



# Præoperativ og kurativt intenderet onkologisk behandling til patienter med rektum cancer

## Version 2.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

2. januar 2024 (DMCG)

#### **Administrativ godkendelse**

23. januar 2024 (Sekretariatet for Kliniske  
Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. juni 2026

### **INDEKSERING**

Rektumcancer, onkologisk behandling, kurativ  
behandling, DCCG.

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjen har gennemgået en omfattende revision og justering af alle anbefalinger. Derudover er der foretaget en opdateret litteratursøgning og grundig gennemgang af litteraturen og nye studier.

### Nyt siden version 1.0

<b>Retningslinjeafsnit</b>	<b>Beskrivelse af ændring</b> <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor</i>
Titel	Titlen er ændret fra Strålebehandling ved rektumcancer til Præoperativ og kurativt intenderet onkologisk behandling til patienter med rektum cancer.

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Selektion.....	2
Behandling .....	2
Re-staging .....	3
Organbevarende strategi.....	4
2. Introduktion .....	5
3. Grundlag .....	6
Selektion.....	6
Behandling .....	11
Re-staging .....	21
Organbevarende strategi.....	23
4. Referencer .....	28
5. Metode .....	38
6. Monitorering .....	40
7. Bilag .....	41
8. Om denne kliniske retningslinje.....	45

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Selektion

Der skelnes mellem høje og midt/lave rektale tumorer, når der skal træffes valg om neoadjuverende behandling.

Såfremt den peritoneale omslagsfold afviger væsentligt fra 10 cm fra anokutane overgang, kan man anvende den peritoneale omslagsfold som grænse mellem høj og midt-/lav rektal cancer.

1. Tumorer  $\leq 10$  cm fra anokutane overgang eller under peritoneale omslagsfold bør tilbydes neoadjuverende behandling (A) ved:
  - MR-påvist ekstramural veneinvasion (mrEMVI+)
  - Afstand til mesorektale fascie (MRF)  $\leq 1$  mm fra tumor, MR-påvist tumor deposit (mrTD) eller uregelmæssigt afgrænset lymfeknude
  - MRF bør ikke anses som involveret ved kontakt med glatkontureret lymfeknude, dvs. med en tilsyneladende intakt kapsel
  - Lymfeknuder på laterale bækkenvæg  $\geq 8$  mm i korteste diameter
  - T3 tumorer med nedvækst  $> 5$  mm (c-d) og T4
2. Tumorer  $> 10$  cm fra anokutane overgang eller over den peritoneale omslagsfold (B):
  - Ved risiko for ikke at opnå radikalitet bør der tilbydes downstaging behandling
  - Resektale tumorer med mrEMVI+ kan tilbydes neoadjuverende behandling

## Behandling

Valg af præoperativ behandlingsmodalitet:

3. For tumorer  $\leq 10$  cm fra anokutane overgang eller under peritoneale omslagsfold (A)
  - cT3 tumorer  $> 5$  mm nedvækst uden øvrige risikofaktorer anbefales SCRT
  - cT4 og/eller laterale lymfeknuder og/eller  $\leq 1$  mm til MRF anbefales CRT

- TNT-strategi kan tilbydes til udvalgte patienter
  - Tumorer med mrEMVI+:
    - Patienter i performance status (PS) 0-1 anbefales TNT-strategi
    - PS 2 eller ikke egnet til TNT anbefales CRT eller SCRT
4. For tumorer > 10 cm fra anokutane overgang eller over den peritoneale omslagsfold (B)
- mrEMVI+ tumorer kan tilbydes TNT efter en samlet vurdering af tumor- og patientkarakteristika
  - Tvivlsomt resektable tumorer kan tilbydes downsizing onkologisk behandling
  - Resektale tumorer som er mrEMVI- kan gå direkte til operation
5. Valg af behandling til patienter med dMMR:
- Patienter med dMMR rektumcancer kan behandles med neoadjuverende immunterapi fremfor (kemo)strålebehandling. Behandlingen bør indtil yderligere data foreligger foregå i protokollert regi.
6. R1 resektion:
- Der bør ikke foretages postoperativ strålebehandling eller re-operation efter R1 resektion (B)
  - Adjuverende kemoterapi efter R1 resektion kan overvejes på individuel basis (D)

## Re-staging

7. Alle patienter der har modtaget onkologisk behandling, re-stages med CT af thorax og abdomen og MR af nedre abdomen efter samme protokol som ved primære staging (C)

MR responseevaluering har følgende formål (D):

- At adskille et betydende respons fra begrænset respons efter neoadjuverende terapi

- At beskrive et tumorrespons ud fra skrumpningsgrad, relativ fordeling af fibrose og synligt tumorsignal på T2W, som *kan* suppleres af DWI/ADC
- At beskrive behandlingseffekt på tumorhøjde, relation til MRF og naboorganer samt status på øvrige risikofaktorer som angivet i primærbeskrivelsen (mrEMVI/mrTD/mrLBLK)

## Organbevarende strategi

### 8. Sekundær organbevarende strategi

- Patienter der efter onkologisk behandling har radiologisk respons, kan tilbydes en sigmoideoskopi mhp. mulighed for organbevarende strategi (B)
- Såfremt der også ved skopi findes komplet respons, kan patienten tilbydes en organbevarende strategi i henhold til nedenstående skema (B)

### 9. Primær organbevarende strategi (C)

- Hos patienter med lokaliseret lav rektum cancer (T1-3, M0) og hvor der planlægges operation, bør det på MDT vurderes, om patienten er kandidat til organbevarende strategi

Patienter der tilbydes organbevarende strategi og som overgår til observation efter primær onkologisk behandling, bør følges tæt (se skema i det uddybende afsnit)

### 10. Organbevarende behandling bør foregå i nationalt prospektivt registreringsregi.

### 11. Behandling ved genvækst efter tidligere komplet respons på onkologisk behandling:

- Ved genvækst betragtes rektum resektion som standard (C)
- Man kan overveje lokal excision i særlige tilfælde i protokolleret regi

## 2. Introduktion

Den onkologiske behandling i relation til lokaliseret rektum cancer har traditionelt bestået af strålebehandling i form af short-course strålebehandling med 25 Gy givet på 5 fraktioner (SCRT) alternativt long-course kemostrålebehandling typisk med 50,4 Gy på 28 fraktioner med konkomitant kemoterapi i form af capecitabin (CRT). Denne behandling har gentagne gange vist sig at halvere risikoen for lokalrecidiv (1). Efter introduktionen af TME-kirurgi blev det undersøgt, om strålebehandlingens effekt på risiko for lokalrecidiv fortsat var relevant, hvilket blev bekræftet (2, 3). Det har også været undersøgt om man kunne operere patienterne primært og afvente patologi-beskrivelsen til at selekttere høj-risiko patienter til postoperativ strålebehandling, hvilket dog viste sig at give signifikant dårligere outcome, hvorfor præoperativ behandling er blevet standard (4, 5).

Den præoperative (kemo)strålebehandling har gentagne gange vist effekt på risiko for lokalrecidiv, men øger ikke hverken den recidiv-frie overlevelse (RFS) eller overall survival (OS). Tidligere forsøg har primært været fokuseret på at intensivere den konkomitante behandling med enten mere kemoterapi eller targeterede stoffer, stort set alle uden held (6). Først i de senere år, da fokus har flyttet sig til sekventiel behandling med strålebehandling og kombinationskemoterapi, har der været rapporteret signifikant forbedring på RFS, primært drevet af reduktion i antallet af fjernmetastaser (7).

Ud over den præoperative onkologiske behandlings løbende udvikling er der også rapporteret stadig flere forsøg, hvor man har undersøgt en organbevarende strategi med kurativt intenderet onkologisk behandling og et observationsforløb (watch and wait) til patienter, der opnår komplet klinisk respons.

Denne opdaterede retningslinje gennemgår således anbefalinger og baggrunden herfor, for både præoperativ og kurativt intenderet onkologisk behandling af patienter med lokaliseret rektum cancer.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

### Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet patienter med nydiagnosticeret kræft i endetarmen efter endt diagnostisk udredning.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

## 3. Grundlag

### Selektion

Der skelnes mellem høje og midt/lave rektale tumorer, når der skal træffes valg om neoadjuverende behandling.

Såfremt den peritoneale omslagsfold afviger væsentligt fra 10 cm fra anokutane overgang, kan man anvende den peritoneale omslagsfold som grænse mellem høj og midt-/lav rektal cancer.

1. Tumorer  $\leq 10$  cm fra anokutane overgang eller under peritoneale omslagsfold bør tilbydes neoadjuverende behandling (A) ved:
  - MR-påvist ekstramural veneinvasion (mrEMVI+)
  - Afstand til mesorektale fascie (MRF)  $\leq 1$  mm fra tumor, MR-påvist tumor deposit (mrTD) eller uregelmæssigt afgrænset lymfeknude
  - MRF bør ikke anses som involveret ved kontakt med glatkontureret lymfeknude, dvs. med en tilsyneladende intakt kapsel
  - Lymfeknuder på laterale bækkenvæg  $\geq 8$  mm i korteste diameter
  - T3 tumorer med nedvækst  $> 5$  mm (c-d) og T4
2. Tumorer  $> 10$  cm fra anokutane overgang eller over den peritoneale omslagsfold (B):
  - Ved risiko for ikke at opnå radikalitet bør der tilbydes downstaging behandling
  - Resektable tumorer med mrEMVI+ kan tilbydes neoadjuverende behandling

### Litteratur og evidensgennemgang

#### Tumors højde

Rektum strækker sig fra den anokutane overgang (AO) til sigmoideum, således at den proximale afgrænsning er omtrent beliggende ud for promontoriet, ca. 15 cm fra AO.

Oralt for den peritoneale omslagsfold, er rektum indlejret i mesorektum lateralt og posterio, mens den anteriore del grænser op mod peritoneum. Analt for den peritoneale omslagsfold er rektum fuldstændigt omgivet af mesorektum. I den nedre del af rektum indsnævres bredden af mesorektum, og særligt anteriort bliver mesorektum nærmest sammenfaldende med rektums væg (8).

Længden på rektum og placeringen af den peritoneale omslagsfold varierer mellem individer, mellem køn og kan også variere med alderen (9). Hos den enkelte er der også stor forskel på højden således ligger omslagsfolden lavest anteriort (9-10 cm), højere til siderne (12-13 cm) og højest posterio (14-16 cm) (10).



Radiologisk er overgangen til sigmoideum tydelig på de sagittale MR-snit, sv.t. "the sigmoid take-off", dvs. knækket mellem colon sigmoideums horisontale forløb og rektums forløb langs os sacrum's hældning. Risikoen for lokalrecidiv stiger med faldende afstand fra tumor til den mesorektale fascie (MRF), som af ovenstående anatomiske årsager er lavest i den nedre del af rektum.

Præoperativ SCRT eller CRT giver en relativ risikoreduktion (50%) for lokalrecidiv uafhængigt af tumorhøjden, men den absolutte risikoreduktion og derved gevinst ved behandling, er størst for de lave og midtrektale tumorer (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Hidtil har den metriske metode, med opdeling af rektum i lav ( $\leq 5$  cm), mellem (5-10 cm) og øvre (11-15 cm), været den definerende, med baggrund i at disse afsnit gennemsnitligt svarede til rektumvæggens forskellige relation til MRF og peritoneum. Imidlertid tager denne opdeling ikke hensyn til den meget varierende placering af den peritoneale omslagsfold og overgang til sigmoideum. Ud fra et ønske om en mere individualiseret behandling, anbefales derfor at rektums øvre grænse defineres som "the sigmoid take-off" uafhængigt af afstand til AO. Såfremt den peritoneale omslagsfold afviger væsentligt fra 10 cm fra anokutane overgang, kan man anvende den peritoneale omslagsfold som grænse mellem høj og midt-/lav rektal cancer.

I det ældre hollandske TME-studie var der effekt af præoperativ strålebehandling uanset tumorhøjde (2). I det franske PRODIGE-23-studie og det seneste store randomiserede studie af neoadjuverende behandling v. rektumcancer RAPIDO-studiet, har man inkluderet patienter med tumorer i hele rektum uanset højden. I RAPIDO studiet havde 32% af de inkluderede patienter en høj rektumcancer. På baggrund af dette kan man overveje neoadjuverende behandling også til de høje avancerede rektum cancer (11, 18, 19). Se Behandlings-afsnit for detaljer.

### **Tumors nedvækstdybde**

MERCURY studierne er europæiske prospektive observationelle studier, der gennem de sidste 15 år har vist at MR rektum har en høj prognostisk – og prædiktiv værdi i behandlingen af rektum cancer (17, 20).

Den ekstramurale nedvækst defineret histopatologisk ved den maksimale tumorvækst fra den ydre grænse af rektums muscularis propria og til tumors yderste afgrænsning i millimeter har en høj prognostisk værdi og ældre studier har vist, at overlevelsen og sygdomsfri overlevelse falder markant ved en nedvækstdybde på  $> 5$  mm. MERCURY studierne har ved sammenligning af 295 MR skanninger med histopatologien vist en gennemsnitlig usikkerhed af udmålingen af nedvækstdybden på MR på blot 0,5 mm (95% CI -0,49 mm, 0,40 mm) (20, 21).

### **Tumors afstand til mesorektale fascie (MRF)**

Den MR vurderede afstand fra tumor til den mesorektale fascie (mrMRF) har afgørende betydning for prognosen. Således fandt man hos 374 patienter med resektabel rektum cancer ( $\leq 15$  cm) at en mrMRF  $\leq 1$  mm havde en HR for lokalrecidiv på 3,50 (95% CI, 1,53 til 8,00;  $P < 0,05$ ) og 5-års- sygdomsfri overlevelse på 47,3% (95% CI 33,7% til 60,9%) sammenlignet med 67,2% (95% CI, 61,4% til 73%) for patienter med mrMRF  $\geq 2$  mm (17). En subgruppeanalyse af samme kohorte som sammenlignede mrMRF cut-off på hhv. 1 mm, 1-2 mm og 2-5 mm viste en HR for lokalrecidiv på hhv. 3,90 (1,99 til 7,63;  $P < 0,001$ ), 0,81 (0,36 til 1,85;  $P = 0,620$ ) og 0,33 (0,10 til 1,08;  $P = 0,067$ ) sammenlignet med en mrMRF  $> 5$  mm (16).

I MERCURY II studiet fandt man en række prognostiske faktorer ved lave rektumcancer  $\leq 6$  cm på den præoperative MR. Der var en 5 gange øget risiko for ikke-mikroradikal resektion ved en mrMRF  $\leq 1$  mm (22).

Efter 5 års follow-up fandt man at den eneste MR vurderede prognostiske faktor som havde betydning for lokalrecidivraten, DFS og OS var den MR vurderede MRF involvering ( $\leq 1$  mm) (17).

Studierne har endvidere vist, at MR vurderet afstand til MRF  $\leq 1$  mm, tumor deposits eller ekstramural veneinvasion samt nedvækst  $> 5$  mm har en høj prædiktiv værdi for bedre outcome efter neoadjuverende behandling (22, 23). Med samme høje prognostiske værdi kan en MR vurderet rektum cancer st. I, II og "god prognose" III opereres ved diagnosen med lokalrecidiv rate på blot 3 % (24).

### **MR påvist ekstramural venøs invasion (mrEMVI+)**

mrEMVI+ modsvarer histopatologisk ekstramural veneinvasion (pEMVI+) og er direkte invasion af tumorvæv i en vene, der på MR ses som et intermedært tumorsignal i kontinuitet med primærtumor gennem muscularis propria medførende ekspansion af venen og ændringer i venens flow-void på T2 vægtede sekvenser (25).

I en nyere metaanalyse af 6 studier med alle tumorstadier beskrev man en prævalens af mrEMVI+ på 34,6% (CI: 23,7%-47,6%) (26). Det er velkendt, at mrEMVI+ er associeret med øget forekomst af mrMRF involvering, høj mrT- og mrN-kategori og involvering af laterale lymfeknuder (27).

High-resolution MR kan påvise pEMVI+ med moderat sensitivitet og god specificitet og kan desuden vejlede den histopatologiske undersøgelse. I et retrospektivt studie fandt man, at MR med histopatologi som referencestandard, kunne detektere pEMVI+ med sensitivitet (62%) og specificitet på (88%), hvilket understøttes i metaanalyser (28, 29). I et prospektivt studie fandt man at mrEMVI+ i venekaliber større end 3 mm korrekt kunne korreleres til pEMVI+ med  $\kappa$ -værdi=0,64% (30).

mrEMVI+ er stærkt associeret med øget forekomst af synkron metastaser i forhold til mrEMVI- ved baseline (OR=5,68, 95% CI (3,75, 8,61)  $P < 0,001$ ) og mrEMVI+ patienter har næsten fire gange øget risiko for udvikling af fjernmetastaser sammenlignet med mrEMVI- (OR=3,91, 95% CI (2,61, 5,86)),  $P < 0,001$ ) (25). Baseline mrEMVI+ positivitet er desuden associeret med signifikant forværret OS (HR 1,84; 95% CI, 1,33-2,54;  $P = 0,0001$ ) og DFS (HR 2,41; 95% CI, 2,02-2,89  $P < 0,00001$ ) (31). På den baggrund anbefales neoadjuverende behandling til tumorer med mrEMVI+.

Et retrospektivt studie med 146 patienter undersøgte den prognostiske betydning af præoperativ mrEMVI status, tumors nedvækst dybde og lymfeknudestatus ved midtrektale og lave T3-tumorer. mrEMVI+ var eneste uafhængige prognostiske faktor korreleret til 3-årig sygdomsfri overlevelse (32).

Tilsvarende fandt man i et andet retrospektivt studie, at mrTD+ og mrEMVI+ var eneste signifikante MR-determinant for DFS og OS med større prognostisk betydning end klinisk T-kategori og lymfeknudestatus (23).

I et retrospektivt studie med 202 patienter med lokaliseret sygdom, var en fjerdedel mrEMVI+ ved diagnosetidspunktet, hvoraf 24,5% havde fjernmetastaser ved 1-års follow-up mod kun 6,7% af dem, der var mrEMVI- ved baseline. Man fandt desuden, at incidensen af fjernmetastaser var positivt associeret til graden af mrEMVI vurderet ud fra længde og veneekspansion (33).

Efter neoadjuverende behandling er vedvarende mrEMVI+ forbundet med forringet DFS sammenlignet med patienter med signifikant respons på mrEMVI efter CRT, hvilket medfører en prognose svarende til mrEMVI- ved baseline. (23, 34, 35).

I et retrospektivt studie havde cirka halvdelen signifikant respons og en 5-års risiko for fjernmetastaser som patienter med mrEMVI- ved baseline (hhv. 25,7% og 25,7%). 5-års risiko for fjernmetastaser ved begrænset behandlingsrespons efter neoadjuverende behandling var derimod 46,1% (34).

### **MR påvist tumor deposit (mrTD+)**

mrTD+ modsvarer histologisk ekstranodal tumor deposit (pTD+), foci af tumorvæv langs vener, lymfekar eller nerver i mesorektum, diskontinuert fra primærtumor. Kun for nylig er man begyndt at skelne mellem lymfeknuder og mrTD+, hidtil uden en valideret definition af mrTD+. I et studie definerer Brown et al. mrTD+ som isolerede, irregulære noduli med intermedært tumorsignal, der direkte forstyrrer forløbet af vener og modsat mrEMVI+ er diskontinuerte fra primærtumor. mrTD+ har ofte komethaleudseende med tilspidsning i en vene og er - modsat lymfeknuder - uadskillelig fra venen (23). Korrelation af mrTD+ med histopatologi er vanskelig, da relationen til en vene ikke altid er tydelig og kan blive destrueret efter strålebehandling. Den 3-dimensionelle fremstilling er derimod intakt på MR. Aktuelt pågår et prospektivt multicenter studie, der undersøger histologisk validering af mrTD+ (36).

pTD+ er i en metaanalyse med 26 studier associeret til dårligere OS (HR=1,63 (95% CI 1,44-1,61),  $p \leq 0,001$ ) og DFS (HR=1,77 (95% CI 1,37-2,11),  $p \leq 0,001$ ) trods variationer i klassifikation og prævalens (10,2%-44,2%) og pTD+ signifikant hyppigere ved samtidig pEMVI+ (OR=2,51 (95% CI 2,27-2,77)  $p \leq 0,001$ ) (37).

Kun få studier har undersøgt forekomst og prognostisk betydning af mrTD+, men mrTD+ er stærkt associeret til mrEMVI+ (23, 34). Lord et al. fandt forværret 5-års OS og DFS ved mrTD+ sammenlignet med mrTD- på hhv 64% vs. 81% og 45% vs. 68% ( $p < 0,001$ ). Man fandt signifikant øget risiko for fjernmetastaser ved samtidig mrEMVI+ og mrTD+ med en 5-årig risiko på 45,2 % vs. 35,9 % ved mrEMVI+ alene, begge signifikant højere end ved mrEMVI- og mrTD-, hvor den 5-årige prævalens var 25,7 % ( $p = 0,012$ ) (34). Et andet retrospektivt studie fandt ligeledes mrEMVI og mrTD status additiv negativt associeret til OS og DFS (23).

Begge studier viste en negativ prædiktiv betydning af manglende behandlingsrespons på mrTD status efter CRT, Lord et al fandt, at tilstedeværelse af mrTD+ efter CRT var signifikant korreleret til forværret OS (HR=2,70 (1,46-4,98)  $p = 0,002$  og DFS (HR=3,91 (2,18-7,03)  $p < 0,001$ ), uafhængigt af mrEMVI status (13).

### Lokoregionale lymfeknuder

Radiologisk fastlæggelse af N-kategori er forbundet med usikkerhed. MR vurderet N stadiet har en sensitivitet på 73% - 77% og en specificitet 71% - 74% i to metaanalyser (38, 39).

En metaanalyse fra 2012 med 21 studier (38) viste, at MR kan identificere metastatiske lymfeknuder med en sensitivitet på 77% og en specificitet på 71%. I en nyere metaanalyse med 37 studier (39), hvori der også indgik morfologiske kriterier, var der samlet en sensitivitet på 0,73 og en specificitet på 0,74. Der er et betydeligt overlap mellem størrelsen på lymfeknuder med og uden metastase (40). 15% af lymfeknuder med metastaser er  $< 3$  mm (41) og 30% er  $< 4$  mm i mindste diameter (42), og omvendt kan lymfeknuder uden metastaser være store, f.eks. pga. fibrose (43). Morfologiske kriterier i form af irregulær afgrænsning, heterogent signal og rund form, er integreret i ESGARS anbefaling for lymfeknuder på  $< 8$  mm i diameter. Morfologiske kriterier har i to studier vist at kunne prædiktere lymfeknudemetastaser (40, 44). Kombinationen af størrelseskriterier og morfologiske kriterier øger sensitivitet og specificitet, men effekten i form af bedre diagnostik er ikke klinisk signifikant (45) muligvis pga. større inter-observatør variation hvad angår de morfologiske kriterier.

Forekomsten af intramesorektale lymfeknudemetastaser er ikke prognostisk for lokalrecidiv, såfremt der er udført optimal total mesorektal excision (45, 46). Derudover påvirkes prognosen for tumorer med i øvrigt gode prognostika ikke af N-stadiet (17).

Kort afstand fra et tumorbærende element til MRF, hvad enten det drejer sig om tumor, tumor deposit eller lymfeknude, har i de hidtidige retningslinjer været afgørende for selektion til neoadjuverende terapi. Imidlertid er der evidens for at radiologisk vurderet malignitetssuspekter lymfeknuder med intakt kapsel tæt på MRF ikke

medfører forværret prognose sammenlignet med høj afstand til MRF (47). Nagtegaal et al. fandt retrospektivt at lymfeknudemetastaser med intakt kapsel som involverede cirkumferentielle resektions margin (CRM) ikke medførte øget risiko for lokalrecidiv (15). Birbeck et al. bekræfter retrospektivt dette, men finder at tumor deposits/lymfeknudemetastaser med gennembrud af kapslen tæt på CRM (N1c) øgede risikoen for lokalrecidiv med 31% (48). Shibab et al. fandt i øvrigt, at lymfeknuder med involvering af CRM var et sjældent fænomen og at det i så fald aldrig var den eneste årsag til CRM involvering (49). En glatkontureret lymfeknude tæt på MRF korrelerer således ikke med dårlig prognose, og skal derfor ikke udgøre et selektionskriterie til neoadjuverende behandling.

Den manglende prognostiske betydning og den lave billediagnostiske nøjagtighed er baggrunden for, at DCCG anbefaler at glatkonturerede forstørrede lymfeknuder tæt på MRF, uanset størrelse, ikke udgør et selektionskriterie for neoadjuverende terapi, i lighed med den seneste anbefaling fra et europæisk internationalt ekspertpanel (50).

### Laterale bækkenlymfeknuder (LBLK)

N- kategorien dækker over regionale lymfeknuder. Ifølge DCCG's retningslinjer defineres alle lymfeknuder i mesorektum, præsakralt, langs a. rektalis superior, a. mesenterica inferior og a. iliaca interna som regionale lymfeknuder (51), mens de laterale bækkenlymfeknuder ikke er defineret nærmere.

Det har betydning for prognosen, hvor på bækkenvæggen de metastasesuspekterede lymfeknuder er lokaliserede. Patienter med lymfeknudemetastaser langs a. iliaca interna har samme 5-års overlevelse som patienter med 4-6 lymfeknudemetastaser i mesorektum (pN2a)(52). Lymfeknudemetastaser på den øvrige laterale bækkenvæg er associeret med dårligere prognose end lymfeknudemetastaser begrænset til a. iliaca interna, men har samme overlevelse som patienter med  $\geq 7$  lymfeknudemetastaser i mesorektum (pN2b) og bedre overlevelse end patienter med stadium IV sygdom (52).

Flere studier tyder på, at LBLK kan være årsag til lokalrecidiv, og at størrelsen af lymfeknuderne har betydning for denne risiko (53, 54). Således er LBLK med en diameter  $< 5$  mm, 5-9 mm og  $\geq 10$  mm (short axis) på diagnosetidspunktet associeret med en 5-års lokalrecidivrate på laterale bækkenvæg på henholdsvis 1,8%, 8,3% og 59,9% (42). Samtidig ses en nedsat 5-års OS ved lymfeknudediameter  $\geq 10$  mm (57,5%) sammenlignet med diameter  $< 5$  mm (86,3%) og 5-9 mm (83%) (54).

Omkring 20% af patienter med rektumcancer har påviselige LBLK på den primære MR scanning, og anvendes dette som kriterie for malignsuspekterede lymfeknuder opnås en positiv prædiktiv værdi (PPV) på 36% og negativ prædiktiv værdi (NPV) på 92% (55). Anvendes derimod en cut-off værdi på  $\geq 10$  mm (short axis) bedømt på den primære scanning, opnås såvel PPV og NPV på 88% (16). Cut-off værdi på  $\geq 8$  mm før og efter neoadjuverende kemostråleterapi, medfører PPV på henholdsvis 60% og 79%, svarende til at 31 ud af 222 patienter (14%) i dette studie fik foretaget LBLK dissektion, og af disse havde 52% histologisk påviste lymfeknudemetastaser (56). I et andet studie fandtes lymfeknudediameter  $\geq 8$  mm (short axis) før kemostråleterapi og  $> 5$  mm (short axis) efter kemostråleterapi, størrelsesreduktion  $< 33.3\%$  efter kemostråleterapi (non-responsive) og heterogen signalintensitet associeret med øget malignitetsrisiko (57, 58). Lymfeknudediameter  $> 5$  mm (short axis) efter kemostråleterapi er ligeledes associeret med øget risiko for lokalrecidiv og øget 5-års mortalitet, sammenlignet med lymfeknuder  $\leq 5$  mm efter kemostråleterapi (responsive) (57).

Se i øvrigt DCCG Vejledning for diagnostik og behandling af suspekterede synkrone laterale lymfeknuder på bækkenvæggen ved rektumcancer ([DCCG-vejledning-Diagnostik-og-behandling-af-suspekterede-synkrone-laterale-lymfeknuder-paa-baekkenvaeggen-ved-rektumcancer.pdf](#))

## Behandling

Valg af præoperativ behandlingsmodalitet:

3. For tumorer  $\leq 10$  cm fra anokutane overgang eller under peritoneale omslagsfold (A)
  - cT3 tumorer  $> 5$  mm nedvækst uden øvrige risikofaktorer anbefales SCRT
  - cT4 og/eller laterale lymfeknuder og/eller  $\leq 1$  mm til MRF anbefales CRT
  - TNT-strategi kan tilbydes til udvalgte patienter
  - Tumorer med mrEMVI+:
    - Patienter i performance status (PS) 0-1 anbefales TNT-strategi
    - PS 2 eller ikke egnet til TNT anbefales CRT eller SCRT
4. For tumorer  $> 10$  cm fra anokutane overgang eller over den peritoneale omslagsfold (B)
  - mrEMVI+ tumorer kan tilbydes TNT efter en samlet vurdering af tumor- og patientkarakteristika
  - Tvivlsomt resektable tumorer kan tilbydes downsizing onkologisk behandling
  - Resektable tumorer som er mrEMVI- kan gå direkte til operation
5. Valg af behandling til patienter med dMMR:

Patienter med dMMR rektumcancer kan behandles med neoadjuverende immunterapi fremfor (kemo)strålebehandling. Behandlingen bør indtil yderligere data foreligger foregå i protokolleret regi.

6. R1 resektion:
  - Der bør ikke foretages postoperativ strålebehandling eller re-operation efter R1 resektion (B)
  - Adjuverende kemoterapi efter R1 resektion kan overvejes på individuel basis (D)

### Litteratur og evidensgennemgang

Kort baggrund for kort vs. lang strålebehandling:

- 3 større ( $>300$  pt) randomiserede studier (59), (60) (3)
- Ingen signifikant forskel i lokalrecidiv, OS eller sen toksicitet

- Flere med pCR ved CRT, men forbehold for direkte operation efter SCRT og manglende tid til respons. I Stockholm III studiet (59) havde flere patienter pCR efter SCRT med udskudt operation (10% vs. 2,2%) i forhold til lang strålebehandling
- T4 tumorer er dårligere belyst (kun inkluderet i (3)) i direkte sammenligning kort vs. lang strålebehandling.
- Flere studier viser bedre outcome af CRT vs. lang strålebehandling uden konkomitant kemoterapi (61).

### Uddybende baggrund SCRT vs. CRT

Der foreligger 3 større randomiserede studier på kort vs. lang +/- kemoterapi strålebehandling (RT) hos patienter med resektable rektum tumorer. Der er ikke fundet signifikant forskel i lokalrecidivraten, OS eller sen toksicitet i nogen af studierne, hvorfor de to behandlingsmodaliteter er at betragte som ligeværdige (3, 59, 60). Ngan et al. og Bujko et al. kombinerede lang strålebehandling med konkomitant kemoterapi (bolus 5 FU) og i begge studier blev patienterne i SCRT-armen opereret direkte, dvs. 7 dage efter endt strålebehandling. Stockholm III studiet havde en 3. behandlingsarm med SCRT og udskudt operation, dvs. 4-6 uger efter endt strålebehandling, hvorved der blev opnået bedre downstaging effekt og færre post operative komplikationer sammenlignet med SCRT med umiddelbar kirurgi (59, 62).

Både Ngan et al. og Bujko et al. fandt en højere andel af patienter med pCR ved CRT (henh. 15% vs. 1% og 16,1% vs. 0,7%), men det skal tages i betragtning at patienterne i SCRT-armen i begge studier blev opereret 7 dage efter afsluttet strålebehandling og derved formentlig ikke havde tid til at opnå samme patologiske respons (3, 60). Omvendt har senere analyser af patienter fra Stockholm III studiet modsat vist at 10,4% opnåede pCR i SCRT-armen med udskudt kirurgi, men der var overraskende få (2,2%) med pCR i armen med lang strålebehandling (62).

I 2023 er publiceret et mindre (103 patienter) fase 3 studie på SCRT vs. CRT og udskudt operation hos patienter >75 år med lave T2 tumorer eller T3/T4 tumorer <12 cm fra AO ((63)). Studiet blev lukket grundet dårlig rekruttering, men 103 patienter blev inkluderet, heraf mellem 78 og 86% T3 tumorer. Grundet det lave patientantal kunne det primære endepunkt (SCRT non-inferiority i forhold CRT mhp. R0 resektion) ikke påvises. Med forbehold for små patientgrupper blev der dog ikke fundet signifikant forskel på R0 resektion eller LR, men derimod set en signifikant bedre OS og cancer specifik overlevelse hos patienter behandlet med SCRT i forhold til CRT. Komplet patologisk respons blev set hos 16 % i CRT-armen mod 6 % i SCRT-armen (63).

Se tabel 1+2 for oversigt SCRT vs. CRT.

### CRT til T4 tumorer (hvor TNT ikke er aktuelt)

Kun Bujko et al. har inkluderet T4 patienter til direkte sammenligning af SCRT vs. CRT. Stadiet i studiet må betragtes som insufficient sammenlignet med nuværende standard. Patienterne blev stadiet inddelt klinisk (rektal eksploration) og tumorer vurderet som resektable cT3/cT4 blev inkluderet. Egentlig fikserede tumorer blev ekskluderet, og kun mobile tumorer fik foretaget diagnostisk UL, CT eller MR til eksklusion af T1/T2 tumorer (3).

Ved ikke-resektable tumorer/recidiv er det tidligere vist at CRT er overlegen i forhold til lang strålebehandling alene med 5-års OS på 66% vs. 53%, lokal kontrol efter 5 år på 82% vs. 67%, fjermetastaser 26% vs. 39% og pCR på 16% vs. 7%. Studiet inkluderede patienter med recidiv efter TME-kirurgi eller patienter vurderet som ikke-resektable baseret på CT eller MR. Ikke-resektable var defineret som klinisk fikseret tumor ved rektal eksploration eller rektoskopi (før 1999) eller hvis CT eller MR (efter 1999) viste indvækst mod os sacrum, bækkenvæggen, bækkenbunden, blære-basis eller prostata. Over 90% af pt fik foretaget CT eller MR, men andelen af MR er ikke angivet. Tumorer klassificeret som fikseret til os sacrum/bækkenvæg/bækkenbund udgjorde 54-66%, mens 32-39% af patienter havde tumorer med indvækst i blære/prostata (64).

T4 tumorer er dårligere belyst i direkte sammenligning af SCRT og CRT. Der er gentagne studier (64, 65, 66), der viser øget effekt på lokalrecidiv raten ved CRT sammenlignet med lang strålebehandling. Derfor anbefales CRT til T4 tumorer, hos patienter der ikke er egnet til TNT, dog må det bero på en samlet vurdering af patientens almen tilstand og co-morbiditet.

Baggrunden for øvrige risikofaktorer er beskrevet under selektions-afsnittet.

**Tabel 1: Baseline karakteristika**

	Erlandsson 2017 (Stockholm III) (59)	Ngan 2012 (TROG 01.04) (60)	Bujko 2006 (Polish I trial)(3)
Behandlings arme	1. A SCRT (I) 2. A SCRT (I) B SCRT (D) B SCRT (D) C Lang strålebehandling (D)	A SCRT(I) B CRT (D)	A SCRT (I) B CRT (D)
Behandlings regimer	A 5 Gy x 5 (I) B 5 Gy x 5 (D) C 2 Gy x 25 (D)	A 5 Gy x 5 (I) B 1,8 Gy x 28 + 5 FU. (D)	A 5 Gy x 5 (I) B 1,8 Gy x 28(D) + 5 FU
Antal patienter	840 inkl. (1998-2013)	326 (inkl. 2001-2006)	312
Inklusions kriterier	Resektable < 15 cm	T3 <12 cm	cT3 cT4 resektable
Baseline karakteristika	Fordeling cT-stadie ej oplyst, cT1/T2 ekskluderet efter 2003 0-5 cm:30-45% 5-10 cm: 38-48% 11-15 cm: 17-28%	T3 0-5 cm. A 30% B 19% 5-10 cm A 54% B 55% 10-12 cm A 16% B 26%	cT4: 48% <sup>*1</sup> Median afstand til anokutane overgang A 5,8 cm (2-10 cm) B 5,7 cm (2-9 cm)

Stadie inddeling	MR indført fra 2003.	Ca. 40 % med MR	Klinisk T3/T4, CT el. MR til udelukkelse af T1/T2 tumorer ved mobile tumorer
Adjuverende behandling	Samme andel (ca. 15%) i hver gruppe adjuverende	Adj. 5 FU i 4 mdr. A 85% B 86%	A 46,4% SCRT B 30,1% CRT Men lige høj andel ved ypN+

Tabel 1: Baseline karakteristika for de tre randomiserede studier der sammenligner SCRT vs. lang strålebehandling eller kemoradioterapi (CRT). (I) Immediate, kirurgi udført ugen efter færdiggørelsen af strålebehandling. (D) Delayed, kirurgi udført 6-8 uger efter færdiggjort strålebehandling.

\*1 data publiceret i tidligere studie (67).

Tabel 2: Endepunkter

OS	<b>Ingen forskel i 5 års OS.</b> 1 A 73% B 76% C 78% 1+2 A 69% B 70%	<b>Ingen forskel i 5 års OS</b> A 74% B 70%	<b>Ingen forskel i 4 års OS</b> A 67,2% SCRT B 66,2% CRT
DFS/RFS	<b>Ingen forskel i 5 års RFS</b> 1 A 65% B 64% C 65% 1+2 A 61% B 63%	<b>Ingen forskel i 5 års RFS</b> A 65% B 60 %	<b>Ingen forskel i 4 års DFS</b> A 58,4% B 55,6%
LR (lokalrecidiv)	<b>Ingen forskel i 5 års LR</b> 1 A 2,3% B 3,1% C 5,5% 1+2 A 2,2% B 2,6%	<b>Ingen forskel i 3 års LR</b> A 7,5% B 4,4%	<b>Ingen forskel i 4 års LR</b> A 10,6% B 15,6%



DR/DF +/- LR (distant recurrence/ failure)	<b>Ingen forskel efter 5 år</b> 1 A 23,3% B 29,7% C 27,3% 1+2 A 22,4% B 22,3%	<b>Ingen forskel efter 5 år</b> A 27% B 30%	<b>Ingen forskel efter 4 år</b> A 31,4% B 34,6%
Patologisk respons	1+2 *2 A 0,3 % pCR B 10,4 % pCR C 2,2% pCR	ypT0 A 1% B 15%	pCR A 0,7% B 16,1%
Akut toksicitet Grad III/IV:	A(1+2) <1% B(1+2) 7% C 5%	A 1,9% *3 B 27,1%	A 3,2% B 18,2%
Sen toksicitet	<b>Ingen forskel efter 30 dage</b> 1 A 43% B 40% C 47% 1+2 A 44% B 37%	<b>Ingen forskel efter 3 år i grad 3+4.</b> A 3,2 % B 5,1%	<b>Ingen forskel efter 30 dage</b> A 28,3% B 27,0%
Kirurgiske komplikationer (Any grade)	<b>Ingen +Forskelsignifikant forskel</b> 1 A 50% B 38% C 39% 1+2 A 53% B 41%	<b>Ingen forskel</b> A 53% B 50%	Se ovenstående, kirurgiske/ sen toksicitet opgivet som én kategori.

\*2data publiceret i senere studie (62)

\*3data publiceret i senere studie (68)

Tabel 2: Endepunkter for de tre randomiserede studier der sammenligner SCRT vs. lang strålebehandling eller kemoradioterapi (CRT). (I) Immediate, kirurgi udført ugen efter færdiggørelsen af strålebehandling. (D) Delayed, kirurgi udført 6-8 uger efter færdiggjort strålebehandling.

### Total neoadjuverende behandling (TNT)

Kort baggrund for behandling med TNT:

- Flere patienter opnår pCR (vist i 3 ud af 4 studier, pCR mellem 21 og 28% vs. 12-14%)
- Færre patienter får fjernrecidiver (Relativ reduktion med ca. 1/3, i absolutte tal ca. 7 % færre)
- TNT med RAPIDO-regimet (SCRT + 6 x CAPOX) har vist forbedret pCR, reduktion i fjernrecidiver, men ingen forbedring i OS og der er flere lokalrecidiver sammenlignet med CRT.
- TNT med PRODIGE-23-regimet (6 x FOLFIRINOX + CRT + postoperativ kemoterapi) har vist forbedret pCR, reduktion af fjernrecidiver og forbedret overlevelse uden øgning af lokalrecidiver sammenlignet med CRT.
- Det er mere akut og sen toksicitet ved TNT, men ikke påvirket livskvalitet (QoL)

### Uddybende baggrund for total neoadjuverende behandling (TNT)

Patienter med lokalavanceret rektum cancer har en relativ lille risiko for lokalrecidiv. Det er vist i en metaanalyse (69) at ved anvendelse af neoadjuverende SCRT eller CRT nedsættes lokalrecidiv frekvensen med 50 %. Lokalrecidiv frekvensen i Danmark er 4 % hos patienter, der er behandlet med CRT (70). Hos patienter med lokalavanceret rektum cancer behandlet med CRT får ca. 30% fjernmetastaser (18). Der er manglende effekt af adjuverende kemoterapi hos patienter, der er behandlet med SCRT eller CRT og øget toksicitet (70, 71) og anvendes derfor kun i begrænset omfang. Den relative store andel af patienterne, der udvikler fjernmetastaser kan måske forklares med det lange interval imellem den præoperative behandling og start på adjuverende kemoterapi.

Der er flere randomiserede studier, der har undersøgt den potentielle effekt af TNT-strategien (Tabel 3).

I RAPIDO studiet (18) blev 912 patienter randomiseret til SCRT efterfulgt af 6 serier CAPOX eller 9 serier FOLFOX vs. CRT +/- 8 serier adjuverende CAPOX eller 12 serier FOLFOX. Studiet inkluderede patienter med én af følgende risikofaktorer cT4, N2, mrEMVI+, LBLK og MRF+. Ca. 30% af patienterne havde T4 tumorer. 3 års disease-related treatment failure (DrTF<sup>1</sup>) var i den eksperimentelle gruppe 23,7 % vs. 30,4 % ved standard behandling (HR 0.75). Patienterne behandlet med TNT opnåede pCR i 28% vs. 14 % ved standard behandling. Der blev ikke fundet nogen overlevelsesevinst. Subgruppe analyser faldt ud til fordel for TNT mht. alle risikofaktorer. Der blev rapporteret mindst en grad 3 bivirkning hos 48% i TNT-gruppen vs. 25 % i gruppen behandlet med standard.

5-års followup fra RAPIDO studiet er nu publiceret og resultaterne på DrTF<sup>1</sup> og OS fra 3-års followup bekræftes, men der er nu set en overhyppighed af lokalrecidiv i den eksperimentelle arm med lokoregionalt recidiv hos 44/431 (10%) vs. 26/428 (6%) (p=0.027) (72, 73).

<sup>1</sup> Disease related treatment failure (DRTF): DRTF var defineret ved én af følgende faktorer: manglende lokal kontrol, tilkomst af fjernmetastaser, ny primær kolorektal cancer eller behandlings relateret død. Manglende lokal kontrol inkluderede både progression af primær tumor med ikke-resektabel tumor til følge, R2 resektion eller recidiv efter R0-R1 resektion.

I PRODIGE-23 studiet (19) blev 461 patienter randomiseret til FOLFIRINOX efterfulgt af CRT og adjuverende FOLFOX vs. CRT + adjuverende FOLFOX/capecitabin. Studiet inkluderede patienter med cT3-4. Hos patienter i TNT-gruppen øgedes 3 års DFS fra 69% til 76% og antallet der opnåede pCR gik fra 13 % til 28 %. Der blev rapporteret mindst en grad 3 bivirkning hos 27% i TNT-gruppen vs. 22% i gruppen behandlet med standard. Der er nu præsenteret 7-års follow-up i abstract-form (74). Man bekræfter 3-års resultaterne med signifikant forbedret DFS og pCR, men kan nu også vise signifikant forbedret cancer-specifik overlevelse og OS (4,37 mdr. 95% CI 0.35, 8.38; P = 0,033). Der er ikke fundet forskel i lokalrecidiv-frekvensen

I STELLAR studiet (75) blev 599 patienter randomiseret til SCRT efterfulgt af 4 serier CAPOX + 2 serier postoperativt vs. CRT + 6 serier adjuverende CAPOX. Studiet inkluderede patienter med cT3-cT4 og/eller N+. TNT-gruppen havde en bedre 3-års OS sammenlignet med CRT-gruppen (86,6 % vs. 75.1%; p= 0,033) og signifikant flere opnåede pCR (22% vs 12%) Der var 26% der havde mindst én grad 3 bivirkning hos de patienter der blev behandlet med TNT vs. 12 % i gruppen der blev behandlet med CRT.

I POLISH 2 studiet (76) blev 515 patienter randomiseret til SCRT efterfulgt af 3 serier FOLFOX vs. CRT. Studiet inkluderede patienter med cT3-cT4. Der blev der påvist en forbedret OS ved TNT vs. CRT med (73% vs. 65%) ved 3 års follow-up, men denne effekt forsvandt efter 8 års follow-up (49% for begge grupper). Der blev ikke påvist en signifikant forskel i antallet af pCR og ingen forskel i metastasefri overlevelse. Der blev rapporteret mindst en grad 3 bivirkning hos 23% i TNT-gruppen vs. 21 % i gruppen behandlet med standard.

Der blev ikke påvist en øget risiko for lokalrecidiv hos de patienter, der blev behandlet med TNT i disse studier. I de fire studier var der kun inkluderet patienter, der var primært resektable. Både PRODIGE-23 og RAPIDO inkluderede tumorer op til 16 cm fra anokutane overgang.

Der er publiceret flere metanalyser (77, 78, 79). Den senest publicerede metaanalyse (79) inkluderede 2196 patienter og her var de 4 seneste publicerede RCT inkluderet. Her blev der påvist en signifikant øget pCR frekvens og en signifikant reduktion i risiko for fjernmetastaser, samt øget DFS i de grupper, der var blevet behandlet med TNT. Der blev til gengæld ikke fundet nogen forskel i OS.

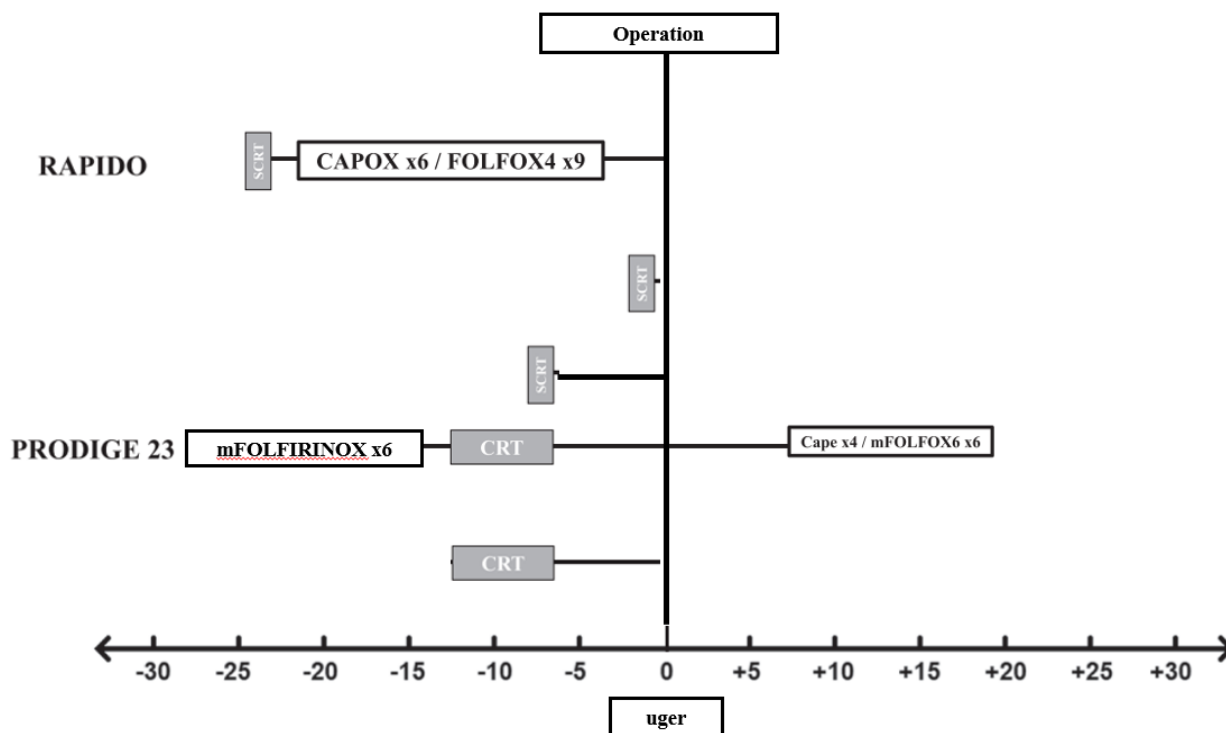
**Tabel 3: Studiedesign og resultater for TNT-studier**

	TNT vs. Standard	pCR	DFS	OS 3 år	Disease related failure
			TNT Standard	TNT Standard	TNT Standard
POLISH II (76)	5 Gy x 5 + FOLFOX x 3 → OP  vs.  CRT (+ oxaliplatin) → OP	16%  vs.  12%	53%  vs.  52%	73%  vs.  65%	

STELLAR (75)	5 Gy x 5 + CAPOX x 4 → OP → adj CAPOX x 2  vs.  CRT → OP + adj CAPOX x 6	9,4%  vs.  3.5 %	64 %  vs.  62%	86 %  vs.  75 %	
RAPIDO (18)	5 Gy x 5 + CAPOX x 6 → OP  vs.  CRT → OP → adj CAPOX x 8	28%  vs.  14%		89 %  vs.  88%	23%  vs.  30%
PRODIGE (19)	FOLFIRINOX x 6 → CRT → OP → FOLFOX x 6 el. capecitabin x 4  vs.  CRT→OP→adj FOLFOX X 12 el. capecitabin X 8	28%  vs.  13%	76 %  vs.  69%	91%  vs.  88%	

Samlet set viser studierne på TNT, at der kan opnås en signifikant nedsættelse af forekomsten af fjernrecidiver ved brug af TNT. Ved den mest intense form for TNT (PRODIGE-23) er der nu også rapporteret overlevelsesgevinst. Toksiciteten ved TNT er højere end ved CRT og i et enkelt studie (RAPIDO) er der vist øget risiko for lokalrecidiv. På den baggrund må valget mellem de forskellige TNT-regimer og CRT træffes ud fra en individualiseret risikostratificering i samråd med patienten.

Nedenstående figur viser de forskellige neoadjuverende regimer der oftest bruges:



**Figur 1. Neoadjuverende behandlingsregimer. SCRT: 25 Gy på 5 fraktioner. CRT: Kemostråleterapi med 50,4 Gy på 28 fraktioner med konkomitant capecitabin.**

Særlige betragtninger for tumorer > 10 cm fra anokutane overgang eller over den peritoneale omslagsfold (B) I de ovennævnte randomiserede TNT-studier, indgik relativt få patienter med høje rektum cancer.

I RAPIDO studiet havde 30% af de inkluderede patienter tumor lokaliseret > 10 cm fra anokutane overgang.

I PRODIGE-23 studiet havde 13% høje tumorer. I POLISH-II studiet var der inkluderet 6% med høje tumorer og ingen patienter med højt beliggende tumorer blev inkluderet i STELLAR studiet.

Ud fra de eksisterende data, er der ikke holdepunkt for at outcome er forskellig for patienter med tumorer over eller under omslagsfolden. Studierne rapporterer ikke om separat toksicitet for de høje tumorer. Dermed kan der være patienter med høje avancerede rektum cancer, hvor TNT kan overvejes.

### **Kemoterapi uden strålebehandling**

Data for brug af neoadjuverende kemoterapi uden stråleterapi til patienter med lokalavanceret rektumcancer er ligeledes sparsomme. I Foxtrot studiet havde 7% af patienterne tumor på den rekto-sigmoidale overgang. Studiet inkluderede pt. med T3-T4, N0-2 pt, som blev randomiseret mellem direkte operation og 24 ugers adjuverende kemoterapi eller 2 seriers neoadjuverende kemoterapi, operation og efterfølgende 18 ugers adjuverende kemoterapi. Neoadjuverende kemoterapi nedsatte 2 års lokalrecidiv risikoen, men forskellen i overlevelsen var ikke statistisk signifikant (80).

I 2023 blev det randomiserede fase III studie PROSPECT, som randomiserer patienter med rektumcancer til enten neoadjuverende kemoterapi med FOLFOX-regimet (6 serier) eller standard CRT behandling publiceret. Patienter med planlagt sphincterbevarende operation og med cT2N+, cT3N0 og cT3N+ tumorer blev inkluderet, men cT4, cN2, lave tumorer og tumorer med truet margin blev ekskluderet. 20% af de inkluderede patienter havde højt beliggende cancere. Således omfatter studiet kun en lille gruppe af de patienter, som vil blive tilbudt strålebehandling efter danske og europæiske retningslinjer. Resultatet viste at neoadjuverende FOLFOX var non-inferiort til CRT mht. lokalrecidiv raten, OS og R0 resektion. Hos udvalgte patienter med midt rektal T3 tumorer med nedvækstdybde > 5 mm, hvor neoadjuverende SCRT/CRT ikke er aktuelt, kan præoperativ kemoterapi alene tilbydes som alternativ til strålebehandling (81).

Udover PROSPECT, har også det kinesiske FOWARC studie testet brugen af neoadjuverende kemoterapi til patienter med rektumcancer. Designet var et 3-armet randomiseret studie, med en neoadjuverende kemoterapi-arm med FOLFOX, en 5-FU arm + lang strålebehandling samt en arm med FOLFOX og lang strålebehandling. Sammenlignet med PROSPECT havde patienterne noget mere lokalavanceret tumorstadium, med 33% cT4 tumorer, 27% med cN2 og 49% med tumor beliggende ≤ 5 cm oppe. Disse tre kategorier var som nævnt ikke inkluderet i PROSPECT, hvilket formentlig også forklarer hvorfor der er rapporteret højere lokalrecidiv frekvenser i alle 3 arme, og både OS og DFS er lavere (82).

### **Uddybende baggrund om mismatch repair genspression**

Et systematisk review fra 2020 (83) har refereret 9 undersøgelser fra 2004 til 2019, hvor effekten af neoadjuverende CRT hos patienter med lokalavanceret rektumcancer blev vurderet med reference til dMMR subtype. Reviewet fandt, at der ikke var signifikant forskel i pCR hos patienter med dMMR versus pMMR rektum tumorer.

En retrospektiv single-center opgørelse viste nedsat effekt af neoadjuverende kemoterapi ved patienter med dMMR rektumcancer, sammenlignet med en matchet pMMR kohorte. En fjerdedel progredierede under behandlingen. Der var ikke forskel i downstaging ved CRT (84).

Cercek et al. behandlede 12 patienter med seks måneders anti-PD1 i form af Dostarlimab. Alle patienterne havde komplet klinisk respons seks måneder efter endt behandling. Ingen patienter blev opereret og ingen patienter udviklede CTCAE grad 3+ bivirkninger (85).

Patienter med dMMR rektumcancer kan på den baggrund behandles med neoadjuverende immunterapi fremfor (kemo)strålebehandling. Behandlingen bør indtil yderligere data foreligger foregå i protokolleret regi.

### **Uddybende baggrund for R1**

Der er udelukkende retrospektive studier tilgængelige angående håndtering af R1 resektion hos patienter med rektumcancer. En metaanalyse bestående af fem retrospektive studier og syv nationale/internationale retningslinjer undersøgte betydningen af R1 resektion for rektumcancer. Definitionen på R1 varierede i de enkelte studier. R1-resektion var defineret som afstand <1-2 mm til enten tumor, tumor deposit eller lymfeknude. Positiv distal resektionsmargin var defineret som enten vækst til resektionsfladen eller < 1mm. Studiet viser at R1 resektion nedsætter DFS og OS signifikant (86).

To danske retrospektive studier omhandlende R1-resektion hos patienter med kolorektalcancer er publiceret. I et studie inkluderende over 1.100 patienter med stadium III rektum cancer, blev der fundet R1 resektion til

lymfeknudemetastaser eller tumor deposits (R1LNM) hos 10 % af patienterne, hvilket er dobbelt så hyppigt som R1 resektion til primær tumor (R1tumor) (87).

Et andet studie viste, at patienter med R1LNM havde samme høje risiko for fjernmetastaser ved 3-års follow-up som patienter med R1tumor; (52,9% (95% CI 43,5-60,5) versus 56,8% (95% CI 45,8-67,8)) og tilsvarende ved sygdomsspecifik overlevelse (76,9% (95% CI 69,9-83,9) versus 75,2% (95% CI 65,5-84,9)) (2). R1LNM resektioner var ligeledes forbundet med dårligere 3-års lokal recidivfri overlevelse (82,0 % (95 % CI 75,3-88,7)), dog ikke i samme grad som R1tumor resektioner (68,9 % (95 % 57,9-79,9) (88).

Marijnen et al. undersøgte værdien af postoperativ stråleterapi ved R1 resektion. Ud af 120 patienter med R1 resektion modtog 56 postoperativ strålebehandling. Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i lokalrecidivrate efter 2 år (17,3% vs. 15,7% (P = 0,98)) (89), hvorfor det ikke anbefales. På trods af dette er postoperativ strålebehandling fortsat anbefalet som mulighed i internationale retningslinjer (90).

Re-resektion efter R1-resektion viste i metaanalysen ikke at forbedre hverken DFS eller OS, og dette kan således ikke anbefales (86).

Evidensen for adjuverende kemoterapi ved R1 resektion er sparsom og baseret på enkelte retrospektive studier (86). Indikationen for adjuverende kemoterapi må vurderes på individuel basis.

## Re-staging

### **7. Alle patienter der har modtaget onkologisk behandling, re-stages med CT af thorax og abdomen og MR af nedre abdomen efter samme protokol som ved primære staging (C)**

**MR responsevaluering har følgende formål (D):**

- **At adskille et betydende respons fra begrænset respons efter neoadjuverende terapi**
- **At beskrive et tumorrespons ud fra skrumpningsgrad, relativ fordeling af fibrose og synligt tumorsignal på T2W, som kan suppleres af DWI/ADC**
- **At beskrive behandlingseffekt på tumorhøjde, relation til MRF og naboorganer samt status på øvrige risikofaktorer som angivet i primærbeskrivelsen (mrEMVI/mrTD/mrLBLK)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Re-staging af patienter efter neoadjuverende (kemo)strålebehandling har traditionelt haft det formål at 1) Identificere patienter der har udviklet fjernmetastaser under den neoadjuverende behandling og 2) Optimal planlægning af den forestående operation. I forhold til fjernmetastaser, foregår dette ved hjælp af CT-scanning. Et nyligt review fandt at 6% af patienterne får konstateret fjernmetastaser ved re-staging CT og en samlet progression (både lokal og systemisk) hos 7 % af patienterne. Af de 7% får 88% ændret deres oprindelige behandlingsplan (91). Derfor anbefales både CT og MR til re-staging.

Timing af re-staging har været undersøgt i flere studier og den samlede anbefaling er fortsat at første re-staging foretages efter 6-8 uger, for optimal selektion af responderer og patienter der skal opereres (92).

### MR responseevaluering

MR responseevaluering efter neoadjuverende behandling er kompliceret af flere uafklarede forhold.

Efter CRT aftager tumor typisk i størrelse og gennemgår en fibrotisk transformation. Fibrose ses på MR som et markant fald i signalintensiteten af tumorlejet på T2W sekvenser hvorimod tilstedeværelse af resttumorvæv ses som områder med intermedært signal. Hos et fåtal (<5%) forsvinder tumoren fuldstændigt med en tilsyneladende normaliseret væg på MR, hvilket er stærkt associeret til patologisk komplet respons (ypCR) (93).

MRs evne til forudsigelse af ypCR er dog ikke fyldestgørende i klinisk kontekst med tendens til både over- og underestimering. MR (inklusive DWI) kan ikke skelne mellem ren fibrose og fibrose, der stadig indeholder vitale tumorceller udenfor detektionsniveauet. På nuværende tidspunkt findes ikke en valideret metode, hvad angår reproducerbarhed og træfsikkerhed, mange tidligere studier er heterogene i deres designs. Der pågår prospektive studier, som har til formål at validere forskellige graderings-systemer for tumorregression på MR i forhold til histopatologi, men internationalt er der stadig ikke enighed om hvilken metode der skal anvendes (47).

En større dansk metanalyse af responseevaluering med T2W og DWI - alene og i kombination, uden og med endoskopi viste, at NPV for ypCR generelt er højere end PPV, så evnen til korrekt at finde de, der stadig har tumor, er bedre end evnen til korrekt at fange de, der har komplet respons (94).

MR T2W suppleret med DWI kan tydeliggøre resttumor eller genvækst af tumor. DWI anvendes oftest binært ved visuel bedømmelse. I et ældre multicenter studie undersøgte man den diagnostiske performance hos tre uafhængige observatører ved T2W overfor T2W+DWI til selektion af komplet respondenter og fandt en sensitivitet på 0-40% ved T2W versus 52-64% ved TW2+DWI, hvor specificiteten var lige høj (89-98%). Man fandt forbedret interobservatørvariation med  $\kappa$  på 0.2-0.32 mod 0.51-0.55 ved hhv. T2W og TW2+DWI, men hos den mest erfarne observatør var der ingen signifikant forskel i performance før og efter tillæg af DWI (95). Kombinationen af rektaleksploration, endoskopi og MR (T2W med DWI) synes at give den højeste nøjagtighed til at forudsige ypCR. Et nyligt prospektivt studie viste, at når alle tre vurderinger indikerede komplet respons, var det korrekt i 98 % af tilfældene – omvendt havde 15% med residualtumor på alle tre modaliteter ingen resttumor ved histopatologi (96).

MR volumetri, kvantitativ ADC-analyse og andre MR-baserede funktionelle metoder kan have fremtidigt potentiale for responseevaluering, men er begrænset hvad angår klinisk anvendelse og reproducerbarhed (97). Nøjagtigheden af MR til at vurdere ycT, ycMRF, ymrEMVI, og sfinkterinvolvering efter CRT er mindre end i den primære stadieindstilling med tendens til overestimering af resttumor. Ikke desto mindre har det betydning for videre behandling og operationsstrategi, hvorvidt tumor er begrænset til rektums væg, fortsat tilstedeværelse af ekstramurale risikofaktorer og MR har stadig høj negativ prædiktiv værdi for involvering af MRF efter neoadjuverende behandling (98).

Centre i Danmark anvender ifølge en rundspørge fra revisionsgruppen forskellige metoder til responseevaluering på MR, flere med lighedspunkter i det MR-skema, som er angivet af DCCG (99). Et internationalt ekspertpanel giver i en guideline fra 2023 en mere uddybende og praktisk tilgang til MR re-staging ud fra gældende evidens og konsensus (100).



Uanset metode, finder revisionsgruppen det vigtigt at beslutningen af, hvorvidt patienten efter neoadjuverende terapi er kandidat til sekundær organbevarende strategi, i bedste fald beror på en samlet systematisk vurdering ud fra de kliniske, endoskopiske og billeddiagnostiske fund.

## Organbevarende strategi

### 8. Sekundær organbevarende strategi

- **Patienter der efter onkologisk behandling har radiologisk respons, kan tilbydes en sigmoideoskopi mhp. mulighed for organbevarende strategi (B)**
- **Såfremt der også ved skopi findes komplet respons, kan patienten tilbydes en organbevarende strategi i henhold til nedenstående skema (B)**

### 9. Primær organbevarende strategi (C)

- **Hos patienter med lokaliseret lav rektum cancer (T1-3, M0) og hvor der planlægges operation, bør det på MDT vurderes, om patienten er kandidat til organbevarende strategi**

**Patienter der tilbydes organbevarende strategi og som overgår til observation efter primær onkologisk behandling, bør følges tæt (se skema i det uddybende afsnit)**

**10. Organbevarende behandling bør foregå i nationalt prospektivt registreringsregi.**

**11. Behandling ved genvækst efter tidligere komplet respons på onkologisk behandling:**

- **Ved genvækst betragtes rektum resektion som standard (C)**
- **Man kan overveje lokal excision i særlige tilfælde i protokolleret regi**

**Tabel 5: Evaluering og follow-up af patienter der ønsker at indgå i et watch-and-wait forløb efter primær CRT**

Evaluering	Responseevaluering		Follow-up									
	Response evaluering	(Ekstra response evaluering)**	Kontrol og scanning	Kontrol	Kontrol og scanning	Kontrol	Kontrol	Kontrol og scanning	Kontrol	Kontrol og scanning	Kontrol	Kontrol og scanning
Tidspunkt (uger (u) måneder (m))*	12u	(16u)	6m	9m	12m	16m	20m	24m	30m	36m	48m	60m
Rektal eksploration og skopi	x	(x)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CT og MR	x	(x)	x		x			x		x		x

\* Tider regnet fra start af strålebehandling

\*\* Ved nær-komplet response efter 12 uger, kan der foretages ekstra 16 ugers kontrol

## Litteratur og evidensgennemgang

Ved organbevaring skelnes mellem primær- og sekundær organbevarelse. Sidstnævnte beskriver tilfældet, hvor den oprindeligt tiltænkte neoadjuverende behandling inden operation, resulterer i et komplet respons ved re-staging. Den primære organbevaring, beskriver en situation hvor den onkologiske behandling gives primært med kurativ intention i ønsket om at undgå operation, oftest hos patienter med tidlige tumorer, der ellers ville kunne gå direkte til operation uden forbehandling.

## Organbevaring

Gennem de seneste 10 -15 år har der været tiltagende fokus på organbevarende behandling af rektumcancer. I 2004 rapporterede en brasiliansk gruppe første gang om muligheden for at undlade operation hos patienter med rektumcancer og komplet klinisk respons (cCR) efter kemostrålebehandling (CRT).

265 patienter med lav rektum cancer fik strålebehandling 50,4Gy med konkomitant 5-FU og Leucovorin. 71 af disse havde cCR og blev fulgt uden operation og man kunne rapportere 5 års OS på henholdsvis 100% i observationsgruppen og 88% for patienter, der blev opereret. 22 af patienterne der undergik operation, havde pCR, og man fandt ingen forskel i recidiv og cancer-relateret mortalitet mellem observationsgruppen med cCR og gruppen med pCR efter operation (101).

Den brasilianske gruppe har siden publiceret flere opdateringer. I 2006 var kohorten udvidet til 99 patienter med cCR og heraf fik 13 recidiv. 5 af disse havde kun lokal genvækst af tumor og blev alle opereret uden efterfølgende recidiv. Fortsat var overlevelsen ganske flot med 5-års OS og DFS på hhv. 92,7% og 85,0% (102).

I 2014 kom der yderligere en publikation hvor man fandt, at blandt patienter (cT2-4, N0-2, M0 - overvejende cT3) behandlet med kemostrålebehandling – 50.4-54 Gy – kunne 50% umiddelbart følges uden operation. Efter 2 år blev ca. 35 % af det totale antal patienter stadig fulgt uden operation (103).

I 2011 med en opdatering i 2016 rapporterede også en hollandsk gruppe, et prospektivt studie der understøttede resultaterne fra Brasilien. 100 patienter blev observeret uden operation. Patienterne havde alle

rektum cancer (cT1-4,N0-2,M0), modtog kemostrålebehandling, overvejende 50,4Gy med konkomitant capecitabin (95%) og havde enten cCR (61%) eller nær cCR der kunne håndteres med lokal excision (39%). Med en median opfølgning på 41,1 måneder fandt man 15 patienter med lokal genvækst der alle kunne opereres efterfølgende, 5 udviklede fjernmetastaser og 3 års DFS var 96,6% (104, 105).

Mange primært små og retrospektive studier er over årene publiceret, og i mangel på større randomiserede kohorter blev et initiativ, til at samle originale data på patienter fra hele verdenen, iværksat i form af den internationale watchful waiting database (IWW). Databasen inkluderer over tusind patienter fra 47 institutioner i 15 forskellige lande fra studier med både primær- og sekundær organbevaring, og danner grundlag for flere publikationer;

De fleste patienter (91%) havde modtaget CRT (50-60Gy + 5FU/capecitabin), men også patienter behandlet med forskellige kombinationer af strålebehandling, kemoterapi og brachyterapi er inkluderet.

Man observerede en variation i baseline karakteristika samt på respons evaluering mellem centrene.

Patienterne er behandlet over et stort tidsinterval – helt tilbage til 1991 og i denne periode har der været en stor udvikling i både billeddiagnostik (især MR) og stråleteknik (fra 3-4 felts teknik til IMRT og VMAT) (106).

793 af patienterne i IWW blev fulgt efter watch-and-wait strategi. Med en median opfølgningstid på 55,2 måneder fandt man en lokal kontrol for hele kohorten på 74,3% efter 3 år og 72,1% efter 5 år. Fjernrecidiv-fri overlevelse var 91,4% efter 3 år og 88,9% efter 5 år og jo længere tid man havde lokalkontrol jo bedre overlevelse så man. Ved multivariat cox regression analyse for hele kohorten fandt man cT3 stadie (cT3 vs. cT1-2) og lav stråledosis (<50,4 Gy vs. ≥50,4 Gy) som risikofaktorer for lokal genvækst. Ved vedvarende cCR efter et år, forsvandt denne forskel (107).

For 69% af patienter med lokal genvækst fandtes oplysninger vedr. det operative indgreb og for disse patienter blev 88% opereret med radikal resektionsrand (R0), 6% med positiv resektionsmargin (R1) og resten var ukendt (106).

Udover IWW databasen foreligger der flere større metaanalyser, med lidt forskellige formål og endepunkter med stort overlap mellem inkluderede studier (108, 109, 110, 111)(112).

Overordnet er resultaterne af disse metaanalyser i overensstemmelse med resultaterne fra IWW.

Der er en vis andel patienter, der får genvækst, men salvage operation er muligt hos størstedelen og overlevelses endpoints viser, at patienterne klarer sig godt. To af metaanalyserne sammenligner patienter med cCR og patienter, der er opereret med pCR (108, 111) og viser, at der ikke er større risiko ved en organbevarende strategi. Der findes ikke forskel på andel af patienter, der får fjernmetastaser, og overlevelsen er ens i disse to patientgrupper.

Ligesom i IWW har man i en af metaanalyserne analyseret betydningen af det initiale kliniske T-stadie og fandt, at cT stadiet var associeret til risiko for genvækst. Samtidig er der en overvægt af patienter med cT3, og i IWW fandt man, at ved fortsat cCR efter et år, er der ikke længere forskel på, hvordan det går afhængig af cT-stadie (107, 108).

Både IWW og metaanalyserne har alle den svaghed, at data er meget heterogene og spænder over mange år. Der er få med direkte sammenligninger mellem patienter med cCR efter neoadjuverende behandling og dem der bliver opereret i forhold til standard retningslinjer.

Der er stor forskel på kohorterne med en formentlig forskellig selektion af patienterne. Kohorter, hvor patienterne primært er behandlet med organbevarende strategi, har lavere stadier, bedre AT og dermed større

sandsynlighed for komplet respons, mens der i nogle af de retrospektive kohorter kan være flere ældre og med comorbiditet, der er vurderet tvivlsomt operable.

Langt de fleste patienter der er rapporteret, har fået CRT. I IWWD har få fået SCRT, men en svensk opgørelse tyder på, at det også er sikkert at undlade operation ved cCR efter SCRT. Der rapporteres resultater for 88 patienter, hvoraf 72 fik SCRT (med (28) eller uden (44) kemoterapi). Med en median opfølgningstid på 144 uger var der en overall rate af genvækst på 19% (21% SCRT med kemoterapi og 14% SCRT alene) (113).

### **Sekundær organbevaring**

De fleste studier og patienter der er inkluderet i metaanalyserne og IWWD databasen er observeret efter intenderet præoperativ behandling, og dermed endt som sekundær organbevaring. De publicerede data er heterogene og spænder over mange år, men på trods af dette konkluderes enslydende at det er sikkert at undlade operation ved cCR efter intenderet neoadjuverende behandling af patienter med rektumcancer. Alle med cCR efter neoadjuverende behandling bør derfor informeres om muligheden for organbevarende strategi.

### **Primær organbevaring**

I et dansk enkeltcenter, prospektivt fase II studie blev 51 patienter med lavt siddende cT2-3,N0-1 rektum cancer behandlet med CRT (60Gy + 5 Gy brachyterapi boost til tumor, 50 Gy til elektive lymfeknudeområder samt konkomitant 5-FU). 8 uger efter afsluttet behandling havde 40 patienter cCR og overgik til observation (114). Med en median follow up på 60 måneder fandt man genvækst af tumor hos 12 patienter (30,9%) og 11 heraf fik foretaget salvage operation. 7 patienter fik fjernmetastaser, hvoraf 4 havde synkron genvækst af rektumtumor og 6 fik ny primærtumor. 5 års overlevelsen for hele gruppen var 85%.

Generelt havde patienterne få langtidsbivirkninger og den væsentligste langtidskomplikation var blødning per rektum, formentlig pga. behandling med brachyterapi. Blødningen blev mindre i løbet af perioden og påvirkede ikke den samlede livskvalitet (115).

På ASCO-kongressen i 2022 blev de første resultater fra et dansk prospektivt multicenter fase 2 studie præsenteret. Her kunne man vise sammenlignelige resultater med høj dosis strålebehandling givet alene eksternt. Der var tale om samme patientgruppe med lav rektum cancer cT1-3,N0-1,M0 der modtog CRT 62Gy mod tumor og 50,4Gy mod elektive områder samt konkomitant capecitabin. Af 107 patienter havde 92 (86%) cCR og overgik til observation. Efter 2 års opfølgning havde 63 (61%) fortsat lokalkontrol (116).

Disse studier inkluderede kun lave rektumcancerer samt en del i tidlige stadier. I metaanalyserne og IWWD har størstedelen af patienterne ligeledes lave tumorer og data tyder på, at man ved små tumorer har gode forudsætninger for en primær organbevarende tilgang.

Udover de danske erfaringer med WW1 og WW2, er der også publiceret eller præsenteret flere studier med primær organbevaring som formål de seneste år (117, 118, 119), og flere er på vej (120, 121, 122). Fælles for dem alle er at der er variation i hvilke patienter der er inkluderet, hvilken behandling der er givet (SCRT, CRT, CRT med integreret boost og CRT med brachyterapi), som gør det vanskeligt at konkludere noget endegyldigt om hvilke patienter der bør tilbydes primær organbevaring, hvilken behandling der er den mest effektive samt hvordan opfølgningen bør foregå.

Ud fra ovenstående er anbefalingen, at ved patienter med lokaliseret rektum cancer (T1-3,M0), hvor der planlægges resektion, bør man på MDT samt under hensyntagen til patientpræference overveje, om patienten er kandidat til organbevarende strategi. Dette skal dog så vidt muligt tilbydes i protokolleret regi indtil videre.

### **Behandling ved genvækst efter tidligere komplet respons på onkologisk behandling**

Ved lokal genvækst efter initial komplet respons på onkologisk behandling, betragtes rektum resektion som standard (106). Men ønsket om at kunne fortsætte den organbevarende strategi har gjort, at der kommer stadig flere publikationer med lokal excision som behandling ved lokal genvækst. Geubels et. al. rapporterede i 2022 en opgørelse fra det nationale hollandske Watchful Waiting register. 591 patienter er inkluderet i databasen, hvoraf 77 havde fået lokal excision grundet lokal genvækst. 13/77 måtte gennemgå kompletterende rektum resektion grundet ypT2-3 eller ikke-radikal lokal excision. I løbet af followup perioden udviklede 14 ud af de tilbageværende 64 patienter en fornyet lokal genvækst og blev succesfuldt behandlet med rektum resektion (123). Derudover er der flere små opgørelser, som ofte er retrospektive, single-center med inklusionsperiode over en lang årrække (124, 125). Sammenlagt viser den aktuelle litteratur på området at lokal excision ved genvækst er en mulighed men formentlig med større risiko for recidiv (126), og med lavere chance for anastomose i tilfælde af midtrektal cancer, da det sjældent er teknisk muligt efter lokal excision i området. Således er anbefalingen fortsat at lokal genvækst bør behandles med rektum resektion, og at lokal excision af genvækst bør foregå i protokolleret regi.

### **Patientværdier og – præferencer**

Ovenstående gennemgang viser, at der er flere mulige neoadjuverende behandlingsregimer ved rektumcancer, med forskellige styrker og svagheder. Derfor er beslutningen om den onkologiske behandling følsom for patientpræferencer. Valget af onkologisk behandling bør træffes i samarbejde med patienten ud fra patientens præferencer, med hensyntagen til patientens komorbiditet og tumorens risikofaktorer. Man kan med denne retningslinje forvente at en stigende andel af patienterne vil vælge en primær organbevarende strategi - særligt patienter med lav rektum cancer, hvor operation medfører permanent stomi. Uanset om der vælges strålebehandling, kirurgi eller en kombination af begge vil mange patienter opleve senfølger som følger af skade på bækkenbunden, endetarmen, blæren og/eller kønsorganer. Det tætte opfølgingsprogram efter kurativ strålebehandling kan dog også for nogle patienter være behæftet med en del bekymringer og ubehag.

### **Rationale**

Ej anført.

### **Bemærkninger og overvejelser**

Ingen særlige bemærkninger.

## 4. Referencer

1. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284(8):1008-15.
2. 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(9):638-46.
3. 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(10):1215-23.
4. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, 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):1926-33.
5. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9666):811-20.
6. Czito BG, Willett CG. Beyond 5-fluorouracil: the emerging role of newer chemotherapeutics and targeted agents with radiation therapy. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):203-11.
7. Simillis C, Khatri A, Dai N, Afxentiou T, Jephcott C, Smith S, et al. A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials comparing neoadjuvant treatment strategies for stage II and III rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;183:103927.
8. Nuikolouzakis T, Mariolis-Sapsakos T, Triantopoulou C, De Bree E, Xynos E, Chrysos E, et al. Detailed and applied anatomy for improved rectal cancer treatment. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(5):431-40.
9. Memon S, Keating JP, Cooke HS, Dennett ER. A study into external rectal anatomy: improving patient selection for radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):87-90.
10. Najarian MM, Belzer GE, Cogbill TH, Mathiason MA. Determination of the peritoneal reflection using intraoperative proctoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2080-5.
11. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575-82.
12. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P, Dutch Colorectal Cancer G, et al. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9257-64.
13. 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;89(3):327-34.
14. Pedersen BG, Moran B, Brown G, Blomqvist L, Fenger-Gron M, Laurberg S. Reproducibility of depth of extramural tumor spread and distance to circumferential resection margin at rectal MRI: enhancement of clinical guidelines for neoadjuvant therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(6):1360-6.

15. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenborg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH, Pathology Review C, et al. 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;26(3):350-7.
16. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg.* 2011;98(6):872-9.
17. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. 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.* 2014;32(1):34-43.
18. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenborg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42.
19. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-15.
20. Group MS. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology.* 2007;243(1):132-9.
21. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis.* 2001;16(5):298-304.
22. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, et al. 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.* 2016;263(4):751-60.
23. Lord AC, D'Souza N, Shaw A, Rokan Z, Moran B, Abulafi M, et al. MRI-Diagnosed Tumor Deposits and EMVI Status Have Superior Prognostic Accuracy to Current Clinical TNM Staging in Rectal Cancer. *Ann Surg.* 2022;276(2):334-44.
24. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg.* 2011;253(4):711-9.
25. Smith NJ, Shihab O, Arnaut A, Swift RI, Brown G. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(5):1517-22.
26. Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, Chand M, Bhoday J, Garant A, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. *Br J Cancer.* 2017;116(12):1513-9.
27. Ale Ali H, Kirsch R, Razaz S, Jhaveri A, Thipphavong S, Kennedy ED, et al. Extramural venous invasion in rectal cancer: overview of imaging, histopathology, and clinical implications. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44(1):1-10.
28. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg.* 2008;95(2):229-36.

29. Kim TH, Woo S, Han S, Suh CH, Vargas HA. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Extramural Venous Invasion in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(3):575-85.
30. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2003;90(3):355-64.
31. Tan JJ, Carten RV, Babiker A, Abulafi M, Lord AC, Brown G. Prognostic Importance of MRI-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: A Literature Review and Systematic Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(2):385-94.
32. Gu C, Yang X, Zhang X, Zheng E, Deng X, Hu T, et al. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion, mesorectal extension, and lymph node status in clinical T3 mid-low rectal cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):12523.
33. Bugg WG, Andreou AK, Biswas D, Toms AP, Williams SM. The prognostic significance of MRI-detected extramural venous invasion in rectal carcinoma. *Clin Radiol.* 2014;69(6):619-23.
34. Schaap DP, Voogt ELK, Burger JWA, Cnossen JS, Creemers GM, van Lijnschoten I, et al. Prognostic Implications of MRI-Detected EMVI and Tumor Deposits and Their Response to Neoadjuvant Therapy in cT3 and cT4 Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(3):816-25.
35. Chand M, Swift RI, Tekkis PP, Chau I, Brown G. Extramural venous invasion is a potential imaging predictive biomarker of neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(1):19-25.
36. Lord AC, Moran B, Abulafi M, Rasheed S, Nagtegaal ID, Terlizzo M, et al. Can extranodal tumour deposits be diagnosed on MRI? Protocol for a multicentre clinical trial (the COMET trial). *BMJ Open.* 2020;10(10):e033395.
37. Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, Moran BJ, Abulafi AM, Wotherspoon A, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;82:92-102.
38. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmocker S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(7):2212-23.
39. Zhuang Z, Zhang Y, Wei M, Yang X, Wang Z. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of the Accuracy of Various Lymph Node Staging Criteria in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:709070.
40. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology.* 2003;227(2):371-7.
41. Park JS, Jang YJ, Choi GS, Park SY, Kim HJ, Kang H, et al. Accuracy of preoperative MRI in predicting pathology stage in rectal cancers: node-for-node matched histopathology validation of MRI features. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(1):32-8.
42. Langman G, Patel A, Bowley DM. Size and distribution of lymph nodes in rectal cancer resection specimens. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(4):406-14.



43. Nahas SC, Nahas CSR, Cama GM, de Azambuja RL, Horvat N, Marques CFS, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance to assess treatment response after neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(11):3632-40.
44. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004;52(1):78-83.
45. Yano H, Moran BJ, Watanabe T, Sugihara K. Lateral pelvic lymph-node dissection: still an option for cure. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):114; author reply -5.
46. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rodel 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;25(3):359-68.
47. Gollub MJ, Lall C, Lalwani N, Rosenthal MH. Current controversy, confusion, and imprecision in the use and interpretation of rectal MRI. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(11):3549-58.
48. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002;235(4):449-57.
49. Shihab OC, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected lymph nodes close to the mesorectal fascia are rarely a cause of margin involvement after total mesorectal excision. *Br J Surg*. 2010;97(9):1431-6.
50. Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, Fokas E, Garcia-Aguilar J, Glimelius B, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol*. 2022;32(7):4991-5003.
51. PI R, LI. DCCG.DK NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER - Tumorklassifikation (TNM). 2017.
52. Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, Kotake K, Muto T, Sugihara K, et al. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? *Ann Surg*. 2012;255(6):1129-34.
53. Kim MJ, Kim TH, Kim DY, Kim SY, Baek JY, Chang HJ, et al. Can chemoradiation allow for omission of lateral pelvic node dissection for locally advanced rectal cancer? *J Surg Oncol*. 2015;111(4):459-64.
54. Kim TG, Park W, Choi DH, Park HC, Kim SH, Cho YB, et al. Factors associated with lateral pelvic recurrence after curative resection following neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(2):193-200.
55. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):1129-42.
56. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, et al. Oncological Outcomes of Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(5):469-76.
57. Kim MJ, Hur BY, Lee ES, Park B, Joo J, Kim MJ, et al. Prediction of lateral pelvic lymph node metastasis in patients with locally advanced rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy: Focus on MR imaging findings. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195815.

58. Oh HK, Kang SB, Lee SM, Lee SY, Ihn MH, Kim DW, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy affects the indications for lateral pelvic node dissection in mid/low rectal cancer with clinically suspected lateral node involvement: a multicenter retrospective cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(7):2280-7.
59. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund A, Cedermark B, Radu C, et al. 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(3):336-46.
60. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. 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;30(31):3827-33.
61. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):Cd006041.
62. Erlandsson J, Lorinc E, Ahlberg M, Pettersson D, Holm T, Glimelius B, et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer - Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol*. 2019;135:178-86.
63. Francois E, De Bari B, Ronchin P, Nouhaud E, Martel-Lafay I, Artru P, et al. Comparison of short course radiotherapy with chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly: A multicentre, randomised, non-blinded, phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2023;180:62-70.
64. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3687-94.
65. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23.
66. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4620-5.
67. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol*. 2004;72(1):15-24.
68. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, Mackay J, Burmeister B, Ackland S, et al. 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;265(5):882-8.
69. NICE. NICE Guidelines - Colorectal Cancer - Preoperative radiotherapy and chemoradiotherapy for rectal cancer. 2020 12/04/2023.
70. Poulsen LO, Yilmaz MK, Ljungmann K, Jespersen N, Wille-Jorgensen P, Petersen LN, et al. Local recurrence rate in a national Danish patient cohort after curative treatment for rectal cancer. *Acta Oncol*. 2018;57(12):1639-45.
71. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):200-7.

72. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy followed by Chemotherapy and Surgery Compared to Long-course Chemoradiotherapy and Surgery - A Five-year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023.
73. Bahadoer RR, Hospers GAP, Marijnen CAM, Peeters K, Putter H, Dijkstra EA, et al. Risk and location of distant metastases in patients with locally advanced rectal cancer after total neoadjuvant treatment or chemoradiotherapy in the RAPIDO trial. *Eur J Cancer.* 2023;185:139-49.
74. Conroy T, Etienne P-L, Rio E, Evesque L, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(17\_suppl):LBA3504-LBA.
75. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang LM, Jiang J, Li N, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1681-92.
76. Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1298-303.
77. Kasi A, Abbasi S, Handa S, Al-Rajabi R, Saeed A, Baranda J, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030097.
78. Petrelli F, Trevisan F, Cabiddu M, SgROI G, Bruschi L, Rausa E, et al. Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes. *Ann Surg.* 2020;271(3):440-8.
79. Liu S, Jiang T, Xiao L, Yang S, Liu Q, Gao Y, et al. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2021;26(9):e1555-e66.
80. Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1541-52.
81. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(4):322-34.
82. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3223-33.
83. O'Connell E, Reynolds IS, McNamara DA, Prehn JHM, Burke JP. Microsatellite instability and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2020;34:57-62.
84. Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, Ganesh K, Ng S, Sanchez-Vega F, et al. Mismatch Repair-Deficient Rectal Cancer and Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3271-9.

85. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-76.
86. Theuil L, Prudhomme M, Bertrand MM. What management for patients with R1 resection after total mesorectal excision for rectal cancer? A review of the literature. *J Visc Surg*. 2022;159(1):47-54.
87. Smith HG, Chiranth D, Mortensen CE, Schlesinger NH. The significance of subdivisions of microscopically positive (R1) margins in colorectal cancer: A retrospective study of a national cancer registry. *Colorectal Dis*. 2022;24(2):197-209.
88. Smith HG, Skovgaards DM, Chiranth D, Schlesinger NH. The impact of subdivisions of microscopically positive (R1) margins on patterns of relapse in stage III colorectal cancer - A retrospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2022;24(7):828-37.
89. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1311-20.
90. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv22-iv40.
91. Hendrick LE, Levesque RL, Hinkle NM, Monroe JJ, Glazer ES, Deneve JL, et al. Restaging Patients with Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation: A Systematic Review. *World J Surg*. 2020;44(3):973-9.
92. Glimelius B. On a prolonged interval between rectal cancer (chemo)radiotherapy and surgery. *Ups J Med Sci*. 2017;122(1):1-10.
93. Dresen RC, Beets GL, Rutten HJ, Engelen SM, Lahaye MJ, Vliegen RF, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging for restaging after neoadjuvant radiation therapy with concomitant chemotherapy. Part I. Are we able to predict tumor confined to the rectal wall? *Radiology*. 2009;252(1):71-80.
94. Munk NE, Bondeven P, Pedersen BG. Diagnostic performance of MRI and endoscopy for assessing complete response in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a systematic review of the literature. *Acta Radiol*. 2023;64(1):20-31.
95. Lambregts DM, Vandecaveye V, Barbaro B, Bakers FC, Lambrecht M, Maas M, et al. Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2224-31.
96. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, et al. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(12):3873-80.
97. Xu Q, Xu Y, Sun H, Jiang T, Xie S, Ooi BY, et al. MRI Evaluation of Complete Response of Locally Advanced Rectal Cancer After Neoadjuvant Therapy: Current Status and Future Trends. *Cancer Manag Res*. 2021;13:4317-28.
98. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013;269(1):101-12.
99. ESGAR. MR rektum - Re-stadig efter radiokemoterapi. 2017.

100. Nougaret S, Rousset P, Lambregts DMJ, Maas M, Gormly K, Lucidarme O, et al. MRI restaging of rectal cancer: The RAC (Response-Anal canal-CRM) analysis joint consensus guidelines of the GRERCAR and GRECCAR groups. *Diagn Interv Imaging*. 2023;104(7-8):311-22.
101. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711-7; discussion 7-8.
102. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(10):1319-28; discussion 28-9.
103. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(4):822-8.
104. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633-40.
105. Martens MH, Maas M, Heijnen LA, Lambregts DM, Leijtens JW, Stassen LP, et al. Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(12).
106. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. 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;391(10139):2537-45.
107. Fernandez LM, Sao Juliao GP, Figueiredo NL, Beets GL, van der Valk MJM, Bahadoer RR, et al. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):43-50.
108. 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;2(7):501-13.
109. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, Broadhurst J, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, et al. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg*. 2018;268(6):955-67.
110. Chadi SA, Malcomson L, Ensor J, Riley RD, Vaccaro CA, Rossi GL, et al. Factors affecting local regrowth after watch and wait for patients with a clinical complete response following chemoradiotherapy in rectal cancer (InterCoRe consortium): an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(12):825-36.
111. Zhao GH, Deng L, Ye DM, Wang WH, Yan Y, Yu T. Efficacy and safety of wait and see strategy versus radical surgery and local excision for rectal cancer with cCR response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):232.

112. Zhang X, Ding R, Li J, Wu T, Shen Z, Li S, et al. Efficacy and safety of the "watch-and-wait" approach for rectal cancer with clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2022;36(4):2233-44.
113. Nilsson PJ, Ahlberg M, Kordnejad S, Holm T, Martling A. Organ preservation following short-course radiotherapy for rectal cancer. *BJS Open.* 2021;5(5).
114. Appelt AL, Ploen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jorgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):919-27.
115. Dizdarevic E, Frostrup Hansen T, Ploen J, Henrik Jensen L, Lindebjerg J, Rafaelsen S, et al. Long-Term Patient-Reported Outcomes After High-Dose Chemoradiation Therapy for Nonsurgical Management of Distal Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):556-63.
116. Jensen LH, Risum S, Nielsen JD, Mynster T, Ploen J, Rahr HB, et al. Curative chemoradiation for low rectal cancer: Primary clinical outcomes from a multicenter phase II trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(17\_suppl):LBA3514-LBA.
117. Gerard JP, Barbet N, Schiappa R, Magne N, Martel I, Mineur L, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(4):356-67.
118. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Qin LX, Buckley JT, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301208.
119. Bach SP, de Wilt JHW, Peters F, Spindler K-LG, Appelt AL, Teo M, et al. STAR-TREC phase II: Can we save the rectum by watchful waiting or transanal surgery following (chemo)radiotherapy versus total mesorectal excision for early rectal cancer? *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(16\_suppl):3502-.
120. Hudson EM, Noutch S, Brown S, Adapala R, Bach SP, Burnett C, et al. A Phase II trial of Higher Radiotherapy Dose In The Eradication of early rectal cancer (APHRODITE): protocol for a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2022;12(4):e049119.
121. Garant A, Vasilevsky CA, Boutros M, Khosrow-Khavar F, Kavan P, Diec H, et al. MORPHEUS Phase II-III Study: A Pre-Planned Interim Safety Analysis and Preliminary Results. *Cancers (Basel).* 2022;14(15).
122. Marchegiani F, Palatucci V, Capelli G, Guerrieri M, Belluco C, Rega D, et al. Rectal Sparing Approach After Neoadjuvant Therapy in Patients with Rectal Cancer: The Preliminary Results of the ReSARCh Trial. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1880-9.
123. Geubels BM, Meyer VM, van Westreenen HL, Beets GL, Grotenhuis BA, On Behalf Of The Dutch W, et al. Role of Local Excision for Suspected Regrowth in a Watch and Wait Strategy for Rectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(13).
124. Fernandez LM, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Vieira P, Vailati BB, et al. Salvage Surgery With Organ Preservation for Patients With Local Regrowth After Watch and Wait: Is It Still Possible? *Dis Colon Rectum.* 2020;63(8):1053-62.
125. van der Sande ME, Maas M, Melenhorst J, Breukink SO, van Leerdam ME, Beets GL. Predictive Value of Endoscopic Features for a Complete Response After Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Ann Surg.* 2021;274(6):e541-e7.

126. Al-Najami I, Jones HJ, Dickson EA, Muirhead R, Deding U, James DR, et al. Rectal cancer: Watch-and-wait and continuing the rectal-preserving strategy with local excision for incomplete response or limited regrowth. *Surg Oncol.* 2021;37:101574.
127. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1465-75.
128. DCCG. DCCG vejledning: Diagnostik og behandling af suspekterede synkroniserede laterale lymfeknuder på bækkenvæggen ved rectumcancer. 2023;1.0.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

De aktuelle anbefalinger er baseret på den tilgængelige litteratur og i konsensus med retningslinjerne fra ESMO, NICE og de norske retningslinjer.

### Litteraturgennemgang

Litteratursøgningen er foretaget i forhold til aktuelle rekommandationer for at sikre der ikke er publiceret randomiserede klinisk relevante studier. For de behandlingsmæssige anbefalinger blev der tidligt i forløbet foretaget en systematisk litteratursøgning.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne i konsensus.

### Interessentinvolvering

Patienter og andre ikke lægefaglige personer har ikke været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

### Høring

Retningslinjen har ikke været i offentlig høring.

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen er udarbejdet i en, til formålet nedsat, multidisciplinær arbejdsgruppe under DCCG. Jf. ovenstående har den været i høring i to omgange og efterfølgende godkendt.

Udkastet til retningslinjen har igennem 2023 været i høring i to omgange hos relevante specialespecifikke grupper under DCCG.dk

Administrativ godkendelse:

23. januar 2024.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinje har ikke anbefalinger som er forbundet med betydelige merudgifter

### Behov for yderligere forskning

Ved gennemgang af den aktuelle litteratur er der identificeret flere områder hvor der er mangler i den eksisterende litteratur, herunder primær organbevarende behandling og patientpræferencer, hvor der er behov for yderligere forskning inden endelig bred klinisk ibrugtagning kan anbefales.



## Forfattere og habilitet

- Laura Katrine Buskov, Radiologi, Overlæge, Bispebjerg hospital
- Laura Vittrup Diness, Onkologi, Afdelingslæge, Herlev Hospital
- Anna-Lene Fromm, Onkologi, Overlæge, Herlev Hospital
- Birgitte Mayland Havelund, Onkologi, Overlæge, Vejle Sygehus, Sygehus Lillebælt
- Ida Elisabeth Gad Holm, Patologi, Overlæge, Aalborg Universitetshospital
- Annette Bøjer Jensen, Radiologi, Overlæge, Hvidovre hospital
- Christiane Ehlers Mortensen, Onkologi, Afdelingslæge, Rigshospitalet
- Anders Ulrich Neuenschwander, Kirurgi, Overlæge, Nordsjællands hospital – Hillerød
- Laurids Østergaard Poulsen, Onkologi, Overlæge, Aalborg Universitetshospital
- Anne Ramlov, Onkologi, Afdelingslæge, Aarhus Universitetshospital
- Stine Ydegaard Turiño, Kirurgi, Overlæge, Sjællands Universitetshospital, Køge
- Mette Yilmaz, Onkologi, Overlæge, Aalborg Universitetshospital

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

## Plan for opdatering

Retningslinjen bør grundet den hastige udvikling på området opdateres om 2-3 år.

## Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DCCG's database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

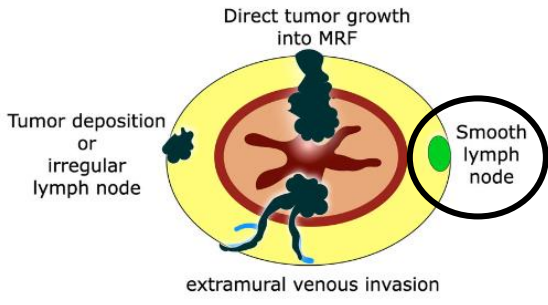
Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indicatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Alle patienter med rektumcancer, bliver registreret i DCCGs database og monitorering kan foregå ved udtræk fra databasen. Monitorering af de onkologiske behandlinger samt outcome i form af lokalrecidiv, udvikling af fjermetastaser, manglende effekt af definitiv stråleterapi samt senbivirkninger kan med fordel optimeres

## 7. Bilag

### Bilag 1 – Forkortelser og forklaring til retningslinjen

Forkortelse	Definition	
mrEMVI	MR påvist ekstramural venøs invasion	<p>Modsvarende histopatologisk ekstramural venøs invasion (pEMVI), er direkte invasion af tumorvæv i vene. Ses på MR som intermediært tumorsignal i kontinuitet med primærtumor medførende ekspansion af venen og ændringer i flowvoid.</p> <p>mrEMVI + = tilstedeværelse af mrEMVI</p> <p>mrEMVI - = ingen tilstedeværelse af mrEMVI</p>
MRF	Mesorektale fascie	<p>Bindevævslag, der omskeder det mesorektale fedtvæv, som omgiver rektum.</p>
mrTD	MR påvist tumor deposit	<p>Modsvarende histopatologisk ekstranodal tumor deposit, som er foci af tumorvæv langs vener, lymfekar eller nerver i mesorektum.</p> <p>Ses på MR som irregulære noduli med intermediært tumorsignal, som forstyrrer forløbet af vener og er diskontinuerte fra primærtumor.</p> <p>mrTD + = tilstedeværelse af mrTD</p> <p>mrTD- = ingen tilstedeværelse af mrTD</p>

Suspekt mesorektal lymfeknude	MR-morfologisk og størrelsesmæssigt suspekterede mesorektale lymfeknuder	Kriterier fremgår af ESGAR's guidelines fra 2018 (127)
Uregelmæssigt afgrænset suspekt lymfeknude	 <p>©https://radiologyassistant.nl/abdomen/rectum/rectal-cancer-mr-staging-1</p>	MRF bør ikke anses som involveret ved kontakt med <b>glatkantet</b> lymfeknude (dvs. med en tilsyneladende intakt kapsel) efter anbefaling i europæisk konsensusrapport (50), men ved uregelmæssigt afgrænsede lymfeknuder med ekstrakapsulær ekstension.
LBLK	Lymfeknuder på laterale bækkenvæg	Lymfeknuder beliggende ekstramesorektalt på laterale bækkenvæg langs a. iliaca interna og a. obturatoria, opfattes som regionale lymfeknuder N+(128)

### Oversigt over anvendte forkortelser:

AO: anokutane overgang

CAPOX: capecitabin + oxaliplatin

cCR: klinisk komplet respons

CI: konfidens interval

CRM: cirkumferentielle resektions margin

CRT: kemo-strålebehandling (typisk 25-28 fraktioner konkomittant med capecitabin)

cTNM: Klinisk TNM-klassifikation

DFS: disease free survival

dMMR: defekt mismatch repair system

DrTF: disease related treatment failure

DWI: diffusion-weighted imaging = diffusionvægtet billeddannelse

FOLFIRNOX: 5-FU, irinotecan og oxaliplatin

FOLFOX: 5 FU+ oxaliplatin

HR: hazard ratio

IWWD: internationale watchfull waiting database

LBLK: laterale bækkenlymfeknuder

LCRT: long course radiation therapy = lang strålebehandling

MRF: mesorektale fascie

MRF+: afstand til mesorektale fascie  $\leq 1$  mm

mrEMVI+: MR påvist ekstra mural venøs invasion

mrEMVI-: fravær af ekstra mural venøs invasion vurderet på MR

mrMRF: afstand til mesorektale fascie bedømt på MR.

mrTD+: tumor deposit påvist på MR

mrTD-: fravær af tumor deposit vurderet på MR

NPV: negative prædiktive værdi

OS: overall survival = overlevelse

pCR: patologisk komplet respons

pMMR: proficient mismatch repair system

PPV: positive prædiktive værdi

pTNM: patologisk TNM-klassifikation

pTD: patologisk påvist tumor deposit

QoL: Quality of Life = livskvalitet

R1: ikke mikroradikal resektionsmargin

R1LNM: ikke mikroradikal resektionsmargin til lymfeknude metastase eller tumor deposit

RE: rektal eksploration

RFS: recidiv fri overlevelse

SCRT: short course radio therapy = kort strålebehandling (5 fraktioner)

TD: tumor deposit

TME: total mesorektal excision

TNT: total neoadjuvant treatment/behandling

yTNM: TNM-klassifikation efter neoadjuverende (præoperativ) onkologisk behandling

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.