

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Anbefalinger

- Patienter med resektabel rectumcancer og høj risiko for lokalrecidiv bør tilbydes præoperativ behandling A

Nedennævnte kliniske fund er vurderet værende højrisikofaktorer for lokalrecidiv:

- Hvis tumor er lokaliseret i midterste tredjedel (6-10 cm fra analåbningen) og kategoriseret som T3 med ≤ 5 mm i nedvækstdybde, men med truet cirkumferentiell resektionsmargin (CRM) (≤ 2 mm til primær tumor og/eller radiologisk påvist mesorektal nodal eller ektranodal tumor)
- Hvis tumor er placeret i midterste tredjedel og klassificeret som T3 med > 5 mm nedvækstdybde.
- Hvis tumor er lokaliseret i nederste tredjedel (0-5 cm fra analåbningen) og kategoriseret som T3 og T4 (resektabel).
- T4-tumorer (undtaget resektable T4-tumorer lokaliseret 11-15 cm fra analåbningen)

Patienter, som har gennemgået præoperativ behandling, hvor operation planlægges 6-8 uger efter endt stråleterapi, bør responsevalueres med MR-skanning samt have foretaget fornyet gennemgang med CT -skanning af thorax og abdomen forud for operation.

Ansvarlige

Karen-Lise Garm Spindler, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.

Anne Lene Fromm, Onkologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital, Herlev.

Helle Anita Jensen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Ismail Gögenur, Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital.

Jan Lindebjerg, Klinisk Patologi, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt.

Jon Thor Asmussen, Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.

Lars Reiter, Onkologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital.

Laurids Poulsen, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Sharaf Perdawood, Mave-tarm Kirurgisk Afdeling, Slagelse Sygehus.

Vic J. Verwaal, Mave- og Tarmkirurgi, Aarhus Universitetshospital.

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Strålebehandlingsregimer

Lang kemostråleterapi med 50,4 Gy/28fraktioner kombineret med 5-FU eller et ækvivalent cytostatikum tilbydes patienter med truet resektionsmargin. Operation planlægges 6-8 uger efter endt stråleterapi forudgået af responsevurdering med MR-skanning.

Hos patienter, hvor der ikke er truet resektionsmargin, men med anden indikation for strålebehandling er udgangspunktet lang kemostråleterapi. Der er ikke holdepunkter for dårligere resultater ved den korte strålebehandling med 25 Gy/5 fraktioner. I individuelle tilfælde kan patienter med primært resektabel T3-tumor således behandles med kort strålebehandling efterfulgt af operation 6-8 uger efter endt stråleterapi.

Behandling

Behandlingsplanlægning, target definition, teknik, dosiskrav og constraints til normalorganer er beskrevet i vejledning fra Radioterapiudvalget ([link](#)).

Behandlingsformål

Formålet med præoperativ onkologisk behandling er for patienter med ikke-resektabel tumor at opnå resektabilitet, og for patienter med resektabel tumor at mindske risikoen for lokalrecidiv.

I dette kapitel vil baggrunden for de forskellige behandlingsmodaliteter blive gennemgået, og der redegøres for selektion af patienter. Denne indeholder en traditionel risikobaseret behandlingsalgoritme, men det skal pointeres, at vurdering af behandlingsindikation og valg af regime i det multidisciplinære team bør tilrettelægges individuelt ud fra opvejning af behandlingsmål og forventet bivirkningsprofil i samråd med patienten. Nederst i dette dokument er derfor tilføjet overvejelser i forbindelse med forskellige sygdomssituationer.

Baggrund for anvendelse af strålebehandling ved rectumcancer

I en ældre metaanalyse fra 2001 indgik 22 studier, hvor man randomiserede mellem kirurgi versus kirurgi suppleret med præ- eller postoperativ stråleterapi. De indgåede studier er af ældre dato (1963-1984) og er gennemført, inden optimal kirurgi med total mesorektal excision (TME) blev indført (Colorectal Cancer Collaborative Group. 2001) [A].

Metaanalysen viste, at præoperativ strålebehandling af rectumtumorer kun gav anledning til en beskedent overlevelsesgevinst. Det største enkeltstudium, der indgik i metaanalysen, er et svensk

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

studium (Swedish Rectal Cancer Trial, 1997 1b)[A], hvor man randomiserede patienter med resektable rectumtumorer til kirurgi med eller uden præoperativ kort stråleterapi (25 Gy/5 fraktioner). I dette studie fandtes en signifikant øget 5-års overlevelse med 58 pct. i den strålebehandlede gruppe versus 48 pct. i gruppen, der udelukkende blev behandlet med kirurgi.

Præoperativ versus postoperativ stråleterapi af rectumcancer

I metaanalysen fra 2001 fandtes en signifikant reduktion i lokalrecidivfrekvens på ca. 50 pct. i den strålebehandlede gruppe. Der var desuden en tendens til, at præoperativ strålebehandling medførte en større reduktion i frekvensen af lokalrecidiver end postoperativ strålebehandling. Dette blev senere bekræftet i et tysk studie (Sauer 2004 1b)[A], hvor patienter med stadium II og III rectumtumorer blev randomiseret til enten præ- eller postoperativ kemoradioterapi. Præoperativ kemoradioterapi resulterede i en 5-års kumulativ incidens af lokalrecidiver på 6 pct. vs. 13 pct. efter postoperativ kemoradioterapi. Der var ingen forskel i 5-års overlevelsen (76 pct. hhv. 74 pct.).

Et af kritikpunkterne mod især den svenske undersøgelse har været, at TME-kirurgi ikke er anvendt konsekvent. Dette er der taget højde for i en stor hollandsk undersøgelse (Kapiteijn 2001 1b)[A]. Dette studie inkluderede 1861 patienter med resektabel rectumcancer, som blev randomiseret mellem optimal kirurgi (TME) med eller uden præoperativ stråleterapi (25 Gy/5 fraktioner). Man fandt en signifikant reduktion i frekvensen af lokalrecidiver i den strålebehandlede gruppe på 5 pct. versus 11 pct. i den ikke-strålebehandlede gruppe ved 10 års follow-up (Gijn et al. Lancet Oncology)[A].

I det engelske/canadiske studie MRC CR07 NCIC CO16 blev 1350 patienter randomiseret mellem præoperativ kort strålebehandling versus ingen strålebehandling. I undersøgelsen fandtes ved tillæg af præoperativ strålebehandling en signifikant reduktion i lokalrecidivfrekvensen på 6,2 pct. uafhængig af tumors placering i rectum. Der var ingen forskel i overlevelse. (Sebag-Montefiore et al. Lancet [A]).

Konkomitant kemostråleterapi

Effekten af konkomitant kemostråleterapi i behandling af rektal cancer er undersøgt i flere randomiserede studier. I et stort EORTC studium (Bosset J-F M 2006, 1b og Bosset J-F 20051b) [A] blev 1011 patienter med T3 eller resektable T4-tumorer - uanset lokalisering i rectum - randomiseret til 1 af følgende 4 behandlingsmodaliteter: Præoperativ radioterapi (a), præoperativ

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

kemoradioterapi (b), præoperativ radioterapi fulgt af postoperativ kemoterapi (c) eller præoperativ kemoradioterapi fulgt af postoperativ kemoterapi (d). Studiet viste ingen forskel i 5-års overlevelse mellem de forskellige behandlingsmodaliteter. Kemoterapi derimod, uanset om den blev givet præ- eller postoperativt, medførte en signifikant reduktion i lokalrecidivraten med 5-års kumuleret recidivrate på henholdsvis 8,7 pct. (b), 9,6 pct. (c) og 7,6 pct. (d) i forhold til gruppen, der udelukkende fik præoperativ radioterapi, hvor lokalrecidivraten var 17,1 pct. [A].

I et andet stort randomiseret fase III studium FFCD 9203 (Gérard J-P 2006, 1b)[A] blev 733 patienter med resektable T3- eller T4-tumorer i den midterste eller nederste del af rectum randomiseret til alene præoperativ stråleterapi versus samme præoperative strålebehandling konkomitant med 5-FU. Opgørelse efter 5 år viste, at lokalrecidivraten var signifikant lavere for patientgruppen, der modtog præoperativ kemostråleterapi (8,1 pct.) i forhold til gruppen, der fik stråleterapi alene (16,5 pct.). Der var ingen forskel i overlevelse.

Tillæg af oxaliplatin til den konkomitante kemostråleterapi (med 5FU monoterapi) har været undersøgt i flere studier sammenfattet i et systematisk review og metaanalyse fra 2017 (Thavaneswaran 2017). På baggrund af resultaterne af aktuelt 6 rapporterede kliniske studier uden overbevisende effekt på langtidsoverlevelse, eller R0 resektionsrate, men med signifikant øget toksicitet anbefales tillæg af oxaliplatin ikke som rutine i Danmark [A].

Short-course stråleterapi eller long-course kemostråleterapi

Der anvendes aktuelt i Danmark to forskellige regimer til præoperativ strålebehandling af rectumtumorer; 1) Short-course RT (SCRT) 25 Gy fordelt på 5 fraktioner over 1 uge, efterfulgt af operation umiddelbart efter afsluttet strålebehandling, alternativt operation efter 6-8 ugers interval og 2) Long-course kemostråleterapi (CRT) med 50,4 Gy fordelt på 28 fraktioner, 5 fraktioner pr. uge med konkomitant kemoterapi (FU eller derivat) og operation efter 6-8 ugers interval.

Kun få studier har foretaget en direkte sammenligning mellem SCRT og CRT (Bujko 2006, Ngan 2012+2017). I et polsk studie randomiseredes 312 patienter med T3 eller resektable T4-rectumtumorer i midterste og nederste del af rectum til enten præoperativ stråleterapi med 5 Gy/5 fraktioner eller præoperativ kemostråleterapi med 50,4 Gy/28 fraktioner og 5-FU (Bujko. 2006). Efter 4 år fandt man ingen signifikant forskel i overlevelse, lokalrecidivrate eller senbivirkninger, men studiet er formentlig underdimensioneret til at detektere mindre forskelle, og follow-up perioden for kort til at detektere sent opstået toksicitet.

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG 01-04) sammenlignede SCRT med CRT hos 326 randomiserede patienter med T3-rectumtumorer. Den komplette patologiske responsrate var signifikant højest hos patienter behandlet med CRT, og 3-års lokalrecidivraten var 7,5 pct. ved SC og 4,4 pct. ved CRT, men forskellen var ikke signifikant. Man kunne ikke påvise forskelle mht. recidivfrie overlevelse, OS eller senbivirkninger. Trods en højere forekomst af akutte bivirkninger i CRT-gruppen var der ikke nogen signifikant højere risiko for kirurgiske komplikationer, mortalitet, eller andel der gennemførte adjuverende kemoterapi (Ngan 2012 og 2017).

Data fra Stockholm III studiet er publiceret i 2017 (Erlandsson, 2017) I perioden 1998-2013 randomiseredes i alt 840 patienter mellem tre arme: SCRT efterfulgt af umiddelbar operation (indenfor 1 uge), SCRT og sen operation (4-8 uger) eller LC (50 Gy/25 fraktioner) og sen operation. Kun 128 patienter blev randomiseret til LC, og der blev ikke givet konkomitant kemoterapi, hvorfor man ikke kan drage præcise konklusioner ud fra sammenligningen mellem SCRT- og LC-grupperne. Det primære endepunkt var tid til lokalrecidiv (LR); 33,4 måneder i SC-gruppen, 19,3 måneder i SC med delay-gruppen, og 33,3 måneder i LC-gruppen. Den kumulative incidens af LR i hele gruppen var 8/357 (2,2 pct.) i SC, 10/355 (2,8 pct.) i SC med delay og 7/128 (5,5 pct.) i LC-gruppen. Akut stråleinduceret toksicitet var 1/357 (0,3 pct.) i SC, 23/355 (6,5 pct.) i SC med delay og 6/128 (4,7 pct.) i LC-gruppen.

Generelt er frekvensen af komplet patologisk respons (pCR) højere efter behandling med long-course CRT end SCRT (Glynne-Jones 2013), og der er i et dansk studie vist en tydelig dosisrespons sammenhæng (Appelt 2013) og mulighed for at opnå en meget høj pCR på > 50 pct. En metaanalyse har vist øget pCR med længere interval til operation (Petrelli ann surg 2016), og en større amerikansk opgørelse har vist sammenhæng mellem behandling med konkomitant kemoterapi og pCR samt association mellem tumor respons og overlevelse (Gash EJSO 2017).

På denne baggrund anbefales fortsat long-course CRT hos patienter med høj risiko for positiv (= tumorinvolveret) resektionsmargin og/eller lokalrecidiv. Jævnfør ESMO-guidelines (Glynne-Jones 2017) anføres dog, at det ikke er muligt at give definitive rekommandationer om indikation for SCRT eller long-course/lang strålebehandling, men der anbefales konkomitant kemoterapi ved lang præoperativ strålebehandling. SCRT med eller uden delay er brugbare alternativer.

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Interval til operation

Timing af kirurgi efter endt præoperativ kemostråleterapi er undersøgt i en række studier, og har betydning for chancen for komplet patologisk respons. I en metaanalyse, baseret på 13 randomiserede studier med i alt 3584 patienter, har man undersøgt onkologiske resultater efter kortere eller længere end 6-8 ugers interval mellem end CRT og kirurgi. Det primære endepunkt var komplet patologisk respons, sekundære blandt andet total og sygdomsfri overlevelse. Længere interval var associeret til øget rate af komplet patologisk respons ($P < 0.0001$), med pCR rate på 19,5 pct. i gruppen med langt interval, mod 13,7 pct. i gruppen med kortere interval til kirurgi (Petrelli 2016). Tilsvarende konkluderes fra Foster et al (Foster JD1 2013). I modsætning til dette beskriver Lefevre et al. en manglende gevinst ved længere interval end 7 uger i et randomiseret studie baseret på 265 patienter (Lefevre JH 2016).

På den baggrund anbefales 6-8 ugers ventetid mellem CRT og operation ved standard neoadjuverende CRT. Anvendes SCRT, viste Stockholm III undersøgelsen ikke nogen signifikant forskel på LR-rate mellem patienter, der modtog SCRT med direkte kirurgi og SCRT efterfuldt af længere interval til kirurgi. Den akutte stråleinducerede toksicitet, der var højest i gruppen med SCRT efterfulgt af interval før kirurgi, må opvejes mod den lidt højere rate af perioperative komplikationer i SCRT uden interval (Erlandsson 2017).

Bivirkninger

Det er veldokumenteret, at hypofraktioneret (høj dosis pr. fraktion) præoperativ stråleterapi giver anledning til risiko for senbivirkninger. I det svenske studium (Swedish Rectal Cancer Trial 1997, 1b), hvor patienter med resektabel rectumcancer blev randomiseret til præoperativ kort strålebehandling (25 Gy/5 Gy pr. fraktion) versus operation alene, fandt man, at frekvensen af patienter med faecesinkontinens og vandladningsproblemer var signifikant større i den strålebehandlede gruppe end i den ikke-strålebehandlede gruppe med 69 pct. versus 43 pct. (Pollack J 2006, level 1b og Dahlberg 1998 level 1b)]. Ligeledes blev der, i forbindelse med follow-up af Quality of Life i det hollandske studie, påvist højere frekvens af bivirkninger i form af seksuel dysfunktion (Marijnen C A M 2005, 1b) [] samt faecesinkontinens og rektal blødning (Peeters K C M J 2005, level 1b)[] hos patienter, som havde modtaget præoperativ hypofraktioneret stråleterapi versus ikke-strålebehandlede patienter. Der er desuden beskrevet akutte bivirkninger i form af manglende sårheling og øget blodtab ved SCRT i det hollandske studium (Marijnen C A M 2002 []).

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

I det franske fase III studium FFCD 9203 (Gérard J-P 2006), hvor patienterne blev randomiseret mellem præoperativ stråleterapi versus præoperativ kemostråleterapi, fandtes en signifikant øget grad 3 og 4 akut toksicitet hos patienter, der fik kemostråleterapi med 14,6 pct. versus 2,7 pct. for patienter der kun fik stråleterapi.

Der findes ingen randomiserede undersøgelser, der sammenligner lang strålebehandling kombineret med kemoterapi efterfulgt af kirurgi versus kirurgi alene.

Der har de seneste år været en betydelig teknologisk udvikling i strålebehandlingen. Med moderne teknik i form af image guided og intensity modulated radiotherapy (IGRT/IMRT), kan man i langt højere grad målrette strålebehandlingen til kun at omfatte det definerede target og skåne normalvævet. Dette formodes at nedsætte både akut og sent opstået toksicitet, men der mangler større registreringer af akutte og sene bivirkninger samt patientrapporterede outcome measure (PROMS) ved anvendelse af IMRT baseret teknikker.

Specielt forskellen i bivirkningsprofil ved SCRT og long-course CRT mangler at blive belyst i detaljer ved moderne strålebehandlingsteknikker. Data fra TROG 01-04 studiet viste, at CRT var forbundet med signifikant højere risiko for akutte bivirkninger, men ingen forskel i postoperativ komplikationsrate. Disse var stråle dermatitis, proktitis, kvalme og træthed og diarré, mens der ikke var forskel i graden af neuropatigener. Behandlingen blev givet med 3 eller 4 felts teknik, og således ikke moderne IMRT baseret planlægning.

Stockholm III studiet (Erlandsson 2017) har rapporteret bivirkninger ved SCRT + delay versus SCRT regimerne. De postoperative komplikationer var ens i de tre grupper, men risikoen for postoperative komplikationer var signifikant lavere i SC-gruppen med delay i forhold til SC uden delay.

Risikofaktorer

Den primære indikation for præoperativ behandling er nedsættelsen af risiko for positiv resektionsmargin ved TME-kirurgi, samt nedsættelsen af risiko for lokalrecidiv ved primært resektable tumorer.

Kendte risikofaktorer er; radiologisk (MR) påvist involveret mesorektal fascie (MRF), kort afstand til MRF (<1mm) og nedvækstdybde. Derudover kan tilføjes nedennævnte risikofaktorer, (der primært er baseret på fund fra histopatologiske resultater); tumor deposits (som omfatter positive

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Strålebehandling ved rectumcancer			
Forfattere: ALF, HAJ, IG, JTA, JL, KGS, LR, LP, SP, VV	Version: 2.0	Gælder fra: 1. oktober 2018	Gælder til:

lymfeknuder og EMVI) og tumorsatellitter. Disse faktorer har betydning for risiko for lokalrecidiv og/eller dårlig prognose.

Afstand til circumferentielle margin (CRM)

En norsk opgørelse viste, at kort afstand fra tumor til cirkumferentielle resektionsmargin (CRM) er en prognostisk indikator for udvikling af lokalt recidiv bedømt ud fra operationspræparatet hos patienter, som ikke havde modtaget præoperativ onkologisk behandling. Hyppigheden af lokalt recidiv var 22 pct. blandt patienter med CRM på ≤ 1 mm, og 7-8 pct. for CRM på 2-10 mm. Den estimerede recidivfrekvens var 5 pct. for afstand på 5 mm. (Wibe A 2002) (.)

I det hollandske TME-studie undersøgte man ligeledes sammenhængen mellem lokalrecidivraten og afstand til CRM hos den gruppe af patienter, der ikke fik stråleterapi. Lokalrecidivfrekvensen var 16 pct. hos patienter med margin ≤ 2 mm sammenlignet med 5,8 pct., hvis afstanden var > 2 mm (Nagtegaal 2002).

En metaanalyse fra 2005 viste, at MR-skanning er den mest akkurate billeddiagnostiske modalitet med hensyn til præoperativt at forudsige afstanden til MRF (Lahaye 2005 Ia)[], hvilket også er vist i MERCURY og MERCURY II., Taylor et al., 2011) (Battersby et al., 2016). Data viste en sensitivitet og specificitet på hhv. 94 og 92 pct. samt en frekvens af positiv CRM på 53 pct. og lokalrecidivrate på 20 pct. ved ≤ 1 mm afstand til MRF, sammenlignet med 7 pct. og 7 pct. ved afstand større end 1 mm (studierne inkluderer kun TME-kirurgi og kan således ikke give nogen vejledning om præoperativ vurdering af T4-sygdom). En dansk opgørelse har vist, at reproducerbarheden af afstanden til MRF ved MR er god ved afstand på 1 mm eller mindre til fascien, men mindre acceptabel (K 0.37-0-70) ved 5 mm afstand (Pedersen AJR Am 2011).

På denne baggrund anbefales 2 mm afstand fra tumor til den mesorektale fascie bedømt ved MR som kriterium for præoperativ behandling i Danmark.

Nedvæksttybden under tunica muscularis

Der er dokumentation for, at der er god overensstemmelse mellem præoperativ radiologisk vurdering samt postoperativ patoanatomisk udmåling af tumors nedvæksttybde under tunica muscularis (MERCURY study group 2007()). Der er holdepunkter for, at en nedvæksttybde på mere end 5 mm er associeret til øget forekomst af karinvasion, lymfeknudemetastasing og cancerdødelighed (Merkel et al. 2001, Pollheimer et al. 2010 ()). I undersøgelsen af Merkel et al.

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

fandtes endvidere øget risiko for lokalrecidiv (10,4 pct. hhv 26,3 pct. ved nedvækstdybde under hhv. over 5 mm). Men øvrige faktorer, som kunne spille ind, er uoplyste. Der foreligger ingen undersøgelser over effekten af præoperativ radiokemoterapi på basis af nedvækstdybden.

Tumor deposits

Der har været varierende opmærksomhed på Extra Nodal Tumor Deposits (ENTD) i de sidste 25 år, bl.a. på baggrund af varierende definitioner af begrebet i TNM-klassifikationen. ENTD er associerede med lymfeknudespredning og venøs invasion, men har også selvstændigt prognostisk betydning (Lord et al. 2017) og anvendes som indikation for præoperativ behandling, hvis der er kort afstand til den mesorektale fascie. Radiologisk kan tumor deposits opfattes som enten lymfeknudemetastase eller fokus af veneinvasion.

Positive lymfeknuder

Erfaringsmæssigt er det vanskeligt ved radiologisk undersøgelse at skelne mellem benigne og metastatiske lymfeknuder, hvilket understøttes af flere metaanalyser (Lahaye et al., 2005, Bipat et al., 2004). Undtagelsen kan være uskarpt afgrænsede lymfeknuder med tæt relation til MRF (<1 mm), men evidensen for reproducerbarhed er fortsat usikker. N-status bedømt præoperativt danner derfor ikke selvstændig indikation for præoperativ behandling.

Ekstramural venøs indvækst

Direkte tumorekstension i mesorektale kar (EMVI) medfører væsentlig forringet prognose (Harrison et al., 1994,) og MR-evaluering af EMVI er derfor inkorporeret i opdaterede rekommandationer fra ESGAR 2016 (Beets-Tan et al., 2017; Chand et al., 2015; Taylor et al., 2014). Resultaterne af en større metaanalyse viste, at cirka 1/3 af rectumtumorer kan kategoriseres som mrEMVI positive, hvilket var forbundet med en 5-dobbelt risiko for synkron metastasering og en 4-dobbelt risiko for udvikling af metastatisk sygdom i follow-up sammenlignet med patienter med mrEMVI negative status. Mens de fleste studier er baseret på patologisk påvisning af EMVI (Dresen 2009), er betydningen af mrEMVI alene for udvikling af lokalrecidiv eller risiko for positiv resektionsmargin mindre undersøgt, men mrEMVI synes også selvstændigt associeret med involveret margin ved operation for lavt siddende rectumtumorer (MERCURY II, Battersby 2016).

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Der mangler evidens for effekt af intensiveret behandling med enten præoperativ kemoterapi eller postoperativ adjuverende kemoterapi på baggrund af EMVI status. Neoadjuverende kemoterapi til patienter med MR-påvist EMVI (mrEMVI) undersøges aktuelt i flere studier (Courtney et al, 2009; Nilsson et al, 2013; Slessor et al, 2015). Et enkelt studie har vist effekt af postoperativ adjuverende kemoterapi på sygdomsfri overlevelse hos patienter med persisterende patologisk EMVI efter neoadjuverende kemostrålebehandling (Chand et al., 2017).

På denne baggrund er mrEMVI ikke implementeret som selvstændigt kriterium for selektion af patienter til neoadjuverende strålebehandling eller adjuverende kemoterapi ved rectumcancer, men ud fra den rapporterede betydelige risiko for udvikling af metastatisk sygdom anbefaler ESMO-guidelines re-staging indenfor 3 måneder af oprindelig stadieinddeling for at udelukke metastatisk sygdom forud for operation (Glynne-Jones 2017).

De danske retningslinjer

Generelt nedsættes risiko for lokalrecidiv med ca. 50 pct. ved præoperativ onkologisk behandling af rectumtumorer, uanset tumors størrelse og placering i rectum. I det hollandske studie er der påvist en øget dødelighed i den strålebehandlede gruppe, dels pga. mere sekundær malignitet samt anden ikke-cancerrelateret mortalitet.

Da præoperativ kemoradioterapi endvidere kan være bivirkningsfuld og ikke har vist overlevelsesgevinst, er det væsentligt at udvælge relevante patienter til denne behandling omhyggeligt.

For T1- og T2-tumorer, som per se har en risiko for lokalt recidiv på ca. 2 pct., findes det ikke indiceret at tilbyde præoperativ kemoradioterapi.

For tumorer beliggende i den nederste del af rectum, hvor der principielt ikke er nogen afstand til MRF, og hvor alle T3-tumorer ligger tæt på omgivelserne, er der tilsvarende en øget risiko for recidiv, og præoperativ behandling vil derfor være relevant for alle T3-tumorer.

For T3-tumorer beliggende i den øverste del af rectum, er det ikke fundet indiceret med præoperativ kemostråleterapi på baggrund af en subgruppeanalyse af det hollandske studie, som ikke viste signifikant effekt af strålebehandling på lokalrecidivfrekvensen på tumorer beliggende i den øverste 1/3 af rectum.

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Generelt har T4-tumorer en dårligere prognose, og det er fundet indiceret at give præoperativ behandling til disse, uanset lokalisering i rectum. Undtaget herfor er dog resektable T4-tumorer i øverste 1/3 af rectum.

Primært non-resektable tumorer

Ved primært non-resektable tumorer, anbefales præoperativ behandling med det formål at opnå down-staging og medvirke til R0-resektion. En klar definition af non/borderline resektable tumorer er dog vanskelig. Denne gruppe tumorer karakteriseres ved indvækst i andre organer eller vækst udenfor TME-planet (udenfor MRF) og levator, hvor multiorganresektion eller resektion udenfor den mesorektale fascie eller m. levator anses nødvendig. Tumorer med indvækst i S2 og S1 rødder, gennem foramina, eller med indvækst i nervus ischiadicus, vurderes oftest som definitivt non-resektable og behandles med pallierende sigte. Vurdering og behandling af avancerede tumorer er centraliseret til center med ekspertise i kirurgi ved lokal avancerede tumorer.

Man kan beskrive to grupper tumorer, hvor downstaging er nødvendig;

Borderline resektable tumorer, der kan tilbydes operation med kurativ intention, når der er ikke er mistanke om progression efter endt kemostrålebehandling, og primært ikke-resektable tumorer, hvor regression er nødvendig for en potentiel kurativ operation.

Selvom data viser, at chancen for pCR er højest ved små tumorer, er der fortsat rationale for at forsøge at opnå klinisk down-staging hos de mere avancerede tumorer mhp. at opnå R0-resektion. [Fernandez-Acentero2017, Probst 2015]. Down-staging ved mucinøse tumorer kan også opnås, et enkelt studie har f.eks. beskrevet pCR på 23 pct. [Kim 2016]. Antallet af patienter, der progredierer før eller under neoadjuverende terapi er ikke klart, men man regner med, at der kan være omkring 10 pct.

Et randomiseret studie har vist en signifikant lavere lokalrecidivrate og længere overlevelse ved præoperativ CRT sammenlignet med RT alene (Brændengen M 2008), mens værdien af præoperativ/neoadjuverende kemoterapi er undersøgt i en række mindre studier og kan inkorporeres i behandlingsalgoritmen for avancerede T4-tumorer i bækkenet. Nogle studier har vist bedre respons, når strålebehandling er kombineret med fuld dosis systemisk kemoterapi [Bujko 2016, Garcia- Aguilar 2015, Scalfani 2016, Chau 2006, Bisschop 2017]. Vi afventer resultater fra et randomiseret studie, der undersøger outcome efter SCRT efterfulgt af kemoterapi [Nilsson 2013].

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Trods mangel af randomiserede studier anbefaler ”NCCN” systemisk kemoterapi med long-course kemostråleterapi som alternativ ved ”bulky” T4- og N2- tumorer [NCCN guidelines 2017]

Organbevarende og watch-and wait strategier

Gennem de seneste år er der tiltagende data, der underbygger en potentiel chance for komplet patologisk respons og dermed chance for organbesparende strategi, hvor operation kan undgås efter (kemo)stråleterapi for adenokarcinomer i rectum. Den komplette patologiske responsrate varierer op til 50 pct. ved neoadjuverende behandling, og man har i et dansk studie påvist en direkte dosisresponsammenhæng mellem dosis til primær tumor og tumor regression grade (Appelt 2013). Chancen for pCR varierer derudover afhængigt af primært klinisk stadie, og der er fortsat kun delvis overensstemmelse mellem den klinisk bedømte pCR og patologisk konstaterede. Watchfull-waiting (W-W)/organbevarende stråleterapi er undersøgt i en række fase II studier, der rapporterer en høj komplet klinisk respons, og succesfuld salvage kirurgi efter påvist recidiv [Smith 2015, O'Neill 2007, Martin 2012, Appelt 2013, Habr Gama 2017]. En metaanalyse fra 2017 (Dossa 2017) baseret på 867 patienter viste, at 15,7 pct. af patienter, der var indgået i en watch-full waiting strategi efter at have opnået klinisk komplet respons fik intraluminalt recidiv, men at 95,4 pct. af denne gruppe undergik salvage behandling. Der er ikke foretaget direkte prospektiv sammenligning af outcome efter hhv. W-W og operation. En international W-W database har foretaget analyse af 880 patienter og rapporterer en kumulativ localrecidiv incidence på 25,2 pct. og en 5-års sygdomsspecifik overlevelse på 95 pct. Hovedparten (88 pct.) af localrecidiverne blev konstateret indenfor to år. I alt 8 pct. fik fjernmetastaser (van de Valk MJM 2018). Man afventer resultaterne af langtidsopfølgninger, aktive randomiserede studier, samt standardisering af optimal respons evaluering og intensiverede opfølgingsprogrammer. Organbevarende strålebehandling bør derfor primært tilbydes i protokolleret regi, eller ved medicinsk non-operable patienter efter multidisciplinær gennemgang.

Valg af behandling hos ældre og skrøbelige patienter

Ved ønske om minimal toksicitet og laveste belastning hos ældre skrøbelige patienter kan man overveje præoperativ behandling med 25 Gy/5 fraktioner i stedet for long-course kemostråleterapi, efterfulgt af operation indenfor syv dage, da data fra det randomiserede fase III Stockholm III studie viste lavere forekomst af akut stråleinduceret toksicitet, men dog også en højere perioperativ komplikationsrate (Erlandsson 2017). En reduceret behandlingsvolumen indskrænket til

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

”mesorektal” bestråling kan anvendes som nyligt beskrevet, men sammenlignende data foreligger ikke (Marijen 2015).

Ved medicinsk non-operable patienter, der vurderes at kunne tåle kemostråleterapi, bør dette foretrækkes frem for short-course RT efterfulgt af responseevaluering op til 10-12 uger efter endt behandling, med baggrund i højere observeret pCR-rate, som tidligere beskrevet.

I Danmark har vi mulighed for at tilbyde kontaktstråleterapi med Papilion, hvilket kan overvejes hos medicinske non-operable, eller ældre and frail (skrøbelige) patienter med små tumorer (<3 cm) lokaliseret indenfor 10 cm fra analåbningen. Med 3-4 fraktioner givet dag 1, 8 og 21 á 30 Gy kan man opnå en potentiel kurativ dosis ved overfladiske tumorer (Gerard J 2011), alternativt pallierende tumorkontrol.

Palliation

Patienter med behov for palliation af lokale symptomer fra tumor i rectum kan tilbydes pallierende strålebehandling med for eksempel 20 Gy/4 F, 30 Gy/10 F eller 25 Gy/5 F, hvorved man kan opnå symptomlindring hos omkring 75-85 pct. Der er ikke publicerede studier, der kan fastlægge den optimale dosis eller fraktionering (Guren M 2016).

Genbestråling

Hos de få patienter, der får recidiv i bækkenet efter tidligere behandlet rectumcancer, er det afgørende for prognosen, at der kan foretages komplet resektion af recidivet (R0-resektion) (Bouchard 2010). Muligheden for at genbestråle med det formål at opnå resektabilitet, alternativt længerevarende tumorkontrol, er undersøgt i enkelte heterogene studier, sammenfattet i en oversigt (Guren M, 2014). Man konkluderer at genbestråling er gennemførlig med acceptabel risiko for bivirkninger og anbefaler anvendelse af hyperfraktioneret regime. Der foreligger dog ikke prospektive randomiserede fase III studier, og genbestråling som led i kurativt intenderet behandlingsstrategi bør primært foretages i protokolleret regi.

Synkron metastatisk sygdom

Ved potentielt kurabel oligometastatisk sygdom bør man opveje behov for lokal kontrol mod den systemiske risiko. Der foreligger ikke data fra randomiserede studier, der kan guide MDT-erne i valg af sekvens, modaliteter og intensivering af den multidisciplinære behandling (Pathak 2015,

Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

Lutz 2016). Betydningen af strålebehandling for nedsættelse af risiko for lokalrecidiv er belyst i mindre opgørelser (Fossa c 2017), mens et Hollandsk studie har vist at SCRT forudgået af intensiveret systemisk behandling kan anvendes som en mulig behandlingsstrategi (Bisschop c 2017).

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancer

Forfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

1. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, Mackay J, Burmeister B, Ackland S, Heriot A, Joseph D, McLachlan SA, McClure B, Ngan SY: Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg.* 2017 May;265(5):882-888.
2. Appelt AL, Pløen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A.: Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jan 1;85(1):74-80.
3. Battersby, N.J., How, P., Moran, B., Stelzner, S., West, N.P., Branagan, G., Strassburg, J., Quirke, P., Tekkis, P., Pedersen, B.G., Gudgeon, M., Heald, B., Brown, G., MERCURY II Study Group, 2016: Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. *Ann. Surg.* 263, 751–760.
4. Bisschop C, van Dijk TH, Beukema JC, Jansen RLH, Gelderblom H, de Jong KP, Rutten HJT, van de Velde CJH, Wiggers T, Havenga K, Hospers GAP: Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin and Subsequent Radical Treatment in Primary Stage IV Rectal Cancer: Long-Term Results of a Phase II Study. *Ann Surg Oncol.* 2017 Sep;24(9):2632-2638.
5. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005, 23(24):5620-5627.
6. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L.: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5620-7. Epub 2005 Jul 11.
7. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006, 355(11):1114-1123.

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

8. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A.: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Sep 14;355(11):1114-23. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):728.
9. Bouchard P, Efron J.: Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1343–56. [12] Glimelius B. Recurrent.
10. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pählman L, Wiig JN, Byström P, Bujko K, Glimelius B.: Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3687-94.
11. 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 Oct;93(10):1215-23
12. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Krynski J, Michalski W, Oledzki J, Kusnierz J, Zajac L et al: Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016, 27(5):834-842.
13. Chand, M., Evans, J., Swift, R.I., Tekkis, P.P., West, N.P., Stamp, G., Heald, R.J., Brown, G., 2015.: The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Ann. Surg.* 261, 473–479.
14. Chand, M., Rasheed, S., Heald, R., Swift, I., West, N., Rao, S., Tekkis, P., Brown, G., 2017.: Adjuvant chemotherapy may improve disease-free survival in patients with rectal cancer positive for MRI- detected extramural venous invasion following chemoradiation. *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* 19, 537–543.
15. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, Tebbutt N, Hill M, Ross PJ, Massey A et al: Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006, 24(4):668-674.

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancer

Forfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

16. Colorectal Cancer Collaborative Group.: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 22 randomized trials involving 8507 patients. *Lancet* 2001; 358: 1291-1304.
17. Courtney ED, West NJ, Kaur C, Ho J, Kalber B, Hagger R, Finlayson C, Leicester RJ (2009): Extramural vascular invasion is an adverse prognostic indicator of survival in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 11: 150–156.
18. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Dahlberg M.: 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.
19. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN: A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;2(7):501-513.
20. Dresen RC1, Peters EE, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Demeyere TB, van den Brule AJ, Kessels AG, Beets-Tan RG, van Krieken JH, Nagtegaal ID: Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological factors, *Eur J Surg Oncol*. 2009 Oct;35(10):1071-7.
21. Erlandsson J.: Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:336-46.
22. Fernandez-Acenero MJ, Estrada Munoz L, Sastre Varela J, Corona Sanchez JA, Diaz Del Arco C, Garcia Paredes B, Cordoba Largo S, Del Puerto Nevado L: Prognostic influence of histopathological regression patterns in rectal adenocarcinoma receiving neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol* 2017, 8(1):49-54.
23. Fossum CC, Alabbad JY, Romak LB, Hallemeier CL, Haddock MG, Huebner M, Dozois EJ, Larson DW: The role of neoadjuvant radiotherapy for locally-advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2017 Aug;8(4):650-658.
24. Foster JD1, Jones EL, Falk S, Cooper EJ, Francis NK: Timing of surgery after long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jul;56(7):921-30.)

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

25. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, Kumar AS, Oommen S, Coutsoftides T, Hunt SR et al: Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015, 16(8):957-966.
26. Gash KJ, Baser O, Kiran RP: Factors associated with degree of tumour response to neoadjuvant radiotherapy in rectal cancer and subsequent corresponding outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Aug 10. pii: S0748-7983(17)30608-X.
27. Gérard J-P et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4620-5.
28. Gérard JP, Myint AS, Croce O, Lindegaard J, Jensen A, Myerson R, Hannoun-Lévi JM, Marcie S: Renaissance of contact x-ray therapy for treating rectal cancer. *Expert Rev Med Devices*. 2011 Jul;8(4):483-92.
29. Glynne-Jones, R et al. *Ann of Oncol* 2017; 28 (suppl 4):iv22-iv40.
30. Glynne-Jones R, Harrison M, Hughes R.: Challenges in the neoadjuvant treatment of rectal cancer: balancing the risk of recurrence and quality of life. *Cancer Radiother*. 2013 Nov;17(7):675-85.
31. Guren, MG et al.: Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer – a prospective multicenter study. *Acta Oncol*. 2016 Dec;55(12):1400-1407.
32. Guren, MG et al.: Reirradiation of locally recurrent rectal cancer - a systematic review. *Radiother. Oncol*. 2014 Nov;113(2):151-157.
33. Harrison, J.C., Dean, P.J., El-zeky, F., Vander Zwaag, R., 1994: From dukes through jass: Pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum. Pathol*. 25, 498–505.
34. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W: Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME [corrected] surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Mar;25(3):359-68.
35. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ: Preoperativ radioterapy

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

- combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *NEJM* 2001; 345 (9): 638-646.
36. Kim TG, Park W, Choi DH, Park HC, Kim SH, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Lee WY, Lee J et al: Clinical significance of mucinous rectal adenocarcinoma following preoperative chemoradiotherapy and curative surgery. *Tumori* 2016, 102(1):114-121.
 37. Lahaye M J Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, Beets GL, van de Velde CJ, van Engelshoven JM, Beets-Tan R g: 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.
 38. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al: Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016 Jul 18
 39. Lord, A.C., D'Souza, N., Pucher, P.H., Moran, B.J., Abulafi, A.M., Wotherspoon, A., Rasheed, S., Brown, G., 2017: Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* 82, 92–102.
 40. Lutz MP, Zalcborg JR, Glynne-Jones R, Ruers T, Ducreux M, Arnold D, Aust D, Brown G, Bujko K, Cunningham CO, Evrard S, Folprecht G, Gerard JP, Habr-Gama A, Haustermans K, Holm T, Kuhlmann KF, Lordick F, Mentha G, Moehler M, Nagtegaal ID, Pigazzi A, Puciarelli S, Roth A, Rutten H, Schmoll HJ, Sorbye H, Van Cutsem E, Weitz J, Otto F: Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:11-24.
 41. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, Martijn H, Steup WH, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW: 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.
 42. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, Rutten HJ, Wiggers T, Kranenbarg EK, Leer JW, Stiggelbout: 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 Mar 20;23(9):1847-58.

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

43. Marijnen CA: Organ preservation in rectal cancer: have all questions been answered? *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):e13-22.
44. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC: Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012, 99(7):918-928.
45. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. J *Pathol.* Vol.26, No.3, 2002: Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol.* 2002 Mar;26(3):350-7.
46. NCCN: guidelines rectal cancer.
47. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoapeanu C, Zalberg J, Mackay J: Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3827-33.
48. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pahlman L, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Blomqvist L, Beukema JC, Kapiteijn E, Marijnen CA et al: Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer--the RAPIDO trial. *BMC Cancer* 2013, 13:279.
49. Nilsson PJ, Van Etten B, Hospers GA, Pahlman L, Van De Velde CJ, Beets-Tan RG, Blomqvist L, Beukema JC, Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Wiggers T, Glimelius B (2013): Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer-the RAPIDO trial. *BMC Cancer* 13:279.
50. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, Cunningham D, Tait DM: Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol* 2007, 8(7):625-633.
51. Pathak, S et al.: Rectal cancer with synchronous liver metastasies: Do we have a clear direction? *Eur j surg oncol.* 2015 Dec;41(12):1570-77.
52. Pedersen BG, Moran B, Brown G, Blomqvist L, Fenger-Grøn M, Laurberg S: Reproducibility of depth of extramural tumor spread and distance to circumferential resection margin at rectal

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancer

Forfattere: ALF, HAJ, IG, JTA, JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

- MRI: enhancement of clinical guidelines for neoadjuvant therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Dec;197(6):1360-6.
53. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Marijnen: Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6199-206.
54. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S: Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiation and surgery in rectal cancer. A metaanalysis of published studies. *Ann Surg.* 2016 Mar;263(3):458-64.
55. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Altman D, Holmström B, Glimelius B, Mellgren A: Late adverse effects of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer. *Br J Surg.* 2006 Dec;93(12):1519-25.
56. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, Tejani MA, Wexner SD, Garcia-Aguilar J, Remzi FH, Dietz DW, Monson JR, Fleming FJ et al: Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation. *J Am Coll Surg* 2015, 221(2):430-440.
57. São Julião GP, Habr-Gama A, Vailati BB, Araujo SEA, Fernandez LM, Perez RO: New Strategies in Rectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2017 Jun;97(3):587-604.
58. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R: Preoperativ versus postoperativ chemoradiotherapy for rectal cancer. *NEJM* 2004;351(17):1731-40.
59. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012, 30(16):1926-1933.
60. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, Wotherspoon A, Tait D, Peckitt C, Evans J, Yu S, Sena Teixeira Mendes L, Taberero J et al: PAN-EX: a pooled analysis of two trials of neoadjuvant

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

chemotherapy followed by chemoradiotherapy in MRI-defined, locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2016, 27(8):1557-1565.

61. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M: Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):811-20.
62. Slessor AA, Khan F, Chau I, Khan AZ, Mudan S, Tekkis PP, Brown G, Rao S (2015): The effect of a primary tumour resection on the progression of synchronous colorectal liver metastases: an exploratory study. *Eur J Surg Oncol* 41: 484–492.
63. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, Nash GM, Temple LK, Weiser MR, Guillem JG, Paty PB, Avila K, Garcia-Aguilar J et al: Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer* 2015, 15:767.
64. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative chemoradiotherapy for respectable rectal cancer. *NEJM* 1997; 336: 980-7.
65. Taylor, F.G.M., Quirke, P., Heald, R.J., Moran, B., Blomqvist, L., Swift, I., St Rose, S., Sebag-Montefiore, D.J., Tekkis, P., Brown, G., MERCURY study group, 2011: One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br. J. Surg.* 98, 872–879.
66. Taylor, F.G.M., Quirke, P., Heald, R.J., Moran, B.J., Blomqvist, L., Swift, I.R., Sebag-Montefiore, D., Tekkis, P., Brown, G., 2014: Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circumferential Resection Margin Predicts Disease-Free Survival and Local Recurrence: 5-Year Follow-Up Results of the MERCURY Study. *J. Clin. Oncol.* 32, 34–43.
67. Thavaneswan S et al.: *Expert Rev anticancer Ther.* 2017 Oct;17(10):965-979.
68. Uptodate: Neoadjuvant chemoradiotherapy and radiotherapy for rectal adenocarcinoma. 2017.

Litteraturliste - Strålebehandling ved rectumcancerForfattere: ALF, HAJ, IG, JTA,
JL, KGS, LR, LP, SP, VV

Version: 2.0

Gælder fra: 1. oktober 2018

Gælder til:

69. van der Valk MJM1, Hilling DE1, Bastiaannet E2, Meershoek-Klein Kranenbarg E3, Beets GL4, Figueiredo NL5, Habr-Gama A6, Perez RO6, Renehan AG7, van de Velde CJH3; IWWD Consortium: Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2537-2545.
70. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pålman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):575-82. Epub 2011 May 17. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):6199-206.
71. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Søreide O: Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2002 Mar;89(3):327-34.