises færre end 12 lymfeknuder (medmindre der er givet præoperativ strålebehandling). Antallet af lymfeknuder indgår som parameter i vurderingen af, om der skal tilbydes adjuverende behandling.

Gennemvækst af lymfeknudekapsel

Er kun relevant ved de lymfeknuder, som ligger nær den ikke-peritonealiserede resektionsflade. Hvis en tumorinfiltreret lymfeknude frembyder kapselgennemvækst med karcinomceller beliggende mindre end 1 mm fra resektionsfladen, skal patienten behandles, som om der er involvering af denne.

Tumorperforation

Ved perforation af tumor skal patienten behandles som havende en T4 tumor. Dette uanset om perforationen er opstået før eller under operationen.

Invasionsdybde under tunica muscularis

T3 tumorer som infiltrerer dybere end 5 mm under tunica muscularis har en dårligere prognose (Merkel 2001 III). Et britisk initieret studium (FOXTROT) vil søge at afklare, om denne gruppe af patienter har gavn af præoperativ kemoterapi.

K-RAS-mutation

Der er udviklet biologiske stoffer (Cetuximab, Panitumumab), som angriber tyrosinkinase-proteinet EGFR. K-RAS er et protein, som indgår i de signalveje som aktiveres via EGFR receptoren. Det har vist sig, anti-EGFR-behandling er uden effekt, hvis der er mutation i det gen, der koder for K-RAS (Lievre 2008 III).

Rectumcancer efter præoperativ radiokemoterapi

Beskrivelse af rectumcancerpræparater efter præoperativ radiokemoterapi følger i det store hele de samme principper som for de ikke præoperativt behandlede. Udover TNM-klassifikation og radikalitetsforhold m.m. skal også graden af tumorregression vurderes. Det anbefales, at der udtages mindst 5 snit fra "tumor-området". Dog er det en forudsætning for at påvise komplet regression, at hele læsionen er indstøbt. Trinskæring anbefales ikke rutinemæssigt, idet evt. små residuale karcinomfoci ikke i sig selv indicerer yderligere behandling. Antallet af fundne lymfeknuder vil være lavere end i de ikke bestrålede kolorektale resektater. En nedre acceptabel grænse er ikke fastlagt, men et enkelt studium (Beresford 2005 III) har vist øget overlevelse hos N0 patienter, hvor præparatet indeholdt mindst 3 lymfeknuder.

TNM

T-stadiet fastlægges ud fra lokaliseringen af vitale karcinomceller. Acellulære slimsøer regnes ikke for vitalt karcinom. Isolerede tumorøer skal ikke uden videre opfattes som lymfeknudemetastaser. De kan principielt lige så vel repræsentere rester af primærtumor. Man skal også være opmærksom på, at tunica muscularis i områder kan være destrueret og erstattet af fibrøst bindevæv. T-stadiet fastlægges i sådanne tilfælde ud fra, hvor tunica muscularis ville have været.

Tumorregression

Vurderes samlet på de udtagne snit. Graderingen foretages efter Mandard-systemet (Mandard 1994 IIb):

- TRG 1: Komplet regression – forudsætter at hele læsionen er indstøbt.
- TRG 2: Få små grupper eller enkeltlejrede karcinomceller.
- TRG 3: < 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom
- TRG 4: > 50 % af læsionens areal består af vitalt karcinom, men der er tydelig regression.
- TRG 5: Regression kan ikke påvises.

Svarafgivelse til rekvirent

Det af DSPAC udarbejdede skema kan anvendes til svarafgivelse til den rekvirerende afdeling, såfremt denne afdeling ønsker svar på papir. Såfremt den rekvirerende afdeling ønsker elektronisk svarafgivelse anbefales det, at man udarbejder en skabelon i sit patologisystem til svarafgivelse. Denne skabelon bør indeholde følgende data:

1. Tarmpræparatets længde
2. Tumors største diameter
3. Tumors vækst uden på tunica muscularis
4. Tumors afstand til peritoneum og oplysninger om evt. indvækst i andre organer
5. Tumors afstand til den ikke-peritonealiserede resektionsflade
6. Tumors afstand til karresektionsranden (kun for colontumorer)
7. Tumortype
8. Tumors differentieringsgrad (dominerende)
9. pTNMV stadium
10. Antal lymfeknuder fjernet og undersøgt
11. Antal lymfeknudemetastaser
12. Antal lymfeknuder, der kun er mikrometastaser
13. Kvalitetsbedømmelse a.m. Quirke
14. Tumorbudding
15. Veneinvasion
16. Isolerede tumorøer
17. Perineural invasion
18. Data vedrørende mismatchrepair-systemet
19. Tumorregression efter kemo/strålebehandling
20. Adenomer

Kvaliteten af operationspræparater bør bedømmes makroskopisk	B
Klassifikationen af tumorer bør ske efter WHO's retningslinier, og stadietinddelingen efter TNMV-systemet	B
Tumors afstand til ikke-peritonealiserede resektionsflader og til peritoneum bør angives	B
Det bør tilstræbes, at antallet af undersøgte lymfeknuder er så højt som muligt. Ved kurative resektioner for kolorektalcancer bør som hovedregel mindst 12 lymfeknuder være undersøgt	B
Tumorer bør undersøges immunhistokemisk for defekter i mismatch repair systemet	C
Alle resektater bør fotograferes (forfra, bagfra samt relevante tumorskiver) mhp. feedback til de multidisciplinære teams	C

UNDERSØGELSESPROGRAM

Symptomer

De hyppigste symptomer på KRC er blødning per rectum og ændret afføringsmønster. KRC giver oftest først symptomer sent i forløbet, og symptomerne er ofte uspecifikke. Højresidige tumorer viser sig hyppigst ved træthed (anæmi), abdominalsmerter og palpabel udfyldning, men der kan også være væggtab og feber. Ved obstruktion af valvula ileocecalis kan der opstå tyndtarmsileus. I venstre side er symptomerne præget af obstruktion og viser sig ved ændret afføringsmønster, blod i afføringen, kolikagtige smerter, og i op til en tredjedel af tilfældene manifest colonileus. Ved cancer recti kan afføringen være tilblandet blod og slim, og der kan være fornemmelse af mangelfuld tømning af ampullen og tenesmi. Ved indvækst i blæren kan der opstå vandladnings-symptomer og fluor vaginalis ses ved indvækst i vagina. Fisteldannelse til ventrikel eller tyndtarm kan medføre diaré med hurtigt og stort væggtab. Mange af de nævnte symptomer ses også ved godartet sygdom, men især hos alle patienter over 40 år er det nødvendigt at udelukke KRC.

Klinisk mistanke om KRC

MTV-rapporten om diagnostik af tarmkræft (*MTV-rapport (a) 2001 IIb*) anbefaler et undersøgelsesprogram hos patienter over 40 år med symptomer, som giver klinisk mistanke om kolorektalcancer. Programmet omfatter både den praktiserende læges opgaver og den videre udredning i hospitalsambulatorium eller hos praktiserende speciallæge. En nylig evaluering af undersøgelsesprogrammet viste, at programmet er velfungerende og ikke medfører risiko for oversete cancere, men det indebærer mange dobbeltundersøgelser med først sigmoideoskopi og derefter koloskopi (*Bjerregaard (a) 2007 IIb*). Nedenstående reviderede udgave af retningslinierne for undersøgelse er baseret på denne evaluering og med hensyntagen til den begrænsede koloskopikapacitet.

Praktiserende læges opgaver

Anamnese Primært bør patienten udspørges om tidligere kolorektal neoplasi eller endometriecancer samt om familiær disposition til KRC, idet dette er ensbetydende med særlig høj risiko for KRC.

Symptomer: Blødning per rectum: frisk eller gammelt blod?
 Ændrede afføringsvaner i mere end 4 uger.
 Abdominalsmerter.
 Almensymptomer: Uforklaret væggtab, dyspepsi og svæk-kelse.

Undersøgelse Generel klinisk undersøgelse inkl. abdominal palpation
 Rektaleksploration
 Hemoglobin
 Gynækologisk undersøgelse

Herefter henvises patienten til videre undersøgelse hos en praktiserende speciallæge i kirurgi eller i et hospitalsambulatorium.

Undersøgelsesstrategi i sygehus- eller speciallægeregi

Højrisikopatienter (tidligere KRC eller adenomer, IBD, endometriecancer, disposition til HNPCC eller FAP) undersøges primært med koloskopi; patienter fra familier med kendt FAP dog med sigmoideoskopi.

Alle andre patienter (med gennemsnitlig risiko) > 40 år undersøges efter følgende retningslinier – idet der dog bør udøves et individuelt skøn i lyset af den forventede konsekvens af undersøgelses-programmet ved fx svær komorbiditet og under hensyn til patientens ønsker og livskvalitet:

1. Frisk blødning alene:

Sigmoideoskopi suppleret med *anoskopi* for at udelukke blødningsfokus i analkanalen. Ved normalt fund er der ikke grund til undersøgelse af resten af colon, idet risikoen for at overse neoplasi oralt for sigmoideoskopets rækkevidde er < 1 % (Church 1991 IIb, Bjerregaard (b) 2007 IIb).

2. Afføringsændring i mere end 4 uger (uden synligt blod per anum):

Sigmoideoskopi. Ved normalt fund suppleres med undersøgelse af afføringen for okkult blod (Hemoccult Sensa), idet påvist blod er ensbetydende med risiko for cancer oralt for rectum. Ved positiv Hemoccult Sensa bør der udføres koloskopi. Ved negativ Hemoccult Sensa anbefales videre kontrol hos egen læge.

3. Ikke-frisk blødning eller frisk blødning + ændret afføringsmønster:

Koloskopi.

4. Blødningsanæmi:

Gastroskopi og koloskopi.

Ved inkomplet koloskopi og hos patienter, der ikke ønsker at få foretaget koloskopi foretages supplerende CT-kolografi (røntgenundersøgelse med dobbeltkontrast kan anvendes i stedet, indtil der er adgang til CT-kolografi overalt).

Ovennævnte er en ændring af den hidtidige undersøgelsesstrategi og en udvidelse af indikationen for koloskopi. Hos patienter med afføringsændring alene har man dog valgt fortsat at anbefale primær sigmoideoskopi kombineret med Hæmoccult Sensa, idet der i denne undergruppe kun påvises KRC hos 3% og risikoen for at overse en cancer ved sigmoideoskopi dermed er meget ringe (Bjerregaard (c) 2007 IIb). Koloskopi i denne

gruppe ville derfor betyde et væsentligt øget antal koloskopier uden nogen sikker gevinst i påvisning af KRC, og ventetiden på koloskopi er allerede betydelig efter de nylige omlægninger i sygehusvæsenet.

De enkelte undersøgelser

Sigmoideoskopi

Undersøgelsen foretages ambulant med et 60-70 cm fleksibelt endoskop. Udrensning med et lavement udført af patienten er mere effektiv og patientvenligt end peroral udrensning (*Atkin 2000 Ib*), og i Danmark anvendes oftest et 240 ml Klyx et par timer før undersøgelsen – hos patienter med obstipation evt. suppleret med 240 ml Klyx aftenen før undersøgelsen. Patienten informeres om ubehag og den minimale risiko for perforation, som i store serier er omkring 1 per 40.000 undersøgelser (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (c) 2002 III, Levin 2002 III*). Der anvendes ikke sedation. Den mediane indføringslængde er 52 cm, men kun hos godt 60 % vil man have set hele colon sigmoideum, og dermed området hvor 2/3 af cancerne findes (*Painter 1999 b*). Inkomplet undersøgelse (< 50 cm) ses især hos ældre kvinder og efter hysterektomi (*Doria-Rose 2005 Iib, Ramakrishnan 2005 III*). Undersøgelsen bør afsluttes med retrofleksjon ("looping") i rectum for at sikre påvisning af evt. neoplasi analt i rectum (*Hanson 2001 Iib*). Der foreligger et sæt internationale anbefalinger vedrørende kvaliteten af sigmoideoskopi (*Levin 2008 IV*).

Ved sigmoideoskopi på grund af tarmsymptomer påvises cancer hos 4-5% og adenomer hos 7-16 % (*Bülow 2001 III, Atkin 2004 Ila, Thompson 2007 Iib*). Oplæring i sigmoideoskopi (og anden endoskopi) bør primært ske via en endoskopisimulator (*Mahmood 2003 III, Felsher 2005 III*), hvorved de manuelle færdigheder kan indøves, inden endoskopøren foretager undersøgelse af patienter. Sigmoideoskopi ved specialuddannet sygeplejerske anvendes i stigende omfang i England og USA som led i befolknings-screening, og resultaterne synes fuldt på højde med lægeudført sigmoideoskopi (*Jain 2002 III*).

Konventionel rektoskopi med stift skop betragtes som obsolet til diagnostisk undersøgelse, og det stive rektoskop bør fremover udelukkende anvendes til at fastlægge den præcise lokalisering af en rectumcancer.

Koloskopi

Udføres ambulant efter peroral udrensning, som er afgørende for kvaliteten af undersøgelsen (*Chorev 2007 III*). Endoskopikeren skal kunne mestre biopsitagning og alle former for polypektomi (varm slynge, hot biopsy, piecemeal technique). Patienten skal forinden være informeret om ubehag og risici for perforation og blødning. Oftest foretages undersøgelsen under let sedation og analgesi; antidoter skal være let tilgængelige, og ASA III-IV patienter bør monitoreres (OCCG IV). Anvendelse af CO₂ giver færre abdominalsmerter efter undersøgelsen end atmosfærisk luft (*Bretthauer 2002 Ib*). I tre materialer på hver ca. 30.000 patienter forekom perforation hos 0,1% og mortaliteten var 0,01 % (*Tran 2001 III, Araghizadeh 2001 III, Viiala 2003 III*). Såfremt der ikke - evt. efter et fornyet

forsøg - opnås en komplet koloskopi må undersøgelsen suppleres med en CT-kolografi eller evt. røntgenundersøgelse med dobbeltkontrast.

Adenom-karcinom-sekvensen har hidtil været anset for årsagen til hovedparten af kolorektale cancere. Det har ført til, at man har søgt at reducere risikoen for cancer ved at udelukke eller fjerne polypper ved koloskopi. Ved denne strategi opnår man en ca. 75% reduktion af risikoen for KRC (*Rembacken 2004, IIb*). En yderligere nedsættelse af cancerrisikoen kan måske opnås ved mere fokus på diagnostik og fjernelse af små "flat adenomas" som har et højt malignt potentiale (*Hurlstone 2003 IIb og 2004 IIb*). Årsagen til manglende påvisning af KRC ved koloskopi er især inkomplet undersøgelse hos 3-13%, som antages at være ansvarlig for halvdelen af oversete cancaere (*Leaper 2004 IIb*). Problemet er størst hos ældre patienter og især hos kvinder (*Shah 2007 IIb*). I et engelsk studie var den dokumenterede cøkale intubationsrate kun 57% (*Bowles (a) 2004 IIb*), og intet tyder på at forholdene i Danmark er bedre. Tiltag mhp. en optimering bør omfatte en forbedret udrensning, bedre træning og supervision, rutinemæssig intubation af ileum - om muligt dokumenteret ved magnet og gentagelse af inkomplette skopier. Komplet koloskopi bør dokumenteres med foto af valvula ileocoecalis. Oplæring i koloskopi på simulator forbedrer kvaliteten af undersøgelsen (*Park 2007 IIb*).

Kromoendoskopi (dye-spray) og "high-magnification endoscopy" med eller uden "narrow-band imaging" forbedrer den diagnostiske nøjagtighed (*Brooker 2002 IIa, Chiu 2007 IIb*), og en mere udbredt anvendelse kan derfor formentlig medvirke til at reducere antallet af oversete kolorektalcancer. Ny teknik kan måske også på længere sigt forbedre gennemførligheden af undersøgelsen, idet et pilotstudie af et pneumatisk endoskop med propel og selvnavigation viste intubation af coecum hos 83% (*Vucelic 2006 III*).

Fejltolkning af fund, forkert biopsiteknik eller manglende biopsitagning bidrager også til mangelfuld påvisning af KRC. Koloskopi er ofte selv lært, og fx havde blot 17% af koloskopører i UK modtaget supervision under de første 100 skopier og kun 39% havde deltaget i et træningskursus (*Bowles (b) 2004, IIb*). Viden om klassifikation og diagnostik af kolorektal neoplasi samt anvendelsen af kromoskopi er derfor nødvendig og kan relativt let tilegnes ved selvstudium eller deltagelse i træningskurser (*Rubio 2002 III, Kiesslich 2004 III*).

Fæcesundersøgelse for blod

Okkult blod i fæces fra et kolorektalt karcinom eller adenom kan påvises kemisk med Guaiacprøven. Hemocult Sensa anvendes som supplerende undersøgelse af patienter med afføringsændring pga høj sensitivitet - medens man ved screening af asymptomatiske personer (befolkningsscreening) anvender Hemocult-II, som ikke har nogen plads hos patienter med symptomer. Undersøgelsen udføres af patienten selv efter 3 dages medicin- og kostrestriktion, og prøven indsendes af patienten til en klinisk biokemisk afdeling.

Immunokemisk test for okkult blod i fæces viser i flere undersøgelser samme sensitivitet, specificitet og positiv prædiktive værdi for klinisk signifikant neoplasi (karcinom eller avanceret adenom) som Guaiac-baseret test (Hemocult), men er noget dyrere (*Ko 2003 IIb, Levi 2007 IIb, Guittet 2007 IIb*). Analyse af fækalt DNA er en lovende metode, som

sammenlignet med Hemocult II synes at påvise flere tilfælde af cancer eller avanceret adenom uden at kompromittere specificiteten (*Imperiale 2004 IIb*). Men indtil videre er kun Hemocult valideret i klinisk kontrollerede undersøgelser, hvorfor kun dette system kan anbefales (*MTV-rapport (b) 2001 IIb*).

Supplerende undersøgelser ved diagnosticeret KRC

Biopsi er nødvendig ved tumor i rectum, da diagnosen cancer recti kan medføre præoperativ kemoradioterapi, lav anastomose med risiko for lækage og permanent stomi. Ved radiologisk eller endoskopisk oplagt coloncancer er biopsi ikke nødvendig, da en i øvrigt indiceret operation også bør udføres ved ikke-malignt biopsisvar. Det er vigtigt at afklare, om en rectumcancer er fikseret, da patienterne i så fald skal tilbydes en langvarig præoperativ kemoradioterapi, hvis deres tilstand berettiger intenderet kurativ behandling. Ved rektaleksploration vurderes tumor som enten mobil, fikseret eller adhærent. En præcis stadieinddeling opnås ved MR-skanning eller TRUS (transrektal ultralydskanning), som også kan påvise indvækst i andre organer: blære, prostata, uterus, tyndtarm eller os sacrum (se Billeddiagnostik). En supplerende TRUS bør altid foretages præoperativt ved overvejelser om lokal tumorekscision med TEM.

Efter kemoradioterapi for rectumcancer bør der præoperativt foretages fornyet billeddiagnostisk undersøgelse for at udelukke nyttilkomne fjernmetastaser. Ved T4 tumor bør der desuden foretages kontrol-MR-skanning mhp. detaljeret planlægning af operationen inkl. evt. planlagt resektion af andre organer og dermed andre specialers evt. medvirken. Der er derimod næppe grund til rutinemæssigt at foretage kontrol-MR-skanning efter kemoradioterapi af en T3 tumor, da det sandsynligvis ikke vil få indflydelse på den kirurgiske planlægning.

Synkron kolorektalcancer forekommer hos op til 5% og diagnosticeres bedst ved koloskopi (*Barillari 1990 IIb*). Der skal derfor enten foreligge en komplet præoperativ koloskopi eller (hos kurativt opererede patienter) udføres en postoperativ koloskopi indenfor de første tre måneder. Intraoperativ palpation af den øvrige del af colon sikrer ikke påvisning af små tumorer eller adenomer.

Undersøgelser for fjernspredning (torakoabdominal CT-skanning eller torakal CT-skanning samt UL af leveren med kontrast) udføres altid som led i udredningen. Gynækologisk undersøgelse foretages rutinemæssigt mhp. mulig indvækst i genitalia interna og urinblæren.

Pakkeforløb

"Kræftpakkeforløb" vedrørende KRC, mamma-cancer, lungecancer og hoved/halscancer er indført 1.4.2008. Det kolorektale pakkeforløb er udarbejdet af en arbejdsgruppe i Sundhedsstyrelsens regi bestående af repræsentanter for DCCG, de fem regioner samt almen praksis og speciallægepraksis. Pakkeforløbet fastlægger tidsrammer for det detaljerede forløb fra modtagelse af henvisning på mistanke om kræft til primærdiagnose, udredning, behandling og kontrol. Kræftpakkeforløbet for KRC omfatter det ideelle forløb

(uden unødigt ventetid) hos patienter henvist fra egen læge til hospital eller praktiserende speciallæge i kirurgi med påvist KRC eller mistænkt for KRC, dvs. udredningsforløbet, kirurgisk-onkologiske behandling og kontrol. Pakkeforløbet omfatter endnu ikke patienter med påvist fjernspredning, kompliceret behandlingsforløb eller recidiverende cancer, og emnerne rehabilitering og palliation er ikke omtalt. Alle henvisninger fremsendes elektronisk via edifact.

Pakkeforløbet er herefter blevet implementeret i de fem regioner, og monitorering af de forskellige faser sker i Sundhedsstyrelsen på basis af en række målepunkter (Fig. 1).

Fig. 1

OVERSIGT OVER KRC-PAKKEFORLØB

Hverdag nr. efter modtaget henvisning på hverdag 0:

	Pakkeforløb nr.: Hændelse/procedure	Henvist på mistanke om KRC				Henvist med KRC		
		1	2	3	4	5a	5b	6
Diagnose	Endoskopi (= 1. undersøgelse)	5	5+22*	7	5	3	3	(3)
	Billeddiagnostik	7		9	7	5	5	5
	Forundersøgelse	9		11	9	3	3	5
	MDT-konference præoperativt				10	10	10	
Behandling	Operation	16		16	16	16		12
	Histologisvar (opr. præparat)	22		22	22	22		18
	Onkologisk forundersøgelse	(26)		(26)			13	(22)
	Onkologisk behandlingsstart	(41)		(41)			22	(37)
	Operation						87	

Henvist på mistanke om KRC:

- Pakke 1 Henvist til sigmoideoskopi, hvor colontumor påvises
 Pakke 2 Henvist til sigmoideoskopi (normal), derefter Hemocult (positiv) og derefter koloskopi, hvor colontumor påvises
 Pakke 3 Henvist til koloskopi, hvor colontumor påvises
 Pakke 4 Henvist til sigmoideoskopi, hvor rectumtumor påvises

Henvist med påvist KRC:

- Pakke 5a Henvist med rectumtumor, kirurgisk behandling
 Pakke 5b Henvist med rectumtumor, onkologisk-behandling
 Pakke 6 Henvist med colontumor

* Ved påvist colontumor fortsættes i pakke 1 og ved påvist rectumtumor i pakke 4.

Henvisning og visitation

Påvist KRC: Den henvisende læge fremsender via edifact en henvisning direkte til en hospitalsafdeling ansvarlig for udredning og behandling af KRC. Henvisningen skal indeholde oplysninger om lokalisation af canceren, evt. biopsi og til hvilken patolog en evt. biopsi er sendt. Af hensyn til evt. laparoskopisk operation skal der foretages endoskopisk tatovering svarende til colontumor, idet dette muliggør en sikker peroperativ identifikation af tumorens lokalisation.

Fig. 2

Henvisning til undersøgelse for mulig kolorektalcancer

Patient > 40 år med blødning per rectum, ændret afføring > 1 måned, blødningsanæmi og/eller andre cancer-suspekterede symptomer.

Dato:

Patient:

CPR:	
Navn:	
Adresse:	
Postnr, by	
Telefon:	
Mobiltlf.:	
E-mailadresse:	

Henvisende læge:

Navn:	
Telefon:	
E-mailadresse:	
Faxnummer:	
Lokationsnummer:	

Symptomer: Sæt X

Frisk blødning <input type="checkbox"/>	Ændret afføringsmønster > 1 måned <input type="checkbox"/>
Ikke frisk blødning <input type="checkbox"/>	Andre cancersuspekterede symptomer <input type="checkbox"/>
Blødningsanæmi <input type="checkbox"/>	Højrisikopatient* <input type="checkbox"/>

***Højrisikopatient:** Tidligere kolorektalcancer eller adenom, inflammatorisk tarmsygdom, endometrie-cancer eller disposition til HNPCC eller FAP, 1. grads slægtninge med kolorektalcancer, adenom eller endometrie-cancer.

Behov for tolk?

Nej <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Hvis ja, angiv sprog:
------------------------------	-----------------------------	-----------------------

Behov for transport?

Nej <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Bestilt d. / af:
------------------------------	-----------------------------	------------------

Udleveret patientinformation:

Sigmoideoskopi <input type="checkbox"/>	Koloskopi <input type="checkbox"/>	Udleveret rekvisition på udrensningsmidler <input type="checkbox"/>
---	------------------------------------	---

Medicin: (især evt. AK-behandling)

Ingen medicin

--

Sagt til patienten/evt. andre oplysninger:

--

Mistanke om KRC: Den henvisende læge fremsender en henvisning direkte til hospitalet eller praktiserende speciallæge med detaljerede oplysninger om symptomer, evt. disposition til KRC og undersøgelse (se et eksempel i Fig. 2), informerer om de to mulige primære undersøgelser (sigmoideoskopi eller koloskopi), udleverer patientinformationsbrochurer om endoskoperne og om udrensningen.

Kræftpakken indebærer, at patienter henvist med *påvist cancer* skal forundersøges inden 3 hverdage, medens patienter henvist *på mistanke om KRC* skal undersøges med enten sigmoideoskopi inden 5 hverdage eller koloskopi inden 7 hverdage.

Udredning

Al kommunikation mellem afdelinger og hospitaler vil fremover ske elektronisk. Med billeddiagnostisk afdeling aftales en "colonpakke" og en "rectumpakke". Disse pakker udføres på én dag på forud reserverede tider, og svar skal foreligge ved den førstkommande MDT-konference. Ved konferencen drøftes nyhenviste patienter med rectumcancer og udvalgte patienter med coloncancer på baggrund af klinik, billeddiagnostik og histologi. Beslutning om samlet onkologisk-kirurgisk behandlingstilbud forelægges patienten ved en efterfølgende samtale. Udredningsfasen skal være afsluttet senest 10 hverdage efter modtaget henvisning (Fig. 1).

Behandling

Den primære behandling (operation eller påbegyndt kemoradioterapi) bør være påbegyndt senest 6 hverdage efter afsluttet udredning og fremsættelse af behandlingstilbud - dvs. senest 16 hverdage efter modtaget henvisning (Fig. 1).

Patienter med gennemsnitlig KRC-risiko og symptomer på KRC bør afhængig af detaljerede symptomer primært have udført:

- a. Frisk blødning alene: Sigmoideoskopi og anoskopi
- b. Afføringsændring > 4 uger: Sigmoideoskopi
Ved normalt fund suppleres med Hemoccult Sensa og ved påvist okkult blødning foretages koloskopi
- c. Ikke-frisk blødning og ændret afføringsmønster: Koloskopi
- d. Blødningsanæmi: Gastroskopi og koloskopi **B**

Højrisikopatienter med symptomer på KRC bør primært have udført koloskopi, polyposefamiliemedlemmer dog sigmoideoskopi **B**

Ved koloskopi og sigmoideoskopi bør sikres en høj procent komplette undersøgelser **B**

Der bør tages biopsi fra alle rectumtumorer **C**

Graden af fiksation af cancer recti bør vurderes præoperativt ved rektaleksploration **C**

Forud for intenderet kurativ operation for rectumcancer bør der foretages MR-skanning mhp. lokal stadieinddeling	B
Ved overvejelse om lokal fjernelse af en lav rectumcancer bør der foretages TRUS	B
Undersøgelser for fjernspredning til lever og lunger bør altid udføres	C
Ved påvist KRC bør der foretages en komplet koloskopi perioperativt mhp. synkron neoplasi	C
Efter kemoradioterapi for rectumcancer bør der præoperativt foretages fornyet billeddiagnostisk undersøgelse for at udelukke nytilkomne fjernmetastaser	C
Efter kemoradioterapi for T4 tumor bør der foretages kontrol-MR-skanning mhp. detaljeret planlægning af operationen	C

BILLEDDIAGNOSTIK

Påvisning af ny cancer

Ved mistanke om kolorektalcancer udredes patienterne som angivet i undersøgelsesprogrammet. Ved inkomplet koloskopi suppleres med CT-kolografi (*MTV-rapport (a) 2005 IIa*), idet colonrøntgen har en signifikant lavere sensitivitet (*Sosna (a) 2008 IIa*).

CT-kolografi

CT-kolografi udføres med udstyr, der i dag er tilgængeligt på alle røntgenafdelinger. Metaanalyser viser, at CT-kolografi kan gennemføres med en sensitivitet på ca. 95 % for store polypper (> 9 mm) og ca. 80-90 % for mellemstore polypper (6-9 mm). Specificiteten er for polypper ≥ 6 mm ca. 95 %. For små polypper (< 6 mm) er sensitiviteten lav (48 %). Undersøgelsen har endvidere høj diagnostisk præcision for symptomatisk cancer (*Mulhall 2005 Ia*, og sensitiviteten er ca. 90 % for cancer og adenomer ≥ 10 mm hos asymptomatiske personer (*Johnson 2008 III*). Sensitiviteten er ringe for flade læsioner, herunder flade cancere. Der er computer software under afprøvning, der muligvis kan øge CT-kolografiens sensitivitet til påvisning af disse flade læsioner (*Taylor 2008 IIb*).

CT-kolografi har en højere diagnostisk præcision end colonrøntgen (*Johnson (a) 2004 IIa*, *Taylor 2006 IIa*, *Sosna (b) 2008 IIa*) og bør udføres i stedet for denne efter inkomplet koloskopi (*MTV-rapport (b) 2005 IIa*). Patienterne finder CT-kolografi mere acceptabel at gennemføre end både koloskopi, colonrøntgen og sigmoidoskopi (*Svensson 2002 IIa*, *Taylor 2003 IIa*, *MTV-rapport (c) 2005 IIa*, *Von Wagner 2008 III*).

CT-kolografi udføres som en lav-dosis spiral CT-skanning af abdomen og bækken med efterfølgende 2 og 3D rekonstruktioner. Undersøgelsen bør hos symptomatiske individer udføres i ryg- og bugleje efter fuld colonudrensning og efter installation af luft i tarmen (*ESGAR consensus (b) 2007 III*). Intravenøs kontrast kan anvendes af hensyn til diagnostik af ekstrakolonisk patologi, som i denne patientgruppe forekommer med en hyppighed på 11-18% (*Hara 2000 IIa*, *Ginnerup Pedersen 2003 IIa*), men øger ikke undersøgelsens sensitivitet eller specificitet for colonpatologi.

I Danmark udføres CT-kolografi som primær undersøgelse i stedet for koloskopi hos ældre og svækkede patienter, samt patienter hos hvem narkoseledsagelse til koloskopi ville være påkrævet (*MTV-rapport (d) 2005 IIa*).

MR-kolografi

MR-kolografi er attraktiv ud fra en strålehygiejnisk betragtning, og ser ud til at have en diagnostisk præcision meget lig CT-kolografi (*Purkayastha (c) 2005 Ib*). Undersøgelsen nyder ringe udbredelse og forskningsaktiviteten på området er mere sparsom end for CT-kolografi. Undersøgelsen er aktuelt under afprøvning i Danmark (*Achiam 2008 III*).

CT-kolografi bør udføres efter inkomplet koloskopi	B
CT-kolografi kan udføres som primær undersøgelse hos ældre og svækkede patienter samt patienter hos hvem narkoseledsagelse til koloskopi ville være påkrævet	C

Præoperativ billeddiagnostik

Op til 25% af patienter med KRC har synkron levermetastaser og bør udredes herfor præoperativt. Den ideelle undersøgelsesmetode har høj sensitivitet og specificitet, er non-invasiv, hurtig og nemt tilgængelig.

Transabdominal ultralydsskanning (TRUS)

Transabdominal ultralydsskanning suppleret med biopsi var tidligere den mest anvendte metode til påvisning af levermetastaser. Konventionel ultralydsskanning har imidlertid en ret lav sensitivitet, varierende fra 40–69 % (*Kinkel (a) 2002 Ia, Glover 2002 IIb, Quaia (a) 2006 IIb, Konopke (a) 2007 IIa, Larsen (a) 2007 Ib*). Hvis skanningen udføres med intravenøs kontrast øges sensitiviteten til 80–84% med specificitet på 84–98 % (*Quaia (b) 2006 IIb, Konopke (b) 2007 IIa, Larsen (b) 2007 Ib*). I studier, hvor kontrast-forstærket ultralyd sammenlignes med CT, er der kun lille eller ingen forskel i sensitivitet mellem de to metoder (*Quaia (c) 2006 IIb, Dietrich 2006 IIb, Piscaglia 2007 IIb, Larsen (c) 2007 Ib*), men kun det nyeste af disse studier (*Larsen (d) 2007 Ib*) har delvis intraoperativ korrelation, herunder intraoperativ ultralydsskanning, som er den mest sensitive metode til diagnostik af levermetastaser med en sensitivitet på 97–100 % (*Rafaelsen 1995 Ib, Takeuchi 1996 IIb, Schmidt 2000 IIb*).

CT-skanning

Computer Tomografi, CT er en udbredt og tilgængelig modalitet, som i stigende grad anvendes til diagnostik af levermetastaser. Ved at medskanne hele abdomen i den præoperative skanning kan man også diagnosticere retroperitoneale lymfeknude-metastaser. Undersøgelsens sensitivitet for levermetastaser afhænger af skanner-type og den anvendte protokol, herunder snittykkelse og i.v. kontrastvolumen. Ved anvendelse af de nye generationer af CT-skannere, kaldet multislice-CT, finder man i studier, hvor resultaterne er sammenlignet med intraoperativ palpation, histologi og intraoperativ ultralyd, en pr. læsion sensitivitet på 71–96 % (*Haider 2002 IIb, Numminen 2005 IIb, Ward (a) 2005 IIa, Kim 2006 III, Rapoport (a) 2007 IIa, Wiering 2007 IIb*). Disse studier anvender et kontrastvolumen på 2 ml/kg (300-370 mg iod/ml) eller en standarddosis på 45 g iod. Ved CT kan små cyster imitere metastaser, og en sammenligning af flere faser (prækontrast, arterie- og venefase) kan ofte afklare problemet, men af og til kan man ikke med sikkerhed differentiere mellem de to, hvorfor der forekommer usikre og falsk positive fund. Et af de førnævnte studier angiver, især på grund af små cyster, der er klassificeret som "muligt maligne", en pr. læsion specificitet på 67% (*Rapoport (b) 2007 IIa*)

MR-skanning

Magnetisk Resonans, MR er en mindre udbredt modalitet, som derfor i mindre omfang anvendes til leverdiagnostik. MR har tilsyneladende, især ved anvendelse af jernholdig

leverspecifik kontrast der optages i leverens Kupffer celler, men ikke i metastaser, en højere diagnostisk sikkerhed end multislice-CT, men der findes kun få sammenlignende studier med fuldstændig intraoperativ korrelation. (*Ward (b) 2005 IIa, Rappeport (c) 2007 IIa*). Forskellen er mest udtalt for metastaser < 1 cm i diameter. Nye MR-teknikker som fx diffusionsvægtet MR ser ud til, i kombination med konventionel MR, at kunne forbedre såvel sensitivitet som specificitet (*Nasu 2006 III*)

PET og PET-CT

Positron Emissions Tomografi, PET med brug af den mærkede glukose analog FDG, angives at have en høj sensitivitet for levermetastaser. Flere metaanalyser finder en patient sensitivitet på $\geq 90\%$ (*Huebner 2000 Ia, Kinkel (b) 2002 Ia, Bipat (a) 2005 Ia*) og de to sidstnævnte studier, som sammenligner PET med andre billeddiagnostiske metoder, udpeger PET til den mest sensitive metode. Metaanalyserne bygger imidlertid på ældre studier og sammenligner PET med nu teknisk insufficiante CT- og MR-skanninger. Den høje sensitivitet for PET har ikke kunnet bekræftes i nyere studier med intraoperativ korrelation, som finder en meget lav sensitivitet for små levermetastaser (< 1-1,5 cm) varierende fra 14–26 % (*Fong 1999 IIa, Ruers (a) 2002 IIa, Rappeport (d) 2007 IIa*). Kombinationen af PET med CT synes ikke at ændre væsentligt på den lave sensitivitet for små metastaser, med mindre CT delen af PET/CT-studiet udføres som en dedikeret levermultislice-CT-skanning (*Rappeport (e) 2007 IIa*). PET har imidlertid en meget høj specificitet og høj sensitivitet for ekstrahepatisk tumor og vil derfor ændre den kliniske strategi hos en del patienter, hvor der planlægges leverresektion (*Fong 1999 IIa, Ruers (b) 2002 IIa, Rosa 2004 III, Rappeport (f) 2007 IIa*).

Biopsi af levermetastaser?

Der er en teoretisk risiko for spredning af tumorceller ved transkutan biopsi, men det er uvist hvor stor risikoen er. Retrospektive opgørelser har angivet en risiko varierende fra 0,006% (*Smith 1991 III*) til helt op til 19 % (*Jones 2005 III*). Men hvad enten risikoen er ubetydelig eller ej, er det spørgsmålet, om der overhovedet er behov for biopsi. Den overvældende majoritet af kolorektale levermetastaser har et karakteristisk udseende ved billeddiagnostik og hos en patient med påvist KRC og typiske metastaser på CT, kontrastultralyd og/eller MR-skanning er der derfor ingen grund til at verificere fundet ved biopsi. Ved usikre fund på en CT-skanning kan den suppleres med anden billeddiagnostik i form af leverspecifik MR eller kontrast forstærket ultralyd.

Lungemetastaser

Næst efter leveren er lungerne den hyppigste lokalisation for spredning af KRC. Konventionel røntgenundersøgelse af thorax har en sensitivitet på 33 % og specificitet på 97% for lungemetastaser (*Arunachalam 2002 III*). CT af thorax har betydeligt højere sensitivitet (*Peuchot 1987 IIb*), men gevinsten ved at udføre CT af thorax på patienter med CRC og negativt thorax-røntgen er formentlig lav, idet man kun finder lungemetastaser hos 4–5 % af disse (*Povoski 1998 IIb, Kronawitter (a) 1999 III*). CT af thorax har en lav specificitet og vil finde små ukarakteristiske noduli hos 10–25 % (*Kronawitter (b) 1999 III, Brent (a) 2006 III*) – men dette tal afhænger af populationen, og der er stor geografisk variation. Ved CT-screening for lungecancer hos amerikanske storrygere fandt man f. eks. en prævalens af små benigne noduli på 51 % (*Swensen 2005 IIa*).

Ulempen ved at bruge CT er de hyppige falsk positive fund, som kan medføre et omfattende kontrolprogram. Ukarakteristiske lungeforandringer ved CT bør ikke forsinke behandlingen af den primære cancer (*Brent (b) 2006 III*). Den eneste mulighed for at karakterisere de små noduli (< 1 cm) er gentagne CT-skanninger, da PET på trods af en høj sensitivitet for større lungemetastaser (*Gould 2001 Ia*) ikke synes at detektere små lungemetastaser (*Nomori 2004 IIb*).

CT-skanning med i.v. kontrast bør udføres som primær præoperativ undersøgelse af leveren for metastaser. Som alternativ kan udføres transabdominal ultralydsskanning med i.v. kontrast eller MR- skanning med leverspecifik kontrast	B
Ved fund af typisk udseende levermetastaser ved billeddiagnostik er biopsi unødvendig	C
CT-skanning af thorax bør udføres som præoperativ undersøgelse for lungemetastaser, enten som led i thoracoabdominal CT-skanning eller samtidig med abdominal CT-skanning.	C

Lokal stadieinddeling af cancer recti

Til præoperativ stadieinddeling af rectumcancer anvendes MR-skanning og/eller transrektal ultralydsskanning (TRUS) (*Skandarajah (a) 2006 III, Halefogly 2008 III*). MR er velegnet til udvælgelse af patienter, der kan have gavn af neoadjuverende terapi. Hos patienter med mobile tumorer har TRUS vist sig som en nøjagtig metode til præoperativ stadieinddeling (*Skandarajah (b) 2006 III, Engelen (a) 2007 III*).

MR-skanning

MR af bækkenet med overfladespole giver mulighed for en nøjagtig bedømmelse af tumors relation til rektalvæggen. Der skannes vinkelret på tumors længdeakse med T2-vægtet teknik med høj opløsning og tynde snit (*Brown 1999 IIb*) (se bilag). Disse billeder demonstrerer den mesorektale fascie, hvorved afstanden fra tumor til den mesorektale fascie kan måles (*Brown 2001 IIb*). En metaanalyse har tidligere vist relativt høj diagnostisk sikkerhed for involvering af resektionsranden, "circumferentiell resection margin, CRM" (*Lahaye (a) 2005 Ib*). Ifølge et nyt europæisk multicenter studie kan frie resektionsrande forudsiges med stor sikkerhed, når MR-skanning viser en afstand mellem tumor og mesorektale fascie på > 1 mm (*MERCURY Study Group (a) 2006 Ib*). Andre har fundet en MR-bestemt CRM-afstand på 2 mm som sikker afstand (*Nagtegaal (a) 2005 III*). Et enkelt MR-studie har fundet, at CRM status bestemmes med mindre nøjagtighed, jo lavere tumor er lokaliseret (*Peschaud 2005 III*).

I de tilfælde hvor tumor er lokaliseret i tæt relation til sfinkter, kan der suppleres med snit aksialt og coronalt i forhold til sfinkter (*Shihab (a) 2008 III*). Ved store tumorer er MR bedre end TRUS til at påvise hele tumors afgrænsning og mulige indvækst i naboorganer (*Blomqvist 2000 IIb*). Desuden er det muligt at fusionere MR med terapiskanning og indtegne strålefeltet. Enkelte advokerer for MR som eneste undersøgelse til både lokal stadieinddeling og påvisning af levermetastaser (*Stoker 2000 IV*). Kombination af TRUS og MR synes at være det optimale til præoperativ stadieinddeling (*Starck 1995 Ib*).

Selv om MR er velegnet til udvælgelse af de patienter der kan have gavn af neo-adjuverende præoperativ kemostråleterapi, kan efterfølgende MR-skanning ikke forudsige svind af tumor med tilstrækkelig nøjagtighed (*Larsen 2008 II*). I øvrigt har PET/CT lignende vanskeligheder (*Kristiansen 2008 III*).

MR har vist sig ikke at være optimal til påvisning af metastaser i de regionale lymfeknuder, i hvert fald når vurderingen baseres på lymfeknude-størrelse. En metaanalyse baseret på lymfeknudestørrelse viste en sensitivitet på 66% (*Bipat (a) 2004 Ib*). Supplering med 3 mm T2 vægtede snit af mesorectum parallelt med os sacrum giver forbedret lymfeknude diagnostik (*Koh 2008 III, Shihab (b) 2008 III*). Morfologiske kriterier synes at øge såvel sensitivitet som specificitet til hhv. 85% og 97% (*Brown 2003 IIa*). Præliminære studier med lymfeknudespecifik MR-kontrast har ligeledes vist lovende resultater (*Koh 2004 III*)

For at opnå en høj nøjagtighed ved præoperativ MR anbefales etablering af multi-disciplinære teams med dedikerede radiologer og deltagelse i MR workshops (*MERCURY Study Group (b) 2006 III, Wibe 2007 IV, Rafaelsen (a) 2008 IV*).

Transrektal ultralydskanning (TRUS)

TRUS er en nøjagtig metode til at bedømme tumors udbredelse i og gennem rectumvæggen (85-90 % sikkerhed) (*Rafaelsen 1996 Ib, Heriot (a) 1999 IV, Nielsen 2001 Ib*). TRUS kan anvendes til udvælgelse af patienter med T1 cancer til TEM. "Overstaging" af tumorindvækst forekommer i 0-12 % af tilfældene. "Understaging" er sjældnere og skyldes ofte mikroskopisk indvækst i det perirektale væv. Der findes roterende, lineære og sektor-transducere. Ved stenoserende tumorer er sidstnævnte at foretrække, da det er muligt at visualisere den orale del af tumor. Tredimensionel ultralydskanning gør det muligt at opnå billeder i flere planer, og stadieinddelingen ved stenoserende rektalcancer forbedres (*Hunerbein 1996 III, Hunerbein (a) 2000 11b*). Konventionel TRUS har en lang indlæringskurve (*Carmody 2000 III, Rafaelsen (b) 2008 III*).

En metaanalyse af studier fra 1985 til 2002 fandt, at TRUS var bedre til præoperativ T-stadieinddeling end CT og MR. Sensitiviteten var 90% for TRUS, 79% for CT og 82% for MR (*Bipat (b) 2004 Ia*). I modsætning til MR giver TRUS alene dog ikke mulighed for at visualisere tumors relation til den mesorektale fascie (*Beets-Tan (a) 2004 IIa*).

Ved mindre tumorer afgrænset til rectums væg er TRUS den bedst dokumenterede undersøgelse (*Pikarsky 2000 Ib, Skandarajah 2006 III, Engelen (b) 2007 III, Tytherleigh 2008 II*).

Det er vanskeligt at skelne mellem benigne og maligne lymfeknuder ved hjælp af TRUS (*Rafaelsen 1992 Ib*). Selv for erfarne ultralydsdiagnostikere er nøjagtigheden sjældent over 70 %, da ikke alle lymfeknudemetastaser er synlige ved TRUS. TRUS giver mulighed for ultralydvejledt biopsi af suspekte områder i adenomer og lymfeknuder. Biopsi af lymfeknuder udføres dog kun sjældent, da det ofte er nødvendigt at nålen skal passere primærtumor. TRUS er billigere end MR (*Heriot (b) 1999 IV, Cualdi 2000 IIa*).

CT-skanning

CT af rectum er ikke velegnet til præoperativ stadieinddeling, hovedsagelig på grund af manglende evne til at visualisere lagene i tarmvæggen samt evt. indvækst i vagina (*Rifkin 1989 IIa, Mortensen 1992 III, Osti 1997 IIa*). Et nyt studie har vist, at multislice-CT ikke er nøjagtig mhp. bedømmelse af indvækst i den mesorektale fascie (*Vliegen 2008 III*), selv om det er muligt at måle afstanden til den mesorektale fascie på rekonstruerede

snitbilleder vinkleret på tumor. Hos patienter der ikke kan få foretaget MR-skanning på grund af kontraindikationer, er CT og TRUS de eneste metoder der kan visualisere lokal tumorudbredning.

Metodevalg

Aktuelt anvendes i Danmark oftest MR, som suppleres med TRUS hos patienter, der på baggrund af komorbiditet og fund ved rektaleksploration skønnes velegnet til lokal tumorresektion med TEM eller EMR. TRUS alene kan ikke anbefales, da metoden har begrænsninger i lymfeknude diagnostikken og CRM ikke kan udmåles (*Landmann 2007 III*). MR anbefales, da det er den mest nøjagtige modalitet til at bedømme evt. involvering af den mesorektale fascie (*Engelen (c) 2007 II, MERCURY Study Group (c) 2006 Ib*). Som alternativ hos patienter med pacemaker anvendes multislice-CT.

Billeddiagnostik mhp påvisning af lokalrecidiv

MR-skanning af bækkenet uden og med intravenøs kontrast kan anvendes til påvisning af lokalt recidiv (*Toricelli 2003 III*). De første 6 måneder efter operationen er det imidlertid vanskeligt at skelne mellem recidiv og inflammation.

PET/CT har ligeledes fundet plads i diagnostikken ved mistanke om recidiv (*Tutt 2004 IIa*). I en nylig publikation anbefales PET/CT, når andre metoder har været resultatløse, og der stadig er klinisk mistanke om recidiv. PET har reduceret specificitet i de første 12 måneder efter strålebehandling pga. inflammatorisk aktivitet (*Schaefer 2007 III*).

Til lokal stadietildeling af cancer recti anbefales MR med angivelse af TN-stadie og tumors afstand til den mesorektale fascie. Ved tidligt tumorstadium bør der suppleres med TRUS, såfremt lokal tumorresektion overvejes	B
---	----------

Ved klinisk mistanke om recidiv udføres MR uden og med intravenøs kontrast, og som alternativ PET/CT	C
--	----------

PRÆOPERATIV FORBEREDELSE

Informeret samtykke

Lovbekendtgørelse nr. 95 af 7. februar 2008 ("Sundhedsloven") fastsætter bestemmelser for patienters retsstilling, og ingen behandling må indledes eller fortsættes uden patientens informerede samtykke.

Hos patienter med tarmkræft bør der forud for behandling (kirurgisk såvel som onkologisk) informeres om følgende:

- De foreliggende behandlingsmuligheder og det forventede resultat i forhold til patientens almentilstand, alder, komorbiditet og sygdomsstadium.
- Konsekvenser af at afstå fra behandling.
- For *onkologisk* behandling risikoen for bivirkninger, komplikationer og død, herunder bl.a.:

ved præoperativ kemoradioterapi:

Akutte: Diarré, kvalme, smerter, infektioner, hudpåvirkning i anogenitalområdet ved lavtsiddende cancere.

Sene: Øget afføringstrang, inkontinens, impotens, infertilitet

ved kemoterapi:

Træthed, diarré, kvalme, infektioner, blødning, hårtab, infertilitet.

- For *kirurgisk* behandling risikoen for perioperative komplikationer og død, samt konsekvenser for det funktionelle resultat, herunder bl.a.:
 - Risiko for midlertidig og permanent stomi.
 - Risiko for påvirkning af vandladnings- og seksualfunktion.
 - Risiko for dårligt funktionelt resultat, herunder ændret afføringsmønster, tømningsbesvær og/eller påvirket fækal continens.
 - Risiko for anastomoselækage og konsekvenser deraf.
 - Risiko for infektionskomplikationer, kardiopulmonale og tromboemboliske komplikationer.
- Patientens egne muligheder for at bedre udfaldet af behandlingen, fx ved rygeophør, tidlig mobilisering og tidlig enteral ernæring.

Perioperativ ernæring ved elektiv kirurgi

Operationen og den postoperative fase medfører en række uheldige metaboliske og immunologiske konsekvenser, der nødvendiggør, at opmærksomheden rettes mod patientens ernæringsmæssige status og den perioperative ernæringsindsats. Patienter der er underernærede eller i ernæringsmæssig risiko har øget postoperativ morbiditet og mortalitet, men også hos patienter der å priori er i normal ernæringstilstand, kan tidlig postoperativ ernæring og proteinrige ernæringstilskud nedsætte risikoen for især infektiøse komplikationer.

Præoperativ ernæring til svært underernærede

To store randomiserede studier fra de senere år har i lighed med ældre undersøgelser vist, at 7-10 dages ernæring forud for fx operation for KRC i hos svært underernærede nedsætter risikoen for komplikationer og postoperativ død signifikant (*Bozzetti 2000 Ib, Wu 2006 Ib*). Ernæringen blev givet parenteralt eller enteralt afhængigt af tilstanden. Svær underernæring blev defineret her som vægttab > 10 % af kropsvægten indenfor 6 måneder eller BMI < 18,5.

Ernæringscreening

For at kunne identificere patienter, der vil have gavn af præoperativ ernæring er det nødvendigt at foretage en screening for ernæringsrisiko. Men også hos ikke svært underernærede er ernæringstilstanden korreleret til risikoen for et kompliceret postoperativt forløb (*Detsky 1987 III, Schiesser 2008 III, Sungurtekin 2004 III*). Selvom man vælger at give et perioperativt tilskud i form af proteindrik til alle uanset ernæringsrisiko, vil ernæringscreeningen kunne udpege risikopatienter, som kræver særlig opmærksomhed på den postoperative ernæringsindsats og hurtig indgriben, hvis det viser sig, at patienten ikke kan opnå sufficient peroral indtagelse i dagene efter operationen. Screeningen baserer sig på oplysninger om BMI, vægttab og fødeindtagelse sammenholdt med en score for graden af sygdom/størrelsen af det planlagte indgreb (*Kondrup 2003 IV*).

Faste, sondebehandling og præoperativ glucoseloading

Der er evidens for, at patienter der får lov til at indtage føde frem til 6 timer præoperativt og drikke klare væsker frem til 2 timer før operationen ikke har øget risiko for aspiration og pneumoni, når undtages patienter med risiko for forsinket ventrikeltømning ved fx obstruktion eller diabetes (*Brady 2003 Ia*). Der foreligger dog endnu ikke nationale guidelines i Danmark.

Rutinemæssig anvendelse af nasogastrisk dekompressionssonde forsinket tiden til tarmfunktion og øger muligvis risiko for pulmonale komplikationer. Sonde bør derfor kun lægges på speciel indikation (*Nelson 2005 Ia*).

Indtagelse af 800 ml af en klar glukoseholdig drik (12,5%) aftenen før og 400 ml 2-3 timer før operationen nedsætter præoperativ tørst, sult og ængstelse (*Hausel 2001 Ib*) og nedsætter den postoperative insulinresistens (*Soop 2001 Ib*).

Perioperativ administration af tilskudsdrikke

I en metaanalyse af anvendelse af sondeernæring eller tilskudsdrikke hos uselekerede gastrokirurgiske patienter, dvs. uafhængigt af ernæringsmæssig risiko, finder man en signifikant reduktion af især infektiøse postoperative komplikationer. Denne effekt genfindes i den del af studierne, der alene beskæftiger sig med anvendelse af tilskudsdrikke. Der er ikke fundet nogen effekt på mortaliteten (*Stratton 2007 Ia*) Der findes kun to studier, der fokuserer på effekten af præoperative standardtilskudsdrikke. Det ene viser ingen effekt (*Macfie 2000 Ib*) og det andet kun effekt på mindre komplikationer (*Smedley 2004 Ib*). Dette studie viser desuden, at kombinationen af præ- og postoperativ ernæringsterapi er bedre end præoperativ eller postoperativ alene, når det gælder effekt på vægttab, og bedre end postoperativ, når det drejer sig om komplikationer. Der

foreligger mange studier om såkaldt immunonutrition ved gastrointestinal kirurgi. Det drejer sig om forskellige sammensætninger af tilskudsdrikke, enteral og parenteral ernæring med indhold af et eller flere immunmodulerende stoffer som glutamin, arginin, nucleotider og omega 3 fedtsyrer. Mens der er evidens for anvendelse af immunonutrition ved operation for øvre gastrointestinal cancer og hos visse kritisk syge patienter, er evidensen for anvendelse ved elektiv operation for KRC endnu uafklaret.

Tidlig postoperativ ernæring

Talrige studier har vist, at tidlig postoperativ ernæring (fra 4 h efter operationen) nedsætter antallet af postoperative komplikationer (*Beier-Holgersen 1996 Ib, Lewis 2001 Ib, Schilder 1997 Ib*). En Cochrane gennemgang fra 2006 fandt dog ikke nogen sikker reduktion i antal komplikationer ved gastrointestinal kirurgi, men heller ikke nogen overhyppighed i forhold til et fasteregime (*Andersen 2006 Ia*). Det bør således tilstræbes, at patienten genoptager peroral ernæring i operationsdøgnet. Aktiv mobilisering øger indtaget af kalorier og protein (*Henriksen 2002 Ib*).

Der bør foretages præoperativ ernæringscreening	C
Svært underernærede patienter bør 7-10 dage præoperativt behandles med enteral- eller parenteralernæring - selvom det betyder, at operationen må udsættes i denne periode	A
Rutinemæssig anlæggelse af nasogastrisk sonde bør undgås	A
Præoperativ glucoseloading anbefales	A
Oral ernæring bør genoptages 4 timer efter operationen	A
Aktiv postoperativ mobilisering anbefales	A
Der bør gives tilskud af proteindrikke 5-7 dage før og 5-7 dage efter operationen	A

Stomiafmærkning

Det anbefales, at stomiafmærkning foretages præoperativt for at sikre optimal placering og reducere risikoen for stomikomplikationer (*American Society of Colon and Rectal Surgeons and Wound 2003*). Tre studier omhandler præoperativ stomiafmærkning (*Gulbiniene (a) 2004 IIb, Bass 1997 III, Arumugum 2003 III*) og antyder, at præoperativ stomiafmærkning foretaget af stomisygeplejerske måske reducerer incidensen af postoperative stomale og peristomale komplikationer. Stomiafmærkning bør standardiseres og følge accepterede retningslinier, fx ASCRS og WOCN retningslinier fra 2007.

Tre studier har evalueret, om præoperativ oplæring kan forbedre det postoperative forløb hos patienter der får anlagt stomi (*Haugen 2006 III, Chaudhri 2005 Ib, Gulbiniene (b) 2004 IIb*). Resultaterne tyder på, at præoperativ oplæring udført af stomisygeplejerske eller sygeplejerske med særlig interesse for stomi forbedrer det postoperative forløb.

Forbedringen omfatter bedring i livskvalitet, evne til selv at passe stomi og på længere sigt bedre accept af stomien.

Der bør foretages præoperativ stomimarkering	C
Der bør tilbydes præoperativ oplæring af patienter, der skal have anlagt stomi	B

Tarmudrensning

Traditionelt har man udrenset tarmen før kolorektal kirurgi, især af frygt for komplikationer som anastomoselækage og infektioner (*Hares 1982 IV*). Fra begyndelsen af 1990'erne satte flere prospektive randomiserede studier dog spørgsmålstegn ved denne praksis (*Burke 1994 Ib, Santos Jr. 1994 Ib, Miettinen 2000 Ib, Zmora 2003 Ib*). Disse studier var hver for sig for små til at udelukke klinisk relevante forskelle mellem regimer med og uden præoperativ tarmudrensning, men de blev efterfølgende vurderet i et Cochrane review (*Guenaga 2003 Ia*) og i en række andre metaanalyser (*Bucher 2004 Ia, Slim 2004 Ia, Wille-Jørgensen 2003 Ia*), som samstemmende konkluderede, at præoperativ tarmudrensning ikke forebyggede komplikationer. Tværtimod fandtes en tendens til flere komplikationer hos udrensede patienter. Forsøg på særskilt analyse af rectumkirurgi vanskeliggjordes af et for lille antal rectumresektioner i materialet. På nær et enkelt studie (*Platell 2006 Ib*) støttede alle efterfølgende randomiserede studier disse konklusioner (*Bucher 2005 Ib, Ram 2005 Ib, Fa-Si-Oen 2005 Ib, Pena-Soria 2007 Ib*), men de havde alle for ringe teststyrke pga. for få patienter.

Endelig kom i 2007 to multicenterstudier af tilstrækkelig størrelse. Det ene randomiserede næsten 1500 patienter til tarmudrensning eller ej forud for elektiv åben colonresektion og fandt ingen forskel på hyppigheden af komplikationer (*Jung 2007 Ib*). Det andet randomiserede godt 1400 patienter forud for åben kolorektalkirurgi og fandt ingen forskel på antallet af anastomoselækager, men der var flere intraabdominale abscesser hos patienter uden tarmudrensning, og de var oftere relateret til lækage (*Contant 2007 Ib*). Ca. 1/3 af anastomoserne i studiet involverede rectum, og det blev nævnt, at der hos patienter med anastomose under omslagsfolden ikke var forskel på antallet af komplikationer i de to grupper, men data blev ikke vist.

Kun et enkelt studie fokuserede særskilt på rectumresektion for cancer. En lille konsekutiv serie af patienter blev sammenlignet med matchede historiske kontroller (*Bretagnol 2007 III*), men man fandt ingen signifikante forskelle. Næsten 90 % af patienterne havde aflastende loop-ileostomi, og halvdelen blev opereret laparoskopisk. Laparoskopisk kolorektalkirurgi synes ikke at adskille sig fra åben kirurgi mht. sammenhængen mellem udrensning og komplikationer (*Zmora 2006 III*).

Sammenfattende forebygger præoperativ tarmudrensning ikke komplikationer efter elektiv colonkirurgi, men der er et påtrængende behov for yderligere studier inden for rectumkirurgi.

Præoperativ tarmudrensning forebygger ikke komplikationer efter elektiv colonkirurgi og bør undlades	A
--	----------

Tromboseprofylakse

Abdominalkirurgi indebærer en veldokumenteret risiko for udvikling af postoperativ dyb venetrombose og/eller lungeemboli. Det er i metaanalyser af kontrollerede, randomiserede studier vist, at denne risiko kan reduceres ved profylakse med subkutant administreret heparin (*Collins 1988 Ia*) eller lavmolekylært (fraktioneret) heparin (*Mismetti 2001 Ia*). Lavmolekylære hepariner er formentlig at foretrække, da blødningsrelaterede komplikationer synes at være færre (*Kakkar 1993 Ib*) – og de har lang halveringstid og kan derfor doseres én gang dagligt (*Enoxacan Study Group 1997 Ib*). Heparinprofylakse bør undlades hos patienter med kendt øget blødningsrisiko.

En yderligere reduktion af risikoen kan opnås ved også at anvende TED-strømper (*Oster 1987 III*), men TED-strømper alene er mindre effektive end andre regimer (*Persson 1991 IIb*). TED-strømper bør undlades hos patienter med symptomer på perifer arteriel insufficiens.

Risikoen for tromboemboliske komplikationer efter kolorektalkirurgi er større end risikoen efter abdominalkirurgi i almindelighed (*Torngren 1982 III*, *Wille-Jørgensen 1988, III*), hvilket måske skyldes den peroperative lejring ved rectumkirurgi og/eller dissektion i pelvis. Der foreligger tre RCT om tromboseprofylakse ved kolorektalkirurgi, som sammen med patienter fra 16 studier omfattende abdominalkirurgi, hvor det har været muligt at identificere de kolorektalkirurgiske patienter, er vurderet i en metaanalyse (*Wille-Jørgensen 2002 Ia*). Det konkluderedes, at den optimale profylakse før kolorektalkirurgi er en kombination af TED-strømper og lavdosis heparin eller lavmolekylært heparin. Profylaksen bør formentlig startes præoperativt, men også postoperativ start af profylakse har vist sig effektiv, specielt ved anvendelse af syntetiske heparinanaloger (pentasac-charider) (*Agnelli 2005 Ib*).

Der er konstateret spinale blødningskomplikationer ved simultan anvendelse af epidural blokade og heparinprofylakse. Kausaliteten er aldrig bevist, og de fleste tilfælde er beskrevet ved fjernelse af epiduralkateteret. En praktisk måde at omgå disse problemer er ved enten at starte profylaksen aftenen inden indgrebet - eller ved at give første heparindosis efter epiduralkateteret er anlagt (*Geerts (a) 2004 IIIc*). En pragmatisk men helt udokumenteret løsning er, at nøjes med halv heparindosis 2 timer præoperativt. Ved fjernelse af epiduralkateteret bør dette foregå før dagens heparininjektion (*Geerts (b) 2004 IIIc*).

Flere RCT har vist en mere sufficient profylakse, hvis heparinprofylaksen udstrækkes til 30 dage postoperativt (*Bergqvist 2002 Ib*, *Jørgensen 2003 Ib*, *Rasmussen 2006 Ib*). En endnu upubliceret metaanalyse af disse studier styrker denne konklusion. Der er imidlertid praktiske og ikke mindst økonomiske aspekter forbundet med at anbefale en forlænget heparinprofylakse, hvorfor emnet først må belyses i en MTV-undersøgelse.

Risikoen for tromboemboliske komplikationer er ikke mindre ved laparoskopisk kirurgi – snarere tværtimod – på grund af det øgede intraperitoneale tryk (*Beebe 1993 III*). Hos patienter, der har fået foretaget laparoskopisk kirurgi, er langtidsprofylakse næppe nødvendig (*Tincani 2005 Ib*).

Ved operation af patienter i antikoagulationsbehandling gør specielle forhold sig gældende, alt efter indikationen for denne behandling. Der henvises til retningslinier udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (www.dsth.dk, Nielsen 2006).

Lavmolekylært heparin eller lavdosis heparin + TED-strømper bør anvendes i forbindelse med elektiv og akut KRC kirurgi, medmindre der foreligger kontraindikationer

A

Antibiotikaprofylakse

Administration af antimikrobielle stoffer for at forhindre udviklingen af infektion bør tilrettelægges således, at vævskoncentrationen af antibiotika i det kirurgisk sår er tilstrækkelig høj på det tidspunkt, hvor den bakterielle kontamination indtræder. Dette vil sædvanligvis kunne opnås ved administration af antibiotika ved operationens indledning.

Antibiotisk profylakse (AP) er guldstandard ved al kolorektalkirurgi. Ved elektiv operation reduceres risikoen for sårinfektioner fra 40 % til 11 % (Song (a) 1998 Ia). Postoperative sårinfektioner efter kolorektalkirurgi er forbundet med højere generel (Kirkland 1999 III) og cancerspecifik mortalitet (Nespoli 2004 III).

Valg af antibiotika og dosering

AP skal dække både anaerobe og aerobe bakterier, være kosteffektiv og simpel at administrere. Hovedparten af bakteriemængden i colon består af strikt anaerobe bakteriearter, der næsten uden undtagelser er følsomme for metronidazol. Derfor indgår dette stof også i de fleste regimer. Piperacillin/tazobactam og meropenem rammer også størstedelen af de anaerobe bakterier. De hyppigst forekommende aerobe bakteriestammer er *Escherichia coli* og *Staphylococcus aureus*. Dernæst følger andre gramnegative stave som *Klebsiella*, *Proteus* og *Enterobacter* species. I Danmark er disse bakteriestammer stadig følsomme *in vitro* for gentamicin, ciprofloxacin, meropenem og piperacillin/tazobactam, mens visse af bakteriearterne er resistente over for cefuroxim. I 2004 var 30-50 % af *Escherichia coli* i blodrykninger resistente overfor ampicillin, men følsomme for cefuroxim (Emborg 2006 IIb), der også rammer de fleste *Klebsiella* species.

I en metaanalyse af 147 klinisk kontrollerede forsøg er der beskrevet mere end 70 forskellige antibiotikaregimer, og bortset fra enkelte regimer var de alle sufficente og uden signifikante forskelle i behandlingsresultaterne (Song (b) 1998 Ia). I en nylig publiceret undersøgelse over anvendte AP-regimer i Danmark (Salomon 2007) blev der registreret 17 forskellige AP-regimer, der alle var tilstrækkelige i henhold til de givne rekommandationer. Det blev dog konkluderet, at en mere ensartet og standardiseret behandling er ønskelig af hensyn til evaluering af behandlingsresultaterne på landsplan. På den baggrund kan følgende principper for profylakse ved kolorektalkirurgi anbefales:

- Bør gives som enkeltdosis.
- Bør gives 0-2 timer før operation intravenøst.
- Bør omfatte antibiotika, der giver både anaerob og aerob dækning. Følgende to standardregimer anbefales:
 - Metronidazol 1,5 g i.v. + cefuroxim 3 g i.v.
 - Metronidazol 1,5 g i.v. + ampicillin 3 g i.v. + gentamicin 5mg/kg i.v.

En gentagelse af injektionen under længerevarende operationer har ikke kunnet dokumentere nogen effekt heller ikke ved længerevarende operationer ud over 3 timer (Song (c) 1998 Ia). Ved stort blodtab bør det dog overvejes (Markantonis 2004 III).

Doseringshyppighed ved fortsat antibiotisk behandling

En såkaldt antibiotisk døgndosis beskytter ikke patienten i det følgende døgn. Bakteriedrabet forårsaget af β -laktam-antibiotika (ampicillin og cefuroxim) er afhængig af, hvor lang tid antibiotikakonzentrationen er over mindste inhibitoriske koncentration (MIC), medens aminoglycosiders og metronidazols virkning afhænger af hvor høj koncentrationen når over MIC. Derfor doseres β -laktam-antibiotika i hyppige doser, mens gentamicin og metronidazol doseres i store, mindre hyppige doser (Frimodt-Møller 2002 IIb). Metronidazol har således en lang halveringstid på 6-14 timer og kan doseres en, to eller tre gange dagligt (Rowland 1989 IIa).

Den postoperative antibiotiske behandling bør iværksættes samme dag som operationen, såfremt der i øvrigt er fundet indikation for at fortsætte den efter operationen. Indikationerne for dette er ikke entydige. En række procedure- og patientrelaterede faktorer gør sig gældende, hvoraf de vigtigste er:

- Akutte operationer
- Stort blodtab
- ASA-score
- Immunosuppressiv behandling
- Stort væggtab
- Perioperativ kontaminering
- Operatør-erfaring
- Operationens varighed

. Følgende to standardregimer kan foreslås

- Metronidazol 0,5 x 3 eller 1 g x 2 eller 1,5 g x 1 i.v. + cefuroxim 1,5 g x 3 i.v.
- Metronidazol 0,5 x 3 eller 1 g x 2 eller 1,5 g x 1 i.v. + ampicillin 1 g x 4 i.v. + gentamicin x 1 i.v.
 - a) Er der givet metronidazol 1,5 g peroperativt, skal der først doseres igen første postoperative dag
 - b) Gentamicin gives igen første postoperative dag. Dosis beregnes efter clearance
 - c)

Hos overvægtige (BMI>30) gives ampicillin 2 g x 4 og gentamicin 5 mg/kg korrigeret vægt x 1. Korrigeret vægt = idealvægt + 0,4 x (aktuel vægt – ideal vægt).

- Idealvægt for mænd = 50 kg + 2,3 kg per 2,54 cm højde over 152,5.
- Idealvægt for kvinder = 45,5 kg + 2,3 kg per 2,54 cm højde over 152,5.

Laparoskopisk kirurgi

Laparoskopiske operationer er formentligt forbundet med en reduktion i frekvensen af postoperative sårinfektioner sammenlignet med åben operation, og de kliniske konsekven-

ser af evt. sårinfektion synes også at være mindre alvorlige (Rovera 2007 III). Der er dog ingen evidens for at ændre i anbefalingerne for AP ved laparoskopiske operationer.

Sekundær peritonitis

Her kan der ikke gives nogen generel rekommandation for første linie af antibiotikavalg, eftersom alle anvendte regimer har vist at være ligeværdige med hensyn til klinisk effekt og mortalitet (Wong 2005 Ia). Andre faktorer så som lokale retningslinier, omkostninger og tilgængelighed til diverse antibiotika vil være afgørende. Ved reoperation efter kolorektalkirurgi vil det dog ud fra et mikrobiologisk synspunkt være rationelt, at ændre den antibiotiske behandling i forhold til den primært anvendte profylakse, og behandle med piperacillin/tazobactam (Tazocin) eller meropenem (Meronem) i stedet for cefuroxim eller ampicillin.

Der bør før kolorektal kirurgi gives enkeltdosis antibiotikaproylakse med både anaerob og aerob dækning	A
Antibiotika bør gives intravenøst 0-2 timer præoperativt	B
Ét af to standardregimer anbefales:	
▪ Metronidazol 1,5 g i.v. + cefuroxim 3 g i.v.	
▪ Metronidazol 1,5 g i.v. + ampicillin 3 g i.v. + gentamicin 5 mg/kg i.v.	A

Det accelererede perioperative forløb

Et accelereret perioperativt forløb består af en integration af evidensbaserede enkeltkomponent-interventioner i et multidisciplinært regime mhp. tidlig genvinden af præoperative organfunktioner. Essentielle komponenter er optimeret dynamisk smertebehandling med kontinuerlig epidural analgesi, tidlig oral ernæring og mobilisering samt revision af funktionshæmmende regimer, herunder rutinemæssig brug af gastroduodenal sonde, dræn, længerevarende blærekateter, etc. (Kehlet (a) 2008 Ib). Et accelereret operationsforløb iværksættes efter forudgående multidisciplinær enighed vedrørende anæstesi og analgesi, kirurgiske behandlingsprincipper inklusiv stillingtagen til sonde, dræn, blærekateter, monitorering, restriktioner, etc. Herudover, som den væsentligste faktor, udarbejdelse af daglige plejeplaner med mål for mobilisering, ernæring, information og udskrivelse samt råd og vejledning om relevante forhold efter udskrivelsen (Jakobsen 1999 III). Det er essentielt, at der i alle personalegrupper (anæstesilæger, kirurger og plejepersonale) er enighed om behandlingsprincipperne, og at alle implicerede giver den samme information (White 2007 III). En nylig større europæisk undersøgelse har da også vist, at indførelsen af en "accelereret protokol" ikke i sig selv - uden fokus på ændringer i organisation og samarbejde - er nok til at gennemføre succesrige accelererede patientforløb (Maessen 2007 III).

Ved elektiv colonkirurgi (segmentær resektion, stomitilbagelægning efter Hartmann's operation, resektion ved Crohn's sygdom) er resultaterne nationalt og internationalt entydige: Tidligere genvinden af tarmfunktionen med normal fødeindtagelse og afføring hos > 90% af patienterne inden for 48 timer, bevaret "lean body mass", bedre muskelkraft

(arm/ben), bedre arbejdsevne (gangbånd) og deraf følgende reduceret hospitaliseringsbehov til ca. 3 dage (*Kehlet (b) 2008 Ib, Basse (a) 2004 IIa*).

Opfølgning 30 dage postoperativt tyder på færre kardiopulmonale komplikationer, reduceret træthed og søvnbehov, samt tidligere genvinden af normale dagligdags funktioner efter udskrivelsen med et uændret behov for hjemmesygeplejerske, besøg hos egen læge etc. (*Jakobsen 2006 IIa, Basse (b) 2004 IIa, Kehlet (c) 2008 Ib*). Efter ændring af den rutinemæssige udskrivelse fra 2 til 3 dage postoperativt er genindlæggelsesfrekvensen inden for de første 30 dage faldet til et acceptabelt niveau (ca. 10%) (*Andersen 2007 III*).

En nylig randomiseret undersøgelse viste at indførelsen af accelererede forløb hos patienter med kolorektalkirurgiske indgreb medfører nedsat indlæggelsestid uden påvirkning af antallet af komplikationer (*Khoo 2007 Ib*). Disse fund bekræftes af et systematisk review af tilgængelige kontrollerede og randomiserede studier (*Wind 2006 Ia*).

Ingen af de eksisterende store randomiserede undersøgelser af laparoskopisk kolorektalkirurgi har været udført efter behandlingsprincipperne for accelererede forløb, og en mindre undersøgelse fandt, at accelereret forløb kunne gennemføres, uanset om patienten blev opereret med åben eller laparoskopisk teknik (*Basse (a) 2005 Ib*). Dette udelukker dog ikke, at laparoskopisk kirurgi kan være fordelagtig specielt hos højrisikopatienter. Laparoskopisk colonkirurgi i accelereret forløb medfører nedsat indlæggelsestid og uændrede komplikationer (*Raue 2004 Ib*).

Resultaterne efter mere komplekse kolorektalkirurgiske indgreb er mindre entydige og med mindre veldefinerede programmer, om end de foreløbige resultater også er positive sammenlignet med konventionel perioperativ behandling (*Kehlet (d) 2008 III*). Præliminære undersøgelser tyder endvidere på økonomiske besparelser på mere end 4.000 kr. per behandlingsforløb (*Folkersen 2005 III*).

Tarmresektion for coloncancer bør ske i et accelereret perioperativt forløb	A
---	----------

Perioperativ væskebehandling

Dansk og international rutine vedrørende væskebehandling til elektive kirurgiske procedurer, herunder kolorektalkirurgiske indgreb, mangler evidensbaseret grundlag, hvilket har resulteret i store variationer i den perioperative væskebehandling med potentielle negative effekter på det perioperative forløb. På baggrund af en systematisk litteraturgennemgang af ca. 80 randomiserede, kliniske undersøgelser er der ikke evidens for at anbefale den ene type væske frem for den anden til perioperativ væskebehandling ved samtlige elektive ikke-hjertekirurgiske procedurer (*Holte (a) 2006 Ia*).

To algoritmer for væskeadministration er undersøgt i randomiserede studier ved kolorektalkirurgiske indgreb: 1. Individuelle strategier med væskebehandling tilrettelagt ud fra individuelle fysiologiske parametre (oftest anvendt er den esophageale Doppler) og 2. Standardiserede protokoller med indgift af to forskellige mængder væske ("høj/liberal vs. lav/restruktiv væske"). Flertallet af de ca. 10 randomiserede studier med individualiseret væsketerapi har vist forkortet varighed af postoperativ tarmparalyse samt reduceret

hospitalsindlæggelse og morbiditet (*Bundgaard-Nielsen 2007 lb*), og teknikken bør anvendes til højrisikopatienter. Af 4 nylige store randomiserede studier med "høj/liberal vs. lav/restriktiv" væskebehandling hos patientgrupper omfattende kolorektalkirurgi har to studier fundet at "restruktiv" væskebehandling forbedrede patientforløbene (*Holte (b) 2006 lb*, *MacKay 2006 lb*, *Brandstrup 2003 lb*). En samlet evaluering af disse undersøgelser er dog vanskeliggjort af generelle metodologiske problemer specielt vedrørende manglende standardisering af både operative indgreb og perioperative interventioner samt en uhensigtsmæssig terminologi, hvor begreberne "liberal", "restruktiv", "høj" og "lav" ofte overlapper hinanden, hvad angår de konkret administrerede væskevolumina. I en mindre randomiseret undersøgelse hos colonkirurgiske patienter opereret i et "accelereret" patientforløb fandtes derimod ingen bivirkninger af "høj" (~5 liter) væskeindgift (*Holte 2007 lb*), mens (for) lille væskeindgift (~1,7 liter) muligvis kan bidrage til den perioperative morbiditet, specielt anastomoselækage.

Både hypovolæmi og væskeoverskud bør undgås	A
Individualiseret væsketerapi anbefales til højrisikopatienter	B

Blæredrænage

Under selve operationen har patienterne i reglen et blærekateter. Efter elektiv åben colonresektion med torakalt epiduralkateter må ca. 10 % af patienterne rekateteriseres en eller flere gange, hvis blærekateteret fjernes på 1. postoperative dag (*Basse 2000 III*). Efter rectumresektion for cancer er tallet ca. 30 %, men det falder til 10 %, hvis kateteret først fjernes 5. postoperative dag (*Benoist 1999 lb*). Derfor har mange patienter kateter à demeure (KAD) i nogle dage efter rectumkirurgi.

Et Cochrane review (*Niël-Weise 2005 Ia*) sammenlignede transuretralt kateter med hhv. suprapubisk kateter og intermitterende kateterisation til korterevarende blæredrænage hos hospitalsindlagte (overvejende operationspatienter). Bakteriuri, behov for rekateterisation, samt smerter og ubehag, forekom hyppigere ved transuretralt kateter end ved suprapubisk kateter. Langsigtede konsekvenser (fx risiko for uretralstriktur hos mænd) blev ikke belyst. Der var kun få sammenligninger af KAD med intermitterende kateterisation.

Et transuretralt kateter kan af operationstekniske grunde være nyttigt ved rectum-eksstirpation samt generelt ved operation for rectumtumor tæt på urethra, men bør fjernes ved operationens afslutning.

Ved behov for KAD i det postoperative forløb bør suprapubisk kateter foretrækkes frem for transuretralt kateter	A
---	----------

Blodtransfusion

Transfusion med allogene blodkomponenter indebærer risiko for akutte og kroniske transfusionskomplikationer. Den hyppigste akutte komplikation ved SAG-M transfusion er feber eller allergisk reaktion, som forekommer hos 0,3 %. Infektioner som hepatitis B og C

forekommer ved hhv. 1 per 250.000 og 1 per 500.000 SAG-M transfusioner. Derudover er transfusion i forbindelse med operation for kolorektalcancer associeret med både infektionskomplikationer (3½ gang øget risiko) (*Tang 2001 Ib, Hill 2003 Ia*) og recidiv (42 % øget risiko) (*Amat 2006 Ia*). Kausal sammenhæng er dog ikke dokumenteret, og studierne i de nævnte metaanalyser er heterogene. Også kombinationen af perioperativ blodtransfusion og postoperativ infektionskomplikation medfører dårligere prognose og tidligere recidiv hos kurativt opererede patienter (*Mynster 2000 IIb*). Selv efter indførelse af TME er der fra afdeling til afdeling i Danmark store variationer i transfusionsraten, som ikke kun er styret af blodtabet (*Mynster (a) 2004 IIb*). Der er ikke indikation for transfusion af SAGM ved hemoglobin over 6.0 mmol/l på en hæmodynamisk stabil patient.

Metaanalyser af randomiserede forsøg med leukocyt-filtreret blod viser stor heterogenitet, specielt for kolorektalcancer, og derfor er konklusionerne ikke entydige (*Vamvakas (a) 2007 Ia*). I mere homogene undersøgelser af 30 dages mortalitet på hjertekirurgiske patienter er der nedsat risiko ved anvendelse af leukocytfiltreret blod (*Vamvakas (b) 2007 Ia*). Der er kun få undersøgelser af langtidsoverlevelse for kolorektalcancer efter anvendelse af leukocyt-filtreret blod, og disse viser ikke nogen gevinst (*van de Watering 2001 Ib, Jensen 2006 Ib, Skånberg 2007 Ib*).

Blodtransfusion bør begrænses mest muligt, bl.a. ved metoder til begrænsning af blodtab

A

KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER COLI

Behandling af coloncancer har i de seneste år især fokuseret på forbedret præoperativ stadietinddeling, etablering af multimodalt rehabiliteringsregime (*Basse 2002 IIb, Basse (c) 2004 IIb*) og behandling af akut obstruktion med aflastende stent (*Meisner (a) 2004 III*), hvorved indgrebet ændres fra en akut til en elektiv procedure.

Elektiv kirurgi

Kurativ kirurgi tilstræbes i alle tilfælde hvor præoperativ billeddiagnostik ikke giver mistanke om dissemineret sygdom. En kurativ tumorresektion defineres som fjernelse af alt makroskopisk synligt tumorvæv, efterfølgende bekræftet histopatologisk ved påvisning af tumorfri resektionsrande (*Phillips (a) 1984 IV*). I tvivlstilfælde bør kirurgen foretage biopsi (*UKCCCR 1997 IV*). Den kurative resektionsrate afhænger af tumorstadiet, som varierer geografisk (*Trent/Wales audit (a) 1996 IIb*), men også er afhængigt af den anvendte kirurgiske teknik med en deraf følgende variation imellem kirurgerne (*McArdle (a) 1991 IIb*). Målet er, at der i mindst 75 % sker en kurativ resektion, men i større serier angives frekvenser helt op til 84-91 % (*Phillips (b) 1984 IIb, McArdle (a) 1990 IIb, Karanjia (a) 1994 III, Michelassi 1990 III, Jagoditsch 2000 III*).

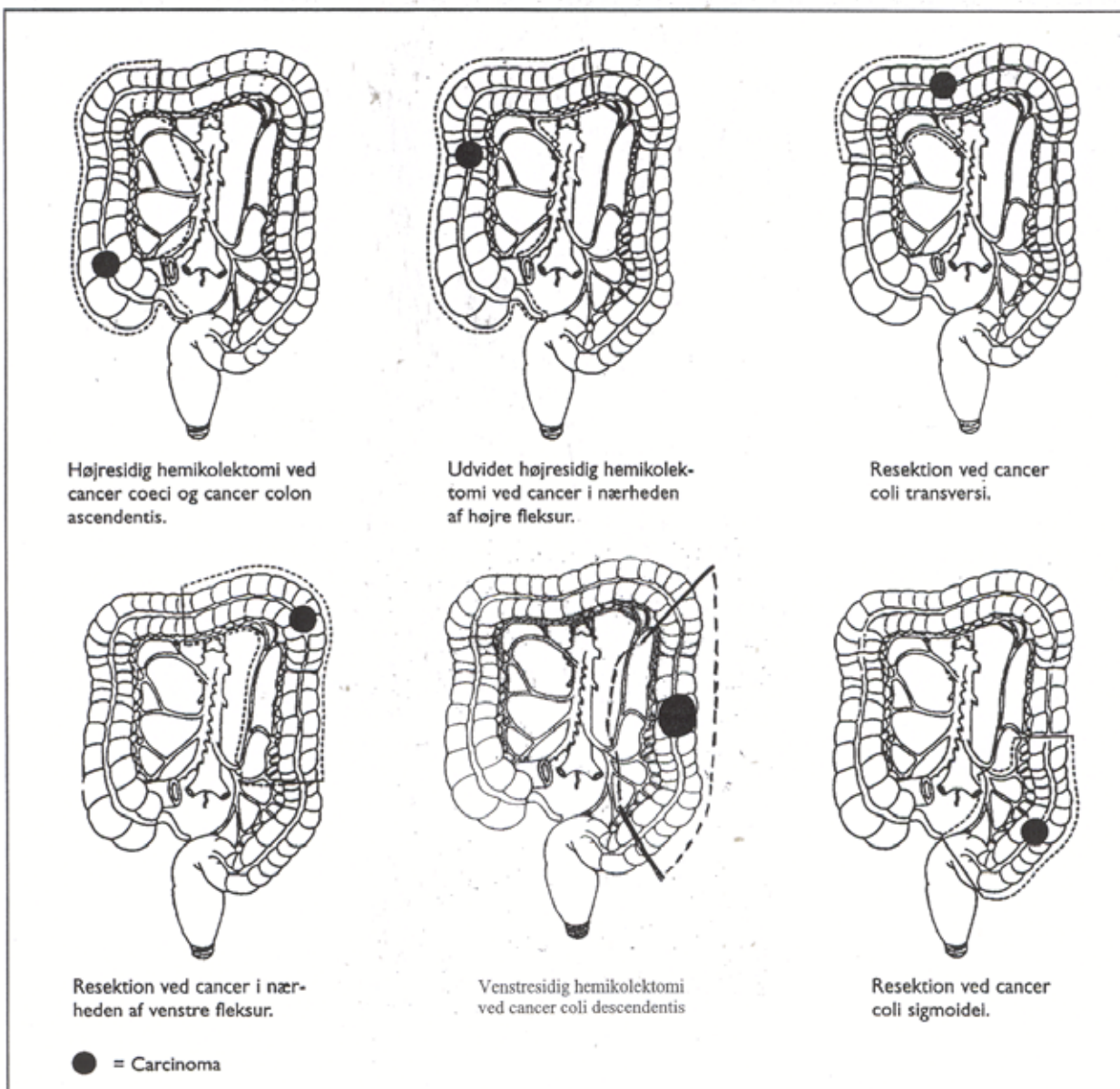
I tilfælde af indvækst i et naboorgan medfører en udvidet en-bloc resektion med samtidig lokal radikal tumorjernelse samme overlevelse som efter tarmresektion alene, når der er tale om en tumor i tilsvarende stadium (*Pittam 1984 IIb*).

Colonresektion

Mobilisation af tumor

Den kirurgiske teknik ved fjernelse af colontumorer tager udgangspunkt i mindst mulig tumormanipulation og tidlig karligatur (*Turnbull 1967 IV*). Central ligatur af kar inden tumor mobiliseres har dog ikke øget overlevelsen (*Titu 2008 IIa, Lange (b) 2008 IIa*). Betydningen af no-touch teknik er kontroversiel (*Wiggers (a) 1988 Ib*), men nogle undersøgelser tyder dog på, en sådan teknik måske kan hindre spredning af tumorceller til vena portae (*Sales 1999 IV*). Standardiseret kirurgisk teknik baseret på mobilisation i anatomiske planer resulterer i øget overlevelse (*Bokey 2003 IIb*).

Perforation af tumor under udløsning er en vigtig prognostisk faktor, som er associeret med en højere lokalrecidivrate - uafhængigt af tumorstadium og eventuel fiksatoren til bugvæggen (*Patel 1977 III, Phillips (c) 1984 IIb, Zirngibl 1990 III, Wiggers (b) 1988 IIb*).



Resektion af de enkelte colonaftsnit

Standard kirurgisk teknik følger principper beskrevet for hundrede år siden med segmentær resektion og central ligatur af tumordrænerende kar og lymfeknuder og samtidig anlæggelse af anastomose. Det har tidligere været anbefalet at foretage hemikolektomi ved venstresidige colontumorer for at sikre radikaliteten (*Enker 1979 II*). Et prospektivt randomiseret multicenter studie (*Rouffet (a) 1994 Ib*) viser dog samme overlevelse efter hemikolektomi og segmentær colonresektion.

Komplet mesokolisk resektion medførende ekstensiv lymfeknuderresektion i forbindelse med colonresektion forbedrer overlevelsen for stadium I til III cancer (*Hohenberger (b) 2008 IIb*). For en korrekt stadietildeling kan sikres bør der fjernes mindst 12 regionale lymfeknuder (*UICC TNM Supplement 2001 IV*). Der foreligger ikke evidens for, at høj ligatur af a. mesenterica inferior eller ekstramesenterisk lymfadenektomi (*Curti 1998 III*) øger overlevelsen. Betydningen af såvel in vivo som in vitro sentinel node teknik for resektionens omfang og korrekt stadietildeling er fortsat uafklaret, men findes ikke at være af større betydning, idet der altid tilstræbes komplet mesokolisk resektion (*Johnson (b) 2004 III, Saha 2004 III, Cahill 2007 III*).

Hos patienter med synkron cancer, cancer og multiple adenomer, eller metakron cancer bør man overveje kolektomi med ileorektal anastomose eller subtotal kolektomi med ileosigmoideal anastomose, især hos en patient < 50 år. Patienter med familiær dispo-

tion til arvelig colon cancer (HNPCC) og alder < 50 år har øget risiko for udvikling af metakrone cancere, hvorfor de bør tilbydes kolektomi med ileosigmoideal anastomose (*de Vos tot Nederveen Cappel* 2002, 2003 III).

Anastomoseteknik

Anastomoselækage er årsag til høj postoperativ morbiditet og mortalitet (*Fielding* 1980 IIb, *Branagan* 2005 III) samt reduceret langtidsoverlevelse og højere frekvens af lokalrecidiv (*McArdle (b)* 2005 III, *Law* 2007 III). Frekvensen af lækage varierer mellem kirurger og er afhængig af kirurgens specialiseringsgrad (*McArdle (b)* 1991 IIb).

Anastomoser kan udføres håndsytet i ét eller to lag, med stapler eller biofragmentabel ring. En Cochrane analyse, der sammenlignede manuel suturteknik ved kolorektalanastomose med staplet anastomoseteknik, påviste ingen forskel i lækagefrekvens mellem de to procedurer (*Lustosa* 2004 Ia), mens der i en Cochrane analyse af ileokoliske anastomoser fandtes signifikant lavere lækagefrekvens ved brug af stapler (*Choy* 2007 Ia). Et enkelt randomiseret studie har vist at postoperativ striktur var hyppigere efter staplede anastomoser (*MacRae* 1998 Ib). Enlaget fortløbende sero-submukøs teknik synes at spare tid og være mere økonomisk end konventionel enkeltknode anastomoseteknik og giver ikke øget lækagefrekvens (*Burch* 2000 Ib, *Garcia-Osogobio* 2006 III). Anastomose udført med biofragmentabel ring (BAR/Valtrac) har ikke større frekvens af lækager end håndsytet eller staplet anastomose (*Ye* 2006 III).

Tumormobilisation bør ske i anatomiske planer og perforation bør undgås	B
Ved venstresidig colontumor bør der udføres segmentær resektion eller hemikolektomi	B
Mhp. at opnå en forbedret overlevelse bør der reseceres mest muligt mesocolon for at opnå størst mulige lymfekirtelhøst	B
For at sikre en korrekt stadieinddeling bør der fjernes mindst 12 regionale lymfeknuder	B
Ved synkron eller metakron neoplasi bør kolektomi overvejes	C
Patienter < 50 år der tilhører HNPCC familier bør ved påvisning af KRC tilbydes kolektomi	B
Anastomose kan foretages med en- eller tolaget suturteknik eller stapling	B

Laparoskopisk kirurgi

Siden den første laparoskopiske colonresektion blev udført i 1991 er antallet af udførte procedurer steget hurtigt. Midt i 1990'erne var der en vis tilbageholdenhed med proceduren pga rapporter om forholdsvis høje rater af metastaser svarende til port-stederne (*Wexner* 1995 III). Dette foranledigede flere større randomiserede undersøgelser (*The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (a)* 2004 Ib, *Guillou (a)* 2005 Ib, *Lacy* 2002 Ib, *Leung (a)* 2004 Ib, *Veldkamp* 2005 Ib), hvori man ikke kunne genfinde denne risiko. Den initialt høje rate af port-metastaser tilskrives nu dårlig teknik (*Zmora (a)* 2001 III).

Langt hovedparten af randomiserede undersøgelser er baseret på coloncancer, mens kun få også har inkluderet rectumcancer og kun i begrænset antal (*Braga 2007 Ib, Guillou (b) 2005 Ib, Leung (b) 2004 Ib*). Korttids- og langtidsresultater beskrives derfor separat for coloncancer og rectumcancer nedenfor.

Implementering

Det store problem ved laparoskopisk kolorektalkirurgi – udover længere operationstid – er, at der er en lang indlæringskurve, selv for erfarne kolorektalkirurger og selv for erfarne laparoskopører. Der ses flere intraoperative komplikationer under første del af indlæringskurven (*Dincler (a) 2003 III, Larach 1997 III*). De fleste anbefaler, at man for at opnå tilstrækkelig erfaring skal have udført mindst 50-60 procedurer (*Tekkis 2005 III*). Nogle anbefaler 30 procedurer (*Schlachta 2001 III*), andre anbefaler 70-80 (*Dincler (b) 2003 III*). Hertil kommer, at det er nødvendigt med et vist flow for at opretholde rutinen efterfølgende. Intraoperative komplikationer, blodtab, operationstid, konverteringsrate, postoperative komplikationer, genindlæggelsesrate og lymfeknudehøst er alle fundet signifikant afhængige af (laparoskopisk) hospitalsvolumen (*Kuhry 2005 Ib*). I et af de randomiserede studier, hvor kirurgerne havde en minimumserfaring på 20 laparoskopiske kolorektale operationer, faldt konverteringsraten successivt fra 38% til 16% fra det første år til det 6. undersøgelsesår (*Jayne (a) 2007 Ib*). Konverteringsraten er et blandt flere surrogate endpoints for kirurgens laparoskopiske erfaring. I England anbefaler man, at laparoskopisk kolorektalkirurgi kun må udføres af kirurger, som har gennemgået behørig oplæring i metoden, og som udfører proceduren så ofte at rutinen kan opretholdes (*NHS National Institute for Health and Clinical Excellence 2006 IV*). Tilsvarende rekommandationer foreligger i bl.a. USA (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) (a) 2006 IV*) og Japan (*Sekimoto (a) 2007 IV*). I Japan blev der desuden i 2004 indført akkreditering af kirurgerne, der blev bedømt af to eksperter som egnet eller ej på baggrund af en uredigeret video af en hel operation (*Sekimoto (b) 2007 IV*).

I Danmark er andelen af laparoskopisk udførte operationer for KRC ifølge DCCGs årsrapporter steget fra 3 % i 2004 til 24 % i 2007. Dette er sket uden en overordnet plan for implementeringen og uden en specifik overvågning. De nedenfor beskrevne resultater er opnået af erfarne laparoskopiske kolorektalkirurger.

Metoder

Laparoskopisk kolorektalkirurgi omfatter 3 metoder, hvoraf førstnævnte er den mest brugte og den bedst evaluerede:

- *Laparoskopisk kirurgi*: Operationen udføres gennem et vist antal porte og præparatet fjernes gennem en abdominal incision, hvis størrelse afhænger af præparatets størrelse.
- *Laparoskopisk assisteret kirurgi*: Laparoskopisk kirurgi, hvor incisionen udvides for at færdiggøre dissektionen inden tumor fjernes.
- *Hånd-assisteret laparoskopisk kirurgi*: Laparoskopisk kirurgi hvor en hånd indføres gennem en speciel port for at hjælpe med dissektionen.

Selve den laparoskopiske dissektion kan foregå med *medial til lateral adgang* (starter med at dele kar centralt og dissekerer herefter mesenteriet fri ud til bugvæggen), som de fleste

bruger, eller med *lateral til medial adgang* (starter incision lateralt svarende til Toldt's fascie og herefter medial dissektion). Kardeling foretages oftest intrakorporalt, men kan evt. foregå ekstrakorporalt ved fx højresidig resektion. Anastomoser kan udføres såvel intrakorporalt som ekstrakorporalt.

Egnede patienter

Kun formodede T1-T3 colontumorer bør resekeres laparoskopisk. Konstateres en lokalt avanceret tumor (T4 tumor) peroperativt, bør der konverteres til åben kirurgi med det formål at udføre en-bloc resektion (under forudsætning af at kurativ en-bloc resektion ikke kan udføres laparoskopisk) (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) (g) 2006 IV*). Der er kun begrænset erfaring med laparoskopisk resektion ved metastatisk sygdom (*Law 2008 III*).

Laparoskopisk operation er også velegnet til svært overvægtige patienter (BMI >30) og/eller hos patienter med betydelig komorbiditet, hvis den udføres af kirurger med betydelig erfaring indenfor laparoskopisk kolorektalkirurgi (*Dostalik 2005 IIa, Marks 2008 IIa*).

Forberedelse

Præoperativ CT-skanning af abdomen anbefales for at udelukke en evt. T4-tumor (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) (b) 2006 IV*).

For at sikre identifikationen af tumor peroperativt anbefales det at tatovere anale tumorrånd ved præoperativ endoskopi (*Cho 2007 IIa, Kim 1997 III, Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) (c) 2006 IV*). Som alternativ kan der udføres intraoperativ endoskopi (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) (d) 2006 IV*).

Præoperativ tarmudrensning letter håndteringen af tarmen peroperativt og identifikationen af tumor (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) (e) 2006 IV, Zmora (b) 2006 III*). Det anbefales at anvende udrensning med præparater der ikke efterlader større mængde væske eller luft i tyndtarmen.

Procedure

Selve dissektionen og resektionen bør følge nøjagtig samme onkologiske principper som ved åben kirurgi, herunder også omhu for at undgå perforation af tumor. Såret anbefales beskyttet mekanisk med fx en sårprotektor, når præparatet fjernes (*Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) (f) 2006 IV*).

Postoperativt

De forbedrede korttidsresultater, der opnås ved laparoskopisk udførte operationer, kan formentlig optimeres yderligere ved fast-track regime (*King (a) 2006 Ib*).

Korttidsresultater

Der er videnskabelig evidens for, at der ved laparoskopisk colonkirurgi sammenlignet med åben kirurgi opnås signifikant bedre resultater (*The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (b) 2004 Ib*) på flg. områder:

- Mindre blodtab (*Lourenco (a) 2008 Ia, Reza (a) 2006 Ia, Schwenk (a) 2005 Ia, Tjandra (a) 2006 Ia*).
- Færre smerter og mindre behov for morfika postoperativt (*Abraham (a) 2004 Ia, Lourenco (b) 2008 Ia, Reza (b) 2006 Ia, Schwenk (b) 2005 Ia, Tjandra 2006 Ia*).
- Hurtigere normalisering af tarmfunktionen postoperativt (*Abraham (b) 2004 Ia, Reza (c) 2006 Ia, Schwenk (c) 2005 Ia, Tjandra (b) 2006 Ia*), herunder gennemsnitlig en dag kortere inden både flatusafgang og afføring (*Schwenk (d) 2005 Ia, Tjandra (c) 2006 Ia*).
- Kortere tid inden normal kost indtages postoperativt (*Tjandra (d) 2006 Ia*) og (5) kortere indlæggelsestid (*Abraham (c) 2004 Ia, Lourenco (c) 2008 Ia, Reza (d) 2006 Ia, Schwenk (e) 2005 Ia, Tjandra (e) 2006 Ia*).

Den samlede postoperative morbiditet (anastomoselæk, intraabdominale abscesser, sårinfektion og respiratoriske komplikationer) er sammenlignelig efter henholdsvis laparoskopisk og åben colonkirurgi (*Lourenco (d) 2008 Ia, Reza (e) 2006 Ia, Tjandra (f) 2006 Ia*). Dog fandt man i en Cochrane metaanalyse fra 2005, at den samlede morbiditet, herunder kirurgiske komplikationer, var lavere efter laparoskopisk resektion (*Schwenk (f) 2005 Ia*). Der er fundet signifikant lavere incidens af postoperativ ileus (*Tjandra (g) 2006 Ia*).

Der er anvendt konventionelt postoperativt regime i alle undersøgelser. Ved fast-track regime i forbindelse med laparoskopisk colonkirurgi kan der derfor opnås en yderligere forbedring i korttidsresultaterne (genvinden af præoperative organfunktioner og kortere rekonvalscens) (*King (b) 2006 Ib*) eller som minimum tilsvarende resultater som ses efter åben kirurgi med fast-track regime (*Basse (b) 2005 Ib*).

Operationstiden forlænges signifikant (29%) ved laparoskopisk colonkirurgi (*Lourenco (e) 2008 Ia, Reza (f) 2006 Ia, Tjandra (h) 2006 Ia*). 30 dages mortaliteten er fundet lavere i alle randomiserede undersøgelser, omend statistisk signifikans ikke er opnået i metaanalyser (*Tjandra (i) 2006 Ia*).

Langtidsresultater

Onkologiske endpoints, fx antallet af høstede lymfeknuder i præparaterne er ikke-signifikant lavere efter laparoskopiske operationer sammenlignet med åbne resektioner (dvs. sammenlignelige) (*Abraham (d) 2004 Ia, Lourenco (f) 2008 Ia, Reza (g) 2006 Ia*). I en Cochrane metaanalyse var antallet dog signifikant lavere (*Kuhry (a) 2008 Ia*). Fundet kan dog måske skyldes selektionsbias på grund af en højere andel af stadium I tumorer i laparoskopiske resektioner (*Kuhry (b) 2008 Ia*). Afstanden fra tumor til karligaturen var i CLASICC-studiet sammenlignelig for laparoskopiske og åbne resektioner (median 8 cm vs. 9 cm) (*Guillou (d) 2005 Ib*).

Raten af frie resektionsrande (orale og anale) er ligeledes sammenlignelig (*Reza (h) 2006 Ia*). Evaluering af den laterale resektionsrand blev ikke foretaget. I CLASICC-studiet var andelen med positiv circumferentiel/lateral resektionsrand (CRM+) ikke-signifikant højere efter laparoskopisk anterior resektion (12%) sammenlignet med åben anterior resektion (6%) (*Guillou (c) 2005 Ib*). En sådan forskel sås ikke ved abdomino-perineal excision. Det influerede dog ikke på 3 års total overlevelse og 3 års recidiv-fri overlevelse (*Jayne (b)*

2007 Ib). 3 og 5 års total overlevelse og 3 og 5 års recidivfri overlevelse er sammenlignelige efter laparoskopisk og åben colon-kirurgi (*Bonjer (a) 2007 Ia, Fleshman 2007 Ib, Reza (j) 2006 Ia*). Dette gør sig også gældende inden for de enkelte stadier (I, II og III) (*Bonjer (b) 2007 Ia*).

Et studie har rapporteret sammenlignelig langtidsoverlevelse efter laparoskopisk og åben rectumkirurgi (*Leung (c) 2004 Ib*). De åbne resektioner i de randomiserede undersøgelser er udført efter "standard" operationsmetode. Recidivraten og raten af fjernmetastaser er også sammenlignelig efter de to operationsmetoder (*Kuhry (c) 2008 Ia*).

Der er rapporteret lavere incidens af operationskrævende adhærenceileus (*Braga (a) 2005 Ib*) og incisionalhernie efter laparoskopisk resektion (*Braga (b) 2005 Ib*), om end ikke statistisk signifikant i metaanalyser (*Kuhry (d) 2008 Ia, Lourenco (g) 2008 Ia*). Der er ikke fundet forskel mht. intraoperative og postoperative komplikationer, transfusionsbehov og in-hospital mortalitet sammenlignet med åben kirurgi (*Guillou (e) 2005 Ib*).

Registrering

Laparoskopisk udførte kolorektale resektioner bør specifikt registreres og monitoreres i DCCGs kolorektale database, da erfaringen med metoden endnu er begrænset i Danmark.

Laparoskopisk colonkirurgi anbefales, da det er forbundet med bedre korttidsresultater og samme onkologiske langtidsresultater, sammenlignet med konventionel åben kirurgi udført med konventionelt postoperativt regime	A
Laparoskopisk colonresektion bør primært udføres ved T1-T3 tumor. Konstateres mod forventning en T4 tumor, bør der konverteres til åben kirurgi mhp. udførelse af en kurativ en-bloc resektion	C
Laparoskopisk kolorektalkirurgi bør kun udføres af kirurger med tilstrækkelig laparoskopisk kolorektalkirurgisk erfaring og med et tilstrækkeligt antal operationer til at vedligeholde rutinen	B
Laparoskopiske resektioner for kolorektalcancer bør specifikt registreres og monitoreres	C
Den fremtidige plads for laparoskopisk rectumcancerkirurgi må afvente igangværende randomiserede studier	C

Lokal tumorresektion

Polypektomi

Cancer i stilkede - og nogle bredbaserede - polyper kan fjernes kurativt ved endoskopisk polypektomi, men da de metoder, der anvendes til stadieinddeling er mangelfulde, vil 5-

10% af patienterne ikke opnå kurativ behandling som følge af ikke diagnosticerede og efterladte regionale lymfeknudemetastaser (*Hermanek 1986 III, Saclarides 1994 III*). Følgende kriterier (*Kronborg (a) 1991 III*) skal være opfyldt, for at tarmresektion kan undlades: Basis af polyppen skal være uden cancer, differentieringsgraden skal være moderat til høj, og der må ikke være karinvasion.

Endoskopisk mukosaresektion (EMR)

Endoskopisk mukosaresektion er en accepteret behandling af mindre sessile adenomer med let-moderat dysplasi. Større adenomer involverende mere end 1/3 af cirkumferensen, involverende to haustrale folder eller med svær dysplasi behandles som regel med kirurgisk resektion. Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der kan medvirke til at fastlægge metodens rolle i colon og rectum. EMR-teknikken er fortsat i udviklingsfasen, og med denne teknik er det nu muligt at fjerne flade/sessile adenomer op til 40-50 mm i diameter. Nye data antyder, at resultatet efter EMR af cancere begrænset til submukosa hos risikopatienter svarer til resultatet efter tarmresektion (*Bergmann 2003 III*), og er en sikker og effektiv behandling (*Sigounas 2004, Fukami 2006, Lee 2006, Wallace 2007, Malmstrøm 2008*). Da teknikken er vanskelig bør EMR kun udføres på et begrænset antal afdelinger og i kontrolleret regi.

EMR kan overvejes hos patienter med en superficiel cancer og høj operativ risiko	C
EMR-teknikken bør videreudvikles i kontrolleret regi på et begrænset antal afdelinger	C

Akut kirurgi

Hos 7-29 % af alle patienter med KRC er debutsymptomet ileus med en overvægt af venstresidig obstruktion (*Öhman (a) 1982 III, Phillips (a) 1985 IIb, Umpleby (a) 1984 III, Trent/Wales Audit (b) 1996 IIb*). Sjældnere ses perforation og blødning som initialt symptom og med betydning for akut kirurgisk intervention. Den kliniske mistanke om colonileus bør verificeres ved CT-skanning, colonindhældning med vandig kontrast (*Koruth (a) 1985 IIb, Stewart 1984 IIb*) eller CT-kolografi for at udelukke pseudo-obstruktion og fastlægge tumorstoppets niveau.

Operation for colonileus bør om muligt foregå i dagtiden med deltagelse af en kolorektalkirurg (*Tarmkræftrapporten (a) 2005, IV*).

Stent ved colonileus

Morbiditeten ved akut operation er op til 60% og mortaliteten op til 25 % (*Keymling 2003 II b*). På denne baggrund er metoder til undgåelse af akut operation ønskelige, og anlæggelse af en colonstent (SEMS = SelvEkspanderende MetalStent) i dette øjemed blev først beskrevet i 1991. De seneste 5 år er metoden blevet mere udbredt, og der er nu over 100 publikationer og/eller abstracts, oftest med ret lille patientantal. Stentanlæggelse ved ileus kan udføres hos op 93 % og efterfølgende resektion er mulig hos næsten alle efter omkring 9 dage (*Mainar 1999 III*). Retrospektive studier har vist en økonomisk besparelse på 29 % ved stentanlæggelse sammenlignet med laparotomi (*Binkert 1998 III*), og en hyppighed af senere stomi hos kun 41 % efter stent mod 59 % efter akut laparotomi. Desuden var indlæggelsestiden og antallet af dage på intensiv afdeling færre efter stent

(*Martinez-Santos* 2002 III). I et dansk studie fik 38 patienter anlagt stent på grund af akut obstruktion (*Meisner (b)* 2004 III). Af disse fik 17 senere foretaget elektiv resektion, medens aflastningen var insufficient hos 9. Stenten blev hos 12 en permanent palliativ behandling som følge af dissemineret sygdom, og disse patienter undgik således stomianlæggelse.

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser af stentanlæggelse overfor akut konventionel kirurgi, men der er publiceret et systematisk review (*Khot (a)* 2002 IIb). Blandt 262 patienter opnåede man vellykket stentanlæggelse hos 85 %, og 95 % af disse fik senere foretaget ukompliceret et-stadie operation.

Anlæggelse af stent i en malign tumor kan teoretisk set forringe langtidsprognosen gennem en øget risiko for fjernmetastasering og lokal invasion. Denne risiko er utilstrækkeligt belyst endnu, men der findes dog et arbejde omfattende 40 akutte operationer i perioden 1986-96 overfor 44 patienter, som fik anlagt præoperativ stent i perioden 1993-2001 (*Saida* 2003 IIb). Der kunne ikke påvises forskel i overlevelse efter hverken 3 år (50 % vs. 48 %) eller 5 år (44 % vs. 40 %).

De seneste år er der igangsat flere randomiserede studier, men der er endnu ikke publiceret hverken interim- eller endelige resultater. Det senest publicerede systematiske review (*Watt* 2007) omfatter 1785 patienter med 1845 anlagte stents pga. colonileus eller som palliation. Selvom der mangler randomiserede undersøgelser, synes anvendelsen af præoperativ stent ved akut colonileus på grund af venstresidig malign obstruktion at være cost-effektiv, at reducere antallet af stomier, og at reducere den perioperative morbiditet og mortalitet. Desuden kan man undgå at foretage akut operation uden sikker stadietildeling og derved spare uhelbredelige patienter for unødigt behandling med deraf følgende morbiditet og nedsat livskvalitet.

En vellykket anlæggelse af stent stiller store krav til både teknisk færdighed, apparatur og organisation - især i den akutte situation. Behandlingen bør derfor kunne udføres på alle afdelinger, som modtager akutte abdominalkirurgiske patienter. På den enkelte afdeling bør stentbehandling holdes på få hænder.

Akut laparotomi ved colonileus

Akut laparotomi har stadig en plads i behandlingen af colonileus i tilfælde, hvor der er mistanke om samtidig perforation, eller hvor stentbehandling ikke viser sig mulig. Akut operativ behandling er ledsaget af højere morbiditet og mortalitet sammenlignet med elektiv resektion (*Öhman (b)* 1982 III, *Phillips (b)* 1985 IIb, *Trent/Wales Audit (c)* 1996 IIb, *DCCG (b)* 2007 IV, *Jestin* 2005 III). 5-årsoverlevelsen efter akut kirurgisk behandling er op til 30% lavere end efter elektiv behandling (*Fielding* 1974 III, *Irvin* 1977 III, *Vigder* 1985 III, *Trent/Wales Audit (d)* 1996 IIb, *McArdle* 2004 III, *DCCG (b)* 2007 IV).

Det overordnede mål i behandlingen af akut colonobstruktion er at konvertere fra akut til elektiv operation, såfremt der ikke foreligger en behandlingskrævende perforation. Morbiditet og mortalitet er højere, når operationen foretages af kirurger under uddannelse og uden supervision (*Fielding* 1979 IIb, *Fielding* 1986 III, *Fielding* 1989 IIb, *Guidelines* 2001 IV).

Ved *højresidig colonileus* (dvs. akut obstruerende tumorer oralt for venstre fleksur) er der konsensus om behandlingen, som bør omfatte en højresidig eller udvidet højresidig hemikolektomi med primær anlæggelse af en ileokolisk anastomose (*Runkel 1991 IIb, Deans (a) 1994 III*). Prognosen på lang sigt er dog fortsat dårlig (*Wang 2004 III*). Ved perforation og fækal peritonitis lægges den orale tarmende eller evt. begge tarmender frem som stomi(er).

Ved *venstresidig colonileus* bør aflastende stentbehandling være den primære behandling, idet denne behandling kan udføres i op til 93% af tilfældene og dermed danne "bridge to surgery" (*Khot (b) 2002 IIa, Watson 2005 III*) med samtidig mulighed for supplerende præoperativ billeddiagnostisk staging og efterfølgende drøftelse ved MDT-konference. Der foreligger kun få prospektive opgørelser og enkelte randomiserede undersøgelser af metodevalg ved kirurgisk behandling af colonileus. Et Cochrane review (*De Salvo 2006 Ib*) kan ikke påvise forskelle i resultaterne ved flerstadieoperation eller ved primær resektion med anastomose. Der kan foretages primær segmentær resektion med anlæggelse af anastomose, forudgået af en peroperativ antegrad skylning af den dilaterede colon. Adskillige opgørelser viser, at indgrebet har en mortalitet på ca. 10% (*White 1985 III, Koruth (b) 1985 III, Murray 1991 III*), hvilket svarer til resultaterne efter Hartmanns procedure (*Feng 1987 III*). Anastomoselækageraten er 4%, ligesom man har fundet sammenlignelige 5-årsoverlevelsesrater (*Konishi 1988 III, Sjødahl 1992 III*). Som alternativ til en primær segmentær resektion kan anvendes subtotal kolektomi med samtidig anlæggelse af ileosigmoidal eller ileorektal anastomose. Den operative mortalitet angives til 3-11% (*Stephenson 1990 III, Arnaud 1994 III*), og en anastomose-lækagefrekvens på få % (*Wilson 1989 III*). Et randomiseret studie sammenlignede subtotal kolektomi med primær resektion og peroperativ antegrad skylning (*The SCOTIA 1995 Ib*) og fandt ingen signifikant forskel i morbiditet og mortalitet. Både ana-stomoselækagefrekvens og operativ mortalitet har i dette prospektive randomiserede studie vist sammenlignelige resultater med andre opgørelser (*Deans (b) 1994 III*).

Ved akut colonileus bør der foretages enten CT-skanning, colonindhældning med vandig kontrast eller CT-kolografi	C
Behandling af colonileus bør om muligt foregå i dagtiden med deltagelse af kolorektalkirurg	C
Højresidig colonobstruktion bør behandles med resektion og primær anastomose	C
Ileus som følge af venstresidig tumor og uden mistanke om perforation bør om muligt behandles med stent	B
Såfremt laparotomi er nødvendig i behandling af obstruktiv venstresidig coloncancer bør der foretages resektion af det tumorbærende tarmstykke med eller uden anlæggelse af primær anastomose	C

KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER RECTI

Definition af cancer recti

Behandlingen af cancer i rectum afviger både kirurgisk og onkologisk fra behandlingen af cancer i colon, og en klar anatomisk definition er derfor nødvendig. Der er blandt kirurger enighed om, at overgangen mellem rectum og sigmoideum er beliggende ud for promontoriet, men ved præoperativ klassifikation er denne definition uanvendelig. I fleste angelsaksiske patientserier anvendes en 15 cm grænse, som også ligger til grund for de engelske "Guidelines for the Management of Colorectal Cancer" (1996 og 2001 IV), og som DCCG også har valgt at anvende.

Cancer recti defineres som en cancer med anale rand lokaliseret 0-15 cm over ydre analåbning bedømt ved rektoskopi med stift skop	C
---	----------

Generelt

Endemålene i behandlingen af rectumcancer er lokal cancerkontrol, langtidsoverlevelse, bevaret tarmfunktion, vandladning og seksualfunktion, samt bevaret eller forbedret livskvalitet. Målene forsøges nået gennem optimeret præoperativ stadielinddeling mhp. udvælgelse til henholdsvis primær resektion, præoperativ kemoradioterapi med efterfølgende operation og primær palliativ behandling.

Diagnostik og behandling af cancer recti er nu en multidisciplinær opgave med deltagelse af radiologer, patologer, onkologer og kolorektalkirurger. I næsten alle kolorektale enheder er der i de seneste år efter engelsk mønster oprettet et *multidisciplinært team* (MDT), som ved en ugentlig konference drøfter den onkologisk-kirurgiske behandlingsplan for alle nyhenviste patienter med cancer recti på baggrund af klinisk undersøgelse, biopsisvar og billeddiagnostiske undersøgelser. Desuden foretages efter behandlingen en bedømmelse af den tekniske kvalitet af TME-præparatet samt af MR-stadieindelingen sammenlignet med operationspræparatet. MDT-konceptet er fastlagt i Kræftplan II som et krav til en kolorektal enhed og engelske undersøgelser tyder på at MDT-konceptet resulterer i en forbedring af behandlingen (*Burton 2006 IIb*). Evalueringer af danske erfaringer foreligger endnu ikke.

Store engelske og amerikanske analyser viser, prognosen for cancer er bedre efter behandling på afdelinger med stort volumen (*Sowden 1997 IIb, Place 1997 IIb, Hewitt 2001 IIb, Hewitt 2000 IIB*). Et regionalt engelsk studie af rectumcancer viser, at operation udført af "højvolumenkirurger" (>19 årlige operationer) medfører en lavere postoperativ mortalitet og færre permanente stomier (*Borowski 2007 IIb*). I Norge viser en analyse fra den nationale database, at lokalrecidivraten og overlevelsen er bedre efter behandling i hospitaler med stort patientvolumen (*Wibe 2005 IIb*). Her i landet har (*Iversen 2007 Ia*) vist, at et stort antal patienter i en afdeling resulterer i færre stomier og en forbedret samlet overlevelse. Disse resultater er lagt til grund for både "Tarmkræfttrappen" og Kræftplan

II, og implementeringen har i de seneste år medført en væsentlig centralisering af behandlingen af kolorektalcancer og især rectumcancer ("*Tarmkræftrapporten*" 2004 IV, *Kræftplan II (a)* 2005 IV). Samtidig er præoperativ kemoradioterapi af udvalgte patienter nu blevet integreret i behandlingen af rectumcancer. Endelig har etableringen af multidisciplinære teams (MDT) ændret især rectumcancer fra at være en rent kirurgisk sygdom til en sygdom, som nu varetages i et integreret samarbejde mellem fire specialer: kolorektalkirurgi, radiologi, patologi og onkologi.

De nyeste analyser af overlevelsen efter rectumcancer viser, at fra 1994 til 2006 er den samlede 5-års overlevelse steget fra 30 % hos mænd og 44 % hos kvinder til 50 % hos mænd og 54% hos kvinder. Samtidig er 5-års overlevelsen efter radikal operation steget fra 43 % hos mænd og 59 % hos kvinder til 62 % hos mænd og 66 % hos kvinder (upubl.). Overlevelsen efter rectumcancer er således nu på højde med resultaterne i Sverige (*Birgisson* 2005 IIb).

Mesorektal ekscision

I 1982 indførte Heald "total mesorektal ekscision (TME)", som omfatter en nervebevarende dissektion under synets vejledning og bevarelse af en intakt fascia recti propria rundt om mesorectum. Heald har opnået en kumuleret 5-års lokalrecidivrate på 3% og en 5-års overlevelse på 80 % efter kurativt indgreb (*Heald* 1982 III, *Heald* 1986 IIb, *Heald* 1988 III, *McAnena* 1990 IIb, *Heald* 1992 IIb, *McFarlane* 1993 IIb, *Heald (a)* 1998 III), og siden begyndelsen af 1990'erne har denne operationsmetode overalt fortrængt den konventionelle procedure. Den gennemsnitlige lokalrecidivrate i 15 undersøgelser af TME uden præoperativ strålebehandling var 9,5 % (*Fernandez-Represa* 2004 III). 5-års lokalrecidivraten efter R0 resektion er højere efter cancer < 6 cm fra anus (13 %) sammenlignet med resten af rectum (4 %) (*Faerden* 2005). Det hollandske TME-studie viser en 5-års kumuleret risiko for lokalrecidiv efter R0 resektion på 10,9 % efter TME (*Peeters (a)* 2007 Ib). Den mest afgørende prædikator af fjernmetastaser og overlevelse er CRM (*Nagtegaal (b)* 2008 IIb), og den klart sikreste påvisning af CRM sker ved rektal MR-skanning (*Lahaye(b)* 2005 Ia, *Mercury Study Group (d)* 2006 Ib). I Danmark blev Heald's principper taget op i 1996, og lavere lokalrecidivrate og forbedret overlevelse er blevet dokumenteret efterfølgende (*Bülow (c)* 2003 IIb, *Harling (a)* 2004 IIIa).

Risikoen for impotens som følge af læsion af de autonome nerver var efter konventionel rectumkirurgi 70-100 % og anslås efter TME at være < 30%, medens retrograd ejakulation efter TME ses hos < 10%. Blæredenervation af over 6 måneders varighed skønnes reduceret fra 50-60 % efter konventionelt indgreb til 10-20 % efter TME (*Sterk* 2005 IIb, *Maurer* 2005 III). Hos kvinder medfører TME en forværring af præoperativ nykturi og stressinkontinens (*Daniels* 2006 III), og seksuel dysfunktion er hyppig, men dårligt belyst i litteraturen (*Hendren* 2007 III). Peroperativ blødning og transfusionsbehov mindskes ligeledes ved TME-kirurgi (*Nesbakken (a)* 2002 III, *Mynster (b)* 2004 IIa).

Baseret på resultaterne i et fransk randomiseret multicenterstudie af central versus segmental karligatur under venstresidig colonkirurgi (*Rouffet (b)* 1994 Ib) er der ikke holdepunkter for, at central ligatur tæt på aorta indebærer en bedre prognose end mere perifer ligatur. Tværtimod kan høj ligatur måske forværre det funktionelle resultat efter

anterior resektion (Sato 2003 III). Der bør derfor foretages ligatur af a. mesenterica inferior umiddelbart efter dennes afgang fra a. colica sin. "No touch" teknik med ligatur af kar til tumor før palpation af denne indebærer ingen fordele (Wiggers (c) 1988 Ib).

Tumorfiltration af den circumferentielle resektionsflade er korreleret til højere lokalrecidivrate og dårlige overlevelse (Quirke 1986 IIb). De fleste anser en 1 mm grænse mellem tumor og resektionsranden som tilstrækkelig (Quirke 1988 IIb), og dette ligger da også til grund for definitionen på en R0-resektion, men en hollandsk undersøgelse har vist, at risikoen for lokalrecidiv stiger fra 6 % til 16 % hvis afstanden fra tumor til den circumferentielle resektionsflade er mindre end 2 mm (Nagtegaal 2002 IIb).

Patoanatomiske studier har vist, at tumorøer i mesorectum undertiden kan findes op til 4 cm analt for tumor (Morikawa 1994 III). Derfor anbefales fjernelse af 5 cm mesorectum analt for tumors nederste, intramurale begrænsning. Det betyder i praksis, at der bør udføres en total mesorektal ekscision ved tumor lokaliseret i midterste og nederste 1/3 af rectum. Ved tumor i øverste 1/3 af rectum er en partiel mesorektal ekscision tilstrækkelig (Lopez-Kostner 1998 III, Bokey 1999 III, Nesbakken (b) 2002 III).

Intramural tumurvækst overstiger sjældent 1 cm i anal retning i forhold til palpabel tumurvækst (Williams 1983 IIb). Spredning analt på mere end 1 cm især findes i avancerede tilfælde eller ved histologisk aggressiv svulsttype med deraf følgende dårlig prognose, som ikke forbedres ved en længere anal margen (Pollett (a) 1983 IIb). Deling af rectum mindst 2 cm under tumor er derfor hidtil anset som nødvendig, men resultaterne efter intersfinkterisk rectumresektion tyder på, at en mindre margin måske kan være tilstrækkelig (Rullier 2005 III, Ueno 2004 III) – især efter præoperativ kemoradioterapi (Kuvshinoff 2001 IIa, Moore 2003 III, Guillem 2007 III).

Længden af reseceret tarm vil afhænge af blodforsyningen efter ligatur af karrene. Forudsat resektion af 5 cm normal tarm oralt og 2 cm analt er der ingen fordele ved at resecere mere tarm end nødvendiggjort af blodforsyningen (Grinell 1954 III, Pollett (b) 1983 IIb).

Rectumcancer kan invadere genitalia interna, bage vaginalvæg, blære og prostata. Præoperativ MR kan give mistanke om indvækst, men peroperativt er det ikke altid muligt med sikkerhed at afgøre, om der foreligger cancerindvækst eller inflammatoriske adhærencer. I 49-84% af sådanne tilfælde vil der imidlertid foreligge cancerindvækst, og derfor anbefales en-bloc resektion af de involverede organer (Nelson 2001 III).

Peroperativ tumorperforation øger risikoen for lokalrecidiv og nedsætter langtids-overlevelsen (Walker (a) 2004 III, McArdle (b) 2005 III), og bør derfor undgås.

Mesorektal ekscision er standardproceduren ved resektion af lokaliseret rectumcancer	B
Tumorer lokaliseret fra 0-10 cm bør behandles med total mesorektal ekscision, mens der ved højere beliggende tumor kan foretages en partiel mesorektal ekscision med-inddragende mindst 5 cm mesorectum analt for tumor	B

Resektion af 2 cm normal tarm analt for tumors nederste begrænsning er tilstrækkelig	B
Karligatur bør foretages svarende til a. mesenterica inferior umiddelbart efter afgang af a. colica sin.	B
Der bør foretages en-bloc resektion ved indvækst i andre organer eller mistanke herom	B
De pelvine nerver bør om muligt bevares intakte	B
Peroperativ tumorperforation bør undgås	B

Anterior resektion

Anterior resektion for lave svulster giver samme eller bedre resultater som eksstirpation med hensyn til lokalrecidiv (*Rullier* 1997 III, *Heald (a)* 1997 III, *Gamagami* 1999 III) og bevarelse af sfinkter bør derfor generelt tilstræbes. Nogle aspekter ved denne operation påkalder sig speciel opmærksomhed: anastomoselækage, aflastende stomi og det funktionelle resultat, som det er vigtigt præoperativt at orientere patienten om i detaljer.

I nyere TME-publikationer optræder lækage af rectumanastomoser med en hyppighed på 3-17%, hvoraf formentlig kun halvdelen er symptomgivende (*Harling (b)* 2004 IIa, *Law* 2004 III, *Eriksen (a)* 2005 III, *Matthiessen (a)* 2004 III, *Nesbakken* 2005 IIa, *Matthiessen (a)* 2006 III, *Khan (a)* 2007 III). I de skandinaviske lande er lækageraten 10-12 % (*Eriksen (b)* 2005 IIb, *Årsrapport 2006 IIb*, *Jestin (a)* 2008 IIb). Lækageraten er højere efter total mesorektal ekscision end efter partiel mesorektal ekscision (*Law (a)* 2004 III). En nylig litteraturoversigt (*Bülow (b)* 2008 III) viser en række uafhængige risikofaktorer: mand, BMI > 30, rygning, stort alkoholforbrug, stort vægttab, hypoalbuminæmi, lav anastomose, avanceret tumorstadium, hospitalsvolumen, kirurgspecialisering, få rectumkirurger på en afdeling, oplæring i TME-teknikken, total (versus partiel) mesorektal ekscision, intraoperative komplikationer samt blødning > 500 ml (*Eriksen (c)* 2005 III, *Matthiessen (b)* 2006 III, *Sørensen* 1999 III, *Law (b)* 2004 III, *Vignali* 1997 III, *Bülow* 1997 III, *Matthiessen (b)* 2004 III, *Law (a)* 2000 III, *Nickelsen* 2005 III, *Mäkelä* 2003 III, *Iversen* 2007 Ia, *Martling* 2000 III, *Smedh* 2001 IIb, *Jestin (b)* 2008 IIb). I et prospektivt svensk studie af 33 patienter viste daglig postoperativ måling af CRP sig at være en stærk indikator for anastomoselækage (*Matthiessen* 2008 III), men under-søgelsen tillader ikke en generel anbefaling af metoden. I et nationalt case-kontrolstudie fra Sverige er præoperativ strålebehandling en vigtig risikofaktor for udvikling af lækage (*Jestin (c)* 2008 IIb). Hyppigheden af lækage kan nedsættes ved anlæggelse af omentoplastik (placering af omentum majus i det lille bækken) og ved udførelse af en peroperativ læktest (*Tocchi* 2000 IIa, *Schmidt (b)* 2003 III). Anastomoselækage øger den postoperative mortalitet og risikoen for lokalrecidiv, forværrer det funktionelle resultat og forringer langtids-overlevelsen (*Walker (b)* 2004 III, *McArdle (c)* 2005 III). Halvdelen af patienter som må reopereres med nedtagning af anastomosen ender med en permanent stomi (*Khan (b)* 2007 III). Den postoperative mortalitet (efter 30 dage) var 2 % i et svensk studie af 6833 patienter, og lækage, høj alder, mandligt køn, fjernmetastaser og intraoperative komplikationer var uafhængige risikofaktorer (*Matthiessen (c)* 2006 IIb).

Nogle randomiserede studier viser, at en aflastende stomi nedsætter risikoen for lækage (*Kapitejn 2001 IIb, Matthiessen 2007 Ib*), mens andre studier ikke kan påvise nogen effekt (*Pakkastie (a) 1997 III, Marusch (a) 2002 III, Gastinger (a) 2005 III*). Der er derimod ingen tvivl om, at en aflastende stomi reducerer lækagens konsekvenser i form af fækal peritonitis, reoperation, langvarig morbiditet, permanent stomi og død (*Karanjia (b) 1994 III, Pakkastie (b) 1997 III, Dehni (a) 1998 III, Marusch (b) 2002 III, Gastinger (b) 2005 III*). Det anbefales derfor at anlægge en beskyttende stomi efter en total mesorektal ekscision, dvs. ved anastomoser mindre end 5 cm fra anus (*Dehni (b) 1998 III, Rullier 1998 III, Law (b) 2000 III, Schmidt (c) 2003 III*). Efter partiel mesorektal ekscision må det i hvert enkelt tilfælde vurderes, om der findes indikation for stomi. Der er muligvis mindre risiko for senere tyndtarmsileus efter loop transversostomi sammenlignet med loop ileostomi (*Law 2002 III*). Rutinemæssig kontrastundersøgelse af anastomosen før ileostomilukning er unødvendig (*Kalady 2008 III*).

Peroperativt kan der påvises et stort antal levende tumorceller i tarmlumen (*Umpleby (b) 1984 IIb*) og på den cirkulære stapler efter anastomosekonstruktion (*Gertsch 1992 IIb*). På dette teoretiske grundlag anbefales skylning af rectum med mindst 500 ml saltvand forud for anlæggelse af anastomose for at reducere risikoen for anastomoserecidiv (*Sayfan 2000 III, Terzi 2006 III*), men der foreligger ingen randomiserede studier.

Dræn mod en lav rectumanastomose har ingen betydning for risikoen for lækage (*Urbach 1999 Ia, Petrowsky 2004 Ia, Jesus 2004 Ia*), men kan måske nedsætte konsekvenserne af en lækage (*Peeters (a) 2005 III*). Der er således ikke indikation for rutinemæssig drænanlæggelse, men hvis man vælger at anlægge et dræn bør det for at undgå, at erosion af tarmen lægges ned mod anastomosen, men ikke i kontakt med denne.

Efter meget lave anastomoser er det funktionelle resultat ofte mindre godt, og der ses et øget antal afføringer, imperiøsitet og soiling. Inkontinens optræder især efter resektion af øverste analkanal (*Gamagami 2000 IIb*) og forværres efter præoperativ kemoradioterapi (*Hassan 2006 III*). Abdomino-peranal intersfinkterisk resektion kan nedsætte behovet for abdominoperineal eksstirpation med 20 % (*Hohenberger (a) 2006 III*), men forudsætter præoperativ kemoradioterapi for at opnå en lokalrecidivrate på omkring 10 % (*Portier 2007 III, Tilney 2008 III*) og giver ofte en suboptimal funktion med inkontinens og reduceret livskvalitet (*Bretagnol 2004 III*). Anlæggelse af en 6 cm lang, koloanal J-pouch giver bedre funktionelle resultater især i det første år med et lavere antal afføringer, sammenlignet med en direkte end-to-end koloanal anastomose (*Seow-Choen 1995 Ib, Ho 1996 Ib, Hida 1996 Ib, Sailer 2002 Ib, Lange (a) 2007 IIb, Fazio 2007 Ib*). Det spiller ingen rolle for det funktionelle resultat, om pouchen konstrueres af colon descendens eller sigmoideum (*Heah 2000 Ib*). En koloanal J-pouch og en koloanal side-to-end anastomose giver næsten samme funktionelle resultat efter to år (*Machado 2005 Ib*).

Livskvalitet og det funktionelle resultat efter sfinkterbevarende kirurgi er komplekse at vurdere, fordi afføringsrelaterede faktorer som hyppighed, imperiøsitet og inkontinens indgår sammen med urologiske, seksuelle, psykologiske og stomirelaterede faktorer. To større litteraturstudier nåede ikke til en sikker konklusion (*Camilleri-Brennan 1998 III, Pachler 2004 III*). Ved en overordnet sammenligning mellem anterior resektion og eksstirpation har nogle rapporteret bedre livskvalitet ved at undgå stomianlæggelse (*Frigell 1990 III, Engel (a) 2003 IIa*), mens andre ikke har kunnet påvise en forskel (*Grumann (a)*

2001 IIa, Camilleri-Brennan 2002 IIa), og en nylig metaanalyse viste ingen forskel (Cornish 2007 Ia). Derimod er livskvaliteten med sikkerhed højere efter "høj" anterior resektion i forhold til eksstirpation (Whynes 1994 III, Jess 2002 III, Engel (b) 2003 IIa). Omvendt kan livskvaliteten være bedre efter eksstirpation i forhold til en meget lav (koloanal) anastomose (Grumann (b) 2001 IIa), især når det drejer sig om lokal avanceret tumor, hvor der også gives radiokemoterapi (Shibata 2000 III). Efter anterior resektion er det langsigtede funktionelle resultat dårligt hos halvdelen af patienterne med hyppig afføring og inkontinens (Bretagnol 2004 III), og man har beskrevet et "anterior resection syndrome" med øget afføringshyppighed, urgency, fragmenteret afføring og inkontinens (Desnoo 2006 III). Livskvaliteten forbedres i løbet af nogle år, hvorimod livskvaliteten efter eksstirpation i reglen forbliver uændret (Engel (c) 2003 IIa). En grundig præoperativ rådgivning med understregning af de forventelige postoperative afføringsændringer og muligheden for bedring med tiden sætter patienten i stand til bedre at medvirke ved valg af operationsmetode og til bedre at tilpasse sig situationen.

Ved planlagt anterior resektion bør patienten præoperativt informeres i detaljer om risikoen for anastomoselækage inkl. midlertidig stomi, samt om muligheden af Hartmanns operation som alternativ	B
Ved planlagt rectumresektion bør patienten præoperativt informeres i detaljer om mulige ændringer i tarmfunktion, vandladning og seksualfunktion	B
Anterior resektion bør tilbydes patienter med skønnet resektabel cancer i øverste 2/3 af rectum (og evt. hos udvalgte med cancer i nederste 1/3), som ikke har væsentlige risikofaktorer for anastomoselækage	C
Der bør anlægges en aflastende stomi ved anastomose under 5 cm fra anus	B
En koloanal anastomose bør enten suppleres med et ca. 6 cm langt J-reservoir eller anlægges som end-to-side anastomose	B
Der bør udføres en peroperativ test for anastomoselækage	B

Hartmanns operation

Tumorsektion uden anlæggelse af anastomose kan komme på tale hos en skrøbelig ældre patient som alternativ til anastomoseanlæggelse eller som følge af patientens valg for at undgå risikoen for anastomoselækage. Desuden kan indgrebet være indiceret ved svære forandringer efter kemoradioterapi, som kontraindicerer anastomoseanlæggelse. Endelig kan en lav Hartmann være et alternativ til rectumeksstirpation ved en lav cancer, da et perinealsår derved undgås. Indgrebet er oftest ukompliceret (Buhre 1991 III), men en dansk serie har dog vist "blow-out" af den blindlukkede rectumstump med abscesdannelse hos 20% efter stapling af rectumstumpen. Risikoen er højest (33%) ved deling af rectum < 2 cm over bækkenbunden, mod kun 8% ved højere deling. Blow-out ses hyppigst hos mænd (45%) (Tøttrup 2005 III).

Rectumeksstirpation

Sfinkterbevarende operation bør generelt tilstræbes, og derfor bør abdominoperineal rectumeksstirpation (APR) kun komme på tale ved behandling af svulster i de nederste 5 cm af rectum, dvs. med nederste grænse < 5 cm over linea dentata. I de senere år er anvendelsen af APR aftaget til fordel for sfinkterbevarende kirurgi (*Engel (c) 2003 III, Harling (c) 2004 IIIb*), og i England er hyppigheden af APR fra midten af 1990'erne faldet fra 29% til 21%. I samme periode er den postoperative mortalitet efter anterior resektion faldet, medens det ikke gælder for APR. Uafhængige prediktorer for udførelse af APR er mandligt køn, lav socialgruppe (*Tilney 2008 III*), samt afstand fra tumor til anus, tumors størrelse og BMI. På specialiserede afdelinger udføres APR sjældnere end på mindre specialiserede (*Jestin 2004 III*).

En tumorinfiltreret CRM ses signifikant hyppigere efter APR sammenlignet med anterior resektion (*Radcliffe (a) 2006 III*) og hyppigst anteriort (*Nagtegaal (b) 2005 III, den Dulk 2007 III*), og både denne parameter og lokalrecidivraten er gode indikatorer for, om den kirurgiske ekscision har været komplet. Efter rectumeksstirpation er der beskrevet lokalrecidivrater helt op mod 40%, selv på en højt specialiseret enhed (*Heald (b) 1997 III*), og nyere serier viser 22-23% (*Law (c) 2004 III, Marr 2005 III*). Heald har postuleret, at nedbrydning af anatomiske planer som konsekvens af eksstirpation muliggør implantation af frie tumorceller - enten frigjort gennem en insufficient lukket anus eller løsrevet fra et beskadiget præparat (*Heald (c) 1997 III*). Andre har omvendt fremført, at en sådan nedbrydning også sker under intersfinkterisk dissektion, som ikke ledsages af tilsvarende høj lokalrecidiv rate (*Tytherleigh 2003 IV*). Der er således ikke nogen oplagt forklaring på eksstirpationens svaghed, men faktorer som accidentiel tumorperforation, anatomisk betinget høj forekomst af T4-tumor og tidlig lateral spredning med deraf følgende risiko for tumorinfiltration i resektionsfladen er teorier der diskuteres (*Heald (b) 1998 III, Wibe 2004 III*). Især må kegleformet dissektion ("coning") op gennem bækkenbunden undgås på grund af risikoen for insufficient fjernelse af evt. lateral tumorvækst. For at opnå en R0-resektion med så få komplikationer som muligt bør øget fokus lægges på radikaliteten af den perineale fase af operationen. De afgørende faktorer er et indgående anatomisk kendskab til nedre rectum, bækkenbunden, den pelvine fascie og levatorerne, en optimal præoperativ MR-skanning, samt kirurgisk erfaring og en omhyggelig teknik. (*Khatri 2003 IV, Radcliffe (b) 2006 IV*). I 2007 har den svenske kirurg Torbjörn Holm fremlagt de foreløbige resultater af APR udført med vending af patienten peroperativt og udvidet posterior perineal adgang i bugleje med en-bloc resektion af levatorerne for at undgå "coning". Langtidsresultater kendes endnu ikke (*Holm 2007 III*). Her i landet har DCCG iværksat et kontrolleret randomiseret multicenterstudie med sammenligning af konventionel APR med udvidet operation a.m. T. Holm.

Rectumeksstirpation bør kun udføres for tumor i de nederste 5 cm af rectum	B
Den perineale del af operationen kræver særlig erfaring for at sikre tumorfri resektion	C

Laparoskopisk rectumkirurgi

Laparoskopisk rektumkirurgi er kun evalueret i begrænset omfang og oftest sammen med coloncancer. Der er fundet mindre blodtab (*Breukink (a) 2006 Ia, Zhou (a) 2004 Ib*), færre smerter postoperativt (*Breukink (b) 2006 Ia*), hurtigere genvinden af præoperative organfunktioner (*Breukink (c) 2006 Ia, Leung (d) 2004 Ib, Zhou (b) 2004 Ib*) og kortere indlæggelsestid efter laparoskopisk resektion (*Guillou (f) 2005 Ib, Leung (e) 2004 Ib, Zhou (c) 2004 Ib*). Den fremtidige plads for laparoskopisk rectumcancerkirurgi er endnu uafklaret og afventer igangværende randomiserede studier, og langtidsresultater kendes endnu ikke. Nogle argumenterer for, at de mest egnede rectumtumorer til laparoskopisk resektion er (1) høje, tidlige tumorer og (2) meget lave tumorer, hvor abdominoperineal ekscision er indiceret (*Cecil 2006 IV*) og tumorfjernelsen foregår via den perineale incision.

Lokal tumorresektion

Lokal resektion af en rectumcancer er et attraktivt alternativ til transabdominal rectumresektion, fordi denne fortsat er behæftet med høj morbiditet, mortalitet og mange senfølger som midlertidig eller permanent stomi, forstyrrelser i blære- og seksualfunktion og varierende grader af anal inkontinens. Dog kan kurativ transanal tumorfjernelse være teknisk vanskelig ved større tumorer, og de regionale lymfeknuder fjernes ikke ved indgrebet. Lokal resektion forbeholdes derfor mindre tumorer, hvor risikoen for spredning til de regionale lymfeknuder er ringe. Generelt er risikoen for lymfeknudespredning ved T1-tumorer 10-15 %, men der er undergrupper af T1-tumorer med en risiko på under 5 % (*Nascimbeni (a) 2002 Ib*). For eksempel har T1-tumorer, der begrænser sig til de inderste 2/3 af submukosa, en meget lav risiko for synkrone lymfeknudemetastaser. Tidligere udførtes lokal tumorfjernelse enten transanalt ved hjælp af analspekel, transsfinkterisk eller trans-sakralt, men disse procedurer er nu helt erstattet af transanal endoskopisk mikrokirurgisk procedure (TEM) og endoskopisk fjernelse.

T1-cancer kan klassificeres i 3 stadier svarende til dybden af invasiv vækst i submucosa (*Kikuchi (b) 1995 III*) - se det patoanatomiske afsnit. Uafhængige prædiktorer for lymfeknude-metastaser er stadium sm3, lymfovaskulær vækst og tumor i nederste 1/3 af rectum. I sådanne tilfælde samt ved en flad eller "depressed" sm2 bør der foretages TME, medens sm1 og øvrige sm2 kan behandles lokalt med ringe risiko for lokalrecidiv (*Nivatvongs 2000 III, Nascimbeni (b) 2002 III, Schäfer 2005 III*).

Transanal rectumcancerkirurgi med kurativt sigte bør kun udføres efter præoperativ vurdering med palpation, biopsi og stadiebestemmelse af tumor med transrektal ultralydskanning (TRUS). Sidstnævnte giver i erfarne hænder en mere præcis T-stadiebestemmelse af små rectumtumorer end MR-skanning, medens påvisning af lymfeknudemetastaser er usikker ved begge metoder (se billeddiagnostisk afsnit). Hos

patienter behandlet med transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM) for formodet adenom viser histologien af og til mod forventning et karcinom (*Baatrup 2007 III*).

Lavt differentierede tumorer og tumorer med indvækst i kar eller nerver er ensbetydende med en forhøjet risiko for lymfeknudemetastaser (*Nascimbeni (c) 2002 Ib*). På det grundlag bør lokal tumorresektion kun overvejes ved en cancer med en tværdiameter på højst omkring 3 cm, histologisk højt eller middelhøjt differentieret karcinom uden kar- eller nerveinvasion og ved TRUS vurderet som stadium T1 (*Cook (a) 2000 III, Mentges 1997 IIa, Lloyd (a) 2002, IIb*). Denne gruppe udgør under 5% af alle rectumcancere. Der findes ingen prospektive randomiserede studier af langtidsresultaterne efter lokal ekscision for cancer recti. Lokalrecidivraten angives til 14%, men raten stiger med T-stadiet: 7-26 % efter T1, 22-43 % efter T2 og op til 67 % efter T3 (*Cook (b) 2000 III, Winde 1996 Ib, Demartines 2001 IIa, Maslekar 2007 III*). Risikoen for lokalrecidiv er 3-5 gange større efter lokal resektion sammenlignet med TME (*Bentrem (a) 2005 III*), mens et nyligt prospektivt randomiseret studie med sammenligning af lokal resektion med TEM og laparoskopisk resektion med præoperativ radiokemoterapi har vist samme risiko for lokalrecidiv, fjernmetastaser og overlevelse (*Lezoche 2008 Ib*). I flere arbejder angives langtidsresultater af TEM og adjuverende kemoradioterapi at være på højde med resultaterne efter radikal rectumresektion (*Kim (a) 2001 IIb, Lezoche (a) 2002 IIb, Lee 2003 IIb*), og lokal tumorresektion efter onkologisk forbehandling ved lavtdifferentieret T1-tumor og T2-tumor har også givet lovende resultater (*Lezoche (b) 2002 IIb, Kim (b) 2001 IIb, Lloyd (b) 2002 IIb, Hershman 2003 IIb*). Det er således muligt, at kombinationen af lokal tumorresektion og onkologisk behandling vil vinde indpas i fremtiden. Men indtil mere evidens foreligger bør kurativt intenderet lokal resektion ved T2-tumor og aggressiv T1-tumor hos patienter uden svær komorbiditet kun foregå i protokolleret regi (*Bentrem (b) 2005 III, Zacharakis 2007 III, Whitehouse 2008 III*).

Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi (TEM)

TEM blev indført til behandling af sessile rektale polypper (*Buess 1984 III*). Der opereres igennem et 40 mm tykt rektoskop i et lukket system med anvendelse af stereomikroskop og specielt udformede instrumenter inkl. ultralydskirurgi. Der er nu udviklet TEM-udstyr, som muliggør resektion af helt distale tumorer (*Kanehira 2002 IIb*). Ved cancer tilstræbes (modsat ved adenom) en fuld-vægsekscision, som ikke medfører øget komplikationsrisiko. Hos kvinder kan der fortil være risiko for utilsigtet perforation af en lavtliggende peritoneal omslagsfold, men perforationen kan som regel lukkes via rektoskopet (*Gavagan 2004 III*). Komplikationer til TEM er sjældne og mortaliteten er meget ringe, selvom indgrebet ofte anvendes til højrisikopatienter.

Et TEM præparat fremsendes opspændt til patologen. Såfremt den histologiske undersøgelse viser tumorrest svarende til resektionsranden må der foretages sekundær TME. Fibrosedannelse til den præsakrale fascie efter TEM kan dog gøre en evt. senere operation besværlig. Kirurgisk behandling af recidiv efter lokal tumorresektion (TEM) giver formentlig bedre resultater end recidivkirurgi generelt (*Stipa 2004 IIa*).

TEM kan være et rimeligt behandlingstilbud til patienter med T2-tumor og en forhøjet operativ mortalitetsrisiko eller en kort forventet restlevetid, og TEM kan desuden anvendes i rent palliativt øjemed ved små tumorer med fjernmetastaser, men anden palliativ behandling er formentlig lige så god.

Endoskopisk mukosaresektion (EMR)

EMR (se colonkirurgi) kan evt. være et alternativ til TEM ved en cancer begrænset til submucosa, men forudsætter en præoperativ TRUS. *Endoskopisk submukøs dissektion (ESD)* er en videreudvikling af EMR, som muliggør en-bloc resektion og korrekt stadieinddeling, men stiller høje tekniske krav til operatøren og har lang indlæringskurve, lang proceduretids og højere blødningsrisiko i forhold til piece-meal EMR.

Endoskopisk posterior mesorektal ekscision

Er en ny interessant metode, som dog foreløbig er eksperimentel. Den indebærer incision bag anus, ballondilatation af det retrorektale rum, anlæggelse af pneumoekstra-peritoneum, indføring af en trokar og endoskopisk fjernelse af den posteriore del af mesorectum op til promontoriet med ultralydskniv (Zerz 2006 III). Metoden er anvendt efter forudgående kurativt intenderet TEM for T1-cancer, og der blev fjernet median 7 lymfeknuder. 2/25 patienter havde lymfeknudemetastaser, men ingen udviklede recidiv efter to år (Tarantino 2008 III).

TEM for cancer med kurativt sigte forudsætter en præoperativ transrektal ultralydskanning (TRUS) mhp. T-stadium og om muligt sm-stadium	B
TEM med kurativt sigte bør kun anvendes hos udvalgte ældre patienter med T1-cancer stadium sm1 og betydende komorbiditet, og forudsætter patientens accept af en øget risiko for lokalrecidiv	B

ONKOLOGI

Adjuverende kemoterapi ved colon cancer

Den første randomiserede undersøgelse, som viste signifikant effekt af 5-FU (Fluorouracil) baseret kemoterapi blev offentliggjort i 1990, hvor man fandt en relativ reduktion af 1 års mortaliteten på 33 % (*Moertel* 1990 lb). Siden fulgte en række undersøgelser, som har bekræftet effekten af adjuverende kemoterapi, og har forbedret behandlingen (*O'Connell* 1997 lb, *Wolmark* 1998 lb, *Francini* 1994 lb). Effekten af 5-FU blev senere forbedret ved tillæg af leukovorin (*O'Connell (a)* 1998 lb, *Popin* 2005 lb), og behandlingens længde blev reduceret fra 12 til 6 måneder (*O'Connell (b)* 1998 lb). Der er udviklet mange regimer for behandling med 5-FU, som viser samme effekt. Bivirkningsmæssigt har kontinuert behandling færre alvorlige bivirkninger end bolus-behandling, hvorfor førstnævnte er standardbehandlingen i dag (*Andre* 2007 lb). Desuden har peroralbehandling med enten Capecetabin eller UFT (peroral 5-FU) vist sig at være ligeværdig med intravenøs behandling (*Scheithaur* 2003 lb, *Twelves* 2006 lb, *Lembersky* 2006 lb). En metaanalyse af 7 randomiserede undersøgelser viste, at patienter > 70 år har ligeså god effekt af behandlingen og ikke får flere bivirkninger end yngre (*Sargent* 2001 lb).

I 2003 viste Mosaic-studiet, at tillæg af Oxaliplatin til 5-FU baseret kemoterapi til c. coli stadium III nedsatte 3-års recidivfrekvensen med 7% og øgede overlevelsen signifikant, sammenlignet med 5-FU og leukovorin som monoterapi (*Andre (a)* 2004 lb). Dette blev bekræftet i et stort amerikansk studie (*Kuebler* 2007 lb). Tillæg af Irinotecan havde ingen effekt, hvilket formodentlig skyldes flere toksiske dødsfald på grund af Irinotecan (*Rothenberg (a)* 2003 lb).

Stadium III

Standardbehandlingen er et ½ års kombinationsbehandling med 5-FU/leukovorin og oxaliplatin. Internationalt er det hyppigst anvendte regime Folfox, som består af oxaliplatin samt en kombination af bolus 5-FU og kontinuert 5-FU indgivet over 46 timer, i alt 12 gange med 14 dages mellemrum. Som alternativ kan kombinationen Capecetabin og oxaliplatin (Xelox) formodentlig vælges, idet dette regime skønnes at være ligeværdigt med Folfox (*Schmoll* 2007 III). Patienter som ikke er kandidater til kombinationsbehandling kan behandles med enten Capecetabin eller UFT som monoterapi.

<p>Patienter som er radikalt opereret for coloncancer stadium III bør tilbydes 6 måneders adjuverende kombinationskemoterapi med 5-FU/Leukovorin og oxaliplatin</p>	A
---	----------

<p>Ved valg af 5-FU som monoterapi er peroral behandling med enten Capecitabin eller UFT ligeværdig med intravenøs behandling</p>	A
---	----------

Stadium II

Behandling af stadium II har været diskuteret igennem mange år. Næsten alle undersøgelser har vist en positiv effekt af kemoterapi, men på grund af patientmaterialernes størrelse er effekten ikke signifikant. I 2007 viste Quasar-studiet, at både den relative risiko for recidiv og risikoen for død var lavere efter 5-FU baseret kemoterapi sammenlignet med kontrolgruppen (*Quasar Collaborative Group (a) 2007 Ib*). Pooled data fra 7 randomiserede studier har siden støttet dette og vist en signifikant reduktion af recidivfri overlevelse (*Gill (a) 2004 Ia*).

Mosaic-studiet sammenlignede 5-FU med 5-FU + oxaliplatin og viste en signifikant nedsat recidivrisiko, men ingen overlevelsesgevinst (*Andre (b) 2004 Ib*). Der er nu international enighed om, at patienter med coloncancer stadium II har den samme relative gevinst (omkring 30%) af kemoterapi med 5-FU som patienter med stadium III. Det betyder, at en patient med en recidivrisiko på 20% vil få denne reduceret med 6 procentpoints - sammenholdt med en mortalitet på 0,5-1% på grund af kemoterapien, foruden de dermed forbundne gener. Det er vigtigt at forklare patienten sammenhængen mellem gevinsten af behandlingen i forhold til risikoen – især ved kardiopulmonal komorbiditet.

<p>Patienter med coloncancer stadium II bør tilbydes adjuverende kemoterapi med 5-FU ved én eller flere af risikofaktorer for recidiv: Lavt differentieret adenokarcinom, T4-tumor, perineural tumorvækst, veneindvækst, ileus, perforation, < 12 lymfeknuder i operationspræparatet</p>	B
---	----------

<p>Tillæg af oxaliplatin kan tilbydes</p>	C
---	----------

Præoperativ kemoradioterapi ved rectumcancer

Formålet med præoperativ onkologisk behandling hos patienter med ikke-resektable tumorer er at opnå resektabilitet, og hos patienter med resektable tumorer at mindske risikoen for lokalrecidiv og forbedre langtidsoverlevelsen. Der har de seneste år været en betydelig udvikling i strålebehandlingen, specielt på det teknologiske område. Med moderne teknik (conformbehandling, IMRT) kan man i langt højere grad målrette strålebehandlingen til kun at omfatte det maligne væv. Hermed har man betydeligt bedre muligheder for at reducere bivirkningerne. Sideløbende hermed har der været en betydelig udvikling i de billeddiagnostiske muligheder, specielt MR-skanning, som i dag anses for at være den mest bedste billeddiagnostiske undersøgelse til udvælgelse af patienter til præoperativ strålebehandling (*Lahaye (c) 2005 Ia*). Der findes ingen større undersøgelser baseret på ovennævnte udvikling. Det betyder, at litteraturen vedrørende strålebehandling må tolkes med et betydeligt forbehold, ikke mindst med hensyn til bivirkninger.

Strålebehandling af resektabel tumor

Strålebehandling kan i princippet gives præ- eller postoperativt. Den postoperative behandling anvendes kun til patienter, der ikke er radikalt opereret.

Præoperativ strålebehandling reducerer frekvensen af lokalrecidiv med ca. 50 %. I en svensk undersøgelse (*Swedish Rectal Cancer Trial 1997 Ib*) sås også en signifikant forbedret overlevelse, men dette har ikke senere kunnet reproducere. Et af kritikpunkterne mod den svenske undersøgelse har været, at TME-kirurgi ikke er anvendt konsekvent. Dette forhold er der taget højde for i den store hollandske undersøgelse med mere end 1.800 patienter. I denne undersøgelse fandt man også en reduktion af lokalrecidivfrekvensen på ca. 50% (10,9 % vs. 5,6 %). Derimod var der ingen effekt på overlevelsen (5-års overlevelse hhv. 64,2 % og 63,5 %) (*Peeters (b) 2007 Ib*). Disse resultater er bekræftet i en metaanalyse fra 2001, hvor man baseret på 22 enkeltstudier ligeledes fandt en betydelig reduktion i lokalrecidivfrekvensen, men kun en yderst beskedne overlevelsesgevinst (4 %) (*Colorectal Cancer Collaborative Group 2001 Ia*). I en subgruppe-analyse i det hollandske studie fandt man, at strålebehandling kun havde signifikant effekt, hvis tumor var lokaliseret mellem 5 og 10 cm fra anus og kun for patienter med en CRM > 1 mm.

Både i den svenske og den hollandske undersøgelse blev der anvendt en fraktionering på 25 Gy/5 fraktioner. Dette kan spille en rolle for bivirkningsniveauet, og i begge undersøgelser var der en betydeligt højere frekvens af analinkontinens, vandladningsproblemer og seksuel dysfunktion efter kombineret strålebehandling og kirurgi sammenlignet med kirurgi alene (*Pollack 2006 Ib, Dahlberg 1998 Ib, Marijnen 2005 Ib, Peeters (b) 2005 Ib*). Der er desuden beskrevet akutte bivirkninger i form af manglende sårheling og øget blodtab ved kort præoperativ stråleterapi i det hollandske studium (*Marijnen 2002 Ib*). Bivirkningsprofilen er således velbeskrevet hos patienter, der er behandlet med præoperativ kort strålebehandling.

Konkomitant kemoradioterapi

I forsøg på at bedre behandlingsresultaterne har man anvendt konkomitant strålebehandling og kemoterapi, og denne kombination er belyst i flere randomiserede undersøgelser. I et stort EORTC-studium med mere end 1.000 patienter fandt man, at kemoterapi givet enten præ- eller postoperativt medførte en signifikant reduktion i lokalrecidivfrekvensen, men ingen forskel i overlevelsen (*Bosset 2005 Ib*). Patientinklusionen i EORTC-studiet er foregået over en meget lang periode, hvilket til en vis grad vanskeliggør fortolkningen af resultaterne.

I en fransk undersøgelse fandt man ligeledes, at tillæg af kemoterapi reducerede lokalrecidivfrekvensen (8,1 % vs. 16,5 %). Heller ikke i denne undersøgelse var der imidlertid forskel i overlevelsen (*Gerard 2006 Ib*). En mindre polsk undersøgelse viste ingen gevinst i overlevelse. Kemoterapien øgede toksiciteten, men gav ikke øget frekvens af lokal kontrol. Det skal dog anføres, at follow-up perioden var kort, og undersøgelsen var ikke tilrettelagt mhp. at besvare dette spørgsmål, men havde til hovedformål at undersøge muligheden for, at kemoterapi kunne øge frekvensen af sfincterbevarende operation. Resultaterne viste ingen signifikant forskel mhp. denne problemstilling (*Bujko 2006 Ib*). Der findes ingen randomiserede undersøgelser, hvor kemoradioterapi og kirurgi er sammenlignet med kirurgi alene, og der eksisterer således kun beskedne dokumentation for senfølger til konkomitant kemoradioterapi.

En nylig analyse af fordele og ulemper af short-course radioterapi sammenlignet med long-course kemoradioterapi konkluderer på grundlag af en gennemgang af de

foreliggende randomiserede studier, at patienter med distal cancer eller avanceret tumor (T3/T4) vil have størst udbytte af long-course kemoradioterapi, især når downstaging er afgørende for radikal resektion og bevarelse af sfinkter (*Mohuiddin 2008 Ia*). Dette er i overensstemmelse med nedenstående danske anbefalinger.

Selektion af patienter til præoperativ behandling

Strålebehandling og konkomitant kemoterapi rummer en risiko for overbehandling. Da der ikke foreligger evidens for, at behandlingen ændrer overlevelsen, må den forbeholdes patienter med betydelig risiko for lokalrecidiv. Det er velkendt, at CRM er af afgørende betydning, og risikoen for lokalrecidiv i relation til CRM fremgår klart af den nationale norske undersøgelse (*Wibe 2002 IIa*). CRM bedømt ved MR-skanning synes i mm at svare til afstanden målt på operationspræparatet. En CRM på ≤ 5 mm vil medføre en lokalrecidivrisiko på knap 10 %, og kemoradioterapi kan reducere lokalrecidivraten med 50 %, hvorfor patienter med en midtrektal avanceret T3-tumor bør tilbydes præoperativ kemoradioterapi. Det er på den anden side næppe rimeligt at tilbyde præoperativ behandling til patienter med en lavere risiko for recidiv, således at patienter med midtrektale T1-2 tumorer og T3-tumorer med en CRM > 5 mm tilbydes operation uden forbehandling. Det samme gælder for alle tumorer i øverste tredjedel af rectum.

I den nederste tredjedel af rectum er der principielt ingen CRM, og T3-tumorer ligger derfor tæt på omgivelserne med en tilsvarende forøget risiko for lokalrecidiv. Alle T3-tumorer i nederste 1/3 af rectum bør derfor tilbydes præoperativ kemoradioterapi.

Postoperativ strålebehandling

Patienter, der ikke radikalt opereret eller har involvering af CRM, kan tilbydes postoperativ strålebehandling kombineret med kemoterapi. Denne behandling formodes at reducere recidivraten, men der foreligger ikke prospektive undersøgelser. Hvis patienten har lymfeknudemetastaser, bør man efterfølgende supplere med kemoterapi. Patienter, der tidligere har fået strålebehandling, bør tilbydes kemoterapi.

Palliativ strålebehandling

Patienter med inoperabel rectumcancer bør tilbydes palliativ strålebehandling. Det samme gælder patienter med inoperabelt recidiv. Man vil kunne opnå betydelig smertelindring lige som blødning og sekretion oftest vil aftage (*Glimelius 2003 IV*). Behandlingen kan være kortvarig (30 Gy/10 fraktioner). Patienter med smertegivende knoglemetastaser bør ligeledes tilbydes palliativ strålebehandling, ofte som en enkelt fraktion.

Præoperativ kemoradioterapi bør tilbydes følgende patienter med rectumcancer:

- Midterste tredjedel T4 og avanceret T3, dvs. med CRM < 5 mm
- Nederste tredjedel T4 og T3

A

Dosis bør være mindst 50,4 Gy/28 fraktioner kombineret med 5-FU eller et ækvivalent cytostatikum

A

Patienter, der ikke er radikalt opereret eller har en CRM ≤ 1 mm bør tilbydes postoperativ kemoradioterapi med mindst 50,4 Gy/28 fraktioner kombineret med 5-FU eller et ækvivalent cytostatikum

C

Såfremt patienten har lymfeknudemetastaser, bør der efterfølgende gives kemo- terapi	C
Patienter, der tidligere har fået strålebehandling, bør tilbydes efterfølgende kemo- terapi	B
Patienter med inoperabel rectumcancer eller inoperabelt recidiv bør tilbydes pallia- tiv strålebehandling. Det samme gælder patienter med smertegivende knoglemeta- staser	B

Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer

Efter forbedring af den kirurgiske behandling med indførelsen af TME teknikken og præoperativ kemostrålebehandling til avancerede tilfælde er lokalrecidivfrekvensen reduceret til < 10%, men overlevelsen er ikke bedret i væsentlig grad (*Peeters (c) 2007 Ib, Martling 2000 IIb, Wibe 2002 Ib, Kapiteijn (a) 2002 Ib*). Patienterne dør fortsat af fjernmetastasing (*Kapiteijn (b) 2002 IIb, Nagtegaal (c) 2008 IIb*), og dermed bør anstrengelserne rettes mod at hindre systemisk spredning.

Der er tale om en heterogen patientgruppe, og patienter med avancerede T3/T4-tumorer får præoperativ kombinationsbehandling med kemoterapi og strålebehandling, mens patienter med lavere stadier tilbydes direkte operation. I 80'erne og begyndelsen af 90'erne fandt man ingen effekt af adjuverende kemoterapi efter operation for rectumcancer. I NSABP R-01 studiet randomiserede man patienter til 5-FU, Semustin og Vincristin vs. observation og fandt kun en marginal forbedring af 5-års overlevelsen (*Fisher 1988 IIb*). Et senere hollandsk studie med randomisering til 5-FU og Levamisol vs. observation fandt heller ingen signifikant forskel (*Taal 2001 Ib*).

EORTC 22921 studiet omfattede patienter med T3/T4 resektabel rectumcancer randomiseret til præoperativ strålebehandling alene vs. præoperativ strålebehandling + 5-FU og leukovorin, samt til postoperativ adjuverende kemoterapi med 5-FU og leukovorin vs. observation (*Bosset 2006 Ib*). Der blev ikke vist nogen signifikant forbedring af 5-års overlevelsen efter postoperativ 5-FU og leukovorin, men i en senere subanalyse fandt man forbedret overlevelse hos patienter, der havde responderet på den præoperative strålebehandling (*Collette 2007 IIa*). Et japansk studie (*Akasu 2006 Ib*) af patienter med stadium III rectumcancer randomiseret til observation eller UFT (Uracil og Tegafur) i et år efter TME uden forudgående strålebehandling viste signifikant forbedret overlevelse efter adjuverende kemoterapi og færre fjernmetastaser.

QUASAR-studiet (*QUASAR Collaborative Group (b) 2007 Ib*) randomiserede patienter med radikalt opereret stadium II og III kolorektalcancer til adjuverende kemoterapi med 5-FU og levamisol/leukovorin vs. observation. Den relative forbedring af overlevelsen var ens for colon- og rectumcancer og for stadium II og III, og svarer til 3,5-4,9 % forbedring i absolutte tal. En efterfølgende subanalyse påviste en lige stor reduktion af recidiv og mortalitet efter præ- og postoperativ strålebehandling. Heller ikke i subgrupper var der tegn på, at kemoterapi var mindre effektivt, hvis der blev givet strålebehandling (*Gray 2008 IIb*).

En metaanalyse af data fra 5 studier (*Sakamoto 2007 Ia*) påviste en forbedret 5-års overlevelse og nedsat lokalrecidivrate efter adjuverende behandling med UFT vs. observation efter operation. En analyse af 39 randomiserede studier publiceret 1959-1993 viste en 9 % forbedring af overlevelsen efter adjuverende kemoterapi ved rectumcancer (*Dubé 1997 Ia*).

Det er vanskeligt at drage sikre konklusioner ud fra ovennævnte data, da studierne ofte er små og patientpopulationerne inhomogene (manglende standardisering af kirurgien, inklusion af både stadium II og III, delanalyser af kolorektalstudier, +/- præoperativ strålebehandling). Der er dog påvist en gevinst ved adjuverende monostof kemoterapi med 5-FU ved høj-risiko stadium II og især ved stadium III rectumcancer, men i absolutte tal er den ikke så udtalt som for coloncancer og ligger kun på 3-5 %.

Den relativt ringe effekt af adjuverende kemoterapi ved rectumcancer gør, at behandlingen bør forbeholdes til patienter med dårlig prognose (risiko for systemisk recidiv på 40-60 %), dvs. patienter med én eller flere af følgende risikofaktorer: N+, T4, perforation, ileus, lav differentieringsgrad, kar- og/eller nerveindvækst, manglende radikalitet eller involvering af CRM (*Morris 2007 IIb, Petersen 2002 III, Zlobec 2008 III, den Dulk 2007 IIb, Compton 2000 IIb, Lindebjerg (a) 2008 IIb*). Dette gælder også i vurderingen af patienter efter strålebehandling. Patienter der opnår en klar downstaging ved strålebehandling (ypT0-2, N0) har en overlevelse på > 80 % og vil næppe have den store gavn af yderligere behandling (*Fietkau 2006 IIb, Capirci 2006 III, Mohiuddin 2000 IIb, Lindebjerg (b) 2008 IIb*). Behandlingen bør derfor rettes mod patienter med en særlig dårlig prognose: uændret avanceret tumor (specielt ypT4) og/eller efterladte lymfeknudemetastaser (ypN+) efter præoperativ kemoradioterapi, og med evt. yderligere risikofaktorer (*Buijko 2006 IIb, Janjan 1999 IIb, Hughes 2006 IIb, Lindebjerg (c) 2008 IIb*).

Ved rectumcancer med én eller flere højriskofaktorer: Lymfeknudemetastaser, lavt differentieret tumor, T4-tumor, perineural vækst, veneindvækst, ileus eller perforation bør patienterne tilbydes adjuverende kemoterapi med 5-FU præparat	B
Behandlingen kan evt. suppleres med oxaliplatin	C

Cytostatisk behandling

Cytostatisk behandling af metastaserende KRC har været anvendt i adskillige år. I mange år anvendte man kun enkeltstofbehandling, oftest med 5-fluorouracil. I de senere år er kombinationsterapi blevet standard. De hyppigst anvendte cytostatika er følgende.

5-flourouracil

5-FU har været anvendt siden 1957. Ved intravenøs indgift omsættes langt hovedparten (ca. 80 %) til inaktive metabolitter og ca. 15 % udskilles med urinen. Nogle få procent omsættes til cytostatisk aktive forbindelser. 5-FU virker på cellens proliferation via mindst tre forskellige mekanismer.

1. Stoffet kan indbygges i DNA på grund af strukturligheden med baserne og dermed influere på DNA-funktionen.
2. Det kan endvidere på samme måde hæmme funktionen af RNA.
3. Den vigtigste effekt er formentlig hæmningen af thymidilatsyntasen, der er cellens eneste kilde til thymidin.

Sidstnævnte mekanisme er basis for at indgive leucovorin sammen med 5-FU og derved øge bindingen til thymidilatsyntasen og forbedre effekten. Bivirkningerne er i reglen beskedne. 5-FU påvirker slimhinderne og kan give anledning til diarré. Endvidere ses hand-foot syndrom relativt sjældent. 5-FU indgår stadig som basis i de fleste kombinationer.

Capecitabine (Xeloda®) og UFT

Capecitabine og UFT udgør perorale alternativer til 5-FU. De to cytostatika har forskellig metabolisme, men er virkningsmæssigt nogenlunde ens. Bivirkningerne er de samme som for 5-FU, og der synes ikke at være effektmæssig forskel mellem disse cytostatika og 5-FU.

Oxaliplatin

Oxaliplatin er et nyere cytostatikum, der kemisk minder om carboplatin og cisplatin. Stoffet har kun beskeden effekt ved KRC, når det gives som enkeltstof, men der er synergistisk effekt med 5-FU. De alvorligste bivirkninger er neurologiske med paræstesier og nedsat funktion samt spasmer i larynxmuskulaturen. Generne forøges ofte ved kulde. Bivirkningerne er i betydeligt omfang reversible, men permanente paræstesier ses.

Irinotecan

Dette cytostatikum er en topoisomerasehæmmer, der hæmmer cellens evne til at reparere visse DNA-skader. Irinotecan har aktivitet som enkeltstof, men anvendes mest i kombinationsterapi, især med 5-FU. Irinotecan er også anvendt i kombination med biologisk behandling som 3. linie behandling til patienter med metastaserende kolorektalcancer. Bivirkningerne er først og fremmest diarré, men der er også en vis knoglemarvstoksicitet. Bivirkningerne kan forebygges med Ca+Mg-infusion før og efter indgift af oxaliplatin.

Targeteret behandling

De seneste år er der udviklet biologisk aktive stoffer, der angriber bestemte signalveje i cellerne. De klinisk mest anvendte i øjeblikket er monoclonale antistoffer, der blokerer en ligand eller den ekstracellulære del af en receptor, og tyrosinkinaseinhibitorer, der blokerer intracellulære signalveje. De monoclonale antistoffer har størst betydning ved behandling af KRC.

EGFR-hæmmere

De monoclonale antistoffer (cetuximab, Erbitux® og panitumumab, Vectibix®) blokerer den ekstracellulære del af EGF-receptoren og forhindrer derved bindingen af den tilsvarende ligand. EGF-systemet er kompliceret med mange intracellulære signalveje. De monoclonale antistoffer har kun beskeden effekt, hvis de gives alene, og anvendes derfor næsten udelukkende i kombination med cytostatika.

Undersøgelse for K-RAS-mutationen er afgørende for effekten af ovennævnte monoklonale antistoffer, idet patienter med denne mutation ikke har effekt af behandlingen, som derfor kun bør gives til patienter med K-RAS wildtype. Det har vist sig, at kombinationen af cytostatika og monoklonale antistoffer også har effekt hos patienter, der er resistente over for de samme cytostatika. Kombinationen har derfor en plads som 3. linie behandling ved metastaserende KRC.

Vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)

Angiogenese er essentiel i tumorudviklingen og VEGF-systemet er kompliceret med mindst tre forskellige receptorer og seks ligander. VEGF-A (bevacizumab, Avastin®) er det bedst undersøgte og synes at have størst betydning for karyndannelsen. Bevacizumab har kun beskedne effekt som enkeltstof, men sammen med kombinationskemoterapi får man en forbedret overlevelse ved metastaserende KRC. Det drejer sig dog kun om nogle få måneder. Bevacizumab har flere alvorlige bivirkninger, hvoraf den alvorligste er risikoen for tarmperforation, der ses hos ca. 1% af patienterne.

Medicinsk behandling af dissemineret KRC

Behandlingsmålet ved ikke-resektabel metastatisk kolorektalcancer (KRC) er primært symptomlindring og bedre livskvalitet, samt forlænget progressionsfri overlevelse. Hos en mindre del af patienterne vil behandlingssigtet være kurrativt, hvis der er mulighed for at gøre sygdommen resektabel.

Kemoterapi

a) Monoterapi

5-fluorouracil (5-FU) og leukovorin (folininsyre).

5-FU er grundstenen i behandlingen af KRC. Ved at biomodule 5-FU med folininsyre (FA, leukovorin) fordobles responsraten fra 12 til 23%, og 1 års overlevelsen øges fra 43 til 48% (*Thirion 2004 Ia*). Kombinationen af 5-FU og FA (5-FU/FA) giver tumorsvind hos omkring 25% af patienterne og den mediane overlevelse øges fra ubehandlet omkring 6-9 måneder til 12 måneder (*Scheithauer (a) 1993 Ib, Colorectal Cancer Collaborative Group 2000 Ia*). Der er udviklet en række regimer med 5-FU givet som bolus eller infusion over en eller flere dage, og i kombination med forskellige doser af FA (*Kohne (a) 2003 Ib, de Gramont (a) 1997 Ib, Meyerhardt 2005 IV*). Internationalt er det hyppigste anvendte regime en kombination af 5-FU givet som både bolus og infusion over 48 timer (de Gramont's regime). Et alternativ hertil det nordiske bolusregime, hvor 5-FU/FA gives som bolus to dage hver 14. dag (*Glimelius 1998 Ib*). Der er ikke klinisk relevante forskelle på effekten af de forskellige 5-FU/FA regimer, men forskellige bivirkninger (*de Gramont (b) 1997 Ib*).

Det er i flere studier vist, at peroralbehandling er lige så effektiv som intravenøs behandling (*Van Cutsem 2001 Ib, Hoff 2001 Ib, Douillard 2002 Ib, Cassidy 2008 Ib*).

Irinotecan

Monoterapi med Irinotecan har en effekt på linie med 5-FU/FA (*Saltz 1998 Ib*). Effekten fordobles ved kombination med 5-FU/FA, og kombinationen øger den mediane overlevelse med 3 måneder (*Douillard (a) 2000 Ib, Saltz (a) 2000 Ib*).

Oxaliplatin

Monoterapi har ringe selvstændig effekt, men virker synergistisk med 5-FU/FA. Kombinationen fordobler responsraten og øger den mediane overlevelse med omkring 3 måneder (*Rothenberg (b) 2003 Ib, de Gramont (a) 2000 Ib*).

b) Kombinationsterapi

Mange randomiserede undersøgelser har dokumenteret, at kombinationskemoterapi med 5-FU/FA og Irinotecan eller oxaliplatin fordobler responsraten til 45-50%, øger den mediane tid til progression fra seks til ni måneder og forlænger den mediane overlevelse til 16-20 måneder. (*Saltz (b) 2000 Ib, Douillard (b) 2000 Ib, Kohne (b) 2003 Ib, de Gramont (b) 2000 Ib, Giacchetti 2000 Ib, Tournigand 2004 Ib, Goldberg (a) 2004 Ib, Comella 2005 Ib, Kalofonos 2005 Ib*).

Ældre patienter (over 70 år) har ligeså stor gavn af kombinationsbehandling som yngre (*Folprecht 2007 Ib*). Behandlingen bør ofte gives i let reduceret dosis under hensyntagen til aldersbetingede reducerede organfunktioner, specielt nyre- og leverfunktion. Patienter med performance 2 eller værre har en dårligere prognose, men lige så god effekt som upåvirkede patienter med performance 0-1. Disse patienter har dog større grad af gastrointestinale bivirkninger, samt øget 60 dages mortalitet i forhold til upåvirkede patienter med performance 0-1 (*Goldberg 2007 Ib*).

Sekventiel behandling: Initial monoterapi med capecitabin efterfulgt af irinotecan og derefter CAPOX fører til samme mediane overlevelse som initial kombinationsbehandling CAPIRI efterfulgt af CAPOX (*Koopman 2007 Ib*). Responsraten var dobbelt så stor (20% vs 41%) efter initial kombinationsbehandling, men livskvaliteten var ens. Konklusionen var, at man i visse situationer kan starte med enkelt stof capecitabin. Man bør dog altid starte med kombinationsbehandling ved potentielt resektabel metastatisk sygdom.

Behandlingspauser: Kombinationskemoterapi med FOLFOX indtil progression eller 3 måneders FOLFOX fulgt af 5-FU i 12 uger og derefter reinduktion med FOLFOX (*Tournigand 2006 Ib*) viste ingen forskel i behandlingseffekt, men færre bivirkninger hvis der blev holdt pause med oxaliplatin. Total kemoterapipause resulterede ikke i forbedret median overlevelse (*Maindrault-Goebel 2007 Ila, Labianca 2006 Ib*). Der opnås størst gevinst når patienterne i deres samlede behandlingsforløb får tilbudt alle aktive kemoterapeutika (5-FU/FA, irinotecan og oxaliplatin) (*Grothey 2004 Ia*).

Biologisk behandling

Bevacizumab (Avastin®)

Irinotecan og 5-FU (IFL) alene eller IFL kombineret med bevacizumab anvendes ikke, da det er signifikant dårligere end FOLFOX-regimet (*Goldberg (b) 2004 Ib*). Kombinationen af IFL og oxaliplatin med tillæg af bevacizumab resulterede i en forlængelse af den

progressionsfrie overlevelse med 1,4 måned til 9,4 måneder (*Saltz 2008 Ib*), og effekten er mindre end ved kombination med irinotecan. FOLFOX vs. FOLFOX + bevacizumab vs. bevacizumab alene har vist en forlængelse af den mediane overlevelse i FOLFOX + bevacizumab-armen, der var 1,2 måneder længere end i FOLFOX armen (*Giantonio 2007 Ib*). Bevacizumab som singlestof har ikke effekt.

Cetuximab

Effekten af kemoterapi kombineret med cetuximab som 1. linie behandling viste en øgning af responsraten og en øgning af den progressionsfrie overlevelse med 0,9 måneder til 8,9 måneder (*Van Cutsem (a) 2007 Ib, Van Cutsem (a) 2008 Ib*). En retrospektiv analyse har vist, at patienter med K-RAS mutation i tumorvæv (omkring 40 %) ikke har gavn af cetuximab (*Van Cutsem (b) 2008 Ib*).

Kombination af flere biologisk målrettede stoffer

In-vitro studier har vist, at samtidig hæmning af VEGF- og EGFR-systemerne har en additiv/synergistisk effekt. XELOX i kombination med Bevacizumab med eller uden Cetuximab (*Punt 2008 Ib*) forbedrer den mediane overlevelse, men svær diarré og hudproblemer ses hyppigt. Patienter med KRAS-mutation har kortere progressionsfri overlevelse efter 4-stof behandling, og derfor bør kombination af flere targeterede stoffer ikke gives som 1. linie behandling udenfor protokol.

Behandling efter progression på irinotecan og oxaliplatin

Kemoterapi alene har ingen effekt som 3. linie behandling, men der er påvist effekt af enkeltstof cetuximab (*Jonker 2007 Ib*) eller panitumumab (*Van Cutsem (b) 2007 Ib*) med opnåelse af tumorsvind hos 10 %, men kun hos patienter uden mutation i K-RAS (*Amado 2008 IIa*). K-RAS-mutationsstatus er således en prædiktiv markør, men ikke i sig selv en prognostisk markør (*Amado 2008 IIa*).

I kombination med kemoterapi er effekten større, idet 3. linie behandling med Cetuximab i kombination med irinotecan forlænger den mediane overlevelse med 4-9 måneder (*Cunningham 2004 Ib, Pfeiffer 2007 IIb*). Cetuximab er indregistreret til ugentlig behandling, men behandling hver anden uge har tilsyneladende samme effekt (*Pfeiffer 2008 IIb*).

Der foreligger data fra syv studier af patienter med irinotecan-resistens behandlet med cetuximab og Irinotecan. Hos patienter med mutation i KRAS var den mediane overlevelse 8 måneder mod 13 måneder hos patienter uden mutation (*Di Fiore 2008 Ib*). Som 2. linie behandling giver cetuximab og Irinotecan højere responsrate og længere progressionsfri overlevelse end irinotecan alene, men overlevelsen forlænges ikke (*Sobrero 2008 Ib*).

<p>Patienter med dissemineret KRC i god almentilstand og uden væsentlig komorbiditet bør tilbydes kombinationskemoterapi som 1. linie behandling. Regimet bør indeholde et 5-FU præparat kombineret med enten oxaliplatin eller Irinotecan samt et antistof : enten Bevacizumab eller – hos patienter med K-RAS wildtype tumor – Cetuximab</p>	A
--	----------

<p>Peroral behandling med Capecitabine eller Uftoral har effekt og bivirkninger, som er sammenlignelige med intravenøs 5-FU</p>	A
---	----------

Patienter med en tumor, som ikke skønnes resektabel, kan indledningsvis behandles med 5-FU baseret kemoterapi	A
Patienter i god almentilstand med dissemineret KRC og progression efter 1. linie behandling bør tilbydes reinduktion med tidligere givet regime eller 2. linie kemoterapi. Afhængig af 1. linie behandlingen gives enten Irinotecan som monoterapi eller oxaliplatin i kombination med et 5-FU præparat	A
Patienter der ikke har fået Bevacizumab som 1. linie behandling kan behandles med Bevacizumab som 2. linie i kombination med kemoterapi	B
Patienter der ikke har fået Cetuximab som 1. linie behandling kan behandles med Cetuximab som 2. eller 3. linie i kombination med kemoterapi, hvis tumor er K-RAS wildtype	B

FJERNMETASTASER

Levermetastaser

Halvdelen af patienter med KRC har eller vil udvikle kolorektale levermetastaser (KRLM), hvoraf halvdelen er synkrone og halvdelen metakrone, dvs. årligt 900 patienter med synkrone og 900 med metakrone metastaser. Mange af disse patienter vil også have fjernmetastaser i andre organer: lunger, peritoneum, lymfeknuder etc. Den eneste kurative behandling af KRLM er radikal leverresektion og radikal fjernelse af eventuelle metastaser uden for leveren (R0-resektion). Omkring 15 % af patienter med KRLM (270) er operable ved diagnose af levermetastaserne og yderligere mindst 10 % (180) kan gøres operable ved præoperativ kemoterapi, portal embolisering eller andre forbehandling (Abdallah 2006 IV, Garcea 2008 IV).

I alt kan således ca. 450 patienter årligt tilbydes kurativ behandling, som medfører en 5 års overlevelse på 40%, medens 5 års overlevelsen uden kirurgisk behandling er < 2 %. Principielt bør ingen patienter med levermetastaser på forhånd udelukkes fra en potentielt kurativ leverresektion, heller ikke ved samtidige ekstrahepatiske metastaser. Imidlertid vil enkelte patienter pga. høj alder og/eller meget dårlig AT blive skønnet uegnede til yderligere kirurgisk behandling ved den kolorektale MDT-konference. Alle andre patienter med KRLM bør evalueres på lever-MDT-konference med deltagelse af radiolog, leverkirurg og onkolog. Ved ledsagende lungemetastaser deltager thoraxkirurg mhp. operabilitetsvurdering af lungemetastaserne og timing af lungeoperationen i forhold til leveroperationen.

Dansk Lever Galdevejs Cancer Group (DLGCG) er ved at udarbejde en klaringsrapport for behandlingen af maligne lidelser i lever og galdeveje, herunder en selvstændig redegørelse for KRLM, og rapporten forventes færdig i sommeren 2009.

Visitation og pakkeforløb

Hos patienter med KRC og *synkrone* KRLM påbegyndes pakkeforløbet for KRLM med udgangspunkt i KRC-pakkeforløbet vedtaget ved den kolorektale MDT-konference. Herfra sendes en henvisning til lever-MDT, idet KRC-pakken herefter fortsætter med planlægning af den kirurgiske behandling af primærtumor. Ved lever-MDT-konferencen tages der stilling til, om metastaserne kan opereres med eller uden præoperativ kemoterapi eller portal embolisering, og om der skal udføres yderligere billeddiagnostik. Beslutning herom sendes tilbage til det kolorektale MDT. Hvis levermetastaserne skønnes resektable, men er meget store og udbredte og KRC ikke er avanceret, kan man vælge at operere leveren først ("liver first approach"). Man kan også hos udvalgte patienter med lokalt avanceret rectumcancer vælge at operere levermetastaserne i intervallet mellem afsluttet præoperativ strålebehandling og rectumoperationen.

Patienter med *metakrone* KRLM kan indgå i pakkeforløb for KRLM fra et hvilket som helst led i KRC-pakkeforløbet, men de fleste vil blive henvist fra kontrolfasen.

Pakkeforløbet for KRLM kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside: http://www.sst.dk/upload/planlaegning_og_behandling/kliniske_retningslinier/kraeftpakker/sufaglelem_kolorectalever_ksgtffinal26sep08.pdf.

Udredning

Ved begrundet mistanke om KRLM tilstræber udredningsprogrammet at fastlægge følgende parametre så nøjagtigt som muligt:

1. *Operabilitet*: Kan patienten tåle kirurgisk/medicinsk behandling?
2. *Diagnose*.
3. *Staging*: Prognose.
4. *Resektabilitet*.

1. Operabilitet

Den primære vurdering af patientens operabilitet foretages ved kolorektalkirurg og drøftes ved den kolorektale MDT-konference. Ved den første kontakt med leverkirurg i lever-metastasepakkeforløbet vil der i de fleste tilfælde foreligge en lever-MDT beslutning og en behandlingsplan, men i enkelte tilfælde skal der foretages supplerende undersøgelser. Patientens almentilstand, medicinering og komorbiditet ("operabilitet") bedømmes.

2. Diagnose og 3. Staging

I de fleste tilfælde vil typiske metastaser i leveren på en bi- eller trifasisk CT-skanning eller på MR med leverspecifik kontrast hos en patient med KRC i anamnesen være tilstrækkeligt grundlag for diagnosen KRLM og for korrekt staging heraf, når der suppleres med CT-skanning af thorax. Kun hvis leverforandringerne afviger fra det klassiske radiologiske udseende for KRLM (< 10 %) vil en biopsi være nødvendig, og beslutningen om biopsi tages på lever-MDT-konferencen.

Ved mistanke om ekstrahepatisk tumorvækst på den primære CT eller MR bør der suppleres med en PET-CT. TNM-staging kan ikke anvendes ved KRLM, i stedet kan anvendes Clinical Risk Score (CRS) (*Fong 1999 III*).

4. Resektabilitet

Beslutningen om resektabilitet af synkron levermetastaser foretages på lever-MDT inden det kolorektale indgreb, med stillingtagen til enten leverresektion eller neoadjuvant kemo-terapi. Snarest efter operationen for den primære KRC henvises patienten til onkologisk eller leverkirurgisk afdeling mhp. effektivering af den vedtagne behandling. 5-10 % vil have behov for levervolumenforøgning ved portal embolisering med det formål at få den del af leveren, som skal blive tilbage efter fjernelse af metastaserne, til at vokse og derved reducere risikoen for leversvigt.

På baggrund af udredningsprogrammet, inkl. en vurdering af patientens aktuelle fysiske tilstand, opdeles patienterne i følgende behandlingsrelaterede grupper:

- A. Resektabel sygdom og egnet til intenderet kurativ resektion med efterfølgende adjuverende kemoterapi.
- B. Resektabel sygdom og egnet til intenderet kurativ resektion ledsaget af perioperativ kemoterapi.
- C. Ikke resektabel sygdom og egnet til neoadjuvant kemoterapi, med potentiel mulighed for senere kurativ resektion.
- D. Dårlig almentilstand (performance status 3-4). Symptomatisk behandling og best supportive care.

Ved synkrone KRLM hos patienter i gruppe 1 og 2 bør den primære KRC som hovedregel fjernes først, med mindre andet besluttet ved lever-MDT-konferencen.

Behandling

A. Patienter skønnet operable med resektable KRLM

KRLM bedømmes som resektable, når det skønnes muligt at foretage R0-resektion og samtidig bevare tilstrækkeligt med levervæv til at opretholde en normal leverfunktion. Hos personer med iøvrigt normal lever kan man fjerne op til 75-80 % af leveren. Hvis der tillige er ekstrahepatiske metastaser, skal også disse kunne fjernes med R0-resektion, eventuelt i en anden seance hvis det fx drejer sig om lungemetastaser. Hvis patienten ikke skønnes at kunne tåle en leverresektion, eller hvis det teknisk ikke kan lade sig gøre, kan perkutan RF-behandling komme på tale. RF-behandling bør dog kun anvendes hvis leverresektion er umulig, da man efter RF-behandling ser flere lokalrecidiver og ringere langtids-overlevelse sammenlignet med resektion (*Abdalla 2004 III, Park 2008 III, Reuter 2008 III*). Postoperativt gives adjuverende kemoterapi. Ved synkrone KRLM bør den primære KRC som hovedregel resekeres først efterfulgt af leverresektion, typisk 4 uger senere.

B. Patienter på grænsen til resektabilitet

I de senere år har man forsøgt at øge resektabilitetsraten med neoadjuvant kombinationskemoterapi. EPOC-studiet har vist, at præoperativ (og postoperativ) kemoterapi efter leverresektion forlænger 3 års sygdomsfri overlevelse fra 32 % til 42 % (*Nordlinger (a) 2008 Ib*). Efter kemoterapi og foretages ny operabilitetsevaluering ved lever-MDT. Ved respons eller stationær sygdom henvises patienten til leverresektion. Postoperativt gives adjuverende kemoterapi. Ved synkrone KRLM bør den primære KRC som hovedregel resekeres før kemoterapi påbegyndes.

C. Patienter med performancestatus 0-2, hvor R0-leverresektion ikke skønnes opnåelig pga. lokalt avanceret eller dissemineret sygdom

Patienten henvises til kemoterapi med efterfølgende ny operabilitetsvurdering ved lever-MDT-konference første gang efter 3 serier. Ved et godt respons som gør patienten resektabel, henvises til intenderet kurativ resektion. Ved synkrone KRLM vil man normalt undlade at resekere den primære KRC inden kemoterapien. Ved stenosesymptomer kan aflastes med stent.

D. Patienter med performancestatus 3-4

Størstedelen af disse patienter bliver ikke henvist til lever-MDT, da de hverken vil kunne tåle kirurgi eller kemoterapi. De bør tilbydes lindrende behandling: smertebehandling, ernæring, stent ved galdevejsobstruktion etc.

Efterbehandling

Efter R0-resektion tilbydes adjuverende kemoterapi (*Nordlinger (b) 2008 1b, Mitry 2008 1b*). Der foreligger ikke evidens for hvilket regime, der er det optimale vedr. kombination og dosering af cytostatika, timing i forhold til operationen (præ-, peri- eller postoperativt) eller behandlingens længde.

Kontrol

Resektabelt recidiv efter leverresektion for KRLM kan fjernes med samme gunstige 5 års-overlevelse (40 %) som efter resektion af primære KRLM. Efter leverresektion bør der derfor foretages kontrol, også fordi KRLM som regel er asymptomatiske indtil terminalstadiet (*Tjandra (a) 2007 1a*). Kontrollen foregår på den leverkirurgiske afdeling, men kan evt. efter lokal aftale ske på den kolorektale afdeling. Der foreligger ikke aktuelt evidens for, hvordan opfølgningen skal foregå. Patienter der ikke har kunnet tilbydes resektion af KRLM, men som har fået kemoterapi, følges på onkologisk afdeling.

Database

Alle danske leverkirurgiske afdelinger indberetter patienter opereret for KRLM til en international database: LiverMetSurvey (www.livermetsurvey.org), hvorfra der udsendes halvårsrapporter.

<p>Patienter med operable levermetastaser bør tilbydes leverresektion og alternativt RF-ablation, hvis patienten ikke tåler resektion</p>	A
<p>Patienter i kemoterapi for inoperable levermetastaser bør løbende vurderes mhp. leverresektion</p>	B
<p>Patienter som får udført R0-resektion for kolorektale levermetastaser bør tilbydes adjuverende 5-FU holdig perioperativ kemoterapi</p>	A
<p>Patienter som er R0-resekeret for kolorektale levermetastaser bør indgå i et kontrol-program mhp. påvisning af kurable fjernmetastaser</p>	B

AVANCERET OG RECIDIVERENDE CANCER

Coloncancer

Lokalt avanceret primærcancer

Lokalt avanceret coloncancer defineres som T4-tumor med indvækst i naboorganer vurderet ved abdominal palpation og CT-skanning. Det er afgørende for prognosen at opnå en R0-resektion, hvorfor en bloc resektion af tumor med alt adhærent væv er essentiel (*Cook (c) 2005 III, McArdle (b) 1990 III, McArdle (c) 1991 III*). Præoperativt og peroperativt er det ikke muligt at skelne mellem inflammation og tumorindvækst, men hvis tumor er adhærent til organ, vil der være indvækst i ca. 50 %. I de fleste tilfælde drejer det sig om resektion af adhærent tyndtarm, mindre område af bugvæg eller oment, der kan håndteres af alle kolorektalkirurger.

Det er vigtigt at udelukke fjernmetastaser. Patienterne bør derfor have foretaget CT-skanning af thorax og abdomen. I tvivlstilfælde suppleres med PET-CT.

I enkelte tilfælde skal der foretages ekstensiv bugvægsresektion, resektion af ureter eller nefrektomi. Særlig komplicerede er tilfælde lokaliseret i colon transversum eller ved fleksurerne med involvering af duodenum, ventrikel, pancreas og milt, samt lokalt avanceret sigmoideumcancer med indvækst i ureter, iliacakarrene eller blæren. Disse avancerede tumorer udgør en lille og heterogen gruppe af tumorer, som er teknisk krævende at behandle, og operation bør kun udføres af erfarne kolorektalkirurger i et multidisciplinært samarbejde (*Luna-Pérez 2002 III*).

Lokalrecidiv

Hyppigheden af lokalrecidiv har formentligt tidligere været undervurderet, og et nyligt svensk populationsbaseret studie tyder på, at lokalrecidiv ved coloncancer nu er hyppigere end lokalrecidiv ved rectumcancer. Risikoen for lokalrecidiv er særlig høj ved behandling af tumor lokaliseret ved højre fleksur og i sigmoideum (*Thomson 2007 III*).

Behandling

Den foreliggende litteratur er beskeden, men det er afgørende at opnå en R0-resektion, evt. med en-bloc resektion af alle organer adhærente til tumor. Såfremt det peroperativt viser sig, at tumor er mere avanceret end forventet, og den tilstrækkelige ekspertise til et avanceret indgreb ikke er til stede, tilrådes blot en aflastende stomi oralt for tumor, frem for forsøg på tumorresektion.

Operation for avanceret coloncancer bør kun udføres af erfarne kolorektalkirurger i et multidisciplinært samarbejde	B
Operation for de mest avancerede coloncancerer bør kun foregå på få afdelinger i landet	C

Rectumcancer

Lokal avanceret primærcancer

På diagnosetidspunktet vil 10-15 % af patienter med cancer recti have en ikke-resektabel tumor på grund af indvækst i omgivende organer, således at man ikke ved standard TME, evt. suppleret med resektion af toppen af blæren, vesicula seminalis eller de kvindelige genitalia interna kan forvente at opnå en R0-resektion. Posterioert kan der være indvækst eller manglende afstand til os sacrum, centralt i blærebund og prostata, llateralt bækkenets sidevægge og evt. i det lumbosakrale plexus, medens der inferioert kan ses gennemvækst af levatorpladen og indvækst i sfinkter eller perforation til fossa ischioanalis. Der er ikke fastlagt kriterier for, hvornår en tumor vurderes som ikke-resektabel. Der er dog enighed om, at MR-skanning er den undersøgelsesmodalitet, der bedst beskriver udbredningen af tumor og relationen til omgivende organer (*Beets-Tan (b) 2004 IV*).

Denne patientkategori bør tilbydes præoperativ konkomitant kemoradioterapi. Der findes ingen randomiserede undersøgelser, men en række retrospektive studier har vist, at 40-80 % af patienterne kan gøres resektable med præoperativ strålebehandling med eller uden konkomitant kemoterapi (*Marsh 1994 Ib*). En landsdækkende dansk opgørelse af fikserede tumorer har vist, at 80 % af denne patientkategori kan gøres resektable med præoperativ behandling. Frekvensen af R0-resektion var 57 % og 5-års overlevelsen 34 % (*Bülow 2009 III*).

Efter kemoradioterapi af en T4-tumor bør der foretages præoperativ kontrol MR-skanning mhp. detaljeret planlægning af operationen, inkl. evt. planlagt resektion af andre organer og dermed andre specialers evt. medvirken. Der er derimod næppe grund til rutinemæssigt at foretage kontrol MR-skanning efter kemoradioterapi af en T3-tumor, da det sandsynligvis ikke vil få indflydelse på den kirurgiske planlægning.

Peroperativt kan man supplere med brachyterapi, også til patienter der tidligere har fået strålebehandling. Der foreligger dog ingen sikker evidens for denne behandling. Der vil ofte efter operation være behov for supplerende kemoterapi baseret på en individuel vurdering.

Lokalrecidiv

Omfatter næsten alle lokalrecidiver i det lille bækken inkl. de fleste tilfælde af anastomoserecidiver, da den ekstraluminale komponent af såkaldte anastomoserecidiver ofte er betydeligt mere udbredt end det kan erkendes ved MR-skanning. Små lokaliserede anastomoserecidiver ved koloanale anastomoser efter intersfinkterisk dissektion kan ofte behandles transluminalt med en lokal ekscision.

Prognosen for lokalrecidiv er dårlig, og ubehandlet er overlevelsen kun nogle få måneder.

Udredning og stadietinddeling

Følger principperne ved primær rectumcancer, idet der dog altid foretages CT-skanning af thorax pga. den betydeligt højere risiko for lungemetastaser samt en supplerende PET/CT-skanning (*Wiggers 2003 III*).

Behandling

Behandling foretages generelt kun hos patienter i god almentilstand (ASA 1 og 2) uden fjernmetastaser, men højt selekterede patienter med dissemineret cancer kan tilbydes palliation eller i enkelte tilfælde kurativ intenderet behandling. Den fysiologiske alder og komorbiditet synes at være vigtigere end den kronologiske alder (*Crowe 1999 III*). Behandling af patienter med indvækst i bækkenet bør kun udføres på 1-2 afdelinger i landet (*Tarmkræftrapporten (b) 2005 III*), medens patienter med isoleret indvækst i urinvejene eller genitalia interna, der ikke nødvendiggør en forreste eksenteration, afhængig af lokale kompetencer evt. kan behandles på en kolorektal afdeling i samarbejde med urolog/gynækolog.

Denne patientkategori bør tilbydes præoperativ strålebehandling og kemoterapi efter samme principper, som anvendes ved ikke-resektabel cancer recti. En række retrospektive undersøgelser har vist, at præoperativ strålebehandling og konkomitant kemoterapi medfører downstaging med mulighed for R0-resektion og lokalkontrol. 5-års overlevelsen efter denne behandling er omkring 25 %.

Såfremt patienterne tidligere har fået (kemo)radioterapi vurderes evt. adjuverende terapi i hvert enkelt tilfælde. 4-6 uger efter afslutning af neoadjuverende terapi foretages fornyet stadietinddeling mhp. at vurdere, om svulsten er dissemineret under behandling (ses hos ca. 10-15 % af patienterne), og for at vurdere om tumor er progredieret lokalt. Derimod har eventuel tumorregression ringe indflydelse på behandlingsplanen (*Rasmussen 2008 III*).

Ved operation er det afgørende at opnå en R0-resektion (*Akasu 2007 III, Wiig 2007 III*). Der kræves ofte ekstensiv kirurgi og operationen må næsten altid foretages udenfor standard TME-planer. Afhængig af lokalisationen af tumor kan det være nødvendigt at foretage en bloc resektion af os sacrum, total bækkeneksenteration og bred excision perianalt (*Wells 2007 III*). Myokutan svinglap i form af vertikal rectus abdominus lap anvendes i vidt omfang for at dække store defekter i bækkenet, rekonstruere vagina og sikre opheling i perineum (*Tei 2003 III*). Operationerne designes individuelt i et multidisciplinært team med deltagelse af sarkom-ortopædkirurger (store os sacrum resektioner, hemipelvektomier), urologer (anlæggelse af Brickerblære), karkirurger (resektion af arterier og cross-over af arteria iliaca externa), plastikkirurger (myokutan lap) og onkologer (anlæggelse af Brachykateter) (*Heriot 2008 III, Maetani 2007 III, Yamada 2001 III*).

Såfremt man ikke præoperativt forventer at kunne opnå en R0-resektion, kan operationen kombineres med perioperativ strålebehandling: intraoperativ brachyterapi, postoperativ brachyterapi eller postoperativ fokuseret strålebehandling. Denne har til formål at nedsætte risikoen for lokalrecidiv, men der foreligger kun case serier (*Ferenschild 2006 III, Wiggers 2003 III*).

Patienter med ikke-resektabel primær rectumcancer eller potentielt kurabelt lokalrecidiv bør tilbydes konkomitant kemoradioterapi. Dosis bør være mindst 50,4 Gy/ 28 fraktioner kombineret med 5-FU eller ækvivalent cytostatikum	B
Kurativt intenderet kirurgisk behandling af lokalrecidiv eller lokalt avanceret rectumcancer bør tilbydes til patienter i god almentilstand, når det skønnes teknisk muligt og fjernmetastaser er udelukket	B
Efter kemoradioterapi af en T4-tumor bør der foretages præoperativ kontrol MR-skanning mhp. detaljeret planlægning af operationen	C
Udvalgte patienter med lokalrecidiv eller lokal avanceret rectumcancer med samtidige fjernmetastaser kan tilbydes denne behandling som palliation eller med kurativt sigte	C
Behandling af lokalt avanceret cancer recti (primær eller recidiverende) bør – fraset pt. med lokal indvækst i blæretoppen eller uterus - centraliseres på 1-2 afdelinger i Danmark	C

PALLIATIV KIRURGI

Coloncancer

Den kirurgiske behandling af ikke-kurabel sygdom afhænger af patientens symptomer, og indikationen afhænger af en afvejning af sandsynligheden for god palliation opvejet mod risikoen for komplikationer og nedsat livskvalitet. Rent palliativ kirurgisk behandling er primært indiceret ved obstruktion, men kan også komme på tale ved blødning. Oftest anvendes anlæggelse af stent, men også by-pass operation, aflastende stomi og endoluminal Argon laserbehandling kan komme på tale (*Schulze 1994 III, Farouk 1997 III, Akle 1998 III*). To retrospektive studier viser tendens til bedre overlevelse efter fjernelse af primærtumor (*Kuo 2003 III, Ruo 2003 III*).

Rectumcancer

Der kan være flere årsager til, at en patient med cancer recti må behandles med palliativ sigte: Lokal avanceret tumor, fjernmetastaser, svær komorbiditet, uacceptabel risiko for læsion af pelvine strukturer, og endelig vil nogle patienter afvise operation hvad enten tumor er resektabel eller ej. Behandlingssigtet er forbedret livskvalitet. Symptomlindring vil forbedre livskvaliteten, mens komplikationer, funktionelle analproblemer eller stomianlæggelse kan trække i modsat retning. Palliativ behandling bør kun finde sted i et multidisciplinært samarbejde. Foruden regelret resektion kan kirurgisk palliation bestå af anlæggelse af stomi, transanal ekscision samt transanal stentanlæggelse.

Tarmresektion

Tarmresektion bør undgås ved ekstensiv tumor i bækkenet, underekstremitetsødem, invasion i iliaca-femoral karrene, bilateral ureterobstruktion og ekstensiv retroperitoneal lymfatisk invasion. Resektion bør heller ikke foretages, hvis der er intraktabel disseminering, få symptomer eller en forventet levetid på mindre end 3-6 måneder. Anterior resektion kan overvejes, hvis tumor kan fjernes fuldstændig, hvis der kan opnås 3-4 cm normal tarm distalt for tumor, og hvis sfinkter er sufficient. Dog må risikoen for anastomoselækage og tidsperspektivet før en god afføringsfunktion kan forventes, tages i betragtning. Hartmanns operation er ofte et bedre valg, hvis patienten kan acceptere en stomi. Efter rectumeksstirpation vil der ofte komme problemer med perinealsåret, men hvis tumor invaderer sfinkter eller sidder meget lavt i rectum er eksstirpation alligevel den bedste løsning. Nødvendigheden af resektion af bagre vaginalvæg og hysterektomi betyder ikke nødvendigvis, at en palliativ resektion bør opgives. Derimod er pelviseksenteration kun yderst sjældent indiceret pga. komplikationsrisiko og ringe livskvalitet (*Fazio 2004 IV, Stelzner 2004 IV*).

Sigmoideostomi

Er formentlig den hyppigste operative palliationsprocedure ved obstruktion, hvis stentanlæggelse ikke har vist sig mulig. En sigmoideostomi kan oftest anlægges enten

laparoskopisk eller endoskopisk assisteret: ved indføring af endoskop transanalt og cirkulær incision til stomi svarende til lyspletten i bugvæggen. Som hovedregel bør der uanset graden af stenose anlægges en en-løbet stomi, idet "blow-out" ses yderst sjældent, og en énløbet stomi er betydeligt lettere at passe for patienten og evt. plejepersonale end en dobbeltløbet stomi (*Fazio 2004 IV, Stelzner 2004 IV*). *Stentanlæggelse* er en effektiv palliation af obstruktion, og stomianlæggelse kan undgås hos 90 % af sådanne patienter. Ved fisteludvikling kan en plastikforet stent anvendes. Derimod kan rektalblødning ikke pallieres med stent (*Baron 2004 III*). *TEM* kan komme på tale hos patienter med fjermetastasering og lokalt reseceerbar tumor.

Øvrige transanale metoder

Disse omfatter fotodynamisk behandling, argon plasma koagulation, elektrokoagulation, kryoterapi og injektionsbehandling har alle været anvendt som transanale palliationsmetoder. Argon beaming er nu den foretrukne metode, som især er effektiv til behandling af blødning og tenesmi og primært anvendes hos patienter med kort restlevetid eller som supplement til stentning eller strålebehandling (*Kimmey 2004 III*).

Palliativ behandling af stenoserende KRC kan udføres med stent, by-pass procedure, segmentær tarmresektion eller kolostomi	C
Palliativ rectumresektion bør ikke foretages ved avanceret tumorstadium eller hos patienter med ikke-resektable fjermetastaser	C
Kolostomi for obstruktion bør så vidt muligt erstattes af stentanlæggelse	C

POSTOPERATIV KONTROL

Baggrund

Efter intenderet kurativbehandling af kolorektalcancer kan postoperativ kontrol foretages mhp. tidlig diagnostik af lokal- og fjernrecidiv mhp. kurativ behandling; tidlig diagnostik af ny (metakron) cancer, cancerprævention ved fjernelse af adenomer, psykosocial støtte, kvalitetssikring af behandlingen og evt. vurdering af nye behandlings-metoder. Patienter bør derfor tilbydes postoperativ kontrol, men det er uklart, hvad kontrollen skal bestå i, og om den skal individualiseres. Flere videnskabelige selskaber har udgivet meget forskellige retningslinier (*Figueredoll (a) 2003 IV, Winawer (d) 2003 IV, Desch 2005 IV, Anthony 2004 IV*), og undersøgelser af den kliniske praksis i både Danmark og UK afslører da også stor uensartethed på nationalt og internationalt plan (*Madsen 2004 III, Mella 1997 III, Gan 2007 III*).

Recidiv

Op mod 40 % af kurativt opererede patienter får lokalt- og/eller fjernrecidiv og 80% af recidiverne optræder inden for de første 3 år, med lever og lunge som de hyppigste lokalisationer (*Galandiuk 1992 III, Anthony 2000 III*). Efter indførelse af TME er risikoen for lokalt recidiv efter rectumresektion faldet til omkring 10%, og en yderligere risikoreduktion er opnået ved præoperativ strålebehandling (*Bjerkeset 1996, III, Kapiteijn 2001 Ib, Wong 2007 Ia*). Om der også er en effekt på fjernspredningen er endnu uafklaret. Et intensivt kontrolprogram hos kurativt opererede patienter har vist sig kun at øge overlevelsen med 1-2% (*Kievit 2000 Ia*), men 4 nyere metaanalyser tyder dog på, at overlevelsesgevinsten kan være 7-8% (*Jeffery (a) 2002 Ia, Renehan (a) 2002 Ia, Figueredol (b) 2003 Ia, Jeffery (a) 2007 Ia, Tjandra (b) 2007 Ia*).

Asymptomatiske lokale recidiver kan oftere fjernes kirurgisk end symptomatiske, men helbredelse opnås kun hos få procent (*Kjeldsen 1997 Ib, Goldberg 1998 IIb, Barillari 1996 IIb*). Asymptomatiske recidiver diagnosticeres hyppigere, når patienterne kontrolleres med korte intervaller (*Böhm 1993 III, Kjeldsen (a) 1997 Ib, Bruinvels 1994 Ia*). I et studie kunne kurativ leverresektion for metastaser ikke udføres hyppigere, når patienterne var asymptomatiske (*Schoemaker (a) 1998 Ib*), men en subgruppeanalyse af de 5 undersøgelser, der indgik i metaanalyserne kunne påvise en øget overlevelse, når et kontrolprogram indeholdt billeddiagnostik af leveren (*Figueredol (c) 2003 Ia*). Den nyeste opdatering af metaanalyserne med 8 indgåede undersøgelser kunne imidlertid ikke bekræfte dette (*Jeffery (b) 2007 Ia, Tjandra (c) 2007 Ia*). Endelig er der evidens for, at overlevelsen forlænges når palliativ kemoterapi påbegyndes, før patienten får symptomer (*Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group 1992 Ib, Scheithauer (b) 1993 Ib, Simmonds 2000 Ia*).

En række undersøgelser anvendes i postoperative kontrolprogrammer:

CEA

Tidligere diagnose af recidiv er i nogle studier opnået ved anvendelse af hyppig måling af serum-CEA (*Pietra (b) 1998 Ia, Secco (a) 2002 Ib*), men der er ikke påvist en samlet overlevelsesgevinst i den største undersøgelse (*Northover 2000 Ib*), som dog ikke havde et optimalt design på grund af manglende konsekvens af et positivt fund. CEA er imidlertid også vurderet i mange andre ukontrollerede undersøgelser, hvor et recidiv ikke kunne påvises tidligere, end hvis man undersøgte lever og lunger, når den uspecifikke sænkingsreaktion steg (*Kjeldsen (b) 1997 Ib*). CEA indgik i 4 randomiserede undersøgelser (*Mäkelä (a) 1995 Ib, Secco (b) 2002 Ib, Pietra (a) 1998 Ib, Ohlsson (a) 1995 Ib*). Metaanalyse af disse studier påviste en statistisk signifikant øget overlevelse med en Risk Ratio på 0,71 (0,60-0,85), hvorimod programmer, der ikke indeholdt CEA, ikke havde overlevelsesgevinst i metaanalysen (*Figuerdol (d) 2003 Ia*). Den nyeste opdatering af metaanalyserne med 8 indgåede undersøgelser kunne ikke påvise en specifik effekt af anvendelse af CEA (*Jeffery (c) 2007 Ia, Tjandra (d) 2007 Ia*).

Andre laboratorieprøver

Måling af hemoglobin, leverenzymmer, leverfunktionsprøver og afføringsprøver for blod er uanvendelige til tidlig recidivpåvisning (*Kjeldsen (c) 1997 Ib, Desch 1999 Ib*).

Endoskopi

Det er velkendt, at et lokalt recidiv i rectum kan påvises ved rektaleksploration, men de fleste kolorektale recidiver bryder først ind i tarmlumen, når recidivet er udbredt. Endoskopi er derfor af mindre værdi i recidivdiagnostikken, (*Kronborg (b) 1991 III*), og i et randomiseret studie af et program, der indeholdt koloskopi, var der ingen effekt på overlevelsen (*Kjeldsen (d) 1997 Ib*).

Billeddiagnostik

Billeddiagnostiske undersøgelser kan påvise levermetastaser ≥ 1 cm, men har ikke vist sig effektiv overfor overlevelsen som enkeltparameter i nogle undersøgelser (*Schoemaker (b) 1998 Ib, Mäkelä (b) 1995*). Men en metaanalyse af randomiserede programmer indeholdende leverbilleddiagnostik påviste en signifikant overlevelsesgevinst med en Risk Ratio på 0,74 (0,63-0,87) (*Figuerdol (e) 2003 Ia*), mens den nyeste opdatering af metaanalyserne med 8 indgåede undersøgelser ikke kunne bekræfte dette (*Jeffery (d) 2007 Ia, Tjandra (e) 2007 Ia*).

Ny ultralydsteknik med anvendelse af kontrast har øget ultralydsundersøgelsens sensitivitet og specificitet betydeligt (*Larsen (e) 2007 Ib, Ong (a) 2007 II, Konopke (c) 2007 II*).

Positron emissionstomografi (PET) er formentlig den mest følsomme og specifikke undersøgelse for recidiv (*Arulampalam 2001 III, Kinkel (c) 2002 III, Bipat (b) 2005 Ia, Ong (b) 2007 II*). Undersøgelsen er dyr, men udbredes mere og mere. Den er ikke valideret i randomiserede undersøgelser mhp. patientoverlevelse. På nuværende tidspunkt har den nok større anvendelse i bedømmelsen af, hvorvidt evt. metastatisk sygdom er kurabel frem for selve overvågningen (*Herbertson 2007 III*). Immunoscintigrafi viste sig lovende i

mange mindre undersøgelser, og især hos patienter med forhøjet serum-CEA (*Stocchi 1998 III, Sisisriro 2000 III*). Der foreligger heller ikke her evaluering i randomiserede undersøgelser. En metaanalyse viste, at CT og MR er ultralyd overlegen (*Kinkel (d) 2002 Ia*), mens en nyere undersøgelse viser, at MR bør være "guldstandard" (*Blyth 2008 II*). I en anden meta-analyse viste PET sig at være de øvrige modaliteter overlegen (*Bipat (c) 2005 II*). Det nyeste og formentlig bedste er PET/CT, hvor de to undersøgelser foretages simultant, men denne teknologi er fortsat under videnskabelig evaluering og sikre konklusioner kan ikke drages endnu (*Lejeune 2005 III, Votrubova 2006 II*).

MR-skanning kan konkurrere med transrektalultralyd (TRUS) uden biopsi ved mistanke om lokalt recidiv i rectum (*Waizer 1991 IIa*). Ingen af metoderne er dog specifikke, og der bør foretages TRUS-vejledt biopsi (*Hunerbein (b) 2000 III, Hunerbein 2001 III*). Den aftagende forekomst af lokalt recidiv af cancer recti taler imod en systematisk anvendelse af MR eller TRUS efter kurativ rectumkirurgi.

Rutinemæssig røntgenundersøgelse af thorax fører kun til en overlevelsesgevinst på ½ % (*Pfister 2004 III*), men anbefales desuagtet af nogle (*Figueredoll (h) 2003 IV*). Med den store udbredelse af spiral-CT-skannere må thoraxrøntgenundersøgelse anses for obsolet i denne sammenhæng.

Organisation

Der foregår undersøgelser af, om kontrolprogrammerne skal udføres i primærsektoren eller i sekundærsektoren, samt hvorvidt programmerne kan styres af sygeplejersker. Det er dog for tidligt at drage konklusioner på dette område (*Knowles 2007 IV, Augestad 2008 IV*).

Konsekvenser af tumormarkørundersøgelser

Mhp. at forbedre behandlingsstrategien er det afgørende at identificere prædiktive faktorer for recidivudvikling. Blandt sådanne faktorer er genetisk disposition, mutationer, akut operation for perforation eller ileus, insufficient kirurgisk teknik, mucinøst karcinom, kar- og nerveinvasion, mikrometastaser, og postoperative infektiøse komplikationer. Identifikation af følgende subpopulationer patient af patienter er særlig interessant:

- Stadium II patienter, som ikke helbredes ved kirurgi alene - og derfor bør tilbydes adjuverende perioperativ terapi.
- Stadium III patienter, som helbredes ved kirurgi alene - og derfor ikke har behov for adjuverende terapi.
- Stadium III patienter, som ikke har gavn af konventionel adjuverende kemoterapi - og derfor bør tilbydes eksperimentel terapi.

En af flere muligheder er implementering af prognostiske biologiske markører. Den ideelle markør har følgende egenskaber:

- Specifik for KRC
- Uafhængig af tumorbyrden, dvs. ændres ved kirurgi eller anden intervention
- Uafhængig af tumorstadiet
- Korreleret til prognosen
- Kan påvise udvikling af recidiv

- Kan anvendes til selektion af patienter til behandling
- Kan anvendes til monitorering af behandling
- Kan anvendes som surrogat end-point

Adjuverende terapi til patienter med coloncancer er ikke tilstrækkelig effektiv (*Gill (b) 2004 IIa*), og i dag anbefales adjuverende kemoterapi kun til patienter med stadium III sygdom (*Benson 2004 IIa*). På denne indikation forbedres overlevelsen for ca. 15-20 % af de behandlede patienter. Blandt de behandlede findes imidlertid ca. 30 % patienter, for hvem kurativ resektion alene ville have været tilstrækkelig. Kemoterapi er ikke uden bivirkninger, og bl.a. derfor er det vigtigt for fremtidig adjuverende behandling at udvikle biologiske markører, som mere nøjagtigt kan selekttere de patienter, der vil have gavn af behandlingen. Blandt disse markører kan nævnes tumor mikrosatellit-instabilitets (MSI) status (*Ribic (b) 2003 IIb*). Flere resultater peger på, at patienter med MSI har en god prognose og ikke har gavn af adjuverende kemoterapi (*Ribic (c) 2003 IIb*, *MacDonald 2004 IIb*). Der arbejdes fortsat på at reproducere disse resultater, så MSI evt. kan implementeres i den fremtidige behandlingsstrategi. En anden markør, der eventuelt kan bruges i selektionen af patienter til behandling med EGFR-rettede droger er K-RAS-mutationen (*Linardou 2008 Ib*). Blandt patienter med stadium II sygdom findes en gruppe på ca. 25-30 %, som formentlig kunne have gavn af adjuverende kemoterapi, men uden markører er det er i øjeblikket ikke muligt at identificere disse patienter.

Konklusion

Der er således evidens for, at kurativt opererede kolorektalcancerpatienter bør tilbydes postoperativ kontrol mhp. recidivdiagnostik. I de fire metaanalyser (*Rehnan (b) 2002 Ia*, *Figuerdol (f) 2003 Ia*, *Jeffery (b) 2002 Ia*, *Tjandra (f) 2007 Ia*) af 5-8 randomiserede forsøg (*Mäkelä (c) 1995 Ib*, *Schoemaker (c) 1998 Ib*, *Secco (c) 2002 Ib*, *Pietra (a) 1998 Ib*, *Kjeldsen (e) 1997 Ib*, *Ohlsson (b) 1995 Ib*, *Grossmann 2004 Ib*, *Rodriguez-Moranta 2006 Ib*) med i alt 2923 patienter blev et intensivt kontrolprogram sammenlignet med et mindre intensivt eller helt sporadisk kontrolprogram. Der var imidlertid stor klinisk heterogenitet mellem undersøgelserne, og ingen af dem fokuserede på kun én metodologi. Trods disse forbehold fandtes en øget overlevelse med en Risk Ratio på 0,82 (0,73-0,93). Det svarer til en absolut risikoreduktion på 5 % og dermed en NNT ("number needed to treat") på ca. 20. Det må dog tilføjes, at de fleste af studierne er foretaget før TME-operationsteknik, præoperativ strålebehandling og adjuverende kemoterapi blev rutine, og NNT derfor formentlig ville være større i dag. I forhold til de tidligere metaanalyser, hvor de nyeste studier ikke indgik, er der da også sket et fald i Risk Ratio og en stigning i NNT.

Der kan ikke gives et præcist svar på hvilke metoder, der skal anvendes, men en kombination af CEA-måling og leverbilleddiagnostik er den i øjeblikket bedst dokumenterede strategi (*Jeffery (c) 2002 III*, *Figuerdol (g) 2003 III*), omend evidensniveauet er lavt, og de nyeste metaanalyser ikke kan bekræfte fundene. En af de indgåede undersøgelser havde på baggrund af tumorstadium stratificeret deltagerne efter høj og lav risiko (*Secco (d) 2002 Ib*). Begge grupper havde gavn af kontrol. Der kan ikke siges noget evidensbaseret om det mest hensigtsmæssige undersøgelsesinterval, men på dansk initiativ er en international, randomiseret multicenterundersøgelse af to forskellige kontrolregimer igangsat, og konklusive resultater forventes i 2013 ("COLOFOL"). Indtil resultater af dette studie foreligger, anbefales billeddiagnostisk kontrol svarende til den lavintensive

arm i COLOFOL-studiet, dvs. torakoabdominal CT-skanning 1 og 3 år postoperativt, idet stillingtagen til anvendelse af CEA må afvente resultaterne af COLOFOL.

En vurdering af de økonomiske aspekter af faste kontrolprogrammer baseret på resultaterne af en af metaanalyserne viste, at kontrol var omkostningseffektivt, og at prisen for et vundet leveår var ca. 3500 Euro (*Rehnan* 2004 III). En anden analyse påpegede på baggrund af både randomiserede og ikke-randomiserede undersøgelser, at der skulle foretages 360 undersøgelser af forskellig art og foretages 11 operationer for recidiv for at redde ét liv (*Kievit* 2002 III), men inkluderede ikke det seneste randomiserede studie (*Secco* (e) 2002 Ia). Det er tilsyneladende mere omkostningseffektivt at kontrollere Dukes C patienter end Dukes A og B (*Borie* 2004 Ib). Det skal dog tilføjes, at der ikke er udført cost-effectiveness undersøgelser på baggrund af de opdaterede metaanalyser, og da effekten nu er skønnet mindre, må omkostningseffektiviteten også være faldende

Metakron cancer

Risikoen for metakron cancer anslås til 2-10 % hos patienter med én forudgående sporadisk cancer. Risikoen er afhængig af alderen ved den første cancer og observationstidens længde (*Cali* 1993 III). Således er risikoen op til 30 %, hvis primærtumor debuterer i en ung alder (*Svendson* 1991 II). Patienter med synkron cancer eller adenomer har en højere risiko for metakroncancer (*Bussey* 1967 III) og metakrone adenomer (*Neugut* 1996 IV).

Gentagen koloskopisk polypektomi kan afbryde adenomkarcinomsekvensen, og påvisning af den nye cancer på et tidligt tidspunkt kan muligvis forlænge overlevelsen. I systematiske koloskopiprogrammer med intervaller på flere år viste det sig, at de fleste metakrone tumorer kunne behandles kurativt (*Kronborg* (c) 1991 III, *Kjeldsen* (a) 1998 III), idet tumorstadiet var mindre avanceret end ved den initiale neoplasi. Da adenom-karcinom sekvensen tager adskillige år anvendes koloskopi almindeligvis med 3-5 års intervaller - det korteste interval hos patienter, der oprindeligt havde synkron neoplasi (*Winawer* 1997 IV). Det må pointeres, at der endnu ikke foreligger resultater af randomiserede undersøgelser, som kan lægges til grund for, hvor hyppigt den endoskopiske kontrol skal foregå. De foreløbige resultater tyder på, at man ikke opnår nedsættelse af risikoen for ny cancer ved at koloskopere oftere end hvert 5. år efter den initiale, perioperative koloskopi (*Kjeldsen* (b) 1998 Ib). Hertil kommer, at koloskopi ikke er helt uden komplikationer (*Anderson* 2000 III). Der ses dog færre komplikationer ved koloskopi efter segmentær resektion end ved intakt colon (*Kronborg* (d) 1991 III).

Patienter, som bliver kurativt opereret efter 75-års alderen, har en lav risiko for metakroncancer, og man koloskoperer almindeligvis ikke.

CT-kolografi kan måske i fremtiden erstatte koloskopien i overvågningen for metakron cancer (*Choi* 2007 IV), og det er muligt, at der i fremtiden kan udpeges patienter med særlig høj risiko for metakroncancer ved hjælp af molekylærbiologiske metoder (*de Silva* 1999 III, *Koshiji* 2002 II, *Jass* 1999 IIb).

Psykosocial støtte

Der er ikke påvist en klinisk signifikant indflydelse af et kontrolprogram på patienternes livskvalitet (*Stiggelbout 1997 III, Kjeldsen 1999 Ib*), men patienterne har ofte et ønske om postoperativ kontrol. Der må sikres adgang til stomisygeplejerske, og den betydelige morbiditet efter rectumkirurgi i form af afføringsforstyrrelser, vandladningsbesvær og seksuelle problemer taler ligeledes for opfølgning, men ikke nødvendigvis i et fastlagt program (*Sprangens 1993 III*). Kontrollen har traditionelt hvilet på de kirurgiske afdelinger, og det vides ikke i hvor høj grad almen praksis har ønske om at deltage. I en enquete fra England var kun en tredjedel af de praktiserende læger interesserede (*Papagrigoriadis 2001 III*). Kvinder med brystkræft er lige så trygge ved at blive kontrolleret i almen praksis som i hospitalsregi (*Grunfeld 1996 Ib*), men det er ukendt om dette kan overføres til patienter med KRC.

Kvalitetssikring af patientbehandlingen

I Danmark har der ikke tidligere været faste regler for kontrol af behandlingskvaliteten, men efter etablering af DCCG's database vil det nu være muligt også at samle og bearbejde data fra kontrolprogrammer. Disse analyser er dog ikke forsøgt udført endnu. Mulighederne for udvikling og implementering af prognostiske markører er mangeartede, men der mangler fortsat et stort tværfagligt forskningssamarbejde før det vil kunne lykkes. Fra dansk side arbejdes der på oprettelse af en vævsbank, som bl.a. vil kunne anvendes ved forskning i udvikling af biologiske markører, og arbejdet koordineres i DCCG's Videnskabelige Udvalg. Mulighederne for et skandinavisk samarbejde sonderes desuden løbende.

Kontrol bør tilbydes radikalt opererede patienter i god almentilstand mhp. tidlig påvisning af recidiv og deraf følgende forbedret overlevelse	A
Kontrol mhp. fjerne metastaser bør omfatte torakoabdominal CT-skanning 1 og 3 år postoperativt	C
Kontrol mhp. metakron cancer bør indtil 75-års alderen omfatte koloskopi med 3 års intervaller hos patienter med synkron neoplasi, og hos patienter uden synkron neoplasi med 5 års mellemrum	B
Patienter bør have adgang til kontrol mhp. afhjælpning af funktionelle problemer vedr. afføring, seksualfunktion og vandladning, stomiproblemer og psykosociale vanskeligheder	C

ORGANISATION

Danish Colorectal Cancer Group - DCCG

DCCG blev stiftet i 1994 og blev i 1997 et permanent udvalg under Dansk Kirurgisk Selskab. For at styrke samarbejdet mellem alle specialer engageret i optimal kræftbehandling blev DCCG i 2006 ændret til at være en multidisciplinær cancergruppe (dmcg) forankret i 4 videnskabelige selskaber: Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi og Dansk Radiologisk Selskab. DCCG indtrådte i organisationen dmcg.dk (www.dmcg.dk) som er en sammenslutning af danske kræftgrupper. DCCG og KRC-databasen finansieres af Danske Regioners Fællespulje for Kliniske Databaser, og støtten udgjorde i 2008-2009 3,5 mio. kr. Formålet med DCCG er at bedre prognosen for kolorektalcancer ved ensartet optimal diagnostik, kirurgisk-onkologisk behandling og follow-up, løbende overvågning af patientforløb og behandlingsresultater gennem den nationale kvalitetsdatabase for kolorektalcancer, samt støtte og iværksættelse af klinisk kræftforskning indenfor det kolorektale område. DCCG udsendte i 1998 1. udgave af "Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektalcancer", og reviderede udgaver er udsendt i 2002 og 2005.

Bestyrelsen er DCCGs styrende organ og består af 17 ordinære medlemmer udpeget af de 4 videnskabelige selskaber for mindst 3 år: 6 kolorektalkirurger, 6 onkologer, 2 radiologer og 2 patologer. Desuden kan bestyrelsen udpege ad hoc medlemmer.

Forretningsudvalget består af 5 medlemmer af bestyrelsen: formanden, næstformanden, en repræsentant for hvert af de specialer, som ikke aktuelt besætter formands- og næstformandsposterne, samt lederen af KRC-databasen. Forretningsudvalget varetager det daglige arbejde med referencepligt til bestyrelsen.

Nationalt kontaktforum består af repræsentant for hver af de kirurgiske, onkologiske, radiologiske og patoanatomiske afdelinger, som varetager diagnostik eller behandling af KRC, og repræsentanterne på de kirurgiske og onkologiske afdelinger er ansvarlige for indberetning af data til KRC-databasen.

KRC-databasens Styregruppe har 7 medlemmer: Lederen af KRC databasen (formand), en kirurg, en onkolog, en patolog og en radiolog, et medlem udpeget af Kompetencecenter Øst samt DCCGs formand.

Videnskabeligt udvalg (VU) har som kommissorium at initiere og drive forskning vedrørende KRC. Udvalget består af 3 kirurger, 3 onkologer, 1 billeddiagnostiker, 1 patolog og 1 tumorimmunolog.

Tumorbiologisk Udvalg har medlemmer inden for specialerne onkologi, tumorimmunologi, klinisk biokemi, molekylærgenetik, patologi, kolorektalkirurgi og klinisk genetik.

Vedr. detaljeret struktur, valgeregler og aktuelle medlemmer af DCCG henvises til hjemmesiden: www.dccg.dk.

Tarmkræftrappen

I 2003 nedsatte Sundhedsstyrelsen en arbejdsgruppe, som fik til opgave at udarbejde et forslag til, hvordan intentionerne i Kræftplan I fra 2000 kunne implementeres vedrørende kolorektalcancer. Arbejdsgruppen bestod af kirurgerne fra Kræftstyregruppen, medlemmer udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab samt repræsentanter fra Sundhedsstyrelsen. Et systematisk litteraturstudie dannede grundlag for arbejdet, som viste at resultatet af behandlingen er bedst på afdelinger med specialister, mange operationer og et højt antal operationer per kirurg (*Iversen 2004*, upubliceret). De samlede anbefalinger i "Tarmkræftrappen" vedrørende organisationen af den kolorektale cancerbehandling (*Sundhedsstyrelsen 2004 IV*) var:

- Behandlingen bør samles på 10-15 kolorektale enheder (hver på én geografisk lokalitet) med et befolkningsunderlag på 350.000-500.000
- En kolorektal enhed bør varetage planlagt og akut kirurgi for colon- og rectumcancer samt planlagt og akut kirurgisk behandling af andre tarmsygdomme
- En kolorektal enhed bør have en kolorektalkirurg i døgnberedskab
- En kolorektal enhed bør have tilstrækkelig kapacitet til at sikre optimal diagnostik og tilstrækkelig operationskapacitet til at sikre overholdelse af de politisk fastsatte behandlingsgarantier, uden at dette medfører en forringelse eller forsinkelse af behandlingen af andre patientgrupper
- Behandling af primær avanceret T4-rectumcancer og lokoregionalt recidiv med omfattende indvækst i naboorganer bør kun foretages på 1-2 kolorektale enheder i Danmark, idet behandling af lokoregionalt recidiv med indvækst i bækkenet dog bør centraliseres på én kolorektal enhed
- Alle kolorektale enheder bør have et stomiambulatorium, som er åbent alle hverdage
- En kolorektal enhed bør have ressourcer til at foretage intern audit af behandlingsforløbene
- Alle kolorektale enheder har forskningsforpligtelse.
- De kolorektale enheder er forpligtede til at følge DCCG's retningslinier for diagnostik og behandling, samt indrapportere data til DCCG's kolorektale cancerdatabase
- På hver kolorektal enhed bør der normeres en ½ overlæge- og ½ sekretærstilling til indberetning af data til DCCG's kolorektale cancerdatabase, deltagelse i løbende kvalitetskontrol og varetagelse af forskning

Amtsrådsforeningens oplæg

I 2005 udsendte Amtsrådsforeningen et debatoplæg (*Fremtidig organisering af kirurgien – faglighed og sammenhæng 2005 IV*), hvori det blev anbefalet, at tarmkræft i fremtiden skal behandles på en stor del af 25 fremtidige basiskirurgiske enheder med et befolkningsunderlag på 200.000 – 300.000 til primær varetagelse af elektiv og akut kirurgisk basisbehandling (brok, galdesten, akut abdomen m.v.). Derudover skal enhederne også forestå behandlingen af kolorektalcancer, idet man i den forbindelse vil sikre et tilstrækkeligt patientvolumen samt et multidisciplinært samarbejde i tværgående teams.

Kræftplan II

Hovedanbefalingerne i bilag 9.1 D om KRC (*Kræftplan II (b) 2005 IV*) var:

- Befolkningsunderlaget for en fremtidig kolorektal enhed bør være 300.000 indbyggere som et kompromis mellem lægefaglige skøn og de politiske muligheder
- Alle kolorektale enheder bør følge DCCG's retningslinier for udredning, behandling, monitorering og kontrol af KRC
- Coloncancer: Hver afdeling bør foretage mindst 120 årlige operationer, og hver kirurg mindst 20 årlige operationer
- Rectumcancer: Hver afdeling bør foretage mindst 60 årlige operationer, og hver kirurg mindst 15 årlige operationer
- Der bør være mindst 6 kolorektalkirurger i en kolorektal enhed, og heraf bør mindst 4 kunne varetage rectumcancerkirurgien
- En kolorektal enhed bør have en kolorektalkirurg i døgnberedskab
- En kolorektal enhed bør have det nødvendige antal operationslejer i dagarbejdstiden til at sikre optimal behandling med minimal ventetid
- En kolorektal enhed bør have et akut operationsleje i døgnberedskab
- En kolorektal enhed bør omfatte en endoskopisk enhed
- Alle operationer for KRC bør udføres af eller superviseres af en certificeret kolorektalkirurg
- 75% af operationer for coloncancer og 50% af operationer for rectumcancer bør udføres med deltagelse af en uddannelsessøgende læge
- Tilstedeværelsestiden bør øges for uddannelsessøgende i kolorektalkirurgi
- Der bør indføres en national efteruddannelse af deltagerne i MDT
- En kolorektal enhed bør have ansat operationssygeplejersker, endoskopisygeplejersker, stomisygeplejersker samt særligt uddannet plejepersonale med erfaring i monitorering af perioperativt accelereret forløb og ambulante kontrol
- En kolorektal enhed er forpligtet til at følge DCCG's retningslinier for diagnostik og behandling af KRC
- En kolorektal enhed er forpligtet til at indberette data til DCCG's kolorektale cancer-database
- Databasens styregruppe bør fortsat offentliggøre årsrapporter med afdelingsspecifikke data inkl. kliniske indikatorer mhp. løbende audit
- Der bør i hver kolorektal enhed normeres 1/2 overlægestilling og 1/2 sekretærstilling til varetagelse af indberetning til databasen og lokal audit
- En kolorektal enhed bør have et MDT med deltagelse af kolorektalkirurger, patologer, billeddiagnostikere og onkologer. Der bør afholdes en ugentlig konference i teamet mhp. planlægning af en optimal kirurgisk-onkologisk behandling
- Urologer, gynækologer, plastikkirurger og ortopædkirurger bør deltage ad hoc ved en bloc resektioner omfattende flere organsystemer

Kræftpakkeforløb

Der henvises til afsnittet om undersøgelsesprogram.

KRC-DATABASEN

En klinisk kvalitetsdatabase er et redskab til systematisk opsamling og distribution af viden om resultaterne af patientbehandlingen, og nogle af de danske kvalitetsdatabaser har efterhånden eksisteret i mange år. Imidlertid trådte en ny bekendtgørelse fra Sundhedsstyrelsen i kraft 15. juni 2006 (*Sundhedsstyrelsen 2008 IV*) og af denne fremgår, at alle landsdækkende og regionale kliniske databaser skal være godkendt af Sundhedsstyrelsen, det pålægges alle sygehusejere, offentlige som private, samt praktiserende sundhedspersoner at indberette oplysninger til de kliniske kvalitetsdatabaser, som er godkendt efter bekendtgørelsen.

Sundhedsstyrelsens godkendelse indebærer, at indberetninger som kan henføres til bestemte personer, kan ske uden samtykke fra personen databasens styregruppe pålægges ansvaret for, at databasen opfylder kravene i bekendtgørelsen.

Med Sundhedsstyrelsens rapport "Integrerbare kliniske databaser" foreligger nu et sæt generelle IT-specifikationer for opbygning og drift af databaser for klinisk kvalitet. Specifikationerne for IT-systemer er udviklet og tilpasset danske forhold, og er i praksis afprøvet på eksisterende databaser. Med disse IT-specifikationer vil kliniske databaser kunne sikres en hensigtsmæssig dataarkitektur med en høj grad af integration med øvrige patientorienterede IT-systemer, herunder elektroniske patientjournaler, samt tidstro og meningsfyldt rapportering af resultater. Specifikationerne forventes at få stor og positiv betydning for monitoreringen af indikatorerne i Den Danske Kvalitetsmodel. Det gælder uændret, at en godkendt database kan søge økonomisk driftsstøtte, men fra 2008 anvendes et fælles ansøgningsskema fra "Sundhedsstyrelsens godkendelsesordning for kliniske kvalitetsdatabaser" og "Danske Regioners fælles databasepulje".

DCCG's nationale database har siden starten 1. maj 2001 været tilknyttet Kompetencecenter Øst, og databasens styregruppe har følgende sammensætning:

- Ledende overlæge, dr. med. Henrik Harling, Kirurgisk afdeling K, Bispebjerg Hospital (formand, udpeget af DCCG).
- Overlæge dr. med. Steffen Bülow; Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Hvidovre Hospital, formand for DCCG (Dansk Kirurgisk Selskab).
- Ledende overlæge Per Gandrup, Kirurgisk afdeling A, Aalborg Sygehus (Dansk Kirurgisk Selskab).
- Overlæge, PhD, Lone Nørgaard Petersen, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet (Dansk Selskab for Klinisk Onkologi).
- Overlæge Svend Erik Nielsen, Onkologisk & Palliativ afdeling, Hillerød Sygehus (Dansk Selskab for Klinisk Onkologi).
- Overlæge Anders Glenthøj, Patologisk Anatomisk Institut, Bispebjerg Hospital (Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi).
- Overlæge Søren Rafaelsen, Radiologisk afdeling, Vejle Sygehus (Dansk Selskab for Radiologi).

- Overlæge Jan Utzon, Enhed for Klinisk Kvalitet, Bispebjerg Hospital (Kompetencecenter Øst).
- Christian Hald Jensen (Region Hovedstaden som registeransvarlig myndighed).

Blandt styregruppens opgaver er de væsentligste løbende at sikre, at databasen efterlever Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse, gennemgå og om nødvendigt revidere eller tilføje nye kvalitetsindikatorer regelmæssigt, fastlægge omfanget og arten af de data, der skal registreres samt at fastlægge analyser mhp. årsrapporterne.

Mhp. at overvåge kvaliteten af diagnostik og behandling monitoreres ultimo 2008 følgende indikatorer:

1. *Ventetid fra modtagelse af henvisning til forundersøgelse*
Standard: højst 2 uger
2. *Ventetid fra forundersøgelse til fremsættelse af operationstilbud*
Standard: højst 2 uger
3. *Hyppighed af anastomoselækage efter anterior rectumresektio.*
Standard: højst 10 %
4. *Frekvens af radikal operation hos patienter med stadium I-III tumor*
Standard: mindst 90 %
5. *Postoperativ død efter elektiv radikal operation*
Standard: højst 5 %
6. *Antal undersøgte lymfeknuder mhp. metastaser efter radikal tarmresektion af ikke-strålebehandlede patienter*
Standard: mindst 12 lymfeknuder
7. *Postoperativ indlæggelsestid efter radikal elektiv operation hos patienter, som overlevede 30 dage*
Standard: 7 dage efter colonkirurgi og 10 dage efter rectumkirurgi
8. *Diskussion af rectumpatienter ved præoperativ MDT (multidisciplinært team) konference*
Standard: mindst 95 %
9. *Patoanatomisk vurdering af rectumpræparaters kvalitet.*
Standard: mindst 95 %.

De tidsmæssige begivenheder i det kolorektale pakkeforløb, som startede 1. april 2008, monitoreres af Sundhedsstyrelsen i projektet MIS Kræft. Disse tidsmæssige målepunkter nødvendiggør en ændret registrering i databasen, og dette vil finde sted i forbindelse med den igangværende revision. Når det er dokumenteret, at overvågningen i Landspatientregistret gennem MIS Kræft kan ske med en tilstrækkelig høj grad af præcision, vil det være naturligt at databasen ikke længere varetager denne opgave.

Derimod vil den igangværende revision af databasen mhp. inklusion af onkologi-data, patologi-data og radiologi-data nødvendiggøre en monitorering af tilhørende kvalitetsindikatorer. Sådanne er udarbejdet, og vil blive præsenteret i årsrapporterne, når datagrundlaget muliggør dette.

Foruden monitorering af kvalitetsindikatorerne foregår der en betydelig forskningsaktivitet på de indsamlede data. Således har data bl.a. dannet grundlag for en PhD, og den næste er på vej. Videnskabelige projekter på baggrund af data fra databasen genereres dels internt i DCCG på baggrund af en anbefaling fra DCCG's Videnskabelige Udvalg, og dels kan eksterne forskere efter henvendelse til databasens formand få adgang til data efter en konkret ansøgning og indgåelse af en standardkontrakt. Hvis formanden vurderer, at et eksternt projektønske kan interferere med allerede påbegyndte interne projekter henvises projektønsket til behandling i Videnskabeligt Udvalg.

ADRESSER

1. Polyposeregistret

Gastroenheden, Kirurgisk afsnit 435, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre.

Ansvarlig: Overlæge, dr. med. Steffen Bülow.

Tlf.: 3632 2236 Fax: 3632 3200 E-mail: polreg@hhvh.regionh.dk

2. HNPCC-Registret

Gastroenheden, Kirurgisk afsnit 435, Hvidovre Hospital, 2650 Hvidovre.

Ansvarlig: Overlæge, Ph.D. Inge Bernstein.

Tlf.: 3632 2470 Fax: 3647 3311 E-mail: hnpcc-registret@hvh.regionh.dk

LITTERATUR

Abdalla EK et al. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1271-80.

Abdalla EK et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25.

Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1111-1124. Achiam 2008.

Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thrombosis in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92: 1212-1220.

Akasu T, Yamaguchi T, Fujimoto Y, Ishiguro S, Yamamoto S, Fujita S et al. Abdominal sacral resection for posterior pelvic recurrence of rectal carcinoma: analyses of prognostic factors and recurrence patterns. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 74-83.

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.

Akle CA. Endoprosthesis for colonic strictures. *Br J Surg* 1998; 85: 310-4.

Allison JE. Review article: faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1-10.

Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van CE, Siena S, Freeman DJ et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 April 1; 26 (10): 1626-34.

Amat A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005033.

American Society of Colorectal Surgeons & Wound Ostomy and Continence Nursing Society. ASCRS and WOCN joint position statement on the value of preoperative stoma marking for patients undergoing fecal ostomy surgery. Published 2003. Accessed June 25, 2007.

Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S (2006). Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* CD004080.

Andersen J, Hjort-Jakobsen D, Christiansen P, Kehlet H (2007). Readmission rates after planned hospital stay of 2 versus 3 days in fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 94: 890-893.

Anderson WF, Guyton KZ, Hiatt RA, Vernon SW, Levin B, Hawk E. Colorectal cancer screening for persons at average risk. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1126-33.

Andre T, Boni C, Mounedji-Boudlbf L, Navarro M, Taberbero J, Hickish T et al. "Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer". *N Engl J Med*, Vol. 350, No. 23, 2004, pp. 2343-2351.

Andre T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O et al. "Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1". *J Clin Oncol*, Vol. 25, No. 24, 2007, pp. 3732-3738.

André T, Sargent D, Tarberbero J et al. Current Issues in Adjuvant Treatment of Stage II Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 (6): 887-898.

Anthony T, Fleming JB, Bieligm SC, Sarosi GA, Kim LT, Gregorcyk SG et al. Postoperative colorectal cancer surveillance. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 737-749.

Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P et al. Prctice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 807-817.

Arulampalam T, Costa D, Visvikis D, Boulos P, Taylor I, Ell P. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1758-1765.

Arumugum PJ, Bevan L, Macdonald L, Watkins AJ, Morgan AR, Beynon J et al. A prospective audit of stomas-analysis of risk factors and complications and their management. *Colorectal Dis* 2003; 5 (1): 49-52.

Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P, Messersmith R, Robson AK. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27: 409-411.

Atkin WS, Hart A, Edwards R, Cook CF, Wardle J, McIntyre P et al. Single blind, randomised trial of efficacy and acceptability of oral picolax versus self administered phosphate enema in bowel preparation for flexible sigmoidoscopy screening. *BMJ* 2000; 3: 1504-8.

Atkin W, Rogers P, Cardwell C, Cook C, Cuzick J, Wardle J et al. Wide variation in adenoma detection rates at screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroent* 2004; 126: 1247-56.

Augestad KM, Vonen B, Aspevik R, Nestvold T, Ringberg U, Johnson R et al. Should the surgeon or the general practitioner (GP) follow up patients after surgery for colon cancer. A randomized controlled trial protocol focusing on quality of life, cost-effectiveness and serious clinical events. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 137-145.

Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 1990; 156: 163-6.

Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, Bovino A, Sammartino P, Stipa V. Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 388-393.

Barrow E, Alduaij W, Robinson L, Shenton A, Clancy T, Lalloo F et al. Colorectal cancer in HNPCC: Cumulative lifetime incidence, survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2008.

Bass EM, Del Pino A, Tan A, Pearl RK, Orsay CP, Abcarian H. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (4) 400-442.

Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbølle P, Lund C, Mogensen T et al. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005; 241: 416-423.

Basse L, Thorbol J, Lossi K, Kehlet H (2004). Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 47: 271-278.

Basse L, Werner M, Kehlet H (2000). Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection? *Reg Anesth Pain Med* 25: 498-501. Bastrup 2007.

Beebe DS, McNevin MP, Crain JM, Letourneau JG, Belani KG, Abrams JA et al. Evidence of venous stasis after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 443-447.

Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004; 232: 335-46.

Beier-Holgersen R, Boesby S (1996). Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections. *Gut* 39; 833-835.

Benoist S, panis Y, Denet C, Mauvais F, Mariani P, Valleur P (1999). Optimal duration of urinary drainage after rectal resection: a randomized controlled trial. *Surgery* 125: 135-141.

Benson AB 3 rd, 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: 3408-3419.

Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg* 2005; 242: 472-7.

Beresford M, Glynne-Jones R et al. The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clinical Oncology* 2005; 17: 448-55.

Bergmann U, beger HG. Endoscopic mucosal resection for advanced non-polypoid colorectal adenoma and early stage carcinoma. *Surg Endosc* 2003; 17: 475-9.

Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Moigne-Amrani A et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975-980.

Bernstein I and Bisgaard M.L. Årsrapport 2003, HNPPC-registret.

Bernstein I, Bisgaard ML, Myrhøj T. Prevention of colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ugeskr Laeger* 2003; 165: 221-225.

Binkert CA, Ledermann H, Jost R, Saurenmann P, Decurtins M, Zollikofer CL. Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents – a preliminary report. *Radiol* 1998; 206: 199-204.

Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging – a meta-analysis. *Radiol* 2004; 232: 773-83.

Bipat S, van Leeuwen MS, Pijl ME, Bossuyt PMM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal metastases: CT, MR Imaging, and PET for diagnosis – Meta-analysis. *Radiology* 2005; 237: 123-131.

Birgisson H, Talbäck M, Gunnarsson U, Pålman L, Glimelius B. Improved survival in cancer of the colon and rectum in Sweden. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 845-53.

Bjerkset T, Edna TH. Rectal cancer: the influence of type of operation on local recurrence and survival. *Eur J Surg* 1996; 162: 643-648.

Bjerregaard NC, Tottrup A, Sørensen HT, Laurberg S. Evaluation of the Danish national strategy for selective use of colonoscopy in symptomatic outpatients without known risk factors for colorectal cancer. *Scand J Gastroent* 2007; 42: 228-36.

Blomqvist L, Machado M, Rubio C, Gabrielsson N, Granqvist S, Goldman S et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000; 10: 653-60.

Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, Cameron IC, Majeed AW. Sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90: 25-28.

Bojesen Se, Bernstein I, Gerdes AM, Hartlev M, Koch L, Lindorff-Larsen K et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Denmark – a health technology assessment. Copenhagen: National Board of Health, Danish Centre for health technology assessment 2007; 1-154. Ref Type: Report 2007.

Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy AM, Castelis A et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007; 142: 298-303.

Borie F, Combescure C, Daures JP, Tretarre B, Millat B. Cost-effectiveness of Two Follow-up Strategies for Curative Resection of Colorectal Cancer: Comparative Study Using a Markov Model. *World J Surg* 2004.

Borowski DW, Kelly SB, Bradburn DM, Wilson RG, Gunn A, Ratcliffe AA et al. Impact of surgeon volume and specialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2007; 94: 880-9.

Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A et al. Enhanced tumoricidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results – EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5620-7.

Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.

Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004; 53: 277-83.

Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L et al (2000). Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 24: 7-14.

Brady M, Kinn S, Stuart P (2003). Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* CD004423.

Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Capretti G, Di CV. Laparoscopic resection in rectal cancer patients: outcome and cost-benefit analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 464-471.

Braga M, Frasson M, Vignali A, Zuliani W, Civelli V, Di CV. Laparoscopic vs open colectomy in cancer patients: long-term complications, quality of life, and survival. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2217-2223.

Branagan G, Finnis D, Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005 May; 48 (5): 1021-6.

Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K et al (2003). Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 238: 641-648.

Bretagnol F, Alves A, Ricci A, Valleur P, Panis Y (2007). Rectal cancer surgery without mechanical bowel preparation. *Br J Surg* 1994: 1266-1271.

Bretagnol F, Rullier E, Laurent C, Zerbib F, Gontier R, Saric J. Comparison of functional results and quality of life between intersphincteric resection and conventional coloanal anastomosis for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 832-8.

Bretagnol F, Troubat H, Laurent C, Zerbib F, Saric JU, Rullier E. Long-term functional results after sphincter-saving resection for rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 155-9.

Bretthauer M, Thiis-Evensen E, Huppertz-Hauss G, Gisselsson L, Grotmol T, Skovlund E et al. NORCCAP (Norwegian colorectal cancer prevention): a randomised trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflation in colonoscopy. *Gut* 2002; 50: 604-7.

Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (4): CD005200.

Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiol* 1999; 211: 215-22.

Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 431-9.

Brown G, Daniels IR, Richardson C, Revell P, Peppercorn D, Bourne M. Techniques and trouble-shooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer. *Br J Radiol* 2005; 78: 245-51.

Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A Meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182.

Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B, Erne M, Morel P (2005). Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. *Br J Surg* 92: 409-414.

Bucher P, Mermillod B, Gervaz P, Morel P (2004). Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 139: 1359-1364.

Buess G, Hutterer F, Theiss J, Böbel M, Isselhard W, Pichlmaier H. A system for a transanal endoscopic rectum operation. *Chir* 1984; 55: 677-80.

Buhre LM, Plukker JT, Mehta DM, Verschueren RC, Oldhoff J. The extended Hartmann operation as an elective procedure for rectal cancer. A forgotten operation. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 502-6.

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-23.

Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki M. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80 (1): 4-12.

Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher N, Kehlet H (2007). Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 51: 331-340.

Burke P, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hyland J (1994). Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. *Br J Surg* 81: 907-910.

Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-853.

Burton S, Brown G, Daniels IR. MRI directed multidisciplinary team preoperative strategy the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006; 94: 351-7.

Bussey HJ, Wallace MH, Morson BC. Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps. *Proc R Soc Med* 1967; 60: 208-210.

Bülow S, Christensen IJ. Sigmoideoskopi som primær undersøgelse ved tarmsymptomer. *Ugeskr Laeger* 2001; 19: 6573-6.

Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53: 381-6.

Bülow S, Bülow C, Björk J, Järvinen H, Vasen HFA, Christensen IJ. Colectomy and ileorectal anastomosis is still an option in selected patients with familial adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1318-23.

Bülow S, Jensen LH, Altaf R, Harling H, Jensen M et al. A national cohort study of long course preoperative radiotherapy in primary fixed rectal cancer in Denmark. *Colorectal Dis* 2009, I trykken.

Bülow S, Moesgaard FA, Billesbølle P et al. Anastomoselækage efter lav anterior resektion for rectumcancer. *ugeskr Læger* 1997; 159: 297-301.

Bülow S. Familiær adenomatøs polypose. FAP. Vejledende retningslinier for diagnose, behandling og control. Polyposeregistret, Hvidovre Hospital & Danish Colorectal Cancer Group. 2. udgave. Hvidovre Hospital, 2003.

Bülow S. FAP. Familiær adenomatøs polypose. Information for polyposepatienter og deres familie. Eds: Holten I, Munk TB, Olsen T. 3. udgave. *Kræftens Bekæmpelse* 2007 og www.cancer.dk.

Böhm B, Schwenk W, Hücke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 280-286.

Cahill RA. What's wrong with sentinel node mapping in colonic cancer. *World J Gastroenterology* 2007; 13 (47): 6291-94.

Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 388-393.

Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Quality of life after treatment for rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1036-43.

Camilleri-Brennan J, Steele RJ. Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2002; 4: 61-66.

Capirci C, Valentini V, Rodel F et al. Prognostic value of pathological complete response after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a pooled analysis on 566 patients. *Radiother Oncol* 2006; 81 (Suppl 1): S76-S77 (abstracts 193).

Carmody BJ, Otchy DP. Learning curve of transrectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 193-7.

Cassidy J, Clarke S, az-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil (folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 April 20; 26 (12): 2006-12.

Cecil TD, Taffinder N, Gudgeon AM. A personal view on laparoscopic rectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2006; 8 Suppl 3: 30-32.

Chan JA, Meyerharadt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ et al. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. *Jama* 2008; 299: 2515-2523.

Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community based vs traditional stoma education: a randomized, trolled trial. *Dis Colon Rectum* 2005; 48 (3): 504-509.

Chiu HM, Chang CY, Chen CC, Lee YC, Wu MS, Lin JT et al. Preparation for colonoscopy in hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 835-9.

Cho YB, Lee WY, Yun HR, Lee WS, Yun SH, Chun HK. Tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *World J Surg* 2007; 31: 1491-1495.

Choi YJ, Park SH, Lee SS, Choi EK, Yu CS, Kim HC et al. CT colonography for follow-up after surgery for colorectal cancer. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 283-289.

Chorev N, Chadad B, Segal N, Shemesh I, Mor M, Plaut S et al. Preparatoin for colonoscopy in hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 835-9.

Choy PYG, Bisset IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie AEH. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art.No.: CD004320.

Church JM. Analysis of the colonoscopic findings in patients with rectal bleeding according to the pattern of their presenting symptoms. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 391-5.

Church JM. Experience in the endoscopic management of large polyps. *ANZ J Surg* 2003 Dec; 73 (12): 988-95.

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 Clin Oncol* 2007; 25: 4379-4386.

Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopaedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.

Colorectal Cancer Collaborataive Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 22 randomized trials involving 8507 patients. *Lancet* 2001; 358: 1291-1304.

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Colorectal Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001545.

Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A et al. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil iv bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil iv bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. Ann Oncol 2005 June; 16 (6): 878-86.

Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Peeigrew N et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer 2000; 88: 1739-1757.

Contant CM, Hop WC, van't Sant HP, Oostvogel HJ, Smeets HJ, Stassen LP et al (2007). Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial. Lancet 370: 2112-2117.

Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical Resection of Primary Tumors in Patients Who Present With Stage IV Colorectal Cancer: An Analysis a Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1988 to 2000. Ann Surg Oncol 2005; 12 (8): 637-645.

Cornish JA, Tilney HS, Heriot AG, Lavery IC, Fazio VW, Tekkis PP. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 2056-68.

Crowe PJ, Temple WJ, Lopez MJ, Ketchamas AS. Pelvic Excenteration for Advanced Pelvic Malignancy. Sem Surg Oncol 1999; 17: 152-60.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004 July 22; 351 (4): 337-45.

Curti G, Maurer CA, Büchler MW. Colorectal carcinoma: is lymphadenectomy useful? Dig Surg 1998; 15: 193-208.

Dahlberg M et al. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. Dis Colon Rectum 1998 May; 41 (5): 543-9; discussion 549-51.

Daniels IR, Woodward S, Taylor FG, Raja A, Toomey P. Female urogenital dysfunction following total mesorectal excision for rectal cancer. World J Surg Oncol 2006; 4: 6.

de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997 February; 15 (2): 808-15.

de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 August; 18 (16): 2938-47.

De Salvo GL, Gava C, Lise M et al. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: Primary or staged resection. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006 Issue 2: The Cochrane Collaboration, John Wiley et Sons, Ltd.

de Silva WM. Developing a molecular marker for metachronous colorectal cancer. *Ceylon Med J* 1999; 44: 162-165.

de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Menko FH, Griffioen G, Slors JF et al. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to mismatch repair gene defect. *Gut* 2003; 52 (12): 1752-55.

de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleiburker JH et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: A long term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (12): 1588-94.

den Dulk M, Marijnen CA, Putter H, Rutten HJ, Beets GL, Wiggers T et al. 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.

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.

Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *Clin Oncol* 1999; 17: 1312.

Desch CE, Benson AB III, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512-8515.

Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care* 2006; 15: 244-51.

Detsky AS, Baker Jp, O'Rourke K, Johnston N, Whitwell J, Mendelson RA et al (1987). Predicting nutrition-associated complications for patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 11: 440-446.

Di Fiore F, Van Cutsem E, Laurent-Puig P, Siena S, Frantini M, De Roock W et al. Role of KRAS mutation in predicting response, progression-free survival, and overall survival in irinotecan-refractory patients treated with cetuximab plus irinotecan for a metastatic colorectal cancer: Analysis of 281 individual data from published series. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; #4035.

Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumours by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1699-1705.

Dincler S, Koller MT, Steurer J, Bachmann LM, Christen D, Buchmann P. Multidimensional analysis of learning curves in laparoscopic sigmoid resection: eight-year results. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1371-1378.

Doria-Rose VP, Newcomb PA, Levin TR. Incomplete screening flexible sigmoidoscopy associated with female sex, age, and increased risk of colorectal cancer. *Gut* 2005; 54: 1273-8.

Dostalík J, Martinek L, Vavra P, Andel P, Gunka I, Gunkova P. Laparoscopic colorectal surgery in obese patients. *Obes Surg* 2005; 15: 1328-1331.

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 March 25; 355 (9209): 1041-7.

Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002 September 1; 20 (17): 3605-16.

Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ* 2005; 331: 1047-1052.

Dubé S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40 (1): 35-41.

Dunlop MG. Guidance Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002; 51 suppl 5: V17-V20.

Emborg H, Heuer O, Larsen P. 2006. DANMAP 2004. DTU Fødevareinstituttet, DTU Veterinærinstituttet.

Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M et al. Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006; 118: 115-122.

Engelen SM, Beets GL, Beets-Tan RG. Role of preoperative local and distant staging in rectal cancer. *Onkologie* 2007; 30: 141-5.

Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: A double-blind randomised multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-1103.

Ewald J, Rodrigue CM, Mourra N, Lefevre JH, Flejou JF, Tiret E et al. Immunohistochemical staining for mismatch repair proteins, and its relevance in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1020-1027.

Faerden AE, Naimy N, Wiik P, Reiertsen O, Weyessa S, Trønnes S et al. Total mesorectal excision for rectal cancer: difference in outcome for low and high rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2224-31.

Fa-Si Oen P, Roumen R, Buitenweg J, van DV, van GD, Putter H et al (2005). Mechanical bowel preparation or not? Outcome of a multicenter, randomized trial in elective open colon surgery. *Dis Colon Rectum* 48: 1509-1516.

Farouk R, Ratnaval CD, Monson JRT, Lee PWR. Staged delivery of Nd: YAG laser therapy for palliation of advanced rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 156-60.

Fazio VW. Indications and surgical alternatives for palliation of rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 262-5.

Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007;K 246:L 481-8.

Felsher JJ, Olesevich M, Farres H, Rosen M, Fanning A, Dunkin BJ et al. Validation of a flexible endoscopy simulator. *Am J Surg* 2005; 189: 487-500.

Feng YS, Hsu H, Chen SS. One-stage operation for obstructing carcinomas of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 29-32.

Ferenschild FTJ, Vermaas M, Nuyttens JJME, Graveland WJ, Marinelli AWKS, van der Sijp JR et al. Value of Intraoperative Radiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1257-65.

Fernandez-Represa JA, Mayol JM, Garcia-Aguilar J. Total mesorectal excision for rectum cancer: the truth lies underneath. *World J Surg* 2004; 28: 113-6.

Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L. Large-bowel obstruction caused by cancer: a prospective study. *Br Med J* 1979; 2; 515-7.

Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980; 281: 411-4.

Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986; 2: 904-7.

Fielding LP, Phillips RK, Hittinger R. Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. *Lancet* 1989; 1: 595-7.

Fietkau R, Barten M, Klautke G et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 (9): 1284-1292.

Figueredol A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R et al. Wollow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003; 3: 26.

Fisher B, Wolmark N, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80 (1): 21-9.

Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246: 655-662.

Folkersen S, Jakobsen DH, Andreassen S, Basse L, Kehlet H (2005). Accelererede colon kirurgiske forløb. MTV-rapport. Sundhedsstyrelsen.

Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Stephens RJ, Van Cutsem E et al. Irinotecan/5-FU/FA (I-FU) or 5-FU/FA (FU) first-line therapy in older and younger patients with metastatic colorectal cancer: Combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; #4071.

Fong Y et al. Clinical Score for Predicting Recurrence after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-21.

Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 178: 282-287.

Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G et al. "Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer". *Gastroenterology*, Vol. 106, No. 4, 1994, pp. 899-906.

Fremstidig organisering af kirurgien – faglighed og sammenhæng. Amtsrådsforeningen, 2005.

Frimodt-Møller N 2002. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *Int J Antimicrob Agents* 19: 333-339.

Fukami N, Lee JH. Endoscopic treatment of large sessile and flat colorectal lesions. *Curr Opin Gastroenterol* 2006 Jan; 22 (1): 54-9.

Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ, Pemberton JH et al. Patterns of recurrence af curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gyn & Obstetrics* 1992; 174: 27-32.

Gamagami RA, Liagre A, Chiotasso P, Istvan G, Lazorthes F. Coloanal anastomosis for distal third rectal cancer: prospective study of oncologic results. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1272-5.

Gamagami R, Istvan G, Cabarrot P, Liagre A, Chiotasso P, Lazorthes F. Fecal continence following partial resection of the anal canal in distal rectal cancer: long-term results after coloanal anastomoses. *Surg* 2000; 127: 291-5.

Gan S, Wilson K, Hollington P. Surveillance of patients following surgery with curative intent for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3816-3823.

Garcea G et al. Review. Inoperable colorectal liver metastases: A declining entity? *Eur J Cancer* 2008; 44: 2555-72.

Garcia-Osogobio SM, Takahashi Monroy T, Velasco L, Gaxiola M, Sotres Vega A, Santillán-Doherty P. *Rev Invest Clin* 2006 May-Jun; 58 (3): 198-203.

Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H et al. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92: 1137-42.

Gavagan JA, Whiteford MH, Swanstrom LL. Full-thickness intraperitoneal excision by transanal endoscopic microsurgery does not increase short-term complications. *Am J Surg* 2004; 187: 630-4.

Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.

Gennemførlighedsundersøgelse af screening for tarmkræft I Københavns amt 2007.

Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluororacil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.

Gertsch P, Baer HU, Kraft R, Maddern GJ, Altermatt HJ. Malignant cells are collected on circular staplers. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 238-41.

Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 January; 18 (1): 136-47.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Clin Oncol* 2007; 25: 1539-44.

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: 1797-1806.

Ginnerup Pedersen B, Rosenkilde M, Christiansen TE, Laurberg S. Extracolonic findings at computed tomography colonography are a challenge. *Cut* 2003; 52: 1744-7.

Glimelius B, Jakobsen A, Graf W, Berglund A, Gadeberg C, Hansen P et al. Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Eur J Cancer* 1998 April; 34 (5): 674-8.

Glimelius B. A systematic review of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 476-92.

Glover C, Douse P, Kane P et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 476-484.

Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, Moertel CG, Macdonald JS, Haller DG et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 27-35.

Goldberg RM, Koehne CH, Seymour MT, de Gramont A, Porschen R, Saltz L et al. A pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status (PS) on outcomes in nine first-line treatment (rx) trials (cts) of 6,286 patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; #4011.

Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RH, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004 January 1; 22 (1): 23-30.

Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a metaanalysis. *JAMA* 2001; 285: 914-924.

Gray R, McConkey C. Authors reply. *Lancet* 2008; 371: 1503.

Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, Longo WE, Fossati R. Follow-up of the colorectal cancer patients after resection with curative intent: the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004; 13: 119-124.

Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004 April 1; 22 (7): 1209-14.

Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi-Dalton R, Cole D, Stewart J et al. Routine follow-up of breast cancer in primary care. randomised trial. *BMJ* 1996; 313: 665-669.

Gualdi GF, Casciani E, Guadataro A, d'Orta C, Polettini E, Pappatardo G. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 338-45.

Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wille-Jørgensen P (2003). Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CK001544. Guidelines 2001.

Guillem JF, Chessin DB, Cohen AM et al. Long term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241: 829-836.

Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG et al. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007; 245: 88-93.

Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-1726.

Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56: 210-4.

Gulbiniene J, Markelis R, Tamelis A, Saladzinskas Z. The impact of preoperative stoma siting and stoma care education on patient's quality of life. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2004; 40 (11): 1045-1053.

Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or =1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology* 2002; 225: 137-142.

Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phase-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3504-10.

Halvorsen TB, Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: A multivariate analysis of the influence of survival. *J Clin Pathol* 1988; 41: 532-7.

Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352 (18): 1851-1860.

Hanson JM, Atkin WS, Cunliffe WJ, Browell DA, Griffith CD, Varma JS et al. Rectal retroflexion: an essential part of lower gastrointestinal endoscopic examination. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1706-8.

Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ. Incidental extracolonic findings at CT colonography. *Radiol* 2000; 215: 353-7.

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.

Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PH et al. Results for first 107,349 subjects. *Lancet* 1989; 1: 1160-4.

Hares MM, Alexander-Williams J (1982). The effect of bowel preparation on colonic surgery. *World J Surg* 6: 175-181.

Harling H, Bülow S, Kronborg O et al. Survival of rectal cancer patients in Denmark during 1994-99. *Colorectal Dis* 2004; 6: 153-7.

Hassan C, Zullo MD, Risio M, Rossini FP, Morini S. Histological risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: A pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1588-96.

Hassan I, Larson DW, Cima RR, Gaw JU, Chus HK, Hahnloser D et al. Long-term functional and quality of life outcomes after coloanal anastomosis for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1266-74.

Haugen V, Bliss DZ, Savik K. perioperative factors that affect long-term adjustment to an ostomy. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33 (5): 525-535.

Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellstrom PM, Hammarqvist F, Almstrom C et al (2001). A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 93: 1344-1350.

Heah SM, Seow-Choen F, Eu KW, Ho YH, Tang CL. Prospective, randomized trial comparing sigmoid vs. descending colonic J-pouch after total rectal excision. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 322-8.

Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-6.

Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.

Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.

Heald RJ, Karanjia ND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 848-57.

Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum-an endangered operation. *Norman Nigro Lectureship. Dis Colon Rectum* 1997; 40: 747-51.

Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-9.

Heldwein W, Dollhopf M, Rosch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J et al. The Munich polypectomy study (MUPS): Prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005 Nov; 37 (11): 1116-22.

Hendren SK, Swallow CJ, Smith A, Lipa JE, Cohen Z, MacRae HM et al. Complications and sexual function after vaginectomy for anorectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 810-6.

Henriksen MG, Hansen HV, Hesselø I (2002). Early oral nutrition after elective colorectal surgery: influence of balanced analgesia and enforced mobilization. *Nutrition* 18: 263-267.

Herbertson RA, Lee ST, Tebbutt N, Scott AM. The expanding role of PET technology in the management of patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1774-1781.

Heriot AG, Byrne CM, Lee P, Dobbs B, Tilney H, Solomon MJ et al. Extended Radical Resection: The Choice of Locally Recurrent Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 284-91.

Hermanek P, Gall FP. Early (microinvasive) colorectal carcinoma. Pathology, diagnosis, surgical treatment. *Int J Colorectal Dis* 1986; 1: 79-84.

Hershman MJ, Myint AS, Makin CA. Multi-modality approach in curative local treatment of early rectal carcinomas. *Colorectal Dis* 2003; 5: 445-50.

Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001216.

Hewitt M, Petiti D, red. Interpreting the volume-outcome relationship in the context of cancer care. Washington, DC. The National Academies Press, 2001.

Hewitt M. Interpreting the volume-outcome relationship in the context of health care quality. Report from the Institute of Medicine, Washington, DC, 2000.

Hida J, Yasutomi M, Fujimoto K, Okuno K, Ieda S, Machidera N et al. Functional outcome after low anterior resection with low anastomosis for rectal cancer using the colonic J-pouch. Prospective randomised study for determination of optimum pouch size. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 986-91.

Hill GE, Grawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma* 2003; 54: 908-14.

Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Prospective randomized controlled study of clinical function and anorectal physiology after low anterior resection: comparison of straight and colonic J pouch anastomoses. *Br J Surg* 1996; 83: 978-80.

Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001 April 15; 19 (8): 2282-92.

Hohenberger W, Merkel S, Matzel K, Bittorf B, Papadopoulos T, Göhl J. The influence of abdomino-perianal (intersphincteric) resection of lower third rectal carcinoma on the rates of sphincter preservation and locoregional recurrence. *Colorectal Dis* 2006; 8: 23-33.

Hohenberger W, Matzel KE, Merkel S, Papadopoulos T, Weber K. Standardised Surgery for Colonic Cancer: Complete mesocolic excision (CME) and central ligation – Technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2008, Nov. 7.

Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 232-8.

Holte K, Foss N, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P et al (2007). Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 99: 500-508.

Holte K, Kehlet H (2006). Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 2002: 971-989.

Huebner RH, Park KC, Shepherd JE et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41: 1177-1189.

Hughes R, Glynne-Jones R, Grainge 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.

Hunerbein M, Below C, Schlag PM. Three-dimensional endorectal ultrasonography for staging of obstructing rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 636-41.

Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results. *Surg Endosc* 2000; 14: 1005-1009.

Hunerbein M, Totkas S, Moesta KT, Ulmer C, Handke T, Schlag PM. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery* 2001; 129: 164-169.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704-14.

Improved survival with preoperative chemoradiotherapy for respectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer trial. *NEJM* 1997; 336: 980-7.

Irvin TT, Greaney MG. The treatment of colonic cancer presenting with intestinal obstruction. *Br J Surg* 1977; 64: 741-4.

Iversen L. Kvaliteten af den kirurgiske behandling for colorektal cancer relateret til antallet af udførte operationer og kirurgisk uddannelse. En litteraturgennemgang. Upubliceret.

Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P, Danish Colorectal Cancer Group. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 1: Short-term outcome. *Colorectal Dis* 2007; 9: 28-37.

Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P, Danish Colorectal Cancer Group. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 2: long-term outcome. *Colorectal Dis* 2007; 9: 38-46.

Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfisch G, Denk H et al. Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: Multivariate analysis of clinical, surgical and pathologic variables. *World J Surg* 2000; 24: 1264-70.

Jain A, Falzarano J, Jain A, Decker R, Okubo G, Fujiwara D. Outcome of 5,000 flexible sigmoidoscopies done by nurse endoscopists for colorectal cancer screening in asymptomatic patients. *Hawaii Med J* 2002; 61: 118-20.

Jakobsen D, Sonne E, Andreasen J, Kehlet H (2006). Convalescence after colonic surgery with fast-track vs conventional care. *Colorectal Dis* 8: 683-687.

Jakobsen DH, Hallin M, Kehlet H (1999). Nye plejeregninger efter colon kirurgi. *Sygeplejersken* 46: 37-39.

Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999; 51 (2): 153-160.

Jass JR. Towards a molecular classification of colorectal cancer. *Int J Colorecti Dis* 1999; 14: 194-200.

Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-years results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-3068.

Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD002200.

Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; issue 1.

Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 48-56.

Jensen LH, Lindebjerg J, Byriel L, Kolvraa S, Cruger DG. Strategy in clinical practice for classification of unselected colorectal tumours based on mismatch repair deficiency. *Colorectal Dis* 2008; 10: 490-497.

Jensen LS, Puho E, Pedersen L, Mortensen FV, Sørensen HT. Long-term survival rate of patients transfused with leucocyte-depleted and buffy-coat-poor blood during colorectal surgery – secondary publication. I An eight-year post-trial follow-up study. *Ugeskr Laeger* 2006 Jan 30; 168 (5): 481-4.

Jess P, Christiansen J, Bech P. Quality of life after anterior resection versus abdominoperineal extirpation for rectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1201-4.

Jestin P, Heurgren M, Pålman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Elective surgery for colorectal cancer in a defined Swedish population. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 26-33.

Jestin P, Nilsson J, Heurgren M et al. Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg* 2005; 92 (1): 94-100.

Jestin P, Pålman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study. *Colorectal Dis* 2008; 10: 715-21.

Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah An. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002100.

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.

Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Keiken JP, Dachman A, Kuo MD et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 1207-17.

Jones OM, Rees M, John TG, Bygrave S, Plant G. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005; 92: 1165-1168.

Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007 November 15; 357 (20): 2040-8.

Jung B, Pahlman L, Nyström PO, Nilsson E (2007). Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection. *Br J Surg* 94: 689-695.

Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834.

Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: Results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29-32.

Jørgensen LN, Lausen I, Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Bergqvist D. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (tinzaparin) following major general surgery. *Blood* 2003; 102: 1168.

Kakkar W, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993; 341: 259-265.

Kalady MF, Mantyh CR, Petrofski J, Ludwig KA. Routine contrast imaging of low pelvic anastomosis prior to closure of defunctioning ileostomy: is it necessary? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1227-31.

Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2005 June; 16 (6): 869-77.

Kanehira E, Yamashita Y, Omura K, Kinoshita T, Kawakami K, Watan G. Early clinical results of endorectal surgery using a newly designed rectal tube with a side window. *Surg Endosc* 2002; 16: 14-17.

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.

Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ, Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. 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: 1142-9. Karanjia 1994.

Karp I, Behloul H, Leloir J, Pilote L. Statins and cancer risk. *Am J Med* 2008; 121: 302-9.

Katballe N. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer in West Denmark. Prospective Polpulation-based studies. PhD thesis 2001; 1-104.

Kehlet H (2008). Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 371: 791-793.

Kewenter J, Björk S, Haglind E, Smith L, Svanvik J, Ahrén C. Screening and rescreening for colorectal cancer. A controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62: 645-51.

Keymiling M. Colorectal Stenting. *Endoscopy* 2003; 35: 234-238.

Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007 Dec 7 (Epub ahead of print).

Khatri VP, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. Perineal dissection of synchronous abdominoperineal resection of the rectum: An anatomical description. *Arch Surg* 2003; 138: 553-9.

Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, Vinall NS, Eyre-Brook IA. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007; 245: 867-72.

Khot UP, lang AW, Murali K et al. Systemic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89 (9): 1016-

Kiesslich R, Jung M, DiSario JA, Galle PR, Neurath MF. Perspectives of chromo and magnifying endoscopy. How, how much, when, and whom should we stain? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 7-13.

Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: Numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002; 38: 986-99.

Kievit J. Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 322-328.

Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujuyoshi T et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286-95.

Kim CJ, Yeatman T, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel JS et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 3: 352-59.

Kim HS, Kim TI, Kim WH, Kim YH, Yang SK et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: A multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006 Jun; 101 (6): 1333-41.

Kim SH, Milsom JW, Church JM, Ludwig KA, Garcia-Ruiz A, Okuda J et al. Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 1997; 11: 1013-1016.

Kim YK, Ko SW, Hwang SB, Kim CS, Yu HC. Detection and characterization of liver metastases: 16-slice multidetector computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2006; 16: 1337-1345.

Kimmey MB. Endoscopic methods (other than stents) for palliation of rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 270-3.

King PM, Blazeby JM, Ewings P, Franks PJ, Longman RJ, Kendrick AH et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Br J Surg* 2006; 93: 300-308.

Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using non-invasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748-756.

Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 725-30.

Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997a; 84: 666-669.

Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. The patterns of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorect Dis* 1997b; 12: 329-334.

Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O. Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 509-515.

Kjeldsen BJ. Evaluation of long-term follow-up in patients having had surgery for colorectal cancer with curative intent. Ph.D. thesis 1998. Odense, Denmark, Faculty of Health Science, Odense University, Denmark.

Knowles G, Sherwood L, Dunlop MG, Dean G, Jodrell, McLean C et al. Develoeping and piloting a nurse-led model of follow-up in the multidisciplinary management of colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 121-223.

Ko CW, Dominitz JA, Nguyen TD. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based test. *Am J Med* 2003; 115: 111-4.

Koh DM, Brown G, Temple L, Raja A, Toomey P, Bett N et al. Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings – initial observations. *Radiol* 2004; 231: 91-9.

Koh DM, Chau I, Tait D, Wotherspoon A, Cunningham D, Brown G. Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin-section T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 71: 456-61.

Kohne CH, Wils J, Lorenz M, Schoffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003 October 15; 21 (20): 3721-8.

Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003; 22: 321-36.

Konishi F, Muto T, Kanazawa K, Morioka Y. Intraoperative irrigation and primary resection for obstructing lesions of the left colon. *Int. J Colorectal Dis* 1988; 3: 204-6.

Konopke R, Bunk A, Kersting S. The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 1515-1526.

Konopke R, Kersting S, Bergert H et al. Contrast-enhanced ultrasonography to detect liver metastases: a prospective trial to compare transcutaneous unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography in patients undergoing laparotomy. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 201-207.

Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007 July 14; 370 (9582): 135-42.

Koshiji M, Yonekura Y, Saito T, Sakaida N, Uemura Y, Yoshioka K. Genetic alterations in normal epithelium of colorectal cancer patients may be a useful indicator for subsequent metachronous tumor development. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 580-6.

Kristiansen C, Loft A, Berthelsen AK, Graff J, Lindebjerg J, Bisgaard C et al. PET/CT and histopathologic response to preoperative chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 21-5.

Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chech computed tomography in the staging of patients with potentially respectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 229-235.

Kronborg O, Fenger C, Deichgräber E. Kolonoskopi efter radikal kirurgi for kolorektalcancer. Ti års prospektiv undersøgelse af 309 patienter. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 503-506.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Bech K, Sondergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 599-606.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectla cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.

Kronborg O, Fenger C, Sondergaard O, Pedersen KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 677-86.

Kronborg O, Regula J. Population screening for colorectal cancer: advantages and drawbacks. *Dig Dis* 2007; 25 (3): 270-3.

Kræftplan II. Sundhedsstyrelsens anbefalinger til forbedringer af indsatsen på kræftområdet. Sundhedsstyrelsen, 2005.

Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G et al. "Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07". *J Clin Oncol*, Vol. 25, No. 16, 2007, pp. 2198-2204.

Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, Hop WC, Veldkamp R, Cuesta MA et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005; 19: 687-692.

Kuo LJ, LeuSY, Liu MC, Jian JJ, Hongjun CS, Chen CM. How aggressive should we be in patients with stage IV colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1646-52.

Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, Bryer M, Westgate S, Wilkes J et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 163-9.

Labianca R, Floriani I, Cortesi E, Isa L, Zaniboni A, Marangolo M et al. Alternating versus continuous "FOLFIRI" in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized "GISCAD" trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; #3505.

Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-2229.

Lahaye MJ et al. Imaging for predicting the risk factors – the circumferential resection margin and nodal disease – of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005 Aug; 26 (4): 259-68.

Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, Shia J, Guillem JF, Temple LK et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1520-5.

Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, Maas CP, Peeters KC, Rutten HJ et al. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 2007; 94: 1278-84.

Lange MM, Buunen M, van de Velde CJ, Lange JF. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A Review. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1139-45.

Larach SW, Patankar SK, Ferrara A, Williamson PR, Perozo SE, Lord AS. Complications of laparoscopic colorectal surgery. Analysis and comparison of early vs latter experience. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 592-596.

Larsen S, Wiig J, Emblemvaag H, Grøholt K, Hole K, Bentsen A et al. Extended TME in Locally Advanced Rectal Cancer (T4a) and the clinical role of MRI evaluated neo-adjuvant downstaging. *Colorectal Dis* 2008; Jul 25.

Larsen LPS, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvi L, Christensen T et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: A prospective double-blinded study. *Eur J Radiology* 2007; 62: 302-307.

Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179: 92-6.

Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *Gastrointestinal Surg* 2007 Jan; 11 (1): 8-15.

Law WL, Chu KW. Abdominoperineal resection is associated with poor oncological outcome. *Br J Surg* 2004; 91: 1493-9.

Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240: 260-8.

Law WL, Chus KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomi and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. *Br J Surg* 2002; 89: 704-8.

Law WL, Fan JK, Poon JT, Choi HK, Lo OS. Laparoscopic bowel resection in the setting of metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1424-1428.

Leeper M, Johnston MJ, Barclay M, Dobbs BR, Frizelle FA. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 499-503.

Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1, T2 rectal cancers. *Surg Endosc* 2003; 17: 1283-87.

Lee MS. Update on techniques of colonic endoscopic mucosal resection. *Digestive Endoscopy* 2006; 18: 105-107.

Lejeune C, Bismuth MJ, Conroy T, Zanni C, Bey P, Bedenne L et al. Use for decision analyses model to assess the cost-effectiveness of 18F-FDG PET in the management of metachronous live metastases of colorectal cancer. *J Nucl Med* 2005; 46: 2020-2028.

Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE et al. "Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-061". *J Clin Oncol*, Vol. 24, No. 13, 2006, pp. 2059-2064.

Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS et al. Laparoscopic resection for rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1187-1192.

Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 244-55.

Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123: 1786-92.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130-60.

Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S (2001). Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systemic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 323: 773-776.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.

Lievre A, Bachet JB et al. KRAS mutation as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-9.

Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; Preview before print.

Lindebjerg J, Spindler KL, Ploen J et al. The prognostic value of lymph node metastases and tumour regression grade in rectal cancer patients treated with long-course preoperative chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* (in press).

Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *Jama* 2005; 293: 1979-1985.

Lloyd GM, Sutton CD, Marshall LJ, Baragwanath P, Jameson JS, Scott AD. Transanal endoscopic microsurgery – lessons from a single UK centre series. *Colorectal Dis* 2002; 4: 467-72.

Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 124: 612-7.

Lourenco T, Murray A, Grant A, McKinley A, Krukowski Z, Vale L. Laparoscopic surgery for colorectal cancer: safe and effective? – A systematic review. *Surg Endosc* 2008; 22: 1146-1160.

Luna-Pérez P, Rodriguez-Ramirez SE, De La Barrera MG, Zeferino M, Labastida S. Multivisceral Resection for Colon Cancer. *J Surg Oncol* 2002; 80: 100-04.

Lynch HAT, De La CA. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-932.

MacDonald JS. Clinical overview: adjuvant therapy of gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54 (Suppl 1): S4-11.

Macfie J, Woodcock NP, Palmer MD, Walker A, Townsend S, Mitchell CJ (2000). Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: a prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 16: 723-728.

Machado M, Nygren J, Goldman S, Ljungqvist O. Functional and physiologic assessment of the colonic reservoir or side-to-end anastomosis after low anterior resection for rectal cancer: a two-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 29-36.

MacKay G, Fearon K, McConnachie A, Serpell M, Molloy R, O'Dwyer P (2006). Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 93: 1469-1474.

Madsen MR, Harling H. Kontrol af Patienter efter radikal operation for kolorektalcancer. *Ugeskr Laeger* 2004.

Maessen J, Dejong C, Hausel J, Nygren J, Lassen K, Andersen J et al (2007). A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg* 94: 224-231.

Maetani S, Onodera H, Nishikawa T. Long-Term Cure in Surgery for Extrarectal Pelvic Recurrence of Rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1558-67.

Mahmood T, Darzi A. A study to validate the colonoscopy simulator. *Surg Endosc* 2003; 17: 1583-9.

Mainar A, De Gregorio Ariza MA, Tejero E et al. Acute colorectal obstruction: Treatment with self-expandable metallic stents before scheduled surgery – results of a multicenter study. *Radiology* 1999; 210: 65-69.

Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun M et al. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy or chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): A GERCOR study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; #4013.

Malmstrøm ML, Meisner S. Endoscopic mucosal resection of the colon and rectum. *Ugeskr Laeger* 2008; 170: 1738-9.

Mandard AM, Dalibard F et al. Pathologic assessment of tumour regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2680-6.

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.

Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7.

Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.

Marijnem CAM et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1; 20 (3): 817-25.

Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1847-58.

Markantonis SL, Kostopanoagiotou G, Panidis D, Smirniotis V, Voros D. 2004. Effects of blood loss and fluid volume replacement on serum and tissue gentamicin concentrations during colorectal surgery. *Clin Ther* 26: 271-281.

Marks JH, Kawun UB, Hamdan W, Marks G. Redefining contraindications to laparoscopic colorectal resection for high-risk patients. *Surg Endosc* 2008; 18 marts, Epub ahead of pring.

Marr R, Birbeck K, Garvican J, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons WJ et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005; 242: 74-82.

Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1205-14.

Martinez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM et al. Self-expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: Comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 401-406.

Martling AL, Holm T, Rutqvist L-E et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the county of Stockholm. *Lancet* 2000; 356: 93-6.

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.

Marusch F, Koch A, Schmidt U, Geibetaler S, Dralle H, Saeger HD et al. Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1164-71.

Maslekar S, Pillinger Sh, Monson JR. Transanal endoscopic microsurgery for carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 2007; 21: 97-102.

Matthiessen P, Halböök O, Rutegård J et al. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 2006; 93: 498-503.

Matthiessen P, Halböök O, Andersson M et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004; 6: 462-9.

Matthiessen P, Halböök O, Rutegård J, Simert G, Sjö Dahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 2007; 246: 207-14.

Matthiessen P, Henriksson M, Halböök O, Grunditz E, Norén B, Arbman G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis* 2008; 10: 75-80.

Maurer CA. Urinary and sexual function after total mesorectal excision. *Recent Results Cancer Res* 2005; 165: 196-204.

McAnena OJ, Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. Operative and functional results of total mesorectal excision with ultra-low anterior resection in the management of carcinoma of the lower one-third of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 517-21.

McArdle CS and Hole DS. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004; 91 (5): 610-17.

McArdle CS, hole D, Hansell D, Blumgart LH, Wood CB. Prospective study of colorectal cancer in the west of Scotland: 10 year follow-up. *Br J Surg* 1990; 77: 280-2.

McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991; 302: 1501-5.

McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 1150-4. McFarlane 1993.

Meisner S, Hensler M, Knop FK, West F, Wille-Jørgensen P. Self-expanding metal stents for colonic obstruction: Experience from 104 procedures in a single center. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 444-50.

Mella J, Datta SN, Biffin A, Radcliffe AG, Steele RJ, Stamatakis JD. Surgeons' follow-up practice after resection of colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1997; 79: 206-209.

Mentges B, Buess G, Effinger G, Mannicke K, Becker HD. Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 348-51.

Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006; 14: 333-779.

Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T, Wittekind C, Hohenberger W, Hermanek P. "The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas Stage III: a proposal for subdivision of Stage III". *Cancer*, Vol. 92, No. 11, 2001, pp. 2754-2759.

Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005 February 3; 352 (5): 476-87.

Michelassi F, Vannucci L, Ayala JJ, Chappel R, Goldberg R, Block GE. Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1990; 108: 787-93.

Miettinen RP, Laitinen ST, Mäkela JT, Pääkkönen ME (2000). Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 43: 669-675.

Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-930.

Mitry E et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906-11.

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman P et al. "Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma". *N Engl J Med*, Vol. 322, No. 6, 1990, pp. 352-358.

Mohiuddin M, Marks J, Marks G. Management of rectal cancer: short – vs long-course preoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 636-43.

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.

Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 80-5.

Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K, Matsuda T, Mori N, Hida J et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 219-23.

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.

Mortensen N. Rectal and anal endosonography. *Gut* 1992; 33: 148.

Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005; 142: 635-50.

Murray JJ, Schoetz DJ Jr., Coller JA, Roberts PL, Veidenheimer MC. Intraoperative colonic lavage and primary anastomosis in nonelective colon resection. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 527-31.

Mynster T, Christensen IB, Moesgaard F, Nielsen HJ, The RANX05 Colorectal Cancer Study Group. The effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2000; 87: 1553-62.

Mynster T, Nielsen HJ, Harling H, Bülow S; Danish TME-group, RANX05-group. Blood loss and transfusion after total mesorectal excision and conventional rectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2004 Nov; 6 (6): 452-7.

Myrhøj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008.

Myrhøj T, Bisgaard ML, Bernstein I, Svendsen LB, Søndergaard JO, Bülow S. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: Clinical features and survival: results from the Danish HNPCC-register. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 572-576.

Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 653-60.

Mäkelä JT, Seppo OL, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Archives of Surgery* 1995; 130: 1062-1067.

Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CM, van Krieken JH. Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimetre but two millimetres is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-7.

Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303-12.

Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P, Dutch Colorectal Cancer Group et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9257-64.

Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 200-6.

Nasu K, Kuroki Y, Nawano S et al. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006; 239: 122-130.

Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-96.

Nelson R, Edwards S, Tse B (2005). Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD004929.

Nesbakken A, Nygaard K, Westerheim O, Mala T, Lunde OC. Local recurrence after mesorectal excision for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 126-34.

Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC et al. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Dis* 2005; 7: 576-81.

Nespli A, Gianotti L, Totis M, Bovo G, Nespoli L, Chiodini P et al. 2004. Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. *Tumori* 90: 485-490.

Neugut AI, Lautenbach E, Abi-Rached B, Forde KA. Incidence of adenomas after curative resection for colorectal cancer. *AM J Gastroenterol* 1996; 91: 2096-2098.

NHS National Institute for Health and Clinical Excellence. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. Review of NICE technology appraisal 17. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006.

Nicholson FB, Barro JL, Atkin W, Lilford R, Patrick J, Williams CB et al. Review article: population screening for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1069-1077.

Nickelsen TN, Jørgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol* 2005; 44: 218-23.

Nielsen MB. Anorektal UL-scanning. *Ugeskr Laeger* 2001; 163: 4377-9.

Nielsen JD, Rasmussen HM, Husted S. The antithrombotictreated patient. *Ugeskr Lager* 2006; 168: 4296-4299.

Niël-Weise BS, van den Broek PJ (2005). Urinary catheter policies for short-term bladder drainage in adults. *Cochrane Database Syst Rev Issue 3:CD004203*.

Nilbert M, Wikman FP, Hansen TV, Krarup HB, Orntoft TF, Nielsen FC et al. Major contribution from recurrent alterations and MSH6 mutations in the Danish Lynch syndrome population. *Fam Cancer* 2008.

Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1052-5.

Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45: 19-27.

Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904-911.

Nordlinger B, Sorbye H, Colette L, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.

Northover J. Follow-up after colorectal cancer resection: Is it worthwhile? In: *Challenges in Colorectal Cancer*. ed. Scholefield JH. 63-79. 2000. Blackwell Science Ltd.

Numminen K, Isoniemi H, Halavaara J et al. Preoperative assessment of focal liver lesions: multidetector computed tomography challenges magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2005; 46: 9-15.

O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr., Erlichman C, Shepherd L et al. "Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer". *J Clin Oncol*, Vol. 16, No. 1, 1998, pp. 295-300.

O'Connell MJ, Maillbrd JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. "Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer". *J Clin Oncol*, Vol. 15, No. 1, 1997, pp. 246-250.

Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-626.

Olsen KR, Bojesen SE, Gerdes AM, Lindorff-Larsen K, Bernstein IT. Cost-effectiveness of surveillance programs for families at high and moderate risk of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23: 89-95.

Ong KE, Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2007; 16: 7-14.

Oster G, Tuden RL, Colditz GA. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. *Am J Med* 1987; 82: 889-899.

Osti MF, Padovan FS, Pirolli C, Sbarbati S, Tombolini V, Meli C et al. Comparison between transrectal ultrasonography and computed tomography with rectal inflation of gas in preoperative staging of lower rectal cancer. *Eur Radiol* 1997; 7: 26-30.

Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Data base Syst Rev* 2004; 3: CD004323.

Painter J, Saunders DB, Bell GD, Williams CB, Pitt R, Bladen J. Depth of insertion at flexible sigmoidoscopy: implications for colorectal cancer screening and instrument design. *Endoscopy* 1999; 31: 227-31.

Pakkastie TE, Ovaska JT, Pekkala ES, Luukkonen PE, Järvinen HJ. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg* 1997; 163: 929-33.

Papagrigoriadis S, Koreli A. The needs of general practitioners in the follow-up of patients with colorectal cancer. *EJSO* 2001; 27: 541-544.

Park J et al. Radiofrequency Ablation for Metachronous Liver Metastasis from Colorectal Cancer after Curative Surgery. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 227-32.

Park J, MacRae H, Musselman LJ, Rossos P, Hamstra SJ, Wolman S et al. Randomized controlled trial of virtual reality simulator training: transfer to live patients. *Am J Surg* 2007; 194: 205-11.

Patel SC, Tovee EB, Langer B. Twenty-five years experience with radical surgical treatment of carcinoma of the extraperitoneal rectum. *Surgery* 1977; 82: 460-5.

Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with respectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007; 246: 693-701.

Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 211-6.

Pena-Soria MJ, Mayol JM, nula-Fernandez R, rbeo-Escolar A, Fernandez-Represa JA (2007). Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery with primary intraperitoneal anastomosis by a single surgeon: interim analysis of a prospective single-blinded randomized trial. *J Gastrointest Surg* 11: 562-567.

Persson AV, Davis RJ, Villavicencio JL. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 1195-1209.

Peschaud F, Cuenod CA, Benoist S, Julié C, Beauchet A, Siauve N et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1603-9.

Petersen VS, Baxter KJ, Love SB et al. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes B colon cancer. *Gut* 2002; 51: 65-69.

Petrowsky H, Demartines N, Rousson V, Clavien PA. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analyses. *Ann Surg* 2004; 240: 1074-84.

Peuchot M, Libshitz HI. Pulmonary metastatic disease: radiologic-surgical correlation. *Radiology* 1987; 164: 719-722.

Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, Qvortrup C, Yilmaz M, Jensen B. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2008 June; 19 (6): 1141-5.

Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, iversen A, Vejlo C, Jensen BV. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007; 46 (5): 697-701.

Pfister DG, Benson AB III, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2375-2382.

Pheby DHF, Levine DF, Pitcher RW, Sheperd NA. Lymph node harvests directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit. *J Clin Pathol* 2004; 57: 43-7.

Phillips RKS, Hittinger R, Blesowsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following curative surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 1984; 71: 12-6.

Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985; 72: 296-302.

Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998a; 41: 1127-1133.

Pietra N, Sarli L, Thenasseril BJ, Costi R, Sansebastiano G, Peracchia A. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology* 1998b; 45: 1573-1578.

Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132-41.

Pikarsky A, Wexner S, Lebensart P, Efron J, Weiss E, Nogueras J et al. The use of rectal ultrasound for the correct diagnosis and treatment of rectal villous tumors. *Am J Surg* 2000; 179: 261-5.

Piscaglia F, Corradi F, Mancini M et al. Real time contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from gastrointestinal cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 171.
Pittam 1984.

Place: The relationship between concentration, patient accessibility and utilization of services. I: Ferguson B, Posnett JW, Sheldon TA, red. Concentration and choice of provision of hospital services. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 1997.

Platell C, Barwood N, Makin G (2006). Randomized clinical trial of bowel preparation with a single phosphate enema or polyethylene glycol before elective colorectal surgery. *Br J Surg* 93: 427-433.

Pollack J et al. Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1519-25.

Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983; 198: 159-63.

Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23 (3): 609-618.

Popin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM et al. "Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for

adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer 1". *J Clin Oncol*, Vol. 23, No. 9, 2005, pp. 1819-1825.

Portier G, Ghouti L, Kirzin S, Guimbaud R, Rives M, Lazorthes F. Oncological outcome of ultra-low coloanal anastomosis with and without intersphincteric resection for low rectal adenocarcinoma. *Br J Surg* 2007; 94: 341-5.

Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC, Kemeny NE, Downey RJ, Blumgart LH. Role of chest CT in patients with negative chest x-rays referred for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 9-15.

Prall F et al. Tumour budding as prognostic factor in stage I/II colorectal carcinoma. *Histopathology* 2005; 47: 17-24.

Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers G, Schrama JG et al. Randomized phase III study of capecitabine, oxliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC), the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *proc Am Soc Clin Oncol* 2008; #LBA4011.

Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Aziz O, Negus R, Gedroyc W et al. Magnetic resonance colonography versus colonoscopy as a diagnostic investigation for colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2005; 60: 980-9.

Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A, Rossi S, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006; 16: 1599-1609.

Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS et al. "Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study". *Lancet*, Vol. 370, No. 9604, 2007, pp. 2020-2029.

Quirke P, Dixon MF. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988; 3: 127-31.

Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003; 4: 695-702.

Radcliffe A. Can the results of anorectal (abdominoperineal) resection be improved: are circumferential resection margins too often positive? *Colorectal Dis* 2006; 8: 160-7.

Rafaelsen SR, Kronborg O, Fenger C. Echo pattern of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Radiol* 1992; 62: 218.

Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C, Fenger C. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 355-360.

Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C, Fenger C. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *The Year Book of Surgery* 1996a; 11: 412-5.

Rafaelsen SR, Sørensen T, Jakobsen A, Bisgaard C, Lindebjerg J. Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 400-6.

Ram E, Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z (2005). Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg* 140: 285-288.

Ramakrishnan K, Scheid DC. Selecting patients for flexible sigmoidoscopy. Determinants of incomplete depth of insertion. *Cancer* 2005; 103: 1179-85.

Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs FDG-PET vs CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol* 2007; 48: 369-378.

Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn-A-C et al. Prolonged prophylaxis with low dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery. A multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemostas* 2006; 4: 2384-2390.

Rasmussen PC. Primary Advanced and Recurrent Rectal Cancer. *Dansk Kirurgisk Selskabs 100 års Jubilæumsmøde*, 2008.

Ratto C, Sofo L, Ippoliti M et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 (2): 143-54.

Raue W, Haas O, Junghans T, Scharfenberg M, Müller J, Schwenk W (2004). "Fast-track" multimodal rehabilitation program improves outcome after laparoscopic sigmoidectomy: a controlled prospective evaluation. *Surg Endosc* 18: 1463-1468.

Rembacken B. Missing colorectal cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 551-553.

Rehnan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.

Rehnan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow-up after curative resection for colorectal cancer. *BMJ* 2004; 328: 81.

Renkonen-Sinisalo L, Kivisaari A, Kivisaari L, Sarna S, Järvinen HJ. Utility of computed tomographic colonography in surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Fam Cancer* 2007; 6: 135-140.

Reuter NP et al. Radiofrequency Ablation vs. Resection for Hepatic Colorectal Metastasis: Therapeutically Equivalent? *J Gastrointest Surg* 2008 Oct 30. (Epub ahead of print).

Reza MM, Blasco JA, Andradas E, Cantero R, Mayol J. Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 921-928.

Ribic DM, 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: 247-57.

Richards CJ, West KP. Rapid turnaround in histopathology is not appropriate for colorectal resections. *J Pathol* 1998; 186: (suppl) 29A.

Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: Prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiologi* 1989; 170: 319.

Robinson MH, Marks CG, Farrands PA, Thomas WM, Hardcastle JD. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal occult blood tests. *Br J Surg* 1994; 81: 448-51.

Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer, who have undergone curative resection: a prospective multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 386-393.

Rosa F, Meimarakis G, Stahl A et al. Colorectal cancer patients before resection of hepatic metastases. Impact of (18)F-FDG PET on detecting extrahepatic disease. *Nuklearmedizin* 2004; 43: 135-140.

Rosman AS, Kortszen MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *Am J Med* 2007 Mar; 120 (3): 203-210.

Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK et al. Superiority of exaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003 June 1; 21 (11): 2059-69.

Rouffet F, Hay JM, Vacher B, Fingerhut A, Elhadad A, Flamant Y et al. Curative resection for left colonic carcinoma: Hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. *French Association for Surgical Research. Dis Colon Rectum* 1994; 37: 651-9.

Rovera F, Dionigi G, Boni L, Piscopo C, Masciocchi P, Alberio MG et al. 2007. Infectious complications in colorectal surgery. *Surg Oncol* 16 Suppl 1: S121-S124.

Rowland M, Tozer T. 1989. *Clinical Pharmacokinetics*. Second Edition p. 78-100. In Lea & Fibiger (ed.), Pennsylvania.

- Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the Endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34: 226-36.
- Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N et al. Value of positron emission tomography with (F-18) fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 388-395.
- Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M. Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior resection. *Br J Surg* 1997; 84: 525-8.
- Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 355-8.
- Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005; 241: 465-9.
- Runkel NS, Schlag P, Schwarz V, Herfarth C. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991; 78: 183-8.
- Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 722-8.
- Saclarides TJ, Bhattacharyya AK, Britton-Kuzel C, Szeluga D, Economou SG. Predicting lymph node metastases in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 52-7.
- Saha S, Dan AG, Beutler T, Wiese D, Schochet E, Badin J et al. Sentinal lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 374-81.
- Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J et al. Long-term prognosis of preoperative "bridge to surgery" expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer. Comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (suppl): S44-S49.
- Sailer M, Fuchs KH, Fein M, Thiede A. Randomized clinical trial comparing quality of life after straight and pouch coloanal reconstruction. *Br J Surg* 2002; 89: 1108-17.
- 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.
- Sales J-P, Wind P, Douard R, Cugnenc P-H, Loric S. No-touch technique is used to minimise spread of malignant cells during surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1999; 354-92.
- Salomon S, Jensen TG, Qvist N, Frimodt-Moller N, Pedersen C, Madsen H. 2007. Use of antibiotics in colorectal surgery in Denmark. *Ugeskr Laeger* 169: 920-925.

Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2193-2200.

Saltz LB, Clarke S, az-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 April 20; 26 (12): 2013-9.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000 September 28; 343 (13): 905-14.

Saltz LB. Irinotecan in the first-line treatment of colorectal cancer. *Oncology (williston Park)* 1998 August; 12 (8 Suppl 6): 54-8.

Santos JCM Jr., Batista J, Sirimarco MT, Guimaraes AS, Levy CE (1994). Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 81: 1673-1676.

Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Lablnca R, Haller DG et al. "A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients 1". *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 15, 2001, pp. 1091-1097.

Sato K, Inomata M, Kakisako K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S. Surgical technique influences bowel function after low anterior resection and sigmoid colectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1381-4.

Sayfan J, Averbuch F, Koltun L, Benyamin N. Effect of rectal stump washout on the presence of free malignant cells in the rectum during anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1710-2.

Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 2007; 17: 2044-54.

Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA et al. "Oral capecitabine as an alternative to iv 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial". *Ann Oncol*, Vol. 14. No. 12, 2003, pp. 1735-1743.

Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-755.

Schiesser M, Muller S, Kirchhoff P, Breintenstein S, Schafer M, Clavien PA (2008). Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr* 2008; 27: 565-70.

Schilder JM, Hurteau JA, Look KY, Moore DH, Raff G, Stehman FB et al (1997). A prospective controlled trial of early postoperative oral intake following major abdominal gynecologic surgery. *Gynecol Oncol* 67: 235-240.

Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA, Cadeddu M, Gregoire R, Poulin EC. Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resections. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 217-222.

Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: Significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 239-43.

Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000; 24: 43-47; discussion 48.

Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J et al. "Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients 1". *J Clin Oncol*, Vol. 25, No. 1, 2007, pp. 102-109.

Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.

Schulze S, Lyng K-K. Palliation of rectosigmoid neoplasms with Nd: YAG laser treatment. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 882-4.

Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller JM. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (3): CD003145.

Schäfer H, Baldus SE, Casper F, Hölscher AH. Submucosal infiltration and local recurrence in pT1 low-risk rectal cancer treated by transanal endoscopic microsurgery. *Chirurg* 2005; 76: 379-84.

Screening for tarmkræft i Vejle amt – en gennemførlighedsundersøgelse august 2005 – november 2006. 2007.

Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 418-423.

Sekimoto M. Laparoscopic resection for colorectal cancer in Japan. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1708-1714.

Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg* 1995; 82: 608-10.

Shah HA, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA, Rabeneck L. Factors associated with incomplete colonoscopy: a population-based study. *Gastroenterology* 2007; 132: 2297-303.

Shibata D, Guillem JG, Lanouette N, Paty P, Minsky B, Harrison L et al. Functional and quality-of-life outcomes in patients with rectal cancer after combined modality therapy, intraoperative radiation therapy, and sphincter preservation. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 752-8.

Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol* 2008.

Shinto E et al. A novel classification of tumour budding in colorectal cancer based on the presence of cytoplasmic pseudo-fragments around budding foci. *Histopathology* 2005; 47: 25-31.

Sigounas D, Christodoulou D, Marcon N, Tsianos EV. Endoscopic Mucosal Resection – A Comprehensive Review. *Gastric Breast Cancer* 2004; 3 (1): 27-35.

Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ* 2000; 321: 531-535.

Sisisriro R, Boonkitticharoen V, Kraiphibul P, Ratanatharathorn V, Sumboonnanon K, Kanjanapitak A et al. Detection of colorectal carcinoma by anti-CEA monoclonal antibody (IOR-CEA1) labeled with ^{99m}Tc scintigraphy. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 405-413.

Sjödahl R, Franzen T, Nyström PO. Primary versus staged resection for acute obstructing colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1992; 79: 685-8.

Skandarajah AR, Tjandra JJ. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 497-504.

Skånberg J, Lundholm K, Haglind E. Effects of blood transfusion with leucocyte depletion on length of hospital stay, respiratory assistance and survival after curative surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007; 46 (8): 1123-30.

Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J (2004). Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg* 91: 1125-1130.

Smedh K, Olsson L, Johansson H et al. Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectal cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 2001; 88: 273-7.

Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O et al (2004). Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 91: 983-990.

Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Radiology* 1991; 178: 253-258.

Sobin LH, Wittekind C and International Union Against Cancer (UICC). TNM classification on malignant tumours (5th edn.), Wiley-Liss Publications, New York (1997).

Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM Classification on malignant tumors, 6 th edn. New York: Wiley-Liss 2002.

Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 May 10; 26 (14): 2311-9.

Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Guidelines for laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. SAGES 2006.

Song F, Glenny AM. 1998. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials. *Health Techno Assess* 2: 1-100.

Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O (2001). Preoperative oral carbohydrate treatment attenuated immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E576-E583.

Sosna J, Sella T, Sy O, Lavin PT, Eliahou R, Fraifeld S et al. Critical analysis of the performance of double-contrast barium enema for detecting colorectal polyps \geq 6 mm in the era of CT colonography. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 374-85.

Sowden AJ, Grilli R, Rice N. The relationship between hospital volume and quality of health outcomes. I: Ferguson B, Posnett JW, Sheldon TA, red. Concentration and choice of provision of hospital services. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of Yourk, 1997.

Sprangens M, Te Velde A, Aaronson K, Taal B. Quality of life following surgery for colorectal cancer. *Psycho-Oncology* 1993; 2: 247-259.

Starck M, Bohe M, Fork FT et al. Endoluminal ultrasound and low-field magnetic resonance imaging are superior to clinical examination the preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Surg* 1995; 161: 841-5.

Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. Kræft i tyktarm og endetarm. Diagnostik og screening. Medicinsk Teknologivurdering 2001; 3 (1).

Stelzner M. 2003 SSAT-AGA-ASGE Workshop on "Palliative Therapy of Rectal Cancer". Summary statement. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 253-8.

Stephenson BM, Shandall AA, Farouk R, Griffith G. Malignant left-sided large bowel obstruction managed by subtotal/total colectomy. *Br J Surg* 1990; 77: 1098-102.

Sterk P, Shekarriz B, Günter S, Nolde J, Kehller R, Bruch HP et al. Voiding and sexual dysfunction after deep rectal resection and total mesorectal excision: prospective study on 52 patients. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 423-7.

Stewart J, Finan PJ, Courtney DF, Brennan TG. Does a water-soluble contrast enema assist in the management of acute large bowel obstruction: A prospective study of 117 cases. *Br J Surg* 1984; 71: 799-801.

Stewart CJ, Morris M, de Boer B, Iacopetta B. Identification of serosal invasion and extramural venous invasion on review of Dukes' stage B colonic carcinomas and correlation with survival. *Histopathol* 2007; 51: 372-8.

Stiggelbout AM, de Haes J, Vree R, van de Velde C, Bruijninx C, van Groningen K et al. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up. *Br J Surg* 1997; 75: 914-920.

Stipa F, Lucandri G, Ferri M, Casula G, Ziparo V. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res* 2004; 24: 1167-72.

Stocchi L, Nelson H. Diagnostic and therapeutic applications of monoclonal antibodies in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 232-250.

Stoker J, Rociu E, Wiersma TG, Laméris JS. Imaging of anorectal disease. *Br J Surg* 2000; 87: 10-27.

Stratton RJ, Elia M (2007). Who Benefits from nutritional support: what is the evidence? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19: 353-358.

Sundhedsstyrelsen. Behandling af tarmkræft i Danmark med fokus på den kirurgiske behandling. www.sst.dk. Sundhedsstyrelsen 2004.

Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering. Screening for tarmkræft: Deltagelsesprocentens betydning – En medicinsk teknologivurdering. København: Sundhedsstyrelsen, Medicinsk Teknologivurdering 2008; 10 (1).

Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E (2004). The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 23: 227-232.

Svendsen LB, Bülow S, Mellempgaard A. Metachronous colorectal cancer in young patients: Expression of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome? *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 790-793.

Svensson MH, Svensson E, Lasson A, Helström M. Patient acceptance of CT colonography and conventional colonoscopy: Prospective comparative study in patients with or suspected of having colorectal disease. *Radiology* 2002; 222: 337-45.

Swedish Rectal Cancer Trial. Improved Survival With Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.

Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-265.

Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT et al. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 927-31.

Takeuchi N, Ramirez JM, Mortensen NJ, Cobb R, Whittlestone T. Intraoperative ultrasonography in the diagnosis of hepatic metastases during surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 92-95.

Tang R, Chen HH, Wang YL, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC et al. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. *Ann Surg* 2001 Aug; 234 (2): 181-9.

Tarantino I, Hetzer FH, Warschkow R, Zünd M, Stein HJ, Zerz A. Local excision and endoscopic posterior mesorectal resection versus low anterior resection in T1 rectal cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 375-80.

Taylor SA, Halligan S, Saunders BP, Bassett P, Vance M, Bartram CI. Acceptance by patients of multidetector CT colonography compared with barium enema examinations, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 913-21.

Taylor SA, Halligan S, Burling D, Roddie ME, Honeyfield L, McQuillan J et al. Computer-assisted reader software versus expert reviewers for polyp detection on CT colonography. *Am J Roentgenol* 2006; 186: 696-702.

Taylor SA, Suzuki N, Beddoe G, halligan S. Flat neoplasia of the colon: CT colonography with CAD. *Abdom Imaging* 2008 May 30.

Tei TM, Stolzenburg T, Buntzen S, Laurberg S, Kjeldsen H. Use of transpelvic rectus abdominis musculocutaneous flap for anal cancer salvage surgery. *Br J Surg* 2003 May; 90 (5): 575-80.

Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg* 2005; 242: 83-91.

Terzi C, Unek T, Sagöl O, Yilmaz T, Füzün M, Sökmen S et al. Is rectal washout necessary in anterior resection for rectal cancer? A prospective clinical study. *World J Surg* 2006; 30: 233-41.

The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059.

The SCOTIA Study Group. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. *Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis*.

Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 414-20.

Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766-75.

Thompson MR, Perera R, Senapati A, Dodds S. Predictive value of common symptom combinations in diagnosing colorectal cancer. *Br J Surg* 2007; 94: 1260-5.

Thomson WHF, Foy CJW, Longman RJ. The nature of local recurrence after colorectal cancer resection. *Colorectal Dis* 2007; 10: 69-71.

Ticani E, piccolo M, Turrini F, Crowther MA, Melotti G, Bondi M. Video laparoscopic surgery: is out-of hospital thromboprophylaxis necessary? *J Thromb Haemost* 2005; 3: 216-20.

Tilney HS, Heriot AG, Purkayastha S, Antoniou A, Aylin P, Darzi AW et al. A national perspective on the decline of abdominoperineal resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2008; 247: 77-84.

Tilney HS, Tekkis PP. Extending the horizons of restorative rectal surgery: intersphincteric resection for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10: 3-15.

Titu LV, Tweedle E, Rooney PS. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review. *Dig Surg* 2008; 25: 148-57.

Tjandra JJ et al. Follow-Up after Curative Resection of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799.

Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 375-388.

Tjandra JJ, Chan MKY. Follow-up after curative resection of colorectal cancer. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799.

Tjandra JJ, Skandarajak AR. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006; 76: 497-504.

Tocchi A, Mazzone G, Lepre L, Costa G, Liotta G, Agostini N et al. Prospective evaluation of omentoplasty in preventing leakage of colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 951-5.

Torngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 563-566.

Torricelli P, Pecchi A, Luppi G, Romagnoli R. Gadolinium-enhanced MRI with dynamic evaluation in diagnosing the local recurrence of rectal cancer. *Abdom Imaging* 2003; 28: 19-27.

Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 January 15; 22 (2): 229-37.

Tournigand C, Vervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 January 20; 24 (3): 394-400.

Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ* 1998; 317: 559-65.

Tran DQ, Rosen L, Kim R, Riether RD, Stasik JJ, Khubchandani IT. Actual colonoscopy: What are the risk of perforation? *Am Surg* 2001; 67: 845-8.

Trent/Wales Audit. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer, The Royal College of Surgeons of England & Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 1996.

Turnbull RB, Kyle K, Watson FB, Spratt J. Cancer of the colon: The influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166: 420-7.

Tutt AN, Plunkett TA, Barrington SF, Leslie MD. The role of positron emission tomography in the management of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2004; 6: 2-9.

Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 239-45.

Tytherleigh MG, McC Mortensen NJ. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 922-33.

Tytherleigh MG, Ng W, Piettathankal AA, Wilson MJ, Farouk R. Preoperative staging of rectal cancer by magnetic resonance imaging remains an imprecise tool. *ANZ J Surg* 2008; 78: 194-8.

Tøttrup A, Frost L. Pelvic sepsis after extended Hartmann's procedure. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 251-5.

Taal BG, van Tinteren H, Zoetmulder FA et al. Adjuvant 5-FU plus levamisol in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85: 1437-1443.

Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E et al. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg* 2004; 239: 34-42.

UICC TNM Supplement, 2nd ed (Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH) 2001. Wiley-Liss, New York.

UK – Colorectal – Cancer – Screening – Pilot – Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; Jul 17: 329 (458): 133.

UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291-300.

UKCCCR. United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research. Handbook for the clinico-pathological assessment and staging of colorectal cancer. UKCCCR 1997.

Umpleby HC, Williamson RC. Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 299-304.

Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systemic review and metaanalyses. *Ann Surg* 1999; 229: 174-80.

Vamvakas EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality: an updated meta-analysis. *Vox Sang* 2007; 92: 224-32.

Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 May 1; 25 (13): 1658-64.

Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001 November 1; 19 (21): 4097-106.

Van Cutsem EJ, Oliveira J. "Colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up²". *Ann Oncol* Vol. 19, Suppl 2, 2008, pp. ii29-ii30.

Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to Amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 717-620.

Van Dalen R, Church J, McGannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to Amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 717-620.

van de Watering LM, Brand A, Houbiers JG, Klein Kranenbarg WM, Hermans J, van de Velde C et al. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001; 88: 267-72.

Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary on-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007; 44: 353-362.

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterol* 1999; 116: 1453-1456.

Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier , Bojer HJ et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-484.

Vigder L, Tzur N, Huber M, Mahagna M, Amir I. Management of obstructive carcinoma of the left colon. *Arch Surg* 1985; 120: 825-8.

Vignali A, Fazio VW, Lavery IC et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 105-13. Viiala 2003.

Vliegen R, Dresen R, Beets G, Daniels-Gooszen A, Kessels A, van Engelshoven J et al. The accuracy of Multi-detector row CT for the assessment of tumour invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer. *Abdom Imagin* 2008; 33: 604-10.

Von Wagner C, Knight K, Halligan S, Atkin W, Lilford R, Morton D et al. Patient experiences of colonoscopy, barium enema and CT colonography: a qualitative study. *Br J Radiol* 2008.

Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Tskova K et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 779-984.

Vucelic B, Rex D, Pulanic R, Pfefer J, Hrstic I, Levin B et al. The aero-scope: proof of concept of a pneumatic, skill-independent, self-propelling, self-navigation colonoscope. *Gastroenterology* 2006; 130: 672-7.

Waizer A, Powsner E, Russo I, Hadar S, Cytron S, Lombrozo R. Prospective comparative study of magnetic resonance imaging versus transrectal ultrasound for preoperative staging and follow-up of rectal cancer. Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 1068-1072.

Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004; 240: 255-9.

Wallace MB. Intraluminal endoscopic surgery: the Scioto returns. *Gastroenterology* 2007 Mar; 132 (3): 848-52.

Wang H-S, Lin J-K, Mou C-Y, Lin T-C, Chen W-S, Jiang J-K et al. Long-term prognosis of patients with obstructing carcinoma of the right colon. *Am J Surg* 2004; 187: 497-500.

Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA et al. Liver Metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237: 170-180.

Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Ohta M, Ikenoue T et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: Polyp-related factors and patient related factors. *Gastrointest Endosc* 2006 Jul; 64 (1): 73-8.

Watson Aj, Shanmugam V, Mackay I et al. Outcomes after placement of colorectal stents. *Colorectal Disease* 2005; 71 (1): 70-3.

Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008; 123: 444-449.

Watt Am, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007 Jul; 246 (1): 24-30.

Wells BJ, Stotland P, Ko MA, Al-Susukhni W, Wunder J, Ferguson P et al. Results of an Aggressive Approach to Resection of Locally Recurrent Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (2): 390-95.

West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008; Jul 28.

Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82: 295-298.

White CM, Macfie J. Immediate colectomy and primary anastomosis for acute obstruction due to carcinoma of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 155-7.

White P, Kehlet H (2007). Improving pain management: are we jumping from the frying pan into the fire? *Anesth Analg* 105: 10-12.

Whitehouse PA, Armitage JN, Tilney HS, Simson JN. Transanal endoscopic microsurgery: local recurrence rate following resection of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008; 10: 187-93.

WHO. Tumors of the digestive system. IARC 2000.

Whynes DK, Neilson AR, Robinson MH, Hardcastle JD. Colorectal cancer screening and quality of life. *Qual Life Res* 1994; 3: 191-8.

Whynes DK, Frew EJ, Edwards R, Atkin WS. Costs of flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care* 2003 Spring; 19: 384-95.

Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O. Norwegian Rectal Cancer Group. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: Anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 48-58.

Wibe A, Eriksen MT, Syse A et al. Effect of hospital caseload on long-term outcome after standardization of rectal cancer surgery at a national level. *Br J Surg* 2005; 92: 217-24.

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.

Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;K 89: 327-34.

Wibe A. Magnetic resonance imaging for rectal cancer. *nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 222-3.

Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intra-operative ultrasound in patients with colorectal liver metastase selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 818-826.

Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI et al. No-touch isolation technique in colon cancer: A controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988a; 75: 409-15.

Wiggers T, Arends JW, Volvics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resection. *Dis Colon Rectum* 1988b; 31: 33-41.

Wiggers T, Mannaerts GHH, Marinelli AWKS, Martijn H, Rutten HJT. Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5: 504-07.

Wiig JN, Dueland S, Larsen S, Giercksky K-E. Behandling av lokalt residiv ved endetarmskreft. *Tidskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 3097-101.

Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Castro AA, Matos D (2003). Clinical value of preoperative mechanical bowel cleansing in elective colorectal surgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 46: 1013-1020.

Wille-Jørgensen P, Kjaergaard J, Jørgensen T, Korsgaard LT. Failure in prophylactic management of thromboembolic disease in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 384-386.

Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery (Cochrane review). *The Cochrane Library*, issue 1. 2002. Oxford, Update Software.

Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-4.

Wilson RG, Gollock JM. Obstructing carcinoma of the left colon managed by subtotal colectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1989; 34: 25-6.

Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560.

Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workshop. *N Eng J Med* 1993; 329: 1977-1981.

Wind J, Polle S, Fung Kon Jin P, Dejon C, von Meyenfeldt M, Ubbink D et al (2006). Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 93: 800-809.

Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid Kw, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 969-76.

Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, Glynn RJ, Fuchs C, Giovannucci E. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. 1: *Int J Cancer* 2007; 121: 2776-81.

Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER et al. "Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01". *J Natl Cancer Inst*, Vol. 80, No. 1, 1998, pp. 30-36.

Wong PF, Gilliam AD, Kumar S, Shenfine J, O'Dair GN, Leaper DJ. 2005. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults. *Cochrane Database. Syst.Rev.*:CD004539.

Wong RKS, Tanda V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.:L CD002102.

Wu GH, Liu ZH, Wu ZG (2006). Perioperative artificial nutrition in malnourished gastrointestinal cancer patients. *World J Gastroenterol* 12: 2441-2444.

Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T. Locally Recurrent Rectal Cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 988-93.

Ye F, Lin JJ. Clinical application of biofragmental anastomosis ring for intestinal anastomosis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Ti Xue Ban*. 2006 Nov; 356 (6): 668-72.

Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P, WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy). Choice of fecal occult blood test for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2499-507.

Zacharakis E, Freilich S, Rekhraj S, Athanasiou T, Paraskeva P, Ziprin P et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal tumors: the St. Mary's experience. *Am J Surg* 2007; 194: 694-8.

Zerz A, Müller-Stich BP, Beck J, Linke GR, Tarantino I, Lange J. Endoscopic posterior mesorectal resection after transanal local excision of T1 carcinomas of the lower third of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 919-24.

Zhou ZG, Hu M, Li Y, Lei WZ, Cheng Z et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision with anal sphincter preservation for low rectal cancer. *Surg Endosc* 2004; 18: 1211-1215.

Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumour cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 610-4.

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 Prein Expression. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (1): 143-148.

Zmora O, Gervaz P, Wexner SD. Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Surg Endosc* 2001; 15: 788-793.

Zmora O, Lebedyev A, Hoffman A, Khaikin M, Munz Y, Shabtai M et al. Laparoscopic colectomy without mechanical bowel preparation. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 683-687.

Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M et al (2003). Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg* 237: 363-367.

Öhman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1982; 143: 742-7.

Årsrapport 2006. Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. Dansk Kolorektalcancer Database, 2007.

STIKORDSREGISTER

25 Gy/5 fraktioner	83	Biopsi af levermetastaser.....	46
5-flourouracil	86	Blodtransfusion	59
5-FU.....	81;86	Blow-out.....	101
5-års overlevelse	72	Blæredenervation	72
Abdominoperineale resektater (APR) ...	29	Blæredrænage	59
Accelereret operationsforløb.....	57	Blødningsanæmi.....	36
Acetylsalicylsyre	18	Brachyterapi.....	97
Adjuverende kemoterapi ved colon cancer	81	Brickerblære	98
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer	86	By-pass operation.....	100
Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer.....	85	Bækkeneksenteration	98
Afføringsændring i mere end 4 uger	36	Calcium.....	17
Aflastende stomi	75	Capecetabin.....	81
Akut kirurgi.....	68	Capecitabine.....	87
Akut laparotomi ved colonileus	69	CEA	103
Alkohol.....	18	Celecoxib	18
Alle andre patienter (med gennemsnit- lig risiko).....	36	Central ligatur	72
Amsterdam I – kriterierne.....	11	Central ligatur af kar	61
Amsterdam II – kriterierne.....	11	Cetuximab.....	87
Amtsrådsforeningen.....	109	Circumferentielle resektionsflade	73
Anastomoselækage	63	Colofol.....	105
Anastomoseteknik	63	Coloncancer.....	61
Anterior resection syndrome	76	Colonresektater	29
Anterior resektion.....	74	Colonstent.....	68
Antibiotikaprofylakse	55	Conformbehandling	82
Apc-genet	14	CRM.....	32
APR	29;77	CRP	74
Argon plasma koagulation	101	CT-kolografi	21;44
Arvelig tarmkræft	10	CT-skanning	45;48
Avanceret og recidiverende cancer	96	Cytostatisk behandling.....	86
Avastin	88	Danish Colorectal Cancer Group	108
Befolkningsscreening.....	23	Dansk Lever Galdevejs Cancer Group .	92
Behandling af primær avanceret T4 rectumcancer	109	DCCG	108
Bevacizumab	88	Definition af cancer recti	71
Billeddiagnostik.....	44	Det accelererede perioperative forløb...	57
Billeddiagnostik mhp påvisning af lokalrecidiv	49	Diabetes.....	16
Biopsi.....	39	Differentieringsgrad	31
		DLGCG	92
		Dmcg.dk.....	108
		Doseringshyppighed ved fortsat antibiotisk behandling.....	56
		Dræn.....	75
		DSPAC's registreringskema	28

Dukes systemet	24
D-vitamin.....	17
Dye-spray	38
EGFR-hæmmere	87
Eksterne risikofaktorer	16
Elektrokoagulation	101
EMR.....	68;80
En-bloc resektion	74;96
Endoskopisk mucosaresektion (EMR) ..	30
Endoskopisk mukosaresektion	68;80
Endoskopisk posterior mesorektal ekscision	80
Endoskopisk submukøs dissektion	80
En-løbet stomi.....	101
Epidural analgesi	57
Ernæringssscreening.....	51
Familær adenomatøs polypose.....	14
FAP.....	14
Faste.....	51
Fedme.....	16
Fiberindtagelse	17
Fikserede tumorer.....	97
Fjernmetastaser	92
Fjernrecidiv	102
Fluorouracil	81
FOBT	22
Folat.....	17
Folfox	81
Forskningsforpligtelse	109
Fotodynamisk behandling	101
Frisk blødning alene	36
Frugt	16
Funktionelle resultat.....	75
Fysisk aktivitet	16
Fæcesundersøgelse for blod	38
Gennemvækst af lymfeknudekapsel	32
Grøntsager.....	17
Guaiacprøven	38
Hartmanns operation	76
Heme-Select	20
Hemoccult Sensa.....	20;38
Hemoccult-II.....	20;38
Henvisning og visitation	41
Heparinprofylakse	54
Hereditær Non Polyposis Colon Cancer	10
Hereditær non-polyposis kolorektal- cancer	10
High-magnification endoscopy.....	38
HNPCC	10
HNPCC-Registret	13;114
Hormoner.....	18
Høj ligatur af a. mesenterica inferior	62
Højresidig colonileus.....	70
Hånd-assisteret laparoskopisk kirurgi ...	64
Ikke-frisk blødning eller frisk blødning + ændret afføringsmønster.....	36
Immunohistokemisk (IHC) analyse	11
Immunokemisk test for okkult blod i fæces	38
Impotens	72
IMRT	82
Indikatorer.....	112
Indlæringskurve	64
INFOBIOMED	13
Informeret samtykke	50
Inkontinens	75
Intramural tumorvækst.....	73
Intraoperativ brachyterapi	98
Invasionsdybde under tunica muscu- laris	33
Irinotecan	87
Kaffe	18
Kemoradioterapi	84
Kikuchi stadium.....	30
Kirurgisk behandling af cancer coli	61
Kirurgisk behandling af cancer recti	71
Klinisk mistanke om KRC.....	35
Kolecystektomi.....	18
Koloanal J-pouch	75
Koloanal side-to-end anastomose	75
Kolorektal cancer	10
Kolorektal enhed	109
Koloskopi	37
Komplet mesokolisk resektion	62
Konkomitant kemoterapi	84
Konkomitant strålebehandling og kemoterapi	83
Kort præoperativ stråleterapi	83
K-RAS-mutation	33
K-RAS-mutationen.....	88
KRC-databasen.....	111
Kromoendoskopi.....	38
Kræftpakkeforløb	39
Kræftplan II	110
Kurativ tumorresektion	61
Kvalitetsindikatorerne.....	113

Kvalitetssikring.....	107	Multidisciplinært team	71
Laparoskopisk assisteret kirurgi.....	64	Multislice-CT	45
Laparoskopisk kirurgi	63	Myokutan svinglap	98
Laparoskopisk rectumkirurgi	78	Narrow-band imaging.....	38
Late Onset familier.....	11	No-touch teknik	61
Lateral til medial adgang.....	65	NSAID	18
Lavmolekylære hepariner	54	Nykturi.....	72
Leukocyt-filtreret blod.....	60	Okkult blod i fæces	38
Leukovorin	81	Operation af patienter i	
Lever-MDT	95	antikoagulationsbehandling.....	55
Levermetastaser	92	Oral ernæring.....	52
Leverresektion	94	Os sacrum resektioner.....	98
Liver first approach	92	Overlevelse	72
LiverMetSurvey	95	Overlevelsen efter radikal operation	72
Lokal stadietinddeling af cancer recti	47	Oversigt over KRC-pakkeforløb	40
Lokal tumorresektion	78	Overstaging	48
Lokale excisionpræparater ved		Oxaliplatin	81;87
kolorektalcancer	30	Pakkeforløb.....	39
Lokalrecidiv ved coloncancer.....	96	Palliativ kirurgi.....	100
Lokalrecidivrater	77	Palliativ kirurgi.....	100
Lokalt avanceret coloncancer	96	Palliativ strålebehandling	84
Lokoregionalt recidiv med indvækst i		Panitumumab.....	87
bækkenet	109	Partiel mesorektal ekscision	73
Lungemetastaser	46	Patoanatomisk undersøgelse af	
Lymfeknudestatus og antal	32	kolorektale cancerresektater	24
Lynch-familier	11	Perforation af tumor	61
Lækage.....	74	Perineural invasion	31
Makroskopisk undersøgelse af		Perioperativ administration af	
kolorektalcancer resektater	28	tilskudsdrikke.....	51
MDT	71	Perioperativ ernæring ved elektiv	
Medial til lateral adgang	64	kirurgi for kolorektalcancer	50
Mesorektal ekscision	72	Perioperativ væskebehandling.....	58
Metakron cancer	106	Peroperativ tumorperforation	73
Methionin	17	Peroral 5-FU	81
Mikrosatellit instabilitet.....	11	PET.....	46
Mismatch repair	11	PET-CT	46
Mismatchrepair proteiner	32	Plejeplaner.....	57
MLH1	11	PMS2	32
MMR-gener.....	11	Polypektomi	30;67
Mobilisation af tumor.....	61	Polyposeregistret	14;114
Mobilisering.....	57	Positron emissionstomografi.....	103
Moderat risiko for arvelig KRC	12	Postmenopausale hormoner.....	18
Monoklonale antistoffer.....	87	Postoperativ kontrol	102
MR-kolografi	44	Postoperativ strålebehandling.....	84
MR-skanning.....	45;47	Postoperative antibiotiske behandling	56
MSH2.....	11	P-piller.....	18
MSH6.....	11	Praktiserende læges opgaver	35
MSI	11	Prognostiske og prædiktive faktorer	31

Prædiktive faktorer.....	104	T1-cancer.....	78
Præoperativ billeddiagnostik.....	45	Targeteret behandling.....	87
Præoperativ ernæring til svært underernærede	51	Tarmkræftrapporten.....	68
Præoperativ forberedelse	50	Tarmudrensning.....	53
Præoperativ glucoseloading	51	TED-strømper	54
Præoperativ strålebehandling	83	TEM	30;79
Psykosocial støtte.....	107	Tidlig karligatur	61
Påvisning af ny cancer.....	44	Tidlig postoperativ ernæring	52
R0-resektion	73;77	TME	72
Rectumcancer efter præoperativ radiokemoterapi	33	TNM.....	33
Rectumeksstirpation	77	TNM-klassifikationen.....	27
Rectus abdominus lap	98	TNM-systemet	24
Rehydreret Hemocult-II.....	20	Torbjörn Holm	77
Rektoskopi	37	Total mesorektal ekscision.....	72
Resektion af de enkelte colonaftnit	62	Totalt fedtindtag	17
Resektion af os sacrum	98	Transabdominal ultralydsskanning (TRUS).....	45
Restriktiv væskebehandling	59	Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi	79
RF-behandling	94	Transrektal ultralydsskanning	48
Rødt kød.....	17	Transuretralt kateter.....	59
SAG-M transfusion	59	Tredimensional ultralydsskanning	48
Samlede 5-års overlevelse	72	Tromboseprofylakse	54
Screening i HNPCC-familier	12	TRUS	48
Seksuel dysfunktion	72	Tumorbudding.....	32
Sekundær peritonitis.....	57	Tumorceller i tarmlumen	75
SEMS.....	68	Tumormarkørundersøgelser	104
Sentinel lymfeknude teknik	62	Tumorperforation	33
Sentinel node.....	62	Tumorregression.....	33
Serum CEA.....	103	Tumors afstand til ikke-peritonealise- rede resektionsflade.....	32
Short-course radioterapi	83	Tumorstadium.....	27
sigmoideostomi.....	37,100	Uddannelsessøgende i kolorektal- kirurgi	110
Sm1, sm2 og sm3.....	30	UFT.....	81;87
Smerte-behandling	57	Understaging	48
Sondebehandling	51	Undersøgelser for fjernspredning	39
Stadieinddeling og klassifikation	24	Undersøgelserprogram	35
Stent ved colonileus.....	68	Valg af antibiotika og dosering.....	55
Stentanlæggelse.....	101	Vaskulær endotelial vækstfaktor	88
Stomiafmærkning.....	52	VEGF	88
Stressinkontinens	72	Veneinvasion	31
Strålebehandling af resektabel tumor ...	82	Venstresidig colonileus	70
Subtotal kolektomi	70	Videre undersøgelsesstrategi	36
Supplerende undersøgelser ved diagnosticeret KRC	39	www.dmcg.dk	108
Suprapubisk kateter.....	59	Xeloda.....	87
Symptomer	35	Xelox.....	81
Synkron neoplasi	106		