

Retningslinier for

# DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER

**Dansk Kirurgisk Selskab**

Ad hoc-redaktion:

Dansk Kirurgisk Selskab  
**Ole Kronborg (formand)**  
**Flemming Burcharth**  
**Steffen Bülow**  
**Per Gandrup**  
**Henrik Harling**  
**Søren Laurberg**  
**Mogens Rørbæk Madsen**

Dansk Selskab for Onkologi  
**Anders Jakobsen**

Dansk selskab for Medicinsk Onkologi  
**Torben Skovsgaard.**

Dansk Radiologisk Selskab  
**Søren Rafaelsen**

Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi  
**Claus Fenger**

2. udgave 2002

## FORORD

DCCG (Dansk Colorectal Cancer Group) blev et permanent udvalg i Dansk Kirurgisk Selskab 31.03. 2000 med følgende kommissorium:

Koordination af behandling for kolorektal cancer, baseret på ensartet diagnostik og stadieinddeling.

Initiativtagning til etablering og vurdering af nye diagnostiske metoder, behandlingsprincipper, kontrol og deraf følgende kvalitets sikring.

Planlægning af nationale og internationale videnskabelige undersøgelser i forbindelse med kolorektal cancer.

En landsdækkende database for kolorektal cancer blev oprettet af DCCG 1. maj 2001.

Fem af DCCG's medlemmer har medvirket til MTV-rapport om diagnostik og screening for KRC.

Flere nationale undersøgelser og et ph.d.-studie er sat i gang med udgangspunkt i den etablerede database.

Retningslinier for diagnostik og behandling blev udgivet i 1998 som en Klaringsrapport i UfL, og den aktuelle reviderede udgave er nødvendiggjort af nye landvindinger inden for både diagnostik, kirurgi, stråleterapi og kemoterapi.

Ole Kronborg

## INDHOLDSFORTEGNELSE

<u>FORORD</u> .....	2
<u>INDHOLDSFORTEGNELSE</u> .....	3
<u>BAGGRUND OG FORMÅL</u> .....	4
<u>RESUME AF RETNINGSLINIER</u> .....	6
<u>UNDERSØGELSESPROGRAM</u> .....	11
<u>PATOLOGISK ANATOMI OG STADIEINDDDELING</u> .....	17
<u>BILLEDDIAGNOSTIK VED KOLOREKTAL CANCER</u> .....	24
<u>DEN PRÆOPERATIVE PATIENT</u> .....	27
<u>KIRURGISK BEHANDLING</u> .....	31
<u>Radikal tumorresektion</u> .....	31
<u>Elektiv colonkirurgi</u> .....	32
<u>Kirurgisk teknik</u> .....	33
<u>Resektion af de enkelte colonaftsnit</u> .....	33
<u>Polypektomi</u> .....	35
<u>Akut kolorektal kirurgi</u> .....	35
<u>Elektiv rectumkirurgi</u> .....	37
<u>Organisation af behandling</u> .....	38
<u>Kirurgisk teknik</u> .....	39
<u>Laparoskopisk kirurgi</u> .....	44
<u>IKKE-KIRURGISK BEHANDLING AF KOLOREKTALCANCER</u> .....	45
<u>Adjuverende kemoterapi</u> .....	45
<u>Behandling af patienter med avanceret/metastaserende kolorektal cancer</u> .....	46
<u>Strålebehandling</u> .....	47
<u>OPFØLGNING</u> .....	50
<u>KIRURGISK BEHANDLING AF RECIDIV OG FJERNSPREDNING</u> .....	54
<u>KLINISK KVALITETSDATABASE FOR KOLOREKTAL CANCER (KRC)</u> .....	57
<u>ADRESSER</u> .....	60
<u>LITTERATUR</u> .....	61

## BAGGRUND OG FORMÅL

### *Kolorektal cancer i Danmark*

Kolorektal cancer udgjorde i 1997 11.5% af alle cancers, og det vil sige 1.638 nye tilfælde hos mænd og 1.788 hos kvinder. Det er den næsthøypigste cancer hos begge køn. Hyppigheden har været nogenlunde konstant de sidste 10 år. (*Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2001, No. 5*). Mindst halvdelen af patienterne får stillet diagnosen efter 70-års alderen. Hyppigheden af cancer coli er stigende og den højeste i Norden, mens incidensen af cancer recti falder lidt.

På diagnosetidspunktet havde 25% fjernspredning i årene 1985 - 95, og tumorer, som ikke gennemvoksede tarmvæggen udgjorde kun 11% i en befolkningsstikprøve på Fyn (*Kronborg et al, 1996*).

Tidligere diagnose kan opnås ved screening af asymptomatiske personer og måske ved bedre diagnostisk strategi ved symptomer.

Dødeligheden af kolorektal cancer i Danmark er den højeste i Europa og viser kun en tendens til at falde for cancer recti. I 1998 døde 1.045 mænd og 1.061 kvinder af KRC (*Nye tal fra Sundhedsstyrelsen 2001, No. 6*). Dødsraten per 100.000 indbyggere standardiseret med befolkningens aldersfordeling 1995 var kun højere for cancer i lunger og blærehalskirtel hos mænd og lunger og bryst hos kvinder. Prognosen er forbedret fra 1981-5 til 1996-7 (relativ 5-års overlevelse 43-49%), men de sidste 20 år er overlevelsen blevet kortere end i vore nabolande (*Engeland et al, 1995, Storm & Engholm, 2002*).

Der er derfor al mulig grund til at undersøge mulighederne for bedre forebyggelse, tidligere diagnostik og behandling.

Dansk Kirurgisk Selskab har prioriteret denne opgave højt og nedsat et permanent udvalg af otte kirurgiske gastroenterologer, som har suppleret sig med to onkologer, en radiolog og en patolog udpeget af de respektive videnskabelige selskaber.

Hovedformålet med retningslinierne er en koordination og optimering af behandlingen af kolorektal cancer på landsplan, baseret på en ensartet diagnostik og stadielinddeling.

Retningslinierne er tænkt som en hjælp til klinikere og et forsøg på at fjerne uklarheder, hvor det er muligt. Det tilstræbes at beskrive standard for god klinisk praksis, hvorved hyppigheden af uacceptable behandlingsstrategier kan mindskes.

Det skal dog påpeges, at det ikke har været tanken at fremstille et omnipotent stift regelsæt; hvor der er tvivl om god praksis, må den kliniske dømmekraft stadig have spillerum.

Retningslinierne er baseret på litteraturgennemgang, hvor videnskabelige undersøgelser ligger til grund for anbefalingerne. Allerede eksisterende retningslinier i andre lande, især de engelske (*Guidelines, 1996*) og den reviderede udgave (*Guidelines,*

2001) har været vejledende for udvalget. Konsensus er opnået i udvalget, når der ikke forelå entydige videnskabelige undersøgelser, idet man har baseret anbefalingerne på de eksisterende publikationer af højest mulige kvalitet og udvalgets ekspertise.

Den tilgrundliggende dokumentation for retningslinierne er baseret på samme system som de engelske, det vil sige 6 grader af videnskabelig evidens og 3 grader af retningsliniernes styrke:

### ***Videnskabelig evidens***

- I a Metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.
- I b Mindst én randomiseret, kontrolleret undersøgelse.
- II a Mindst én god, kontrolleret, ikke randomiseret undersøgelse.
- II b Mindst én anden type, god, lignende, eksperimentel, ikke randomiseret undersøgelse.
- III Gode deskriptive undersøgelser (kohorte, case-control, sammenlignende og enkelttilfælde).
- IV Ekspertkomité eller velestimerede autoriteter.

Enhver reference i teksten vil i det følgende blive beskrevet ved en af de 6 grader.

### ***Styrke af anbefalinger***

- A Kræver mindst én randomiseret undersøgelse blandt flere gode undersøgelser, som alle er grundlæggende for anbefalingen (I a, I b).
- B Kræver gode, kliniske undersøgelser som grundlag for anbefalingen (II a, II b, III).
- C Kræver ekspertkomité eller autoritet, men siger, at der ikke findes gode kliniske undersøgelser som grundlag (IV).

Alle anbefalinger vil blive graderet A, B eller C, men det vil ikke altid være muligt at opnå overensstemmelse mellem graden af videnskabelig evidens og anbefalingers styrke på grund af de citerede undersøgelser varierende kvalitet. Nogle anbefalinger dækker områder, som ikke kan vurderes i klinisk studie og graderes som C. Der kræves således en kritisk vurdering af læseren.

### ***Litteratursøgning***

Medline og Cochrane er søgt tilbage til 1997 af de enkelte gruppemedlemmer inden for hvert af deres specialeområder, og referencerne er kvalitetsvurderet i henhold til den tidligere beskrevne videnskabelige evidens.

## **Opdatering**

Det er forudset, at udvalget må revidere retningslinierne med få års mellemrum, da der sker ændringer i såvel diagnostik som behandling, som det vil fremgå af den aktuelle udgave.

## **RESUME AF RETNINGSLINIER**

### ***Undersøglesprogram***

Gennemsnitsrisikopatienter med symptomer på KRC bør primært have udført sigmoideoskopi. Ved normalt fund suppleres afhængigt af symptomerne med anoskopi, HemoccultSensa<sup>®</sup> og koloskopi (B).

Ved koloskopi og sigmoideoskopi bør endoskopikeren sikre en høj procent komplette undersøgelser med en lav perforationsfrekvens (B).

Der bør tages biopsi fra alle rectumtumorer (C).

Graden af fiksation af cancer recti skal vurderes præoperativt ved rektal eksploration (A).

Forud for intenderet kurativ operation for rectumcancer bør der udføres transrektal ultralydskanning og/eller MR-scanning med henblik på lokal staging (B).

Undersøgelser for fjernspredning til lever og lunger bør udføres, medmindre de skønnes ikke at få betydning for behandlingen (C).

Ved påvist KRC bør der foretages komplet koloskopi perioperativt med henblik på synkron neoplasi (B).

Verificerede eller klinisk mistænkte tilfælde af FAP og HNPCC bør anmeldes til Polyposeregistret/HNPCC-Registret, som i samarbejde med de klinisk genetiske afdelinger koordinerer screening og rådgivning (B).

Der er påvist en nedsat dødelighed af KRC i normalbefolkningen som følge af screening med 1-2 års mellemrum. På baggrund af en MTV-rapport er der planlagt undersøgelse af gennemførligheden af befolkningsscreening i to amter før stillingtagen til en national befolkningsscreening (A).

1. gradsslægtninge til patienter med KRC, diagnosticeret før 50-års alderen, anbefales undersøgt med enten fleksibel sigmoideoskopi + HemoccultSensa<sup>®</sup> eller koloskopi med 5 års interval begyndende 10 år før indekspersonens alder på diagnosetidspunktet (C).

Patienter med adenomer bør indgå i et koloskopisk opfølgingsprogram (B).

## ***Patologisk anatomi og stadieinddeling***

Ved patoanatomisk undersøgelse bør anvendes retningslinier som angivet på DSPAC's registreringsskema (udgave 2002), og klassifikation bør ske i TNM-systemet, som anført af WHO og UICC (C).

## ***Billeddiagnostik***

Ved inkomplet koloskopi kan suppleres med CT kolonografi alternativt røntgen undersøgelse af colon med dobbeltkontrast (B).

Ved påvist KCR undersøges for fjernmetastasering med ultralydskanning af leveren og røntgenundersøgelse af thorax; en anden mulighed er CT eller MR (B).

Intraoperativ ultralydskanning af leveren har den højeste sensitivitet og specificitet for metastaser (A).

For patienter med cancer recti også:

Lokal stadieinddeling med transrektal ultralydskanning og MR (A).

Ved klinisk mistanke om recidiv udføres MR og/eller transrektal ultralydskanning med biopsi (B).

## ***Den præoperative patient***

Der skal foreligge informeret samtykke før operation for KRC (C).

Præoperativ stomimarkering bør foretages af stomisygeplejerske eller kvalificeret kirurg om muligt operatøren (C).

Transfusion bør begrænses mest muligt og kun gives på snævre indikationer. Der bør anvendes leukocyt-depleteret (filtreret) blod (B).

Præoperativ tarmudrensning bør undlades ved cancer coli (A).

Ved rectumkirurgi bør anlægges suprapubisk blæredrænage (A).

Patienter, som skal opereres for KRC, skal have systemisk antibiotisk profylakse (A).

Lavmolekylært heparin eller lavdosis heparin + TED-strømper bør anvendes i forbindelse med elektiv og akut KRC-kirurgi, medmindre der foreligger kontraindikation (A).

## ***Kirurgisk behandling***

### **Colon**

Kurativ resektion baseres på histologisk bekræftelse. Der tilstræbes en rate på 70%, men afhængig af stadiefordeling (B).

Valg af incision afhænger af tumorplacering og stomi (C).

Lukning af bugvæggen kan foretages lagvis eller én bloc (B).

Intraperitoneale dræn er overflødige og bør forbeholdes forventet blødning for at forebygge udvikling af et inficeret haemoperitoneum (B).

Ved mobilisation af tumor bør perforation undgås (B).

Anastomose kan foretages med en- eller tolaget suturteknik eller stapling (B).

Ved segmentær colonresektion anbefales det at foretage resektion af de tumordrænerende kar og lymfeknuder, medens mere extensive resektioner ikke synes at bedre femårsoverlevelsen (B).

Patienter med colonileus bør præoperativt have foretaget colonindhældning med vandopløselig kontrast til udelukkelse af pseudoobstruktion og volvulus samt fastlæggelse af stoppets niveau (B).

Forudsat der ikke er tegn på truende eller manifest perforation, bør operation for colonileus om muligt foregå i dagtid ved erfaren kirurg (B).

Ileus som følge af højresidig tumor behandles med højresidig eller udvidet højresidig hemikolektomi med primær anastomose (C).

Ved ileus som følge af venstresidig tumor hos patienter uden perforation eller peritonit anbefales resektion af det tumorbærende tarmstykke med eller uden anlæggelse af primær anastomose, afhængig af komorbiditet (C).

Anlæggelse af aflastende colonstent bør overvejes, især i patientgrupper med øget komorbiditet (C).

## **Rectum**

Som cancer recti betegnes en cancer med anale rand lokaliseret 0-15 cm over ydre analåbning, bedømt ved rektoskopi med stift skop. (C).

Ved tumor i nederste 2/3 af rectum anbefales det at foretage total mesorektal excision som led i en anterior resektion, Hartmanns operation eller abdomino-perineal extirpation. Ved tumor i øverste 1/3 bør der foretages partiel mesorektal excision med deling af mesorectum mindst 5 cm under tumor. De pelvine autonome nerver og plexer bør om muligt bevares intakte, og peroperativ tumorperforation bør undgås. TME bør centraliseres til færre afdelinger og på hver afdeling bør indgrebet udføres af et begrænset antal kirurger (B).

Anastomose udføres hyppigst ved stapling, men kan også udføres manuelt i et eller to lag. Stapling muliggør en koloanal anastomose, og i sådanne tilfælde bør anlæggelse af en J-pouch overvejes af hensyn til det funktionelle resultat (B).

Efter anlæggelse af lav anastomose anbefales læktest (B).

Efter lav anterior resektion kombineret med total mesorektal excision anbefales anlæggelse af en midlertidig aflastende ileostomi i de fleste tilfælde. Der er ikke enighed om drænanlæggelse ved lav anterior resektion (B).

Det anbefales, at abdominoperineal exstirpation generelt kun udføres ved tumor i de nederste 5 cm af rectum (B).

Ved kurativ resektion for cancer recti bør det - forudsat opnåelse af 2 cm palpatorisk normal ikke strakt tarm analt for tumor - tilstræbes, at højst 1/3 af patienterne opereres med rectumexstirpation eller Hartmanns operation, medens de øvrige patienter får udført anterior resektion med kolorektal eller koloanal anastomose, evt. med J-pouch (B).

Ved tumor i øverste tredjedel af rectum tilstræbes resektion og anastomose. Rectumexstirpation bør kun udføres, såfremt peroperative tekniske problemer ikke kan løses på anden måde (B).

Hos højrisikopatienter bør transanal, kurativt intenderet lokal excision af en tumor i nedre 2/3 af rectum overvejes ved en T1-2 tumor, der er højt eller middelhøjt differentieret og højst 3 cm stor. Der bør foretages præoperativ staging med intrarektal ultralydskanning og MR scanning. Transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM) er den foretrukne metode, som i lighed med TME bør centraliseres, og data registreres i den landsdækkende TEM-database (B).

### **Laparoskopisk kirurgi**

Indtil der foreligger resultater af store igangværende internationale undersøgelser vedrørende radikalitet, komplikationfrekvens, portmetastasering, recidiv og overlevelse anbefales det, at intenderet kurativ laparoskopisk operation for kolorektal cancer kun udføres som led i prospektive kontrollerede undersøgelser (C).

### ***Ikke kirurgisk behandling***

Adjuverende kemoterapi bør tilbydes alle patienter radikalt opereret for cancer coli Dukes' C, med mindre der er medicinske kontraindikationer. Behandlingen består i seks måneders kemoterapi med et 5FU-holdigt regime (A).

Adjuverende kemoterapi ved cancer coli Dukes' B bør foregå i klinisk kontrollerede undersøgelser (B).

Adjuverende kemoterapi ved cancer recti Dukes' B og C bør foregå i klinisk kontrollerede undersøgelser (B).

Udvalgte patienter med særligt dårlige prognostica med cancer coli Dukes' B eller cancer recti Dukes' B eller C kan efter individuel vurdering tilbydes adjuverende kemoterapi (C).

Udvalgte patienter i god almentilstand, og som tidligere er behandlet med 5FU for metastatisk sygdom med god effekt, bør tilbydes 2. linie kemoterapi med CPT11 (A).

Præoperativ strålebehandling bør tilbydes patienter med rectumcancer T 3-4, hvis tumor er lokaliseret  $\leq 10$  cm fra anus (A).

Præoperativ strålebehandling bør tilbydes patienter med fikserede tumorer i rectum (A).

Palliativ strålebehandling bør tilbydes patienter med smertegivende lokalrecidiv i rectum (B).

### ***Opfølgning***

Opfølgning med henblik på tidlig diagnose af recidiv kan ikke anbefales generelt på nuværende tidspunkt. Der kræves en MTV (B).

Med henblik på diagnose af metakron KRC bør koloskopi foretages efter en initial komplet undersøgelse med mellemrum på 3 - 5 år, det korteste interval hos patienter med synkron neoplas, som har højest risiko for metakron KRC (B).

Patienter bør have mulighed for opfølgning ved symptomer og stomiproblemer samt med henblik på psykosocial støtte (C).

Kvalitetssikring søges opnået ved standardiseret beskrivelse af teknik og patologisk anatomi, registrering af komplikationer, stomifrekvens og recidiv, som kan gøre en sammenligning med en optimal standard mulig (B).

### ***Kirurgisk behandling af recidiv og fjernspredning***

Kirurgisk behandling af lokalt recidiv af KRC med kurativt sigte bør tilbydes, når fjernmetastaser er udelukket, og det skønnes teknisk muligt; kun et fåtal vil blive helbredt, men flertallet opnår palliation (C).

Aflastende stomi eller stent kan palliere ved obstruktion (B).

Patienter med operable lever- eller lungemetastaser bør tilbydes resektion. Ved inoperable levermetastaser bør vurderes, om ultralydvejledt radiofrekvensbehandling kan foretages (B).

### ***Landsdækkende database for KRC***

10 indikatorer og standarder er valgt og første generelle tilbagemelding til de enkelte afdelinger skete i maj 2002, et år efter databasens oprettelse.

## UNDERSØGELSESPROGRAM

### *Indikationer*

Kolorektal cancer giver oftest først symptomer sent i forløbet, og de er ikke specifikke. Højresidige tumorer viser sig ved træthed (anæmi), abdominale smerter og palpabel udfyldning, men der kan også være væggtab og feber. Ved obstruktion af valvula ileocaecalis kan der opstå tyndtarmsileus.

I venstre side er symptomer på obstruktion hyppigst i form af appetitløshed, ændret afføringsmønster, blod i afføringen, kolikagtige smerter, og i op til en tredjedel af tilfældene manifesteret colonileus.

Ved cancer recti kan afføringen være tilblandet blod og slim og der kan være fornemmelse af mangelfuld tømning af ampullen og tenesmi.

Blæresymptomer ses ved indvækst i blæren og fluor vaginalis ved indvækst i vagina. Fisteldannelse til ventrikel eller tyndtarm kan medføre diaré med hurtigt stort væggtab.

Mange af de nævnte symptomer ses også ved godartet sygdom, men det er nødvendigt at udelukke KRC.

Når cancer mistænkes, bør et undersøgelsesprogram sættes i værk hurtigst muligt. Det er sandsynliggjort, at afkortning af tiden fra symptomers opståen til diagnose medfører tidligere stadie af cancer recti (*Arbman et al*, 1996, II b), mens dette ikke er demonstreret for cancer coli.

I Fyns amt har man fundet forsinkelse på mere end 3 måneder fra første lægebesøg til diagnose af KRC hos et lille antal patienter (*Jensen et al*, 1994, II a), men i Sverige har man fundet lignende forsinkelse på gennemsnitlig 5 måneder (*Månsson*, 1990, III). Imidlertid er det mindre end halvdelen af patienterne, der har karakteristiske symptomer, og indikation for videre undersøgelse er derfor også afhængig af den enkelte læges erfaring.

### ***Undersøgelser ved klinisk mistanke om KRC***

#### **Almen undersøgelse**

Foruden en klinisk undersøgelse inklusive abdominal palpation skal der hos alle udføres digital rektal eksploration, som kan afsløre 2/3 af de rektale kancerer. Desuden foretages undersøgelse af hæmoglobin, idet anæmi hos personer over 50 år kan være eneste symptom på højresidig cancer (*Gordon et al*, 1994, IV). Derudover bør der hos kvinder udføres en gynækologisk undersøgelse for at udelukke gynækologisk årsag til symptomerne. Endelig udspørges patienten om tidligere kolorektal neoplasie eller endometriecancer samt om familiær disposition til KRC. I positivt fald henvises patienten til koloskopi, og i negativt fald henvises patienten til et undersøgelsesprogram afhængigt af symptomer (*MTV-rapport*, 2001, II b).

Følgende undersøgelsesprogrammer anbefales hos patienter over 40 år (MTV-rapport, 2001, II b):

1. Patienter med frisk blødning alene:

Der foretages sigmoideoskopi, som suppleres med anoskopi for at udelukke blødningsfokus i analkanalen. Såfremt der findes normale forhold ved sigmoideoskopi er der ikke grund til undersøgelse af resten af colon, idet risikoen for at overse neoplasi oralt for sigmoideoskopets rækkevidde er < 1% (Church 1991, II b).

2. Patienter med afføringsændring i mere end 4 uger, men uden synlig blod per anum:

Der udføres primært sigmoideoskopi. Er denne normal suppleres med en undersøgelse af afføringen for okkult blod (HemoccultSensa<sup>®</sup>), idet påvist blod er ensbetydende med en høj risiko (20%) for cancer oralt for rectum. Ved fund af okkult blødning bør der udføres koloskopi. Ved negativ afføringsprøve må man overveje udredning for anden mulig sygdom via egen læge. Ved persisterende symptomer og uafklaret diagnose efter 3 måneder udføres koloskopi.

3. Patienter med ikke-frisk blødning eller frisk blødning og ændret afføringsmønster:

Der udføres sigmoideoskopi, og hvis denne er normal så koloskopi.

4. Patienter med blødningsanæmi:

Programmet omfatter gastroskopi og koloskopi.

Herudover må undersøgelsesprogrammet individualiseres afhængigt af symptomer og evt. komplicerende lidelser.

## ***Kvalitetskrav til undersøgelserne***

### **Koloskopi**

Udføres ambulantly efter udrensning. Endoskopikeren skal være forberedt på biopsitagning og alle former for polypektomi (varm slynge, hot biopsi, piecemeal technique). Patienten skal forinden være informeret om ubehag og risici for perforation og blødning. Oftest foretages undersøgelsen under let sedation og analgesi; antidoter skal være let tilgængelige, og ASA III-IV patienter bør monitoreres.

Komplet koloskopi til coecums bund kan opnås i 85-90% af tilfældene (Cirocco & Rusin, 1995, III, Kronborg & Brok 1988, IV). Perforation forekommer hos 0,1 - 0,3% med en dødelighed på 10% (Hall et al, 1991, III, Damore et al, 1996, IV, Jentschura et al, 1994, III, Kronborg & Brok, 1988, III). Disse tal er baseret på publikation fra afdelinger med stor erfaring, men også med undervisningsforpligtelser.

Undersøgeren har kun foretaget en komplet koloskopi, såfremt ileocecalstedet er identificeret; hvis dette ikke er tilfældet, kræves en supplerende dobbeltkontrast undersøgelse eller kolonografi.

## Sigmoideoskopi

foretages ambulant med 60 cm fleksibelt endoskop efter udrensning med klyx og uden sedation. Patienten informeres om ubehag og den minimale risiko. Ved indføring til 60 cm vil man i 80% af tilfældene have set hele colon sigmoideum, og dermed området hvor 2/3 af kræfterne findes (*Bohlman et al, 1977, II b*). Tidligere anvendtes fiberendoskoper, som nu er erstattet af videosigmoideoskoper, som takket være skærbilledet øger muligheden for oplæring i teknikken og stimulerer engagementet hos det assisterende personale. Perforation forekommer hos 0.1-0.2 o/oo af tilfældene (*Winawer et al, 1997, IV*). I en dansk serie påvistes cancer hos 5% og adenomer hos 11% ved undersøgelse af patienter med symptomer (*Bülow & Christensen, 2001, III*).

Det stive 25 cm lange rektoskop er sigmoideoskopet langt underlegent i diagnostisk øjemed (*Marks et al, 1979, IIb, Traul et al, 1983, II b, McCallum et al, 1984, III Vipond & Moshakis, 1996, III,*) og må betegnes som obsolet til udredning af symptomer forårsagede med KRC.

## Røntgenundersøgelse af colon

Elektiv røntgenundersøgelse af colon bør fremover kun anvendes hos patienter, der ikke ønsker at få foretaget koloskopi, eller hvor koloskopi er inkomplet. Indtil en tilstrækkelig koloskopikapacitet er opnået, kan røntgenundersøgelse dog anvendes som supplement til sigmoideoskopi. Da colon sigmoideum kan være vanskelig at fremstille ved divertikulose, skal røntgen af colon altid suppleres med en fleksibel sigmoideoskopi.

Der bør altid anvendes dobbeltkontrast undersøgelse (*Laufer, 1976 IV, Gelfand & Ott, 1981, IV, Fork, 1983, IV*), og udtømningen bør være lige så tilstrækkelig som ved koloskopi. Enkeltkontrastundersøgelse kommer kun på tale ved ileus-diagnostik. Undersøgelsen bør udføres af røntgenlæger med erfaring i denne teknik. Manglende udspilning af coecum kan medføre konfiguration, som mistolkes som tumor, og ved tvivl bør udføres koloskopi. Radiologen bør afgive en utvetydig udtalelse om tumordiagnose, som kan lægges til grund for klinikernes stillingtagen til behandling, og det er god praksis, at klinikeren får forevist røntgenbillederne af radiologen.

Risiko for perforation er 0,2-0,4 o/oo med en dødelighed på op til 25% til trods for kirurgisk behandling (*Cordone et al, 1988, IV*).

Meget tyder på, at man i fremtiden i stedet for dobbeltkontrast røntgenundersøgelse af colon kan anvende CT/MR kolonografi, men disse nye teknologiers anvendelse i diagnostik af kolorektal cancer er endnu ikke fuldt belyst (*MTV-rapport, 2001*).

## Undersøgelser ved diagnosticeret KRC

Biopsi er nødvendig ved tumor i rectum, da diagnosen cancer recti kan medføre præoperativ stråleterapi, lav anastomose med risiko for komplikationer og permanent stomi.

Det er vigtigt at afklare, om en rectumcancer er fikseret, da patienterne i så fald skal tilbydes en langvarig præoperativ strålebehandling, hvis deres tilstand berettiger intensiveret kurativ behandling. Fiksation vurderes klinisk ved rektal eksploration. Phased array MR-scanning muliggør en mere præcis staging (*Beets-Tan et al, 2001, II b*).

Transrektal ultralydskanning kan klassificere tumorer som T1, T2 eller T3. Såfremt man overvejer lokal ekscision, bør der foretages præoperativ transrektal ultralydskanning.

Ved radiologisk eller endoskopisk oplagt cancer oralt for rectum kræves ikke nødvendigvis biopsi, da histologisvaret har meget ringe indflydelse på behandlingen.

Synkrone kolorektale kancerer forekommer hos op til 5% og diagnosticeres bedst ved koloskopi (*Barillari et al, 1990, II b*). Der skal derfor enten foreligge en komplet præoperativ koloskopi eller (hos kurativt opererede patienter) udføres en postoperativ koloskopi indenfor de første tre måneder. Intraoperativ palpation af den resterende del af colon sikrer ikke påvisning af små tumorer eller adenomer.

*Undersøgelser for spredning til andre organer* (UL-scanning af lever og røntgenundersøgelse af thorax) udføres, medmindre de ikke skønnes at have indflydelse på behandlingen. De fleste patienter med symptomgivende KRC og fjernspredning har glæde af at få fjernet primærtumor (mindre morbiditet og bedre livskvalitet). Mistanke om fjernspredning under operationen bør medføre per- eller postoperativ UL- eller CT-skanning af lever med biopsi, såfremt det skønnes at kunne få indflydelse på behandlingen, eller blot af hensyn til muligheden af en præcis information om sygdomsstadiet. Nogle ældre patienter med komplicerende sygdomme og få symptomer kan frarådes operation ved påvisning af fjernspredning, mens yngre patienter med påvist fjernspredning kan få ændret en ellers planlagt behandling (*Isbister & Al-Sanea, 1996, III, Sarela et al, 2001, III*).

Gynækologisk undersøgelse med henblik på mulig indvækst i urinblære og vagina foretages almindeligvis.

## ANBEFALINGER

Gennemsnitsrisikopatienter med symptomer på KRC bør primært have udført sigmoideoskopi. Ved normalt fund suppleres afhængigt af symptomerne med anoskopi, HemoccultSensa<sup>®</sup>, koloskopi

**B**

Ved koloskopi og sigmoideoskopi bør endoskopikeren sikre en høj procent komplette undersøgelser med en lav perforationsfrekvens

**B**

Der bør tages biopsi fra alle rectumtumorer

**C**

Graden af fikseret cancer recti skal vurderes præoperativt ved rektal eksploration

**A**

Forud for intenderet kurativ operation for rectumcancer bør der udføres transrektal ultralydskanning og/eller MR-scanning med henblik på lokal staging

**B**

Undersøgelser for fjernspredning til lever og lunger bør udføres, medmindre de skønnes ikke at få betydning for behandlingen

**C**

Ved påvist KRC bør der foretages komplet koloskopi perioperativt med henblik på synkron neoplasi

**B**

### ***Befolkningsscreening og højrisikogrupper***

Det er vist ved flere randomiserede undersøgelser, at dødeligheden af KRC kan nedsættes med 15-30% i befolkningen med aldersbetinget risiko for KRC (50-75 år) ved at tilbyde undersøgelse af afføringen for blod hvert eller hvert andet år og foretage koloskopi ved påvist blod (*Mandel et al, 1993, I b, Hardcastle et al, 1996, I b, Kronborg et al, 1996, I b*).

Der er anbefalet en gennemførlighedsundersøgelse i to amter inden stillingtagen til en evt. landsdækkende befolkningsscreening (*MTV-rapport, 2001*). Alle patienter med KRC bør have optaget en omhyggelig familieanamnese (især vedrørende I. grads slægtninge) med henblik på identifikation af højrisikogrupper.

*Familiær adenomatøs polypose (FAP)* er autosomt dominant arvelig og fører ubehandlet til KRC hos næsten alle. Nutildags udgør KRC på baggrund af FAP kun 0,1% af alle tilfælde af KRC i Danmark som følge af Polyposeregistrets aktivitet (*Bülow et al, 1996, III*). 1. gradsslægtninge tilbydes molekylær genetisk undersøgelse, hvorefter verificerede genbærere og risikopersoner i familier uden kendt mutation følges med sigmoideoskopi hvert andet år indtil profylaktisk kolektomi. Hos ikke-genbærere er der ikke grund til endoskopisk screening. Kirurgisk behandling og postoperativ kontrol er en lands-/landsdelsfunktion, som varetages i Hvidovre, Odense, Århus og Ålborg.

*Hereditær non polypose kolorektal cancer (HNPCC)* er også autosomal dominant arvelig og karakteriseres klinisk ved mindst tre tilfælde af KRC i to generationer (den ene slægtning skal være 1. gradsslægtning til de to andre) og mindst et af tilfældene skal være diagnosticeret før 50 års alderen (Amsterdamkriterierne) (*Vasen et al, 1990, III*). Højresidige kancerer er hyppigst, og der er stor risiko for synkron cancer (18-29%) og metakron cancer (40% efter 10 år) (The HNPCC Groups in Denmark, Holland and Finland, 1994, III). Hertil kommer en øget risiko for cancer i endometriet, nedre urinveje, tyndtarm, ovarier og ventrikel. Der er identificeret 6 HNPCC relaterede gener, og molekylær genetisk diagnostik kan tilbydes. Verificerede genbærere tilbydes fortsat klinisk/koloskopisk screening, og ved forekomst af kolorektale adenomer kan overvejes profylaktisk kolektomi med ileorektal anastomose. Kirurgisk behandling og postoperativ kontrol er en lands-/landsdelsfunktion, som varetages i Hvidovre, Odense, Århus og Ålborg. Hos ikke-genbærere er der ikke indikation for screening. Det kliniske endoskopiske screeningsprogram består af koloskopi hvert andet år fra 25 års alderen suppleret med screening for cancer i andre organer (*Bülow & Kronborg, 1996, III*). Det er i en dansk prospektiv undersøgelse vist, at HNPCC

udgør knap 2% af alle KRC-tilfælde (*Katballe, 2002, II a*), og det er sandsynliggjort, at koloskopiscreening vil nedsætte dødeligheden af HNPCC (*Järvinen et al, 1995, III*). De kliniske kriterier underestimerer forekomst af HNPCC i små familier og ved forekomst af tumorer i flere organer (*Beck et al, 1997, III*). Der er etableret et dansk HNPCC register (*Myrhøj et al, 1994, III*).

1. gradsslægtninge til patienter med sporadisk KRC har 2-4 gange øget risiko for at få KRC sammenlignet med normalbefolkningen (*Søndergaard et al, 1991, III*) og udgør muligvis 20% af alle KRC tilfælde. Den relative risiko for 1. gradsslægtninge er højest ved diagnose af KRC i en ung alder. Der er endnu ikke konsensus om screeningstilbud til 1. gradsslægtninge til patienter med sporadisk KRC, men uden for Danmark findes flere anbefalinger (*Burt et al, 1990, IV, Winawer et al, 1997, IV*) omfattende både afføringsprøver for blod og endoskopi. Det er foreslået, at 1. gradsslægtninge til patienter med KRC før 50 års alderen tilbydes sigmoideoskopi + HemoccultSensa<sup>®</sup> eller koloskopi med 5 års interval begyndende 10 år før forekomst af KRC hos indexpersonen.

Patienter med adenomer har en 2-6 gange øget risiko for at få KRC (*Jørgensen et al, 1995, III*). Fjernelse af adenomer og et koloskopisk opfølgingsprogram nedsætter sandsynligvis risikoen for KRC og for død af KRC (*Winawer et al, 1993, III, Jørgensen et al, 1993, III*), men der er ikke enighed om opfølgingsprogrammernes intensitet (koloskopi med 2-10 års mellemrum) og udvælgelsen af adenompatienter (*Hoff et al, 1996, III*).

Patienter med colitis ulcerosa har en øget risiko for død af KRC, men der er ikke enighed om værdien af screening (*Lindberg et al, 1996, III*).

*Metakron KRC omtales side 52.*

## ANBEFALINGER

Verificerede eller klinisk mistænkte tilfælde af FAP og HNPCC bør anmeldes til Polyposeregistret/HNPCC-Registret, som i samarbejde med de klinisk genetiske afdelinger koordinerer screening og rådgivning

**B**

Der er påvist en nedsat dødelighed af KRC i normalbefolkningen som følge af screening med 1-2 års mellemrum. Som følge af en MTV-rapport er der planlagt undersøgelse af gennemførligheden af befolkningsscreening i to amter før stillingtagen til en national befolkningsscreening

**A**

1. gradsslægtninge til patienter med KRC, diagnosticeret før 50-års alderen, anbefales undersøgt med enten fleksibel sigmoideoskopi + HemoccultSensa<sup>®</sup> eller koloskopi med 5 års interval begyndende 10 år før indekspersonens alder på diagnosetidspunktet

**C**

Patienter med adenomer bør indgå i et koloskopisk opfølgingsprogram.

**B**

## PATOLOGISK ANATOMI OG STADIEINDELING

### **Introduktion**

Kolorektalt karcinom antages at opstå ud fra celler i en enkelt colonkrypt og herfra sprede sig til den tilgrænsende slimhinde, fra slimhinden ved direkte vækst ned i de underliggende lag af tarmvæggen og senere via lymfekar, blodkar og peritoneum som metastaser til andre organer.

Ved den patoanatomiske beskrivelse af kolorektal neoplasi anvendes WHO's klassifikation (*Hamilton & Aaltonen, 2000*). De anbefalede retningslinier følger i det væsentlige de i Storbritannien og Irland vedtagne (*The Association of Coloproctology, 2001*). Tumorer i appendix er ikke omfattet af disse retningslinier.

### **Definitioner**

#### **Forstadier**

Neoplastiske epitelforandringer begrænset til slimhinden inklusive lamina muscularis mucosae betegnes som dysplasi, og det dysplastiske område betegnes som et adenom.

Adenomer kan efter deres makroskopiske udseende inddeles i stilkede (pedunkulære) og bredbaserede (sessile). Flade adenomer er en undergruppe af sessile adenomer, hvor væksten maksimalt er to gange slimhindens normale højde. Undtagelsesvis kan det dysplastiske område være lavere end den normale slimhinde. Også sådanne områder betegnes som adenom og kan være udgangspunkt for KRC, selvom forandringen er lille (gennemsnit 11 mm) (2, WHO 1628).

Adenomer inddeles efter deres histologiske arkitektur i tubulære, tubulovilløse og villøse adenomer. Serrat adenom betegner en undergruppe af adenomer med en karakteristisk histologi, hvor det dysplastiske område har træk af hyperplastisk polyp. Polypper med adskilte områder af henholdsvis dysplasi og hyperplasi betegnes mixed polyps.

Epitelforandringerne graderes i let, moderat og svær dysplasi. Betegnelserne intraepitelial neoplasi, carcinoma in situ og intramukosalt karcinom anvendes ikke.

#### **Kolorektal cancer**

Når den neoplastiske proces har gennemvokset lamina muscularis mucosae benævnes den KRC. Definitionen af KRC afviger således fra definitionen af mange andre karcinomer, hvor det afgørende kriterium er gennemvækst af basalmembranen. Årsagen hertil er, at neoplastiske processer, som ikke har gennemvokset lamina muscularis mucosae, aldrig metastaserer.

## Klassifikation

Ved klassifikation af KRC anvendes typebestemmelse, gradering og stadieinddeling.

### Typebestemmelse

Ved typebestemmelse (typing) inddeles KRC efter den retning, hvori de neoplastiske celler uddifferentierer. Til diagnoserne mucinøst karcinom og signetringscelle karcinom kræves, at mindst 50% af tumor viser denne uddifferentiering. Småcellet karcinom er betegnelsen for en lavt differentieret neuroendokrin tumor (oat celle karcinom). Malignt melanom i colon og rectum anses for at repræsentere metastaser. De nærmere regler er angivet i WHO's klassifikation (*Hamilton & Aaltonen, 2000*). Næsten alle KRC falder i de to først grupper.

Adenocarcinoma	ICD-O	8140/3
Mucinous adenocarcinoma		8480/3
Signet-ring cell carcinoma		8490/3
Small cell carcinoma		8041/3
Squamous cell carcinoma		8070/3
Adenosquamous carcinoma		8560/3
Medullary carcinoma		8510/3
Undifferentated carcinoma		8020/3

### Gradering

Ved gradering (grading, degree of differentiation) bestemmes i hvilken grad tumorvævet ligner sit udgangspunkt (colonepitel). Dette afgøres ved en kombination af histologiske og cytologiske kriterier, og tumorer inddeles her i højt differentierede (well differentiated, low grade), moderat (moderately differentiated, intermediate grade) og lavt differentierede (poorly differentiated, high grade), på basis af såvel det dominerende som det lavest differentierede område, såfremt dette ikke kun findes i den invasive front (*Hamilton & Altonen, 2000, Purdie & Piris, 2000 IIb*).

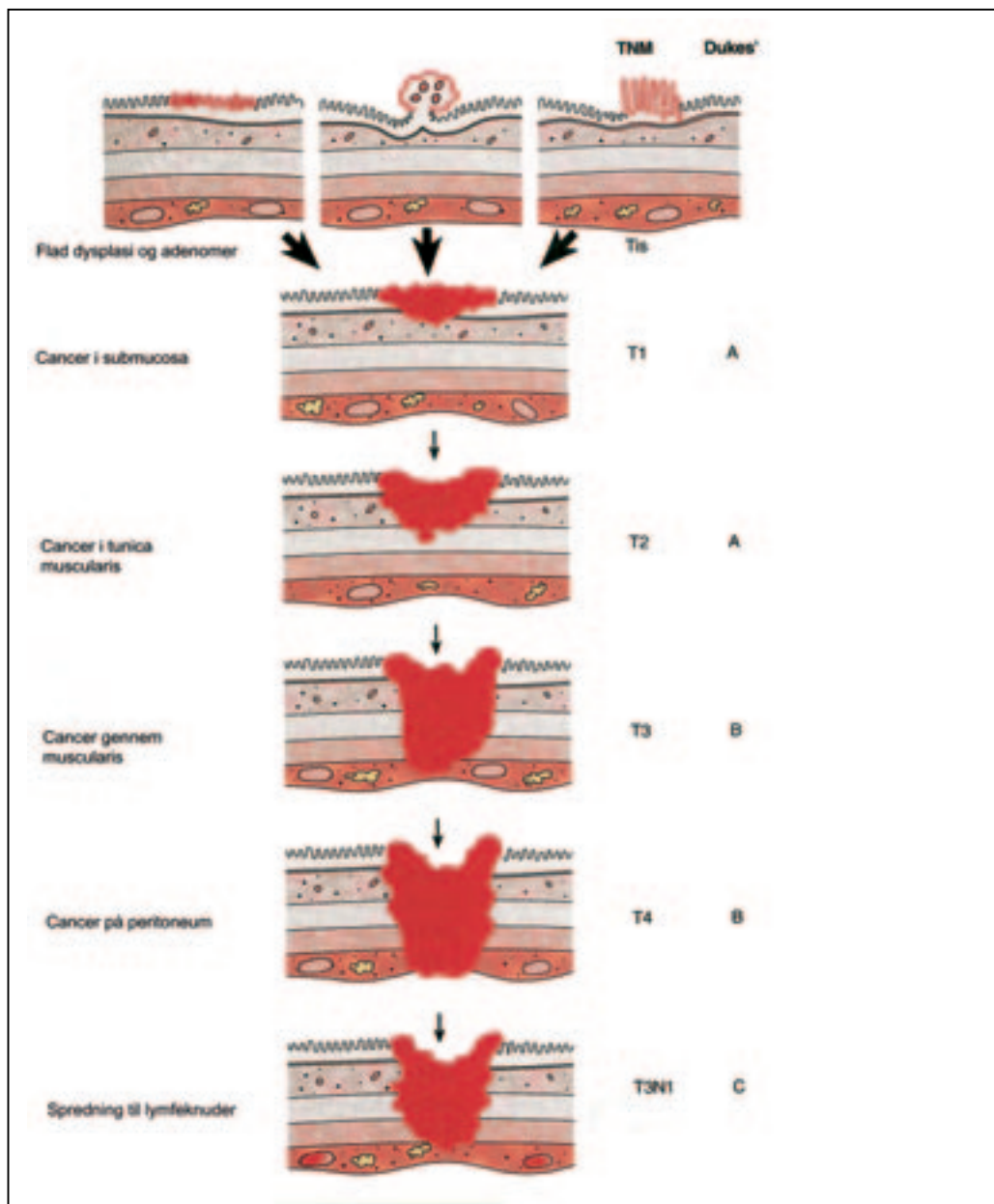
### Stadieinddeling

Præoperativ stadieinddeling (staging) er med undtagelse af påvisning af fjernmetastaser kun relevant ved cancer recti. Formålet er at planlægge omfanget af den operative procedure og afgøre om der skal gives præoperativ strålebehandling. Begge dele afhænger af graden af væggennemvækst, tumorfiksation, subsidært indvækst i naboorganer, og tilstedeværelsen af fjernmetastaser.

## Dukes og TNM (Fig. 1)

Tx	Udbredning kan ikke vurderes
T1	Tumor i submucosa
T2	Tumor i tunica muscularis
T3	Tumor i perikolisk/perirektalt væv
T4	Tumor infiltrerer andre organer/peritoneum
N0	Ingen regionale metastaser (over 12 lymfeknuder)
N1	Metastaser i op til 3 lymfeknuder
N2	Metastaser i 4 eller flere lymfeknuder
N3	Langs kendt karstamme eller apikal
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser

Figur 1



## **Lokal resektion**

Alle lokalt fjernede neoplastiske processer indstøbes totalt. Ved endoskopisk fjernede adenomer med adenokarcinom foretages udskæringen således, at resektionslinien svarende til polypstilken kan vurderes. Ved små tumorer fjernet ved transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM) fremsendes disse af kirurgen udbredt og opspændt på en lille plade (fx. af flamingo eller kork), og resektionslinier såvel lateralt som i dybden vurderes.

## **Kolorektale resektater**

Tumors maksimale diameter måles fra tarmens lumenale side, ikke dybdevækst.

Ved patoanatomisk stadieinddeling bestemmes tumors udbredelse (makroskopisk og mikroskopisk), dels lokalt, dels i form af metastaser. Her anvendes TNM-systemet som publiceret af UICC (*UICC TNM*, 1997) med senere kommentarer (*UICC TNM Supplement*, 2001).

Ved anvendelse af Dukes' klassifikation anføres, om apikale lymfeknude er sæde for metastase (Dukes' C2). Den apikale lymfeknude er lymfeknuden nærmest karresektionslinien uanset afstanden til denne.

Korrekt bedømmelse af pN-status forudsætter mikroskopisk undersøgelse af et antal lymfeknuder, men det nødvendige antal angives fra 8 til 17 (*Scott & Grace*, 1989, IIb, *Goldstein et al*, 1996, IIb, *Maurel et al*, 1998, IIb), og til sufficient bedømmelse af pN-status anbefaler UICC at undersøge mindst 12 regionale lymfeknuder (*UICC TNM Supplement*, 2001). En endnu ikke publiceret undersøgelse har imidlertid vist, at antallet af lymfeknuder fundet ved patoanatomisk undersøgelse falder med alder, præoperativ strålebehandling og patientens immunstatus, og at omhyggelig undersøgelse resulterer i en variation på fra 2-3 og op til over 60 lymfeknuder (*Talbot*, 2002). Som mål for en rimelig kvalitet af undersøgelsen kan foreslås et gennemsnitstal på over 10.

Tumorcelleøer over 3 mm i diameter registreres som metastaser uanset om lymfeknudevæv kan identificeres (*Hermanek et al*, 1993, IV).

Endvidere anføres hvorvidt serosa er involveret (*Shepherd et al*, 1995, II b, 1997, II b), samt hvorvidt der er invasion i vener perifert for tunica muscularis (*Talbot et al*, 1981, II b).

Afstanden til resektionslinier mod krøs og retroperitoneum (laterale eller profunde resektionsflade) og mod perirektalt væv (radiale eller cirkumferentielle resektionsflade) måles makroskopisk i mm og kontrolleres histologisk, såfremt afstanden makroskopisk er mindre end 3 cm. Histologisk identifikation af cirkumferentielle resektionsflade kan lettes ved at markere denne med tusch eller andet farvestof. Resektionslinien anses for involveret, såfremt afstanden til tumor histologisk er 1 mm eller mindre, uanset om det neoplastiske væv befinder sig i bindevæv, blodkar, lymfekar eller lymfeknuder (*Quirke et al*, 1986, IIb).

Bedømmelsen af laterale resektionsflade kan være vanskelig ved tumorer i coecum, colon ascendens og descendens på grund af den ofte uregelmæssige resektionsflade.

Resektionslinier i længderetningen anses for frie, hvis afstanden til makroskopisk tumorvæv er 3 cm eller derover (*Cross et al*, 1989, II b), og såfremt tumor ikke histologisk viser tegn på usædvanlig diffus spredning eller er af typen signetringscelle karcinom, småcellet eller udifferentieret karcinom. I disse tilfælde kontrolleres resektionslinien histologisk.

For tumorer i rectum og analkanal anføres beliggenhed i forhold til omslagsfolden (fuldstændigt over/udfor/fuldstændigt under) samt afstand til linea dentata. Ligeledes anføres om præparatet indeholder tværstribet muskulatur fra den eksterne anal-sphincter.

De anførte retningslinier er angivet i et skema udarbejdet af kvalitetssikringsgruppen for kolorektal cancer under Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC) (appendix). På dette er også anført forudsætningerne for, at en eksakt patologibeskrivelse kan gennemføres:

1. Kirurgen afmærker orale resektionsrand med lang sutur.
2. Kirurgen afmærket tumordrænerende karresektionsrand med lang sutur.
3. Operationsbeskrivelse vedlægges eller fremsendes inden videre præparatbehandling foregår.
4. Fremsendelse af præparat (fikseret/ufikseret, opklippet/uopklippet) aftales med lokale patologi-afdeling.

Da patoanatomisk undersøgelse kun omfatter det resecerede væv, suppleres pT og pN stadierne med kliniske oplysninger om eventuelle metastaser efterladt i patienten. Disse bør biopteres.

### **Andre prognostiske faktorer**

En lang række histologiske og molekylærbiologiske parametre har med sandsynlighed prediktiv værdi for prognose og for nogles vedkommende også for valg af behandling og efterfølgende kontrol, samt for screening for HNPCC (*American Joint Committee*, 2000, IIb, *Houlston*, 2001, IIb).

Blandt disse synes især bestemmelse af mikrosatellitstatus at være lovende (*Gafa et al*, 2000, IIb, *Perin et al*, 2001, IIb, *Samowitz et al*, 2001, IIb, *Elsaleh et al*, 2001, IIb), medens den prognostiske betydning af p53 mutationer endnu ikke er helt fastlagt (*Petersen et al*, 2001, Ia, *Hansen*, 2001, Ib).

### **ANBEFALING**

Ved patoanatomisk undersøgelse bør anvendes retningslinier som angivet på DSPAC's registreringskema udgave 2002, og klassifikation bør ske som anført af WHO og UICC (TNM).

DSPAC

Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi

## CANCER COLI et RECTI

Patologiskema

Jan. 2002

Navn - CPR nr	Sygehus, afd.
---------------	---------------

## A: KLINISKE OPLYSNINGER- UDFYLDES AF KIRURGISK AFDELING. Vejledning: se bagsiden

Biopsidato \_\_\_\_\_

Resektionsdato \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
KIRURG (tydeligt navn)

Indtegn tumor &amp; resektat.

Særlige forhold:



Resektat fremsendes til Pato. Inst./afd. på følgende måde (Sæt X):

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Lang sutur i orale resektionsrand (altid)              | <input type="checkbox"/> Præparatet fremsendes ufixeret             |
| <input type="checkbox"/> Lang sutur i tumordrænerende karresektionsrand (altid) | <input type="checkbox"/> Præparatet anbringes i formalin            |
| <input type="checkbox"/> Operationsbeskrivelse vedlægges (altid)                | <input type="checkbox"/> Præparatet opspændes på plade              |
| <input type="checkbox"/> Præparatet er opklippet (OBS: ikke ved TME-resektater) | <input type="checkbox"/> Tamperforation er klinisk påvist           |
| <input type="checkbox"/> Præparatet er et uopklippet TME-rektumresektat         | <input type="checkbox"/> Kurativ <input type="checkbox"/> Palliativ |

## B. PATOLOGISK UNDERSØGELSE - MAKROSKOPI

Vejledning: se bagsiden

1	Tampræparatets længde (cm)	4	Tumors afstand (mm) til peritoneale overflade
2	Tumors største diameter (mm)	5	Tumors afstand (mm) til laterale resektionsflade
3	Tumors afstand (mm) til nærmeste tamresektionsrand	6	Kommentar:

## C. PATOLOGISK UNDERSØGELSE - MIKROSKOPI

Vejledning: se bagsiden

1	Histologisk type (WHO)	5	Samlet antal lymfeknuder (99 - uoplyst)
2	Hist. differentieringsgrad Dominerende _____ Lavest _____	6	Antal tumorinvolverede lymfeknuder
3	Afstanden (mm) fra tumors mest profund vækst til udsiden af tunica muscularis	7	Apikale lymfeknude m.metastase?
4	Tumorstadium (vejledning, se bagsiden):  pT-stadium (histologisk verificeret) ..... _____ pN-stadium (histologisk verificeret) ..... _____ pM-stadium (histologisk verificeret) ..... _____ Dukes stadium (histologisk verificeret) ..... _____	8	Veneindvækst profund for Tun.ica musc.? Perineural vækst profund for Tun.musc? Tamresektionsrande frie? Laterale resektionsflade frie?
		9	Antal adenomer
		10	Satelitter

SUPL. BEMÆRKNING: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

DIAGNOSE: \_\_\_\_\_

SÆRSKILT BESKRIVELSE UDFÆRDIGET?  NEJ  JA, Mikr.nr. \_\_\_\_\_

DATO \_\_\_\_\_ PATOLOG (tydeligt navn) \_\_\_\_\_

### Vejledning til skema vedrørende resektater af kolorektale maligne neoplasmer.

#### Følgende fremsendelsesmetode anbefales:

Hvor det er muligt, overgives præparatet straks til patologifdelingen i arbejdstiden på operationsdagen: uopklippet/ufixeret, således at man på patologifdelingen selv kan opklippe (antemesenterielt), skylle, opspænde og formalinfiksere præparatet. Alternativt kan præparatet opklippes og opspændes af kirurgerne. I andre tilfælde, f.eks. hvor der er tale om forsendelse fra andre hospitaler eller operation i weekender, skal præparatet sendes til patologifdelingen opklippet, skyllet, evt. opspændt og i formalin. Det anbefales, at ikke-opspændte præparater, som på patologifdelingen er modtaget formalinfikseret, opspændes på plade på modtagedagen.

Det er væsentligt, at kirurgen markerer orale tarmresektionsrand og tumordrænerende karresektionsrand med lang sutur (disse lokaliteter kan patologen ellers ikke med sikkerhed identificere). Det er ligeledes væsentligt, at kopi af operationsbeskrivelsen vedlægges.

**A. (oplysning om særlige forhold):** Her ønskes angivet, om der er anført særlige forhold så som adhærens, spredning til andre organer, tidligere operation, tidligere strålebehandling, etc.

**B.2 Tumors største diameter er i TME resektater ofte den circumferentielle.**

**B.4 (afstand til viscerale peritoneum):** Her anføres afstand mellem tumors mest profunde kant og underliggende peritoneum. Afstanden bekræftes mikroskopisk. < 1 mm angives som 0 (nul) mm. Ved gennemvækst forstås vækst på udsiden, dette markeres med +.

**B.5 (afstand til laterale flade):** Her anføres afstanden mellem tumors profunde kant og laterale resektionsflade. < 1 mm opfattes som ikke fri. Spørgsmålet besvares altid for rektale præparater og retroperitonealt beliggende colon, og for intraperitonealt beliggende colonpræparater hvis tumor involverer mesenterielle del af cirkumferensen. Afstanden dokumenteres mikroskopisk hvis makroskopi giver mistanke om < 3 cm.

**C.1 (histologisk type (WHO)):** Angivelse af histologisk type følger WHO-klassifikationen (2000).

1=Adenokarcinom NOS

2=Mucinøst (koloidt) adenokarcinom (over 50% af det undersøgte tumorareal er mucinøst)

3=Signetringscellekarcinom (over 50% af det undersøgte tumorareal omfatter signetringsceller)

4=Planoocellulært karcinom

5=Adenoskvæmest karcinom

6=Småcellet karcinom

7=Udifferentieret karcinom

8=Medulært karcinom

**C.2 (histologisk differentieringsgrad 0-4 angives):** Gradering appliceres på adenokarcinom, mucinøst karcinom, planoocellulært karcinom og adenoskvæmest karcinom. Den anførte gradering refererer såvel til tumors dominerende som lavest differentierede område.

0=Gradering ikke mulig. 1=Grad 1 indikerer højt differentieret karcinom. 2=Grad 2 indikerer middelhøjt differentieret karcinom. 3=Grad 3 indikerer lavt differentieret karcinom. 4=Grad 4 indikerer udifferentieret karcinom.

**C.3 Ved gennemvækst af tunica muscularis anføres afstanden fra ydersiden af tunica muscularis til tumors mest profunde kant. Afstandsmålet baseres på kombineret mikro- og makroskopisk vurdering.**

**C.4 (tumors stadium):** TNM-stadieinddeling anvendes, dog er T1S ikke medtaget, idet kolorektale karcinomer begrænset til mucosa ikke har metastaserende potentiale.

#### pT-stadium:

1=pT1 Tumorstadium i submucosa.

2=pT2 Tumorstadium i tunica muscularis.

3=pT3 Tumorgennemvækst af tunica muscularis og vækst i subserosa eller ind i ikke-peritonealiseret, perikolisk eller perirektalt væv.

4=pT4 Direkte tumorstadium i andre organer eller strukturer og / eller gennemvækst af viscerale peritoneum (Note: direkte invasion af andre organer / strukturer inkluderer indvækst i andre kolorektale segmenter via gennemvækst af serosa).

9=pTx Tumors stadium kan ikke afgøres.

#### pN-stadium:

0=pN0 Ingen lymfeknudemetastaser påvist.

1=pN1 Metastase til 1-3 perikoliske eller perirektale lymfeknuder.

2=pN2 Metastase til ≥ 4 perikoliske eller perirektale lymfeknuder.

9=pNx Lymfeknudestatus ukendt

#### pM-stadium:

0=pM0 Ingen fjernetastaser;

1=pM1 Fjernetastase påvist;

9=pMx Ukendt om fjernetastaser

#### DUKES stadium

A=Dukes A Tumor begrænset til tarmvæggen, ingen gennemvækst af tunica muscularis.

B=Dukes B Tumor vokser igennem tunica muscularis, ingen lymfeknudemetastaser.

C=Dukes C1 Tumor har metastaseret til lymfeknude(r). C2 Tumor har metastaseret til apikal lymfeknude

**C-5-6 (Lymfeknuder):** Nodulære, afgrænsede områder af karcinom lokaliseret til perintestinalt fedtvæv, der mikroskopisk er > 3 mm, rapporteres også i den endelige rapport som lymfeknudemetastaser, selv om lymfonodalt væv ikke er påvist histologisk. Ved konglomerater af lymfeknuder med metastase beror antallet af lymfeknuder på et skån (udføres bedst ved makroskopisk undersøgelse). Isolerede infiltrater < 3 mm benævnes satellitter.

**C.7 (Apikal lymfeknude m. metastase?):** Kan kun besvares, såfremt tumordrænerende karresektionsrand er markeret af kirurgen.

**C.8 (Veneindvækst profunder for tunica muscularis):** Spørgsmålet besvares på basis af HE-snit.

**C.10 (Tarmresektionsrande frie):** Vedrører orale og anale tarmresektionsrand. Hvor væv ikke er udtaget til mikroskopi, baseres vurderingen på det makroskopiske fund.

**C.11 (laterale resektionsflade fri):** Dette punkt besvares altid for rectumpræparater og retroperitonealt beliggende colon, og for intraperitonealt beliggende colontumorer der involverer mesenterielle del af cirkumferensen.

## BILLEDDIAGNOSTIK VED KOLOREKTAL CANCER

Ved symptomer på KRC er sigmoideoskopi i kombination med afføringsprøver for blod og koloskopi led i den diagnostiske udredning (MTV, 2001). Derimod er røntgenundersøgelse af colon på vej ud, men er dog stadig indiceret med vandig kontrast ved akut obstruktion.

CT-kolonografi (virtuel koloskopi) er en ny lovende undersøgelse, som er mere nøjagtig end røntgenundersøgelsen (Gillams, 2001, IIa). Metoden kræver udrensning som ved endoskopi, men skanningstiden er kortvarig og sedering ikke nødvendig. Teknikken er beskrevet i MTV-rapporten og i flere artikler (MTV, 2001, Ia, Bruzzi et al, 2001, Ia). Undersøgelsen er ikke så god som konventionel koloskopi til påvisning af polypper <1 cm i diameter. Patienternes ubehag ved CT-kolonografi er mindre end ved koloskopi (Svensson et al, 2002, IIa). Der er indikation for CT-kolonografi ved inkomplet koloskopi (ca. 10%). Ved stenose er det muligt at visualisere den orale del af tarmen og påvise eventuel synkron neoplasie (Fenlon, 1999, IIa). CT-kolonografi kan også anvendes i tilfælde, hvor patienten ikke kan tåle koloskopi på grund af svær hjerte-lungesygdom, eller hvor patienten ikke ønsker koloskopi.

Stråledosis ved CT-kolonografi er lavere end ved konventionel CT skanning og ikke højere end ved almindelige røntgenundersøgelser (Bruzzi et al, 2001, IIb).

Ved abdominal ultralydskanning er det i enkelte tilfælde muligt at påvise colontumor. Malign tumor skal mistænkes, hvis der er forøget vægtykkelse og ophævet laginddeling i et kortere segment. Højresidige kancerer påvises oftere ved ultralyd end venstresidige (Truong et al, 1998, IIb). Abdominal ultralydsundersøgelse kan anvendes som førstevalgs undersøgelse ved palpabel tumor.

### **Metastaser**

Ved påvist KRC vil røntgenundersøgelse af thorax og ultralydskanning af leveren være indiceret. Intraoperativ ultralydskanning (IOUS) af leveren (transduceren føres langsomt transverselt og longitudinalt på leverens over- og underflade, og metastaserne fremtræder med en lav-ekkoisk halo) kombineret med palpation og inspektion kan påvise 10% flere metastaser end præoperativ ultralydskanning alene (Rafaelsen et al, 1996a, Ib). Flere studier har vist, at IOUS har højere sensitivitet end præoperativ billeddiagnostik, ca. 98% (Takeuchi et al, 1996, Ib, Staren et al, 1997, Ib, Cervone et al, 2000, Ib). Specificiteten ved IOUS er høj (Rafaelsen et al, 1996a, Ib). Ved CT angiografi er specificiteten 68% sammenlignet med 95% ved IOUS (Schmidt et al, 2000, Ib).

Laparoskopisk ultralydskanning af leveren har også en højere sensitivitet end både CT-skanning (Milsom et al, 2000, IIb) og præoperativ ultralydskanning (Hartley et al, 2000, II b). Sidstnævnte to studier er dog på under 100 patienter og kun inspektion og ikke palpation er mulig ved laparoskopi. Det er muligt, at sensitiviteten ved præoperativ ultralydskanning kan øges ved hjælp af kontraststoffer (Bernatik et al, 2001, III).

MR skanning af leveren med kontraststof synes at være den mest nøjagtige MR tek-

nik (*Ward et al, 2000, III*). Kontraststoffet optages i det retikuloendoteliale system i leveren. Da metastaser ikke indeholder Kupffer-celler, fås der en signalforskel mellem lever og metastaser. MR af leveren er dog stadig dårligere end IOUS.

CT- og MR-skanning af leveren giver ikke samme mulighed for "realtime" biopsi-vejledning som ved ultralydskanning. Det er dog muligt at foretage CT-fluoroskopi og MR-vejledt biopsi, men tilgængeligheden af disse metoder er endnu begrænset i Danmark.

PET skanning har vist lovende resultater med henblik på diagnostik af levermetastaser med både høj sensitivitet og specificitet (*Topal et al, 2001, III*).

### ***Præoperativ stadielinddeling af rektalcancer***

Der er ikke i øjeblikket en enkelt optimal radiologisk modalitet til præoperativ stadielinddeling af kolorektal cancer (*Ott et al, 1998, III*).

Transrektal ultralydskanning (TRUS) er en nøjagtig metode til at bedømme tumors udbredelse i og gennem rektumvæggen (accuracy 85-90%) (*Rafaelsen et al, 1996b, Ib, Heriot et al, 1999, Ia, Nielsen, 2001, Ia*). Fundene kan anvendes til udvælgelse af patienter til TEM (T1-2), såvel som til større indgreb (T3). "Overstaging" af tumorindvækst forekommer i 0-12% af tilfældene. "Understaging" er sjældnere og skyldes ofte mikroskopisk indvækst i det perirektale væv.

Der findes roterende, lineære og fremadkiggende sektortransducere. Ved stenoserende tumorer er sidstnævnte at foretrække, da det er muligt at visualisere den orale del af tumor. Tredimensional ultralydskanning gør det mulig at opnå billeder i flere planer, og stadielinddelingen ved stenoserende rektalcancer forbedres (*Hunerbein et al, 1996, III, Hunerbein et al, 2000, IIb*).

Konventionel TRUS har en indlæringskurve, og nøjagtigheden når et stabilt højt niveau efter mindst 15 udførte undersøgelser (*Brennan et al, 2000, III*).

Det er vanskeligt at skelne mellem benigne og maligne lymfeknuder ved hjælp af TRUS (*Rafaelsen et al, 1992, Ib*). Selv for erfarne ultralydsdiagnostikere er nøjagtigheden sjældent over 70%, da ikke alle lymfeknudemetastaser er synlige ved TRUS.

Resultaterne af diagnostikken er dog afhængig af, hvilken teknik patologen anvender (*Spinelli et al, 1999, III*).

Kvalitetskontrol/udvikling med relation til histopatologien er vanskelig efter strålebehandling på grund af skrumpning af vævet (*Wong, 2000, III*).

MR-skanning med overfladespole eller endorektal spole giver mulighed for nøjagtig bedømmelse af tumors gennemvækst, men korrekt placering af spolen er vanskelig. De aksiale billeder demonstrerer den mesorektale fascie, hvorved patienter med risiko for involveret circumferentiell resektionsmargin (laterale resektionsrand) kan identificeres (*Brown, 2001, II b*).

Ved store tumorer er MR bedre end TRUS til at påvise hele tumors afgrænsning og mulige indvækst i naborganer, (*Blomqvist et al, 2000, IIb*). Desuden er det muligt at

fusionere MR med terapiskanning og indtegne strålefeltet. Enkelte advokerer for MR som eneste undersøgelse til både lokal staging og påvisning af levermetastaser (*Stoker et al, 2000, IV*).

Ved mindre tumorer afgrænset til rectums væg er TRUS stadig den mest veldokumenterede undersøgelse (*Pikarsky et al, 2000, Ib*). TRUS giver mulighed for ultralydvejledt biopsi af suspekterede områder i adenomer og af lymfeknuder. Biopsi af lymfeknuder udføres dog kun sjældent, da det ofte er nødvendigt, at nålen skal passere primærtumor. Kombination af TRUS og MR synes at være det optimale til præoperativ stadieinddeling (*Starck et al, 1995, Ib*). Enkelte har foreslået primær TRUS hos alle patienter med cancer recti (da undersøgelsen er billig) og kun MR i udvalgte tilfælde (*Heriot et al, 1999, Ia, Cualdi et al, 2000, Ib*).

MR har ligesom ultralyd vist sig ikke at være optimal til påvisning af metastaser i de regionale lymfeknuder (*Heriot et al, 1999, Ia*). De mesorektale bækkenlymfeknuder blev kun påvist i 12% af tilfældene ved MR-skanning (*Kim et al, 1999, II b*). Et enkelt dansk studie har dog vist en højere sensitivitet (*Gyrtrup et al, 2001, IIb*). Der er nye lymfeknudespecifikke MR-kontrastoffer under udvikling.

CT-skanning af rectum er ikke velegnet til præoperativ stadieinddeling, hovedsagelig på grund af manglende evne til at visualisere lagene i tarmvæggen samt evt. indvækst i vagina (*Rifkin et al, 1989, Ib, Mortensen, 1992, Ib, Osti et al, 1997, Ib*).

### **Billeddiagnostik efter radikal kirurgi**

Ved klinisk mistanke om lokalrecidiv kan TRUS anvendes til ultralydvejledt biopsi og til bestemmelse af sygdomsudbredning. MR-skanning af bækkenet uden og med intravenøs kontrast har også vist sig anvendelig. Der skal gå mindst 6 måneder efter operationen inden skanning, da det postoperativt er vanskeligt at skelne mellem recidiv og inflammation.

Ved mistanke om lokalrecidiv efter fjernelse af hele rectum er transvaginal ultralydvejledt biopsi mulig; hos mænd CT-vejledt biopsi i bugleje.

PET-skanning har vist lovende resultater til påvisning af recidiv; undersøgelsen er dyr og tilgængeligheden er endnu begrænset i Danmark (*Hansen & Bruun, 1999, IIb, Hugier et al, 2001, IIb, Arulampalam, 2001, IIb*).

### **ANBEFALINGER**

Ved inkomplet koloskopi kan suppleres med CT kolonografi, alternativt røntgenundersøgelse af colon med dobbeltkontrast

**B**

Ved påvist KCR undersøges for fjernmetastasering med ultralydskanning af leveren og røntgenundersøgelse af thorax; en anden mulighed er CT eller MR

**B**

Intraoperativ ultralydskanning af leveren har den højeste sensitivitet og specificitet for metastaser

A

*For patienter med cancer recti også:*

Lokal stadieinddeling med transrektal ultralydskanning og MR

A

Ved klinisk mistanke om recidiv udføres transrektal ultralydskanning med biopsi og MR

B

## DEN PRÆOPERATIVE PATIENT

Da behandling af KRC i et tidligt stadium medfører en bedre prognose end behandling i mere fremskredne stadier (*Mandel et al, 1993, lb, Hardcastle et al, 1996, lb, Kronborg et al, 1996 lb*), bør patienten opereres snarest muligt, efter at diagnosen er stillet.

Når indikation for det kirurgiske indgreb er stillet, er der en række betingelser, som skal være opfyldt, og en række forberedelser som skal gøres præoperativt:

### ***Informeret samtykke***

Er obligatorisk, med mindre patienten ikke er i stand til dette. I så fald skal de nærmeste pårørende om muligt tages med på råd. Informationen skal gives af kvalificeret kirurg (om muligt operatøren).

Der skal informeres om:

1. forventet udfald og prognose for det påtænkte indgreb i relation til patientens almene tilstand, alder og konkurrerende lidelser
2. risiko for postoperative komplikationer og død
3. mulighed for midlertidig eller permanent stomi
4. risiko for urologiske og seksuelle følgetilstande
5. risiko for ændret afføringsmønster
6. alternative lægefagligt forsvarlige behandlingsmuligheder
7. risiko for blodtransfusion
8. risiko ved at afstå fra operation.

Når samtykke til operation er givet, skal der informeres om det perioperative forløb.

Informationspligten og kravet om informeret samtykke - som anført ovenfor - er stadfæstet ved lov (Lov 1998-07-01 nr 482 om patienters retsstilling og tilhørende vejledninger).

## ANBEFALING

Der skal foreligge informeret samtykke før operation for KRC

C

## STOMIAFMÆRKNING

Bør foretages præoperativt, hvis det forudses, at stomianlæggelse kan blive nødvendig, idet man herved opnår størst mulig sikkerhed for en optimal funktion. Afmærkningen skal foregå med patienten i stående, siddende og liggende stilling og tage hensyn til ribbenskurvatur, hoftekam, navle, hudfolder og eventuelle cicatricer. Stomien bør være placeret i patientens synsfelt, ligesom der skal tages rimeligt hensyn til patientens vanlige påklædningsmåde, bukselinning etc. Placering indenfor rectus-skedens laterale begrænsning angives at reducere risikoen for udvikling af prolaps og parastomalt hernie (*Sjödahl et al*, 1988, III, *Abcarian*, 1995, IV), mens andre har draget dette i tvivl (*Ortiz et al*, 1994, III). De fleste synes dog fortsat at anbefale placering gennem rectus-skeden (*Rubin & Bailey*, 1995, IV, *Martin & Forster*, 1996, IV, *Keighley & Williams*, 1999, IV).

Hos akutte patienter, hvor en ileustilstand kan vanskeliggøre markeringen, bør stomien som hovedregel placeres lidt mere kranielt på abdomen end hos den elektive patient.

Afmærkningen bør foretages af stomisygeplejerske eller kvalificeret kirurg (om muligt operatøren). Denne eller en stomisygeplejerske bør ved samtale forberede patienten på de praktiske problemer, som er forbundet med at have (såvel permanent som temporær) stomi (*Jeter*, 1992, IV, *Cox & McVey*, 1996, IV), idet det dog erkendes, at dette ikke altid er muligt i en akut situation.

## ANBEFALING

Præoperativ stomimarkering

C

## BLODTYPE OG FORLIG

Transfusion med blodkomponenter indebærer risiko for alvorlige akutte og kroniske transfusionskomplikationer (2-3 pr. 100.000 transfusioner). Desuden medfører transfusion en stigning i antallet af postoperative infektiøse komplikationer (*Jensen et al*, 1990, Ib, *Nielsen*, 1995, III, *Vignali et al*, 1995, II, *Chang et al*, 2000, III), formentlig forårsaget af transfusionsinduceret immunsuppression og infusion af leukocyt- og trombocytderiverede bioaktive substanser (*Tartter*, 1995, IV, *Nielsen*, 1998, IV, *Mynster et al*, 2000(a), IIb, *Vamvakas & Blajchman*, 2001, IV).

Adskillige undersøgelser har vist, at transfusion med leukocyt-depleteret (filtreret) blod formentlig reducerer risikoen for postoperativ infektion (*Jensen et al*, 1995, Ib, *Jensen et al*, 1996, Ib, *Tartter*, 1998, Ib, *van der Watering et al*, 1998, Ib), men to arbejder har ikke kunnet demonstrere denne effekt (*Houbiers et al*, 1994, Ib, *Titlestad et al*, 2001, Ib).

Det har været anført, at blodtransfusion formentlig øger antallet af recidiver efter operation for KRC (*Nielsen, 1995, III, Blumberg & Heal, 1996, IV*), men indflydelsen af blodtransfusion på langtidsprognosen er ikke endeligt afklaret (*Grandis et al, 1992, III, Swisher et al, 1996, III, Laffer et al, 1997, III, Marquet et al, 1998, xx, Ib, Nielsen, 1998, IIb, Mynster et al, 2000(b), IIb, Vamvakas & Blajchman, 2001, IIb, Mynster & Nielsen, 2001, IIb, van der Watering et al, 2001*).

## **ANBEFALING**

Transfusion bør begrænses mest muligt og kun gives på snævre indikationer. Der bør anvendes leukocyt-depleteret (filtreret) blod.

**B**

## **TARMFORBEREDELSE**

Udtømning af tarmen før elektiv kolorektal kirurgi er til ulempe for patienten og resourcekrævende, men er traditionelt blevet udført begrundet i mindsket risiko for fækal forurening peroperativt og i tilfælde af lækage (*Smith et al, 1983, Ib*).

Der foreligger to retrospektive undersøgelser (*Arnsperger & Helling, 1988, III, Memom et al, 1997, III*) og seks RCT om effekten af præoperativ tarmudtømning på anastomoselækage og postoperativ infektion (*Hughes, 1972, Ib, Brownson et al, 1992, Ib, Burke et al, 1994, Ib, Santos et al, 1994, Ib, Fillmann et al, 1995, Ib, Miettinen et al, 2000, Ib*). Disse er vurderet i en metaanalyse (*Guenaga, 2002, Ia*), der viser, at tarmudtømningen ikke har nogen indflydelse på frekvensen af postoperative infektioner. Endvidere medfører udtømning formentlig flere lækager ved colonanastomoser, men der er behov for flere undersøgelser med stratificering mellem kolonoperationer og rectumoperationer.

Der er således ikke videnskabelig evidens for nogen fordele ved præoperativ tarmudtømning.

## **ANBEFALING**

Præoperativ tarmudrensning bør undlades ved cancer coli

**A**

## **BLÆREDRÆNAGE**

Ved colonkirurgi, hvor katetret sædvanligvis kan fjernes inden for første døgn, anvender de fleste urethralkateter.

Efter rectumkirurgi genetableres spontan vandladning først efter et varierende antal dage. Anvendelse af suprapubisk kateter ved rectumkirurgi er i randomiserede undersøgelser vist at forårsage færre urinvejsinfektioner og færre smerter samt hurtigere genetablering af spontan vandladning, end ved anvendelse af urethralkateter (*Sethia et al, 1987, Ib, O'Kelly et al, 1995, Ib, Ratnaval et al, 1996, Ib*). Transurethral drænage kan være nødvendig under selve operationen for at kunne identificere urethra ved store tumorer og tumorer i forvæggen af rectum.

## ANBEFALING

Ved rectumkirurgi bør anlægges suprapubisk blæredrænage

**A**

## ANTIBIOTISK PROFYLAKSE

Infektionskomplikationer efter kolorektal kirurgi skyldes overvejende peroperativ kontaminering med tarmbakterier og er i fire RCT vist at kunne reduceres fra ca. 40% til ca. 10% (*Gomez-Alonzo et al, 1984, Ib, Schiessel et al, 1984, Ib, Utley & Macbeth, 1984, Ib, Gottrup et al, 1985, Ib*) ved anvendelse af profylaktisk antibiotica.

Antibiotica administreres ved anæstesiens indledning som systemisk, parenteral profylakse (*Lau et al, 1988, Ib, Page et al, 1993, Ib*).

Typen af profylaktisk antibiotica ved kolorektal kirurgi er undersøgt i 152 RCT omfattende 70 forskellige regimer. Undersøgelserne er samlet vurderet i en metaanalyse (*Song & Glenny, 1998, Ia*).

Ved akut kolorektal kirurgi fortsættes den antibiotiske behandling almindeligvis systemisk i 3 døgn, men der foreligger ikke større, randomiserede undersøgelser til understøttelse af denne strategi.

## ANBEFALING

Patienter, som skal opereres for KRC, skal have systemisk antibiotisk profylakse

**A**

## TROMBOSEPROFYLAKSE

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

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

Risikoen for tromboemboliske komplikationer efter kolorektalkirurgi er større end risikoen efter abdominalkirurgi i almindelighed (*Törngren & Rieger, 1982, III, Wille-Jørgensen et al, 1988, III*), hvilket måske skyldes den peroperative lejring ved rectumkirurgi og/eller dissektion i pelvis. Der foreligger 3 RCT om tromboseprofylakse ved kolorektalkirurgi, som sammen med patienter fra 16 studier omfattende abdomi-

nalkirurgi, hvor det har været mulig at identificere de kolorektal-kirurgiske patienter, er vurderet i en metaanalyse (*Wille-Jørgensen, 2002, Ia*). Det konkluderes, at den optimale profylakse i kolorektal kirurgi er en kombination af TED-strømper samt lavdosis heparin eller lavmolekylært heparin.

## ANBEFALING

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

**A**

## KIRURGISK BEHANDLING

### *Radikal tumorresektion*

Kurativ tumorresektion defineres som fjernelse af alt makroskopisk synligt tumorvæv, efterfølgende bekræftet histopatologisk ved påvisning af tumorfri resektionsrande (*Phillips et al, 1984, IV*). I tvivlstilfælde bør kirurgen foretage biopsi (*UKCCCR, 1997, IV*).

Den kurative resektionsrate afhænger af tumorstadiet, som varierer geografisk (*Trent/Wales audit, 1996, IIb*). Desuden afhænger raten af den anvendte kirurgiske teknik med en deraf følgende variation imellem kirurgerne (*McArdle & Hole, 1991, IIb*). I større serier er den kurative resektionsrate 60-84% (*Phillips et al, 1984 IIb, McArdle et al, 1990, IIb, Karanjia et al, 1994, III, Michelassi et al, 1990, III, Jagoditsch et al, 2000, III*).

Raten synes højest i specialiserede centre, hvilket dog ikke nødvendigvis alene forklares ved særlig stor erfaring og god teknik, men også i et vist omfang kan være et resultat af selektionsbias. Makroskopisk lokal tumorinvasion i naboorganer er hos 20% af patienterne af rent inflammatorisk natur (*Durdey & Williams, 1984, III*). I tilfælde af egentlig indvækst i et naboorgan medfører en udvidet en bloc-resektion inkl. lokal radikal tumorjernelse samme overlevelse som efter tarmresektion alene for en tumor med tilsvarende Dukes-klassifikation (*Pittam et al, 1984, IIb*).

## ANBEFALING

Betegnelsen kurativ resektion bør baseres på histologisk bekræftelse af komplet tumorexcision. Der tilstræbes en forventet radikal resektionsrate på mindst 70%, men raten er afhængig af tumorstadiet i patientpopulationen

**B**

## **Elektiv colonkirurgi**

### **Incision**

Hyppigst anvendes længdesnit i midtlinien, men risikoen for sårkomplikationer er ikke forskellig efter længdesnit og tværsnit (*Grenall et al*, 1980a, Ib, *Grenall et al*, 1980b, Ib). Andre undersøgelser tyder på, at en paramedian incision mindst 5 cm fra midtlinien reducerer risikoen for incisionalhernie signifikant (*Guillou et al*, 1980, Ib, *Donaldson et al*, 1982, Ib).

### **ANBEFALING**

Der foreligger ikke data som beviser, at én incisionstype bør foretrækkes frem for andre. Valget af incision må derfor afhænge af tumors placering og hensynet til eventuel stomiplacering

C

### **Lukning af bugvæggen**

I teorien virker lagvis lukning anatomisk mere korrekt end *mass suture*, men der har ikke kunnet påvises nogen forskel vedrørende hyppigheden af incisionalhernie (*Irvin et al*, 1977, Ib). Det ser dog ud til, at *mass suture* er mindre tilbøjelig til at skære igennem vævet end lagvis sutur (*Leaper et al*, 1977, IIb).

### **ANBEFALING**

Lukning af bugvæggen kan foretages lagvis eller en bloc

B

### **Dræn**

I en stor retrospektiv opgørelse fandtes højere komplikationsrate efter intraperitoneal drænage end uden (*Berliner et al*, 1967, IIa). Andre har ikke kunnet påvise nogen forskel (*Johnson et al*, 1989, Ib), men flere undersøgelser tyder på, at et dræn placeret tæt ved en anastomose kan forårsage lækage (*Manz et al*, 1970 II, *Crowson & Wilson*, 1973, IIb, *Smith*, 1986, IIb).

### **ANBEFALING**

Intraperitoneale dræn er overflødige og bør forbeholdes forventet blødning for at forebygge udvikling af et inficeret haemoperitoneum

B

### **Postoperativ rehabilitering**

Efter introduktion af multimodalt rehabiliteringsregime efter colonresektion (*Basse et al*, 2002, IIb), er det muligt at opnå visse af de fordele, der ses fra den laparoskopiske kirurgi, med en hurtig reetablering af organfunktionerne.

## **Kirurgisk teknik**

### **Mobilisation af tumor**

Teknikken ved fjernelse af colontumorer bygger på mindst mulig tumormanipulation og tidlig karligatur (*Turnbull et al, 1967, IV*). Central ligatur af kar, inden tumor mobiliseres, har dog ikke øget overlevelsen (*Wiggers et al, 1988a, Ib*). Betydningen af no-touch teknik er stadig kontroversiel (*Garcia-Olmo, 1999, III*), men flere undersøgelser tyder dog på, en sådan teknik kan hindre spredning af tumorceller til vena porta (*Hayashi 1999, III, Sales J-P, 1999, IV*).

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

### **ANBEFALING**

Ved mobilisation af tumor bør perforation undgås

**B**

### **Anastomoseteknik**

Anastomoselækage er årsag til høj postoperativ morbiditet og mortalitet efter resektion for KRC (*Fielding et al, 1980, IIb*). Frekvensen af lækage varierer mellem de enkelte kirurger og er til en vis grad afhængig af den enkelte kirurgs uddannelse (*McArdle & Hole, 1991, IIb*).

Flere randomiserede undersøgelser har sammenlignet stapling med manuel suture-ring og fundet lille eller ingen forskel i lækagefrekvensen (*West of Scotland and Highland Anastomosis Group, 1991, Ib*). En metaanalyse af alle randomiserede/kontrollerede studier, der har sammenlignet manuel suturteknik med staplet anastomoseteknik viser, at postoperative strikturer var hyppigere ved staplede anastomoser (*MacRae et al, 1998, Ia*). Håndsyet enlaget fortløbende serosubmukøs teknik synes at spare tid og være billigere end konventionel enkeltknude anastomoseteknik (*Burch et al, 2000, Ib*). Serosubmukøs teknik synes at medføre den laveste lækagerate (*Carty et al, 1991, IIb, Matheson et al, 1991, III*).

### **ANBEFALING**

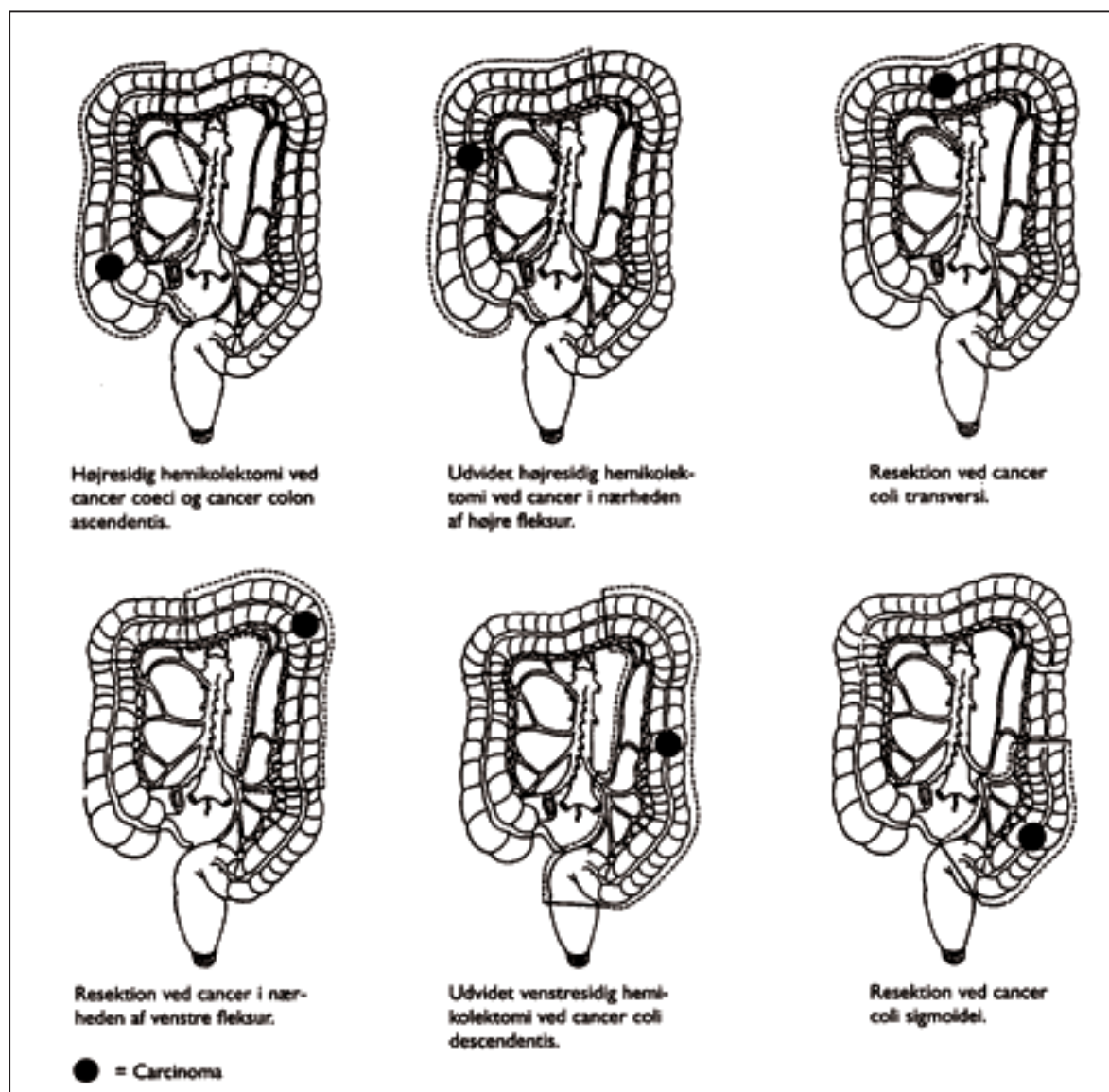
Anastomose kan foretages med en- eller tolaget suturteknik eller stapling

**B**

### **Resektion af de enkelte colonaftsnit**

Der er udbredt enighed om den kirurgiske teknik ved segmentære colon resektioner. Resektionerne følger de mere end 90 år gamle principper beskrevet af Clogg (1908) og Jamieson og Dobson (1909) med resektion af de tilhørende tumordrænerede kar og lymfeknuder.

Figur 2



Det har tidligere været anbefalet at foretage hemikolektomi ved venstresidige colontumorer for at sikre radikaliteten (Enker *et al*, 1979, II).

En prospektiv fransk multicenter undersøgelse (Rouffet *et al*, 1994, Ib) viser dog ens overlevelse ved hemikolektomi og segmentær colonresektion.

Lymfeknuderesektion har både prognostisk og terapeutisk betydning, men der foreligger ikke evidens for at høj ligatur af a. mesenterica inferior eller extramesenterisk lymfadenektomi (Curti *et al*, 1999, III) øger overlevelsen.

Hvorvidt sentinel lymfeknude teknik bør finde anvendelse i vurdering af resektionens omfang, er endnu usikker og bygger for stor del på retrospektive undersøgelser (Bruch *et al*, 1999, III). Et enkelt arbejde tyder på, at anvendelse af sentinel lymfeknude teknik, gør det lettere at identificere lymfeknuder med metastatisk sygdom (Esser *et al*, 2001, IIa).

## ANBEFALING

Ved segmentær colonresektion anbefales det at foretage resektion af de tumordrænerende kar og lymfeknuder, medens mere ekstensive resektioner ikke synes at bedre femårsoverlevelsen

**B**

### **Polypektomi**

Cancer i stilkede - og nogle bredbaserede - polypper kan fjernes kurativt ved endoskopisk polypektomi, men da de metoder, der anvendes til stadieinddeling er mangelfulde, vil 5 - 10% af patienterne ikke opnå kurativ behandling som følge af ikke opdagede regionale lymfeknudemetastaser (*Hermanek & Gall, 1986, III, Saclarides et al, 1994, III*). Følgende kriterier (*Kronborg & Fenger, 1991, III*) skal være opfyldt:

1. Basis af polyppen skal være uden cancer.
2. Differentieringsgraden skal være moderat til høj.
3. Der må ikke være karinvasion.

### **Akut kolorektal kirurgi**

Den hyppigste årsag til akut behandling af kolorektal cancer er ileus, der optræder i 7-29 % af tilfældene, med en overvægt af venstresidig obstruktion (*Öhman, 1982, III, Phillips et al, 1985, IIb, Umpleby & Williamson, 1984, III, Trent/Wales Audit, 1996, IIb*). Sjældnere ses perforation og blødning som debutsymptom, oftest med et umiddelbart behov for kirurgisk intervention.

Behandlingen af akut colonobstruktion er ledsaget af højere morbiditet og mortalitet sammenlignet med elektiv resektion (*Öhman, 1982, III, Phillips et al, 1985, IIb, Trent/Wales Audit, 1996, IIb*). Femårsoverlevelsen efter akut kirurgisk behandling er op til 30 % lavere end efter elektiv behandling (*Fielding & Wells, 1974, III, Irvin & Greaney, 1977, III, Vigder et al, 1985, III, Trent/Wales Audit, 1996, IIb*).

Den klinisk mistanke om colonileus bør verificeres ved oversigtsbillede af abdomen og colonindhældning med vandig kontrast (*Koruth et al, 1985a, IIb, Stewart et al, 1984, IIb*).

Patienter med akut colonobstruktion bør, såfremt der ikke er tegn til truende perforation, behandles subakut i dagtid og ved en erfaren kirurg. Både morbiditet og mortalitet har vist sig højere, når operationen foretages af kirurger under uddannelse (*Fielding et al, 1979, IIb, Fielding et al, 1986, III, Fielding et al, 1989, IIb, Chester & Britton, 1989, III, Guidelines, 2001, IV*).

Der foreligger kun få prospektive opgørelser og enkelte randomiserede undersøgelser vedrørende kirurgisk behandling af akut colonileus, og det kirurgiske metodevalg er stadig kontroversielt. Der er dog konsensus vedrørende behandling af højresidige colonileus (dvs. akut obstruerende tumorer oralt for venstre fleksur), som bør omfatte

en højresidig eller udvidet højresidig hemikolektomi med primær anlæggelse af en ileokolisk anastomose (*Runkel et al*, 1991, IIb, *Deans et al*, 1994, III). Ved perforation og peritonit lægges tarmenderne frem som to stomier.

Gennem en lang årrække har behandlingen af venstresidig colonobstruktion været to- eller trestadie-operation.

Tretrinsproceduren har i en randomiseret undersøgelse ikke vist forskel, hverken i recidivrate eller overlevelse overfor trestadieprocedure med primær resektion uden anastomose (Hartmanns procedure) efterfulgt af senere kolokolisk anastomose. Risiko for permanent kolostomi fandtes mindst ved trestadie-operation, mens patienter, der fik foretaget primær resektion, havde kortere indlæggelsestid (*Kronborg*, 1995, Ib).

Den operative mortalitet på 22 % er ens efter de to procedurer (*Gandrup et al*, 1992, III, *Pearce et al*, 1992, III). Enkelte undersøgelser viser lidt højere femårs overlevelse efter primær resektion sammenlignet med trestadieoperation (*Fielding & Wells*, 1974, III, *Irvin & Greany*, 1977, III, *Sjödahl et al*, 1992, III).

I begyndelsen af 1980'erne blev der offentliggjort små undersøgelser (*Dudley et al*, 1980, III, *Radcliff & Dudley*, 1983, III), hvor behandlingen af venstresidig colonileus omfattende en primær segmentær resektion med samtidig anastomose, forudgået af en peroperativ antegrad skylning af den dilaterede colon. Den perioperative mortalitet er omkring 10% (*White & Macfie*, 1985, III, *Koruth et al*, 1985b, III, *Murray et al*, 1991, III), hvilket svarer til resultaterne efter både trestadieoperation og Hartmanns procedure (*Feng*, 1987, III). Anastomoselækageraten har ligget på omkring 4%, ligesom man har fundet sammenlignelige femårsoverlevelsesrater (*Konishi et al*, 1988, III, *Sjödahl et al*, 1992, III).

Ved venstresidig colonileus kan man som alternativ til primær segmentær resektion anvende subtotal kolektomi med samtidig anlæggelse af ileosigmoidal eller ileorektal anastomose. Den operative mortalitet angives til 3-11% (*Stephenson et al*, 1990, III, *Arnaud & Bergamaschi*, 1994, III), og en anastomoselækagefrekvens på omkring 4% (*Dorudi et al*, 1990, III, *Wilson & Gollock*, 1989, III).

Et randomiseret studie sammenlignede subtotal kolektomi med primær resektion og peroperativ antegrad skylning (SCOTIA, 1995, Ib) og fandt ingen signifikant forskel i morbiditet og mortalitet. Ved en efterundersøgelse fandt man en signifikant højere afføringsfrekvens efter subtotal kolektomi. Både anastomoselækagefrekvens og operativ mortalitet har i dette prospektive randomiserede studie vist sig sammenlignelig med resultaterne fra andre opgørelser (*Deans et al*, 1994, III).

En aktuel gennemgang af foreliggende litteratur (*Kronborg*, 2002, III) har samme konklusion som SCOTIA undersøgelsen, når der er tale om patienter med ringe morbiditet (ASA I-II). Hos patienter i dårlig tilstand (ASA III-IV) anbefales Hartmann procedure eller aflastende transversostomi.

Der foreligger enkelte prospektive ikke randomiserede opgørelser, hvor der uden irrigation er foretaget resektion af venstresidig obstruerende tumorer med en anastomoselækagefrekvens på omkring 2% (*Hsu, 1998, III, Naraynsingh et al, 1999, III*).

Ved samtidig cøkalperforation og peritonit bør primær anastomose undlades. Cø-kostomi kan komme på tale hos udvalgte patientgrupper (*Perier et al, 2000, III*).

Et nyt alternativ, beskrevet i 1991 (*Dohmoto, 1991, III*), er endoskopisk stentning af maligne stenoser ved venstresidig obstruerende coloncancer. Der angives en succesrate på 64-100% (*Harris et al, 2001, III*) ved endoskopisk dekompresion før definitiv kirurgi og i palliativt øjemed (*Spinelli og Mancini, 2001, III*).

I et dansk materiale på 84 patienter (*Meisner, upubliseret*) er opnået en succesrate på 95%.

## ANBEFALING

Patienter med colonileus bør præoperativt have foretaget colonindhældning med vandopløselig kontrast til udelukkelse af pseudoobstruktion og volvulus samt fastlæggelse af stoppets niveau

**B**

Forudsat der ikke er tegn på truende eller manifest perforation, bør operation for colonileus om muligt foregå i dagtid ved erfaren kirurg

**B**

Ileus som følge af højresidig tumor behandles med højresidig eller udvidet højresidig hemikolektomi med primær anastomose

**C**

Ved ileus som følge af venstresidig tumor hos patienter uden perforation eller peritonit anbefales resektion af det tumorbærende tarmstykke med eller uden anlæggelse af primær anastomose, afhængig af komorbiditet

**C**

Anlæggelse af aflastende colonstent bør overvejes, især i patientgrupper med øget komorbiditet

**C**

## ***Elektiv rectumkirurgi***

### **Definition af cancer recti**

Da behandlingen af cancer i rectum på flere punkter afviger fra behandlingen af cancer i colon (kirurgisk teknik, strålebehandling) er en klar anatomisk definition nødvendig. Der er blandt kirurger enighed om, at rectosigmoideum overgangen er beliggende ud for promontoriet (*UKCCR, 1989, IV*), men ved præoperativ klassifikation er denne definition uanvendelig. I de fleste internationale patientserier anvendes nu en definition, som også ligger til grund for de engelske "Guidelines for the Management of Colorectal Cancer", (1996, IV, 2001, IV).

## ANBEFALING

Som cancer recti betegnes en cancer med anale rand lokaliseret 0-15 cm over ydre analåbning, bedømt ved rektoskopi med stift skop

C

### **Organisation af behandling**

Medens lokalt tumorrecidiv ved coloncancer oftest ses sammen med udbredt fjernmetastasering (*Abulafi & Williams, 1994, III*), forekommer lokalt tumorrecidiv ofte uden samtidige fjernmetastaser efter operation for rectumcancer. Efter kurativ rectumresektion med konventionel teknik varierer hyppigheden af lokalt recidiv fra 2,6% (*Karanjia et al, 1990, III*) til 39% (*Rasmussen et al, 1997, III*). En undersøgelse på danske kirurgisk gastroenterologiske afdelinger viste en kumuleret 5-års lokalrecidivrate på 39% (*Bülow et al, 2001, III*). Lav tumorlokalisering (*McDermott et al, 1985, III*) og Dukes' stadium C (*Domergue et al, 1989, III*) øger risikoen for lokalt cancerrecidiv.

Flere serier viser en forskel mellem deltagende kirurger med en variation i lokalrecidivrate på 0-41% (*Phillips et al, 1984, II b, McArdle & Hole, 1991, II b, Hermanek et al, 1995, II b, Holm et al, 1997, III, McArdle, 2000, III*).

I en dansk serie fandtes en signifikant højere lokalrecidivrate efter operation ved 1. reservelæge alene end efter operation ved overlæge eller 1. reservelæge superviseret af overlæge (*Rasmussen et al, 1997, III*), og der er påvist højere risiko for lokalrecidiv efter operation ved en kirurg, som har været speciallæge i under 10 år sammenlignet med speciallæger med længere kompetence (*Holm et al, 1997, III*).

En britisk serie viste dog ingen forskel i overlevelse afhængig af kirurgens charge (*Parry et al, 1999, III*) eller antal operationer per kirurg (*Kee et al, 1999, III*). Mellem kirurgiske afdelinger ses en betydelig variation i risikoen for lokalrecidiv (13-32%) og død af metastaser (29-54%) (*Holm et al, 1997, III*). Afdelinger, som behandler et stort antal patienter med KRC synes at kunne fremvise en lavere hyppighed af permanent stomi, lavere postoperativ morbiditet og højere overlevelse (*Schrag et al, 2000, lib, Marusch et al, 2001, III*).

Tre svenske undersøgelser viser, at oprettelsen af en specialiseret kolorektal eller rektal enhed med få kirurger resulterer i en lavere postoperativ dødelighed (*Smedh et al, 2001, III*), samt færre permanente stomier, lavere recidivrate og forbedret overlevelse efter rectumcancerkirurgi (*Dahlberg et al, 1999, II b, Machado et al, 2000, II b*). Om end litteraturens oplysninger om betydningen af kirurgisk teknik og erfaring er varierende, synes der dog at være tale om væsentlige faktorer for udvikling af lokalt cancerrecidiv og dermed for prognosen. Der er således overbevisende argumenter for en centralisering af rectumcancerkirurgi på færre afdelinger og til færre kirurger på den enkelte afdeling.

## Kirurgisk teknik

### Tumorsektion

Efter traditionel rectumresektion opstår irreversible forstyrrelser i seksualfunktionen hos 15-69% (impotens, manglende ejakulation, dyspareuni, manglende orgasme) samt forbigående eller permanente vandladningsforstyrrelser hos 30-70% som følge af læsion af det pelvine autonome nervesystem (*Phillips et al, 1984, IIb, Enker, 1992, IIb, van Driel et al, 1993, III, Petrelli et al, 1993, IIb, Rasmussen et al, 1997, III*).

Efter TME (total mesorektal excision) synes impotens og vandladningsforstyrrelser mindre hyppige end efter konventionel rectumfjernelse, idet reduceret potens angives til 26-29%, retrograd ejakulation til få % og let blæredenervering til omkring 5% (*Havenga et al, 1996, III, Enker et al, 1997, III, Slors et al, 2000, III, Nesbakken et al, 2000, IIa, Maurer et al, 2001, IIb*).

Efter TME har Heald demonstreret en kumuleret 5-års lokalrecidivrate på 3% og en 5-års overlevelse på 80% efter radikal operation (*Heald et al, 1982, III, Heald & Ryall, 1986, IIb, Heald, 1988, III, McAnema et al, 1990, IIB, Heald & Karanjia, 1992, IIb, McFarlane et al, 1993, IIb, Heald et al, 1998, III*), og i de seneste år har en række andre forfattere ved anvendelse af TME kunnet vise en lignende lav lokalrecidivrate samt en forbedret prognose sammenlignet med traditionel teknik (*Arbman et al, 1996, IIb, Bjerkeset & Edna, 1996, IIb, Huguier et al, 1997, IIb, Enker et al, 1997, III, Carlsen et al, 1998, III, Dahlberg et al, 1999, III, Lehander Martling et al, 2000, III*). Et hollandsk multicenterstudie viste, at oplæring af et stort antal kirurger i TME teknikken resulterede i en 2-års lokalrecidivrate på kun 8,2% (*Kapitejn et al, 2001, IIa*).

Følgende variable har afgørende betydning for udvikling af lokalrecidiv:

1. Afstanden fra tumor til laterale resektionsrand
2. Afstanden fra tumor til anale resektionsrand i mesorektum
3. Afstanden fra tumor til anale resektionsrand i tarmen

Ad 1) Patienter med tumor <1 mm fra laterale resektionsrand har en dobbelt så høj risiko for lokalrecidiv som patienter med >1 mm fri resektionsrand, og en tumorfri lateral (cirkumferentiel) tumorrang er således en afgørende prediktiv faktor for lokalt tumorrecidiv og dermed for prognosen (*Hall et al, 1998, III*).

Ad 2) Patoanatomiske studier har vist, at tumorøer ofte kan påvises helt op til 3 cm længere analt i mesorectum end i tarmvæggen (*Scott et al, 1995, IIb*), og derfor anbefales fjernelse af mesorectum 5 cm længere analt end svarende til tumors intramurale begrænsning. Det betyder i praksis, at der bør udføres en total mesorektal excision ved tumor lokaliseret i midterste og nederste 1/3 af rectum. Det synes derimod ikke nødvendigt at foretage total fjernelse af mesorectum ved tumor i øverste 1/3 af rectum (*Lopez-Kostner et al, 1998, III, Bokey et al, 1999, III*).

Ad 3) Da distal intramural tumorvækst sjældent overstiger 1 cm i forhold til palpabel tumorvækst (*Williams et al, 1983, IIb*) vil en deling af rectum 2 cm under tumor kombineret med TME sikre radikaliteten.

Med anvendelse af konventionel teknik er der ikke forskel på lokalrecidivraten efter rectumexstirpation og anterior resektion (*Morson et al, 1963, III, Patel et al, 1977, III, Williams & Johnston, 1984, III, Dixon et al, 1991, III, Holm et al, 1995, II a*), men i en undersøgelse af patienter med lav cancer opereret radikalt med TME har Heald fundet en langt højere lokalrecidivrate (33%) efter rectumexstirpation sammenlignet med efter lav anterior resektion (1%), overvejende på grund af tumorrecidiv i perineum (*Heald et al, 1997, III*).

Peroperativ tumorperforation er ensbetydende med øget risiko for lokalt cancerrecidiv (*Patel et al, 1977, III, Phillips et al, 1984, II b, Zirngibl et al, 1990, III*), som opstår uafhængigt af tumorstadium eller graden af tumorfiksation (*Wiggers et al, 1988, IIb*). Høj ligatur af a. mesenterica inf. forbedrer ikke prognosen, og heller ikke "no touch teknik" med ligatur af kar til tumor før palpation af denne resulterer i nogen gevinst (*Wiggers et al, 1989, Ib*).

## ANBEFALING

Det anbefales ved tumor i nederste 2/3 af rectum at foretage **total mesorektal excision** som led i en anterior resektion, Hartmanns operation eller abdomino-perineal exstirpation. Ved tumor i øverste 1/3 bør der foretages **partiell mesorektal excision** med deling af mesorectum mindst 5 cm under tumor. De pelvine autonome nerver og plexer bør om muligt bevares intakte, og peroperativ tumorperforation bør undgås. TME bør centraliseres til færre afdelinger og på hver afdeling bør indgrebet udføres af et begrænset antal kirurger

**B**

### Anterior resektion

Lækage af rectumanastomose ses hos op til 19% og medfører en postoperativ mortalitet på 7-32% (*Schrock et al, 1973, II b, Fielding et al, 1980, II b, McArdle & Hole, 1991, II b, Antonsen & Kronborg, 1987, II b, Bokey et al, 1990, III, The Trent/Wales Audit, 1996, II b, The Wessex Audit, 1996, IIB*). Lækageraten i de to sidstnævnte auditundersøgelser er begge 7%.

En dansk undersøgelse fra de 9 kirurgisk gastroenterologiske specialafdelinger viste en lækagerate på 17%, hvoraf 16% døde og 21% fik permanent stomi (*Bülow et al, 1997, IIb*). Talrige faktorer har været mistænkt for at øge risikoen for anastomoselækage, men kun hankøn, tumorhøjde, infektion og blodtransfusioner øger med sikkerhed risikoen (*Schrock et al, 1973, IIb, Graf et al, 1991, IIb, Harling et al, upubliceret (DCCG Rectumcancer Database, III)*). I Danmark fandtes en lavere lækagerate på afdelinger med få rectumkirurger sammenlignet med afdelinger med mange operatører (*Bülow et al, 1997, IIb*).

Anlæggelsen af en meget lav kolorektal eller koloanal anastomose medfører en øget risiko for lækage, også selvom kirurgen i øvrigt har en lav lækagerate ved andre anastomosetyper (*Karanjia et al, 1994, III*). Anastomoselækage kan ikke forudses, men udførelse af en peroperativ lækagetest nedsætter antallet af klinisk betydende lækager (*Beard et al, 1990, Ib*). Anlæggelsen af en midlertidig aflastende stomi redu-

cerer ikke risikoen for lækage, med reducerer dennes konsekvenser i form af fækal peritonit, langvarig morbiditet, permanent stomi og død (*Schrock et al, 1973, IIb, Irvin & Goligher, 1973, IIb, Antonsen & Kronborg, 1987, IIb, Karanjia et al, 1991, III, Karanjia et al, 1994, III*). I en stor hollandsk undersøgelse medførte anlæggelsen af en beskyttende ileostomi efter TME dog færre anastomoselækager (*Kapitejn et al, 2001, IIb*).

De funktionelle resultater efter især meget lav anterior rectumresektion varierer betydeligt med op til 15 afføringer i døgnet og tendens til imperiøsitet på grund af nedsat reservoirfunktion, samt en høj hyppighed af soiling som følge af et nedsat sfinkterhviletryk (*Williams & Johnson, 1983, IIb, Guillem, 1997, III*). Anlæggelsen af en koloanal J-pouch (side-to-end) giver især det første år bedre funktionelle resultater med et lavere antal afføringer sammenlignet med en direkte end-to-end koloanal anastomose, når pouchen højst er 6 cm lang (*Paty et al, 1994, IIb, Seow-Choen & Goh, 1995, Ib, Mortensen et al, 1995, IIb, Ho et al, 1996, Ib, Hida et al, 1996, Ib, Hallbook et al, 1996, Ib*).

Peroperativt kan der påvises et stort antal levende tumorceller i tarmlumen (*Umpleby et al, 1984, IIb*), og derfor forekommer det rimeligt at skylle rectum med et cytotoxicum (fx klorhexidin) forud for anlæggelse af anastomose for derved muligvis at reducere risikoen for anastomoserecidiv.

Dræn mod en lav rectumanastomose er et kontroversielt emne. Mange foretrækker i et par dage at have et dræn liggende ned mod - men ikke i kontakt med - anastomosen for at undgå en ansamling. Andre undlader drænage ud fra den teori, at et dræn placeret tæt ved en anastomose kan erodere denne og dermed medvirke til udvikling af anastomoselækage.

## **ANBEFALINGER**

Anastomose udføres hyppigst ved stapling, men kan også udføres manuelt i et eller to lag. Stapling muliggør en koloanal anastomose, og i sådanne tilfælde bør anlæggelse af en J-pouch overvejes af hensyn til det funktionelle resultat

**B**

Efter anlæggelse af lav anastomose anbefales læktest

**B**

Efter lav anterior resektion kombineret med total mesorektal excision anbefales anlæggelse af en midlertidig aflastende ileostomi i de fleste tilfælde. Der er ikke enighed om drænanlæggelse ved lav anterior resektion

**B**

## **Abdominoperineal exstirpation**

Foruden anlæggelse af en permanent kolostomi er abdominoperineal exstirpation af rectum behæftet med en mortalitet på 0-6%, en morbiditet på 50-75% og et betydeligt antal komplikationer fra perinealsåret (*Rothenberger & Wong, 1992, IIa*). Rectumexstirpation bør idag reserveres til behandling af tumorer i de nederste 5 cm af rectum (*Enker, 1996, IV*).

Det er almindeligt accepteret, at lave rectumkancerer medfører en dårligere prognose end højere beliggende tumorer. I en undersøgelse af TME og konsekvent exstirpation hos patienter med en tumor i distale 5 cm af rectum fandtes en samlet lokalrecidivrate på 8% hos radikalt opererede patienter. Hos patienter uden mesorektale lymfeknudemetastaser fandtes en lokalrecidivrate på 5% i modsætning til 21% i tilfælde med lymfeknude-metastaser. 5-års overlevelsen nåede 60%, men var alligevel signifikant ringere end efter anterior resektion for en tumor i midtrectum (80%). Man konkluderede, at distale rectumkancerer er særligt biologisk aggressive, og de behandles utilstrækkeligt med kirurgi (TME) alene (*Enker et al, 1997, IIa*).

Behandling af en tumor beliggende op til 5 cm oppe i tarmen med TME og anterior resektion i alle de tilfælde, hvor det var teknisk muligt resulterede i en lige så lav lokalrecidivrate som ved højere beliggende tumorer i en anden undersøgelse. Hvis anterior resektion derimod ikke kunne foretages, steg lokalrecidivraten hos radikalt opererede patienter til 33%. Man konkluderede, at en perfekt TME-teknik er vanskelig lavt i pelvis, at nogle patienter af tekniske årsager ikke kan behandles uden exstirpation, og desuden er perinealsåret i sig selv et problem med hensyn til lokalt recidiv (*Heald et al, 1997, IIa*).

## ANBEFALINGER

Det anbefales at abdominoperineal exstirpation generelt kun udføres ved tumor i de nederste 5 cm af rectum

**B**

### Permanent stomi eller sfinkterbevarende operation?

I litteraturen er hyppighed af anlæggelse af permanent kolostomi ved kurativ operation for rectumcancer 9-19% (*Williams et al, 1985, III, Matheson et al, 1985, III, Karanjia et al, 1994, III*,. På den anden side findes betydeligt højere ratio (37-68%) i data fra bl.a. regionale cancerregistre (*Allum et al, 1994, IIb*) og det engelske "Large Bowel Cancer Project" (*Phillips et al, 1984, IIB, Trent/Wales Audit, 1996, IIb*) samt i det danske DCCG materiale (*Harling et al, upubliceret, III*).

Årsagen til disse forskelle er ikke klar. Det er dog muligt, at en af årsagerne til, at der fortsat udføres et unødvendigt stort antal rectumexstirpationer er manglende viden om, at distal intramural tumorvækst sjældent ses at strække sig længere analt end 1 cm under palpabel tumor (*Williams et al, 1983, IIb*).

En ideel anastomose/rectumexstirpation ratio er umulig at fastlægge, men følgende må anbefales:

## ANBEFALINGER

Ved kurativ resektion for cancer recti bør det - forudsat opnåelse af 2 cm palpatorisk normal ikke strakt tarm analt for tumor - tilstræbes, at højst 1/3 af patienterne opereres med rectumexstirpation eller Hartmanns operation, medens de øvrige patienter får udført anterior resektion med kolorektal eller koloanal anastomose, evt. med J-pouch

**B**

Ved tumor i øverste tredjedel af rectum tilstræbes resektion og anastomose. Rectumexstirpation bør kun udføres, såfremt peroperative tekniske problemer ikke kan løses på anden måde

**B**

### Transanal tumorfjernelse

Transanal adgang giver optimale betingelser for lokal behandling af cancer recti. Fordelen ved denne adgang er, at morbiditet og mortalitet er lavere end efter både en transabdominal, transsinkerisk og transsakral operation (*Killingback, 1992, IV, Bleday, 1997, III*), men indgrebet kan være teknisk vanskeligt. Såfremt en radikal behandling tilstræbes, kan transanal tumorfjernelse vælges, hvis følgende betingelser alle er opfyldt: 1) tumor er mindre end 3 cm, 2) præoperativ tumorbiopsi har vist højt eller middelhøjt differentieret adenokarcinom, og 3) tumor er begrænset til submucosa (T1). Diagnostik med henblik på kriterium nr. 3 er vanskelig og hviler udover på rektal eksploration på intraluminal ultralydskanning og i mindre grad MR-scanning, bedst med endorektal coil (*Kwok et al, 2000, III*). Hvis alle betingelser er opfyldt, er risikoen for lymfeknudemetastaser mindre end 10% (*Morson, 1985, IIb*), men kun 3-5% af rectumtumorer opfylder disse kriterier (*Jackman, 1961, IIb, Killingback, 1985, IIb*). Patienten må informeres om og tage stilling til lokalbehandling på disse præmisser. Hvis efterfølgende histologisk undersøgelse af operationspræparatet viser tumor i resektionsranden, lav differentieret tumor eller kar/nerveinvasion må reoperation eller adjuverende terapi overvejes (*Cook et al, 2000, III*).

Forskellige operationsprincipper kan følges:

*Lokal excision* foretages for tumor i de nederste cm af rectum. Incisionen bør omfatte hele tarmvæggen, således at det perirektale fedt kommer til syne. En resektionsmargin på 1,5 - 2 cm tilstræbes, hvorefter incisionen evt. sutureres (*Nivatvongs & Wolff, 1992, IV, Bleday, 1997, IV*). Lokal excision kan også foretages via en posterior rektotomi (*Madsen & Kronborg, 1987, III, Kristiansen et al, 1997, III*). Der findes ingen prospektive studier af lokal excision for cancer recti, men i retrospektive studier opstår lokalrecidiv hos 0-27% af patienterne, mens 5-års overlevelsen er 80-100% (*Abel et al, 1993, IIa*).

*Transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM)* er indført som et skånsomt alternativ i behandlingen af rektale adenomer gennem et 40 mm tykt operationsrektoskop (*Buess et al, 1984, III*). Der opereres i et lukket system med specielt udformede instrumenter. TEM anvendes nu også til intenderet kurativ behandling af små rectumcancere (stadium T1) hos højrisikopatienter med kun 4-10% lokalrecidiv (*Mentges et al, 1996, IIb, Smith et al, 1996, IIb, Winde et al, 1996, Ib*) og 96% 5-års overlevelse som efter anterior resektion (*Winde et al, 1996, Ib*). En nylig oversigt konkluderer, at TEM anbefales som den bedste metode ved T1 cancer, og TEM kan også overvejes ved en T2 cancer. Der er imidlertid behov for en kontrolleret undersøgelse af T2 cancer behandlet med TEM +/- adjuverende kemoradioterapi (*Sengupta & Tjandra, 2001, III*). TEM kan anvendes i næsten hele rectum, men af tekniske årsager kan proceduren dog være vanskelig, hvis tumor ligger mindre end 5-6 cm fra anus, og i sådanne tilfælde anbefales konventionel excisionsteknik (*Møller & Stage, 1996, III, Winde et al, 1996, Ib*).

*Elektrokoagulation* eller *laserbehandling* af lavt beliggende tumorer er ringe dokumenteret og bør kun overvejes med palliativt sigte (*Gingold et al*, 1983, III, *Eisenstat & Oliver*, 1992, III, *Dittrich et al*, 1992, III).

## ANBEFALING

Hos højrisikopatienter bør transanal kurativt intenderet lokal excision af en tumor i nedre 2/3 af rectum overvejes ved en T1-tumor, der er højt eller middelhøjt differentieret og højst 3 cm stor. Der bør foretages præoperativ staging med intrarektal ultralydskanning og MR scanning. Transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM) er den foretrukne metode, som i lighed med TME bør centraliseres, og data registreres i den landsdækkende TEM-database.

**B**

## Laparoskopisk kirurgi

Laparoskopisk operation for kolorektal cancer kan endnu ikke betragtes som en vel-etableret metode. Tidligere opgørelser har for en stor del fokuseret på en øget risiko for udvikling af metastaser i trokarportstederne (*Nduka et al*, 1994, III, *Wexner & Cohen*, 1995, III, *Vukasin et al*, 1996, III). Enkelte prospektive randomiserede undersøgelser (*Curet et al*, 2000, Ib, *Lacy et al*, 1998, Ib) tyder dog ikke på, at frekvensen af portmetastaser er øget ved laparoskopisk kirurgi sammenlignet med åben kirurgi ligesom risikoen for recidiv er ens i de to grupper. Resultaterne stammer dog på nuværende tidspunkt fra meget små serier. Teknisk set kan alle segmentære colonresektioner inkl. resektion af tumor i den øverste del af rektum udføres (Rhodes et al, 1996, III). Rektumektomi inkl. TME (den perianale del af indgrebet udført konventionelt) kan ligeledes udføres teknisk tilfredsstillende (*Bardram et al*, 1996, III).

Der er fortsat uafklarede problemstillinger som radikalitet af resektion, især ved lokalt avanceret tumor; staging og tumorspredning specielt ved etablering af pneumoperitoneum (*Stocchi og Nelson*, 1998, III). Frekvensen af komplikationer i indlæringsfasen er endnu ikke tilstrækkelig belyst (*Reissman et al*, 1996, IIa), men der er en sammenhæng mellem oplæring i laparoskopisk kolorektal kirurgi, operationstid, intraoperative komplikationer og konverteringsrate (*Schlachta et al*, 2001, IIb).

En stor klinisk, randomiseret multicenterundersøgelse har på kort sigt sammenlignet livskvalitetsdata efter laparoskopisk colonresektion og åben resektion ved colon cancer og finder kun minimale fordele ved det laparoskopiske indgreb. (*Weeks et al*, 2002, Ib). Der foregår mindst 5 store klinisk randomiserede undersøgelser af laparoskopisk versus åben resektion for colon cancer. En statusrapport fra det Europæiske COLOR-studie (COLOR, 2000, Ib) tyder på, at den laparoskopiske kirurgi har en plads i behandlingen af kolorektal cancer, men det endelige indikationsområde må afvente resultaterne af de store randomiserede undersøgelser.

## ANBEFALING

Indtil der foreligger resultater af store igangværende internationale undersøgelser vedrørende radikalitet, komplikationsfrekvens, portmetastaser, recidiv og overlevelse anbefales det, at intenderet kurativ laparoskopisk operation for kolorektal cancer kun udføres som led i prospektive kontrollerede undersøgelser

**C**

## IKKE-KIRURGISK BEHANDLING AF KOLOREKTALCANCER

### *Adjuverende kemoterapi*

#### **Cancer coli**

I perioden 1989 -1997 blev der publiceret en række store kontrollerede fase III undersøgelser, som alle dokumenterede en signifikant reduktion i mortaliteten på 30-35% for patienter radikalt opereret for cancer coli Dukes' C behandlet med adjuverende kemoterapi med et 5-FU-holdigt regime. Der bestod imidlertid i denne periode endnu nogen uklarhed om dels varighed af behandlingen, dels valg af kombination, idet både levamizol og leucovorin havde været anvendt.

Direkte sammenlignende undersøgelser viste, at seks måneders behandling med 5-FU + lavdosis leucovorin er ligeværdig eller bedre end 5-FU + levamizol (*Wolmark et al, 1999, 1a, Porschen et al, 2001, 1a*). Behandling i seks måneder med 5-FU + leucovorin er derfor nu den gyldne standard til patienter med cancer coli Dukes' C.

Igangværende og kommende undersøgelser kan derfor ikke længere have en ubehandlet kontrolgruppe. Ved cancer coli Dukes' B var resultaterne i de foreliggende kontrollerede undersøgelser modstridende, idet man i nogle undersøgelser ikke påviste nogen effekt (*Marsini, 2001, 1a*), i andre en effekt svarende til det, der opnås ved cancer coli Dukes' C (*Mamounas et al, 1999, 1a*). Variationen kan muligvis forklares ud fra forskelle i patientmaterialer med hensyn til grundlaget for klassifikationen (lymfeknudestatus). Rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi til patienter med cancer coli Dukes' B er derfor ikke generelt berettiget, men kemoterapi kan dog overvejes til udvalgte patienter, som må skønnes at have en særlig dårlig prognose som følge af adhæsion/invasion/perforation af tumor eller, hvor tumoren findes lavt differentieret.

I en årrække forsøgte man i stedet at anvende intraportal administrationsvej af kemoterapi med 5-FU. En opgørelse viste, at behandling på denne måde havde signifikant effekt på overlevelse, men sammenlignende undersøgelser med systemisk behandling viste, at sidstnævnte var signifikant bedre (*Liver infusion meta-analyses Group, 1997, 1a, Rougier et al, 1998, 1a*).

Der er igangværende undersøgelser, der tilsigter at afklare om 1) 5-FU givet som infusion er bedre end bolus behandling 2) om tillæg af nye stoffer som CPT11 eller oxaliplatin til behandlingen med 5-FU + leucovorin vil forbedre langtidsprognosen 3) om oralt 5-FU er ligeværdigt eller bedre end intravenøst administreret 5-FU.

#### **Cancer recti**

Ved cancer recti er betydningen af adjuverende kemoterapi alene endnu uafklaret. Postoperativ stråleterapi + kemoterapi er stråleterapi overlegen med henblik på overlevelse (*Krook et al, 1991, 1a*). Tillæg af stråleterapi til kemoterapi hos patienter med Dukes' B og Dukes' C rectumcancer havde ikke indflydelse på langtidsprognosen (*Wolmark et al, 2000, 1a*). Disse resultater tyder indirekte på, at adjuverende kemoterapi også påvirker prognosen i gunstig retning hos patienter med cancer recti. Dette støttes også af, at resultaterne ved kemoterapi hos patienter med metastaserende sygdom er uafhængig af primær tumors lokalisation.

## ANBEFALINGER

Adjuverende kemoterapi bør tilbydes alle patienter radikalt opereret for cancer coli Dukes' C, med mindre der er medicinske kontraindikationer. Behandlingen består i seks måneders kemoterapi med et 5-FU-holdigt regime

**A**

Adjuverende kemoterapi ved cancer coli Dukes' B bør foregå i klinisk kontrollerede undersøgelser

**B**

Adjuverende kemoterapi ved cancer recti Dukes' B og C bør foregå i klinisk kontrollerede undersøgelser

**B**

Udvalgte patienter med særligt dårlige prognostica med cancer coli Dukes' B eller cancer recti Dukes' B eller C kan efter individuel vurdering tilbydes adjuverende kemoterapi.

**C**

### ***Behandling af patienter med avanceret/metastaserende kolorektal cancer***

Selv om kemoterapi (overvejende 5-FU) i en lang årrække er blevet tilbudt patienter med inoperabel/metastaserende kolorektal cancer var dokumentation for en klinisk betydende effekt heraf ikke til stede før i 1993, hvor *Scheithauer et al* (1993, Ia) kunne vise i et lille randomiseret studie, at kemoterapi signifikant forlængede overlevelsen i forhold til best supportive care, og dette uden at være på bekostning af livskvalitet.

I et andet studie blev det vist, at overlevelsesgevinsten var størst, når man behandlede tidligt, dvs. før patienterne fik symptomer (*Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group*, 1992, Ia)

Behandlingen af metastaserende kolorektal cancer forblev dog betragtet som eksperimentel indtil publikationen af en meta-undersøgelse udgået fra Cochrane-Samarbejdet i 2000 (Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000, Ia). Dette studie bekræftede, at kemoterapi har en signifikant positiv indflydelse på overlevelsen af størrelsesordenen 6 måneder, uden at dette syntes at forringe livskvaliteten. Sidstnævnte faktor er dog ikke tilstrækkeligt belyst. Der har i de indgåede undersøgelser været anvendt mange forskellige 5-FU-holdige regimer, og det optimale regime er ikke defineret endnu.

En metaanalyse fra 1998 konkluderede dog, at kontinuerlig infusion af 5-FU medfører en signifikant højere responsrate og mere end tre måneders længere median overlevelse, hvilket er marginalt signifikant bedre end bolus 5-FU (*Meta-analysis Group in Cancer*, 1998, Ia)

Ovennævnte metaundersøgelse (*Colorectal Cancer Collaborative Group, 2000, Ia*) medtog dog ikke resultaterne af undersøgelser med de nye aktive forbindelser som CPT11, irinotecan og oxaliplatin. Tillæg af CPT11 til behandling med 5-FU + leucovorin har således vist sig at kunne øge responsrate, tid til progression og overlevelse signifikant (*Douillard et al, 2000, Ia*). Tilsvarende har kombination af 5-FU + leucovorin og oxaliplatin ligeledes øget responsrate og overlevelse (*de Gramont et al, 2000, Ia*).

Endelig er der nu undersøgelser, der tyder på, at 5-FU givet som oral administration er ligeværdigt eller bedre end i.v. 5-FU, som bolus (*Hoff et al, 2001, Ia, van Cutzon et al, 2001, Ia*).

I takt med de positive resultater af de nye behandlinger er det blevet tiltagende aktuelt at tilbyde 2. linie kemoterapi (kemoterapi som gives efter at patienten har fået progression efter første kemoterapi for recidiv) til udvalgte patienter. At det er klinisk meningsfyldt at tilbyde palliativ kemoterapi med CPT11 trods forudgående behandling med et 5-FU-holdigt regime er dokumenteret i to kontrollerede undersøgelser, som viste en overlevelsesgevinst på 2-3 måneder (*Cunningham et al, 1998, Ia, Rougier et al, 1998, Ia*).

## ANBEFALING

Patienter med avanceret eller metastatisk kolorektal cancer bør tilbydes pallierende kemoterapi med et 5-FU holdigt regime med mindre patienterne findes uegnede til kemoterapi (konkurrerende sygdom, dårlig almentilstand eller meget stor tumorbyrde)

**A**

Udvalgte patienter i god almentilstand trods fornyet progression, og som tidligere er behandlet med 5-FU for metastatisk sygdom bør tilbydes 2. linie kemoterapi med CPT11

**A**

## Strålebehandling

Adjuverende strålebehandling har ingen plads i behandlingen af cancer coli, og nedenstående gælder derfor kun for cancer recti.

### Præoperativ strålebehandling

Der foreligger en metaanalyse (*Colorectal Cancer Collaborative Group, 2001, Ia*), der inkluderede 14 randomiserede undersøgelser med i alt 6350 patienter. Der er i alle undersøgelserne foretaget randomisering mellem præoperativ strålebehandling efterfulgt af operation versus operation alene. Analysen viste, at præoperativ strålebehandling nedsatte risikoen for lokalt recidiv signifikant, ligesom overlevelsen forbedredes.

Betragter man de 6 undersøgelser, hvor man anvendte en biologisk dosis  $\geq 30$  GY, nedsattes risikoen for lokalt recidiv med mere end 50%, og overlevelsen forbedredes med 8%. I det første år registreredes der flere ikke-cancer relaterede dødsfald i den gruppe patienter, der modtog radioterapi (8% versus 4%). Overdødeligheden

så ikke senere i forløbet og havde først og fremmest kardiovaskulære og infektiøse årsager.

Den største af de undersøgelser, der indgik i metaanalysen, inkluderede 1163 patienter (*Swedish Rectal Cancer Trial*, 1997, Ib). Der blev anvendt en kortvarig strålebehandling med høje enkeltfraktioner (5 GY x 5). Resultaterne viste, at patienter, der blev behandlet med kirurgi alene, havde en 5 års overlevelse på 48% versus 58% for den gruppe, der fik præoperativ strålebehandling.

En ny hollandsk undersøgelse (*Kapiteijn*, 2001, Ib) indgik ikke i ovennævnte meta-analyse. Undersøgelsen inkluderede 1861 patienter. Der blev foretaget randomisering mellem optimal kirurgi (TME) med og uden præoperativ strålebehandling (5 GY x 5). En præliminær opgørelse viste, at lokalrecidiv frekvensen nedsattes fra 8,2% i gruppen, der havde fået kirurgi alene sammenlignet med 2,4% i den gruppe, der havde fået præoperativ strålebehandling). Reduktionen i frekvensen af lokalrecidiver blev ikke påvist hos patienter med stadium I (T1 og T2 tumorer, Dukes' A). Det samme var gældende for tumorer lokaliseret mere end 10 cm fra anus. Effekten var således begrænset til tumorer med større lokal udbredelse (stadium II og III, Dukes' B og C) lokaliseret mindre end 10 cm fra anus. Den præliminære opgørelse viste ingen forskel i overlevelsen, men observationstiden var for kort til en egentlig bedømmelse af eventuelle forskelle. Med den anvendte teknik (3 eller 4 felter, 25 GY/5 fraktioner) var morbiditeten beskeden, og der var ingen øget operativ morbiditet eller mortalitet, men frekvensen af alvorlige senkomplikationer kendes ikke.

Præoperativ strålebehandling til sygdomsgruppen som helhed medfører en overbehandling af de tidlige stadier (stadium I, T1 og T2). Denne gruppe udgør 6-10% af patienterne og har en lav lokalrecidivfrekvens med kirurgisk behandling alene. Præoperativ strålebehandling af denne patientgruppe er ikke indiceret.

### **Postoperativ strålebehandling**

Postoperativ adjuverende stråleterapi blev anvendt i 8 randomiserede undersøgelser (*Colorectal Cancer Collaborative Group*, 2001, Ia). Metaanalysen viste, at den relative risiko for lokalrecidiv reduceredes med 37%, men overlevelsen øgedes ikke signifikant.

Ved postoperativ behandling undgår man behandling af patienter med Dukes' A tumorer, men en stor del af patienterne gennemfører ikke den planlagte behandling. Postoperativ strålebehandling har et betydeligt højere komplikationsniveau end den ovenfor skitserede præoperative strålebehandling (*Lundby et al*, 1997, Ib).

En række amerikanske undersøgelser tyder på, at en kombination af strålebehandling og kemoterapi givet postoperativt giver en overlevelsesgevinst sammenlignet med kirurgi alene, men også sammenlignet med kombinationen af kirurgi og adjuverende postoperativ strålebehandling. Postoperativ strålebehandling og kemoterapi betragtes derfor som standard i USA, men har kun beskeden udbredelse i Europa.

I en norsk undersøgelse (*Tveit*, 1997, Ib), der inkluderede 144 patienter med Dukes' B og C, blev der foretaget randomisering til konventionel kirurgi alene versus kirurgi kombineret med postoperativ strålebehandling (46 GY) og bolus injektion af 5-fluorouracil før 6 af de 23 fraktioner. Resultaterne efter kirurgi viste, at 5 års overlevelsen var 50% for den gruppe, der blev behandlet med kirurgi alene versus 64%

for den gruppe, der fik adjuverende behandling ( $p = 0,05$ ). Den kumulative frekvens af lokalrecidiv var 12% i den gruppe, der fik adjuverende behandling sammenlignet med 30% i den gruppe, der blev behandlet med kirurgi alene ( $p = 0,01$ ). Den akutte toksicitet af den adjuverende behandling var beskeden, og der var ikke en øget frekvens af alvorlige senkomplikationer i denne gruppe.

Patienter med resttumor efter forsøg på radikal operation kan tilbydes strålebehandling, såfremt der ikke er givet strålebehandling præoperativt. Det vil ofte dreje sig om tumorer med infiltration tæt på resektionslinjen. Hvis afstanden er mindre end 1 mm, kan man tilbyde patienter supplerende behandling. Det samme gælder ved perforation af tumor og særligt aggressive tumorer.

### **Strålebehandling af fikseret cancer recti**

Der foreligger en enkelt randomiseret undersøgelse (*Medical Research Council Rectal Cancer Working Party, 1996, Ib*), hvor der er foretaget randomisering mellem kirurgi versus kombination af præoperativ strålebehandling og kirurgi. Det skal dog anføres, at undersøgelsen udover fikserede tumorer også inkluderer "partially fixed tumours", og resultaterne kan derfor ikke uden reservation anvendes på en patientgruppe, der kun omfatter fikserede tumorer. Resultaterne viste, at præoperativ strålebehandling nedsatte frekvensen af lokalrecidiv, og der var en signifikant forlængelse af den sygdomsfri overlevelse. Der var dog ingen forlængelse af den ukorrigerede overlevelse. En stor del af patienter med fikserede tumorer (ca. 50%) har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, og medianoverlevelsen er 6-8 måneder. En række ukontrollerede undersøgelser (*Minsky, 1997, IIb*) har vist, at mere end halvdelen af disse tumorer kan resekeres efter præoperativ strålebehandling. Kombinationen af præoperativ strålebehandling og samtidig kemoterapi synes at give en højere frekvens af downstaging og resektabilitet, men der mangler kontrollerede undersøgelser. Der synes at være en dosis-effekt sammenhæng, således at højere stråledoser giver højere frekvens af komplet patologisk remission og bedre lokal kontrol (*Chan et al, 2000, IIb*).

Operation bør tidligst foretages 6 uger efter afsluttet strålebehandling (*Francois, 1999 Ib*), hvor det optimale tumorsvind er opnået.

### **Palliativ strålebehandling**

Ikke resektable primærtumorer og lokalt recidiv giver ofte anledning til smerter på grund af indvækst i os sacrum eller nervebaner, ligesom patienterne ofte er generet af blodig sekretion fra rectum. En del af disse patienter vil kunne opnå symptomlindring ved palliativ strålebehandling (*Spanos et al, 1987, IIb*). Enkelte udvalgte patienter vil kunne tilbydes strålebehandling med kurativt sigte.

### **ANBEFALINGER**

Præoperativ strålebehandling bør tilbydes patienter med rectumcancer T 3-4, hvis tumor er lokaliseret  $\leq 10$  cm fra anus

**A**

Præoperativ strålebehandling bør tilbydes patienter med fikserede tumorer i rectum

**A**

Palliativ strålebehandling bør tilbydes patienter med smertegivende lokalrecidiv i rectum

**B**

## OPFØLGNING

### *Motivering*

Efter intenderet kurativ behandling af KRC kan opfølgning af patienter foreslås med henblik på

1. Tidlig opdagelse af recidiv lokalt såvel som fjernt (lever og lunger) med henblik på ny kurativ behandling.
2. Tidlig opdagelse af ny (metakron) KRC og adenomer med henblik på ny kurativ behandling og prævention.
3. Psykosocial støtte.
4. Kvalitetssikring af patientbehandlingen herunder vurdering af nye behandlingsmetoder.

Patienter bør have mulighed for opfølgning, men det er uklart, hvad opfølgningen skal bestå i, og om den skal individualiseres (*Rosen et al, 1998, Schoemaker et al, 1998 Ia, Northover, 2000, III, Anthony et al, 2000, III, Staib et al, 2000, III*).

Et intenst opfølgningsprogram hos formodet kurativt opererede patienter er tidligere vist at kunne medføre en samlet overlevelsesgevinst på 1-2% (*Kievit, 2000 Ia, Kjeldsen et al, 1997a Ib*). To nylige metaanalyser tyder dog på en mulig overlevelsesgevinst på flere procent, men de undersøgelser, som omfattes af analyserne er meget heterogene (*Jeffery et al, 2002, Ia, Renehan et al, 2002, Ia*).

### *Recidiv*

Op mod 40% af de formodet radikalt opererede patienter fik tidligere recidiv (lokalt og/eller fjernt), og 80% af recidiverne optrådte inden for de første 3 år (*Cochrane et al, 1980, III, Anthony et al, 2000, III*). Når diagnosen lokalt recidiv blev stillet havde 20-50% også fjernmetastaser.

Den ændrede kirurgiske teknik ved cancer recti (TME) har nedsat risikoen for lokalt recidiv til omkring 10% og en yderligere reduktion er opnået ved præoperativ adjuverende stråleterapi (*Bjerkset & Etna, 1996, III, Kapiteijn et al, 2001, Ib*). Det må derfor forventes, at risikoen for fjernspredning også bliver mindre.

Asymptomatiske lokale recidiver kan oftere fjernes kirurgisk end symptomatiske, men helbredelse opnås kun hos få procent. (*Kjeldsen et al, 1997b, Ib*).

Kurativ leverresektion for metastaser synes ikke at kunne udføres hyppigere, når patienten er asymptomatisk (*Schoemaker et al, 1998, Ib*), men dette udsagn er dog baseret på et for lille antal patienter (325), som det er tilfældet i de øvrige udførte randomiserede studier. Der er nu evidens for forlænget overlevelse, når palliativ kemoterapi påbegyndes, før patienten får symptomer, hvilket taler til gunst for et opfølgningsprogram (*NGTATG, 1992, Ib, Scheithauer et al, 1993, Ib*).

I intensive opfølgingsprogrammer udgør de asymptomatiske recidiver 50% af tilfældene (*Böhm et al, 1993, III, Kjeldsen et al, 1997a, Ib*) i modsætning til 10% ved mindre hyppig eller ingen kontrol (*Bruinvels et al, 1994, Ia*).

I den danske undersøgelse kunne kurativ kirurgi for recidiv udføres hos 2,3% i den intensive arm og hos 0,3% i kontrolarmen, hvilket repræsenterer en mulig lille gevinst i overlevelsen; recidivdiagnosen stilledes 9 måneder tidligere. En lignende fremrykning i diagnosetidspunkt for recidiv er opnået ved anvendelse af hyppig måling af serum-CEA (*Pietra et al, 1998, Ib*), men uden nogen samlet overlevelsesgevinst i den største undersøgelse (*Northover, 2000, Ib*). Dette er i overensstemmelse med, at den del af patienterne, som er i live og uden tegn på sygdom mindst 1 år efter kirurgisk fjernelse af recidiv, opdaget alene ved stigning i plasma-CEA (2,9%) ikke er signifikant større, end den del som fik fjernet recidiv uden CEA-monitorering (2,0%) (*Moertel et al, 1993, IIa*). CEA er vurderet i utallige ikke kontrollerede undersøgelser, men synes ikke at medføre tidligere påvisning af recidiv end den uspecifikke sænkingsreaktion, når stigningen medfører nærmere undersøgelse af lever og lunger (*Kjeldsen et al, 1997, Ib*). Stigning i CEA er mangelfuldt relateret til resektabilitet af levermetastaser (*Steele, 1993, III*), og en kombination med andre tumormarkører som TPA (tumor polypeptid antigen og CA 19-9 (kulhydrat antigen)) er ikke evalueret suffiçient (*Barillari et al, 1989, III*) eller fundet værdiløse, som tilfældet er for CA 50 og CA 242 (*Engarås et al, 2001, III*).

Måling af hæmoglobinprocent, leverenzymmer og afføringsprøver for blod er meget lidt sensitive for påvisning af recidiv (*Kjeldsen et al, 1997b, Ib*).

Det er velkendt, at lokalt recidiv i rectum kan påvises ved rektaleksploration; de fleste kolorektale recidiver bryder først ind i tarmlumen, når recidivet er udbredt, og endoskopi er derfor af mindre værdi i diagnostikken (*Kronborg et al, 1991, III*).

Ultralydsundersøgelse og CT kan påvise levermetastaser med meget stor nøjagtighed, når de er  $\geq 2$  cm (*Charnsangavej, 1993, IV*), men anvendt som screeningsundersøgelse for metastaser i opfølgingsprogram har det ikke medført nogen samlet overlevelsesgevinst (*Mäkelä et al, 1992, Ib, Schoemaker et al, 1998, Ib*). MR-scanning til påvisning af levermetastaser er ikke evalueret i randomiserede undersøgelser, men metoden kan konkurrere med transrektal ultralyd (EUS) uden biopsi ved mistanke om lokalt recidiv i rectum (*Waizer et al, 1991, IIa*). Ingen af metoderne er dog sikre, og der bør foretages EUS-vejledt biopsi (*Hünerbein et al, 2001, III*). Den aftagende forekomst af lokalt recidiv af cancer recti taler ikke for screening med MR eller EUS.

Et nyligt opdateret Cochrane review (*Jeffery et al, 2002, Ia*) omfattende 5 randomiserede undersøgelser med i alt 1342 patienter (*Mäkelä et al, 1995, Ia, Ohlsson et al, 1995, Ia, Kjeldsen et al, 1997a, Ia, Pietra et al, 1998, Ia, Schoemaker et al, 1998, Ia*) tydede på en lille overlevelsesgevinst ved et intensivt opfølgingsprogram, men de 5 undersøgelser var i mange henseender ikke sammenlignelige, og reviewet tillader ingen generelle anbefalinger.

En lignende meta-analyse er blevet udført af en anden gruppe omfattende præcis de samme randomiserede undersøgelser (*Rehnan et al, 2002, Ia*), og ikke overraskende kom man til den konklusion, at et intensivt kontrolprogram ville kunne øge overlevelsen, men det var ikke muligt at identificere de patienter, som skulle indgå,

og heller ikke hvilket program der skulle vælges, men CEA og CT-scanning blev foreslået, selv om sænkingsreaktionen synes lige så god til at fremrykke tidspunktet for diagnose af recidiv (*Kjeldsen et al, 1997a, Ia*).

Ved fortsat mistanke om recidiv, som ikke har kunnet påvises ved traditionel billeddiagnostik, har immunoscintigrafi vist sig lovende i mange mindre undersøgelser, og især hos patienter med forhøjet serum-CEA (*Stocchi & Nelson, 1998, III, Sirisiro et al, 2000, III*). Der foreligger ingen evaluering i randomiserede undersøgelser.

Også PET-scanning (positron emissionstomografi) har vist sig overlegen over for CT-scanning, både når det gælder mistanke om lokalt recidiv og fjernspredning (*Schiepers et al, 1995, III, Whiteford et al, 2000, III*).

Der findes ingen randomiserede undersøgelser af værdien af et opfølgingsprogram, som kun inkluderer patienter med høj risiko for recidiv og patienter, som ikke har stor risiko for at dø af andre sygdomme inden for kort tid efter radikal kirurgi for kolorektal cancer. Der er nu identificeret talrige prognostiske faktorer, som supplerer Dukes stadielinddeling, selvom den ikke er overflødiggjort. Det drejer sig eksempelvis om tumorstørrelse, afstand fra anus, vene- og nerveinvasion (*Bentzen et al, 1992, III*), tumorperforation og anastomoselækage (*Galandiuk et al, 1992, III, Merke et al, 2001, III*), colonileus (*Mulcahy et al, 1997, III*), signetcellekarcinom (*Nissan et al, 1999, III*), Se-CEA (*Chapman et al, 1998, III*), p53, K-ras og adhæsionsmolekylet CD44 i tumor (*Ropponen et al, 1999, III, Kahlenberg et al, 2000, III, Esteller et al, 2001, III*), Kinase inhibitor p21 i tumor (*Ropponen et al, 1999, III*), aneuploidi (*Pietra et al, 1998, III*) og tab af heterozygositet i den lange arm af kromosom 18q21 (*Jernvall et al, 1999, III*).

Som det fremgår af en nyere oversigt (*McLeod & Murray, 1999*) er rækken af prognostiske faktorer meget længere, men de fleste er ikke vurderet tilstrækkeligt, idet patientgrupperne ikke har fået ensartet behandling. Det er derfor ikke muligt i øjeblikket at udvælge grupper af patienter med høj risiko for recidiv, som vil have gavn af en intensiv opfølgning. Der kræves randomiserede undersøgelser af grupper, som er definerede på basis af prognostiske faktorer og ensartet behandling.

### **Metakron kolorektal cancer**

Risikoen for metakron KRC anslås til 2-10% hos patienter med én tidligere sporadisk KRC, afhængig af alderen ved den første KRC og observationstidens længde (*Call et al, 1993, III*).

Gentagen koloskopisk polypektomi kan afbryde adenom-karcinom sekvensen, og påvisning af den nye KRC i et tidligt stadie kan muligvis forlænge overlevelsen.

I planlagte koloskopiske opfølgingsprogrammer med intervaller på flere år, har det vist sig, at de fleste metakrone tumorer kan behandles kurativt (*Kronborg et al, 1991, III, Kjeldsen, 1998, Ib*), idet tumorstadiet er tidligere end ved den initiale neoplasi.

Patienter med synkrone cancere eller adenomer har en højere risiko for metakron KRC (*Bussey et al, 1967, III*) og metakrone adenomer (*Neugut et al, 1996, IV*).

Da de fleste cancere formodes at opstå i adenomer, og da denne proces tager adskillige år, anvendes koloskopi almindeligvis hvert 3. til 5. år, det korteste interval

hos patienter, der oprindeligt havde synkron neoplasi, da de har størst risiko for ny KRC (*Winawer et al, 1997*).

Det skal pointeres, at der endnu ikke foreligger resultater af randomiserede undersøgelser, som kan lægges til grund for et endoskopisk opfølgingsprogram med henblik på nedsat mortalitet af KRC som følge af polypektomi og påvisning af metakron KRC i et tidligt stadie. Foreløbige resultater tyder på, at man alt i alt ikke opnår nedsættelse af risikoen for ny KRC ved at koloskopere oftere end hvert 5. år efter den initiale perioperative koloskopi (*Kjeldsen 1998, Ib*).

Hertil kommer, at koloskopi ikke er helt uden komplikationer (*Anderson et al, 2000, III*), selvom de er færre, end når colon er intakt (*Kronborg et al, 1991, III*). Det er muligt, at man i fremtiden kan udpege de patienter, som har den højeste risiko for metakron KRC ved at teste for DNA mismatch repair (*Leggett et al, 1997, III, Jass, 1999, Ib*).

Hos patienter, som bliver behandlet kurativt for KRC efter 75-års alderen, er risikoen for metakron KRC lille, og man koloskoperer almindeligvis ikke.

### **Psykosocial støtte**

Det er ikke lykkedes at påvise nogen klinisk signifikant indflydelse af et opfølgingsprogram på livskvaliteten (*Stiggelbout et al, 1997, III, Kjeldsen et al, 1999, Ib*), men der er et ønske fra patienterne om et opfølgingsprogram. Der er behov for adgang til stomisygeplejerske, og den betydelige morbiditet efter cancerkirurgi i form af afføringsforstyrrelser, vandladningsbesvær og seksuelle problemer taler ligeledes for opfølgning, men ikke nødvendigvis i et fastlagt langtidsprogram (*Sprangens et al, 1993, III*).

Opfølgning har i høj grad hvilet på kirurgiske afdelinger, og det vides ikke i hvor høj grad almen praksis ønsker at være med. I en nylig enquete i England var kun en tredjedel af de forespurgte interesserede (*Papagrigoriadis & Koreli, 2001, III*)

### **Kvalitetssikring af patientbehandlingen**

Man har ikke haft faste regler for kontrol af behandlingskvaliteten ved KRC i Danmark, men det vides fra udenlandske publikationer, at behandlingsresultaterne varierer fra kirurg til kirurg og synes bedre for kirurger med særlig interesse for denne sygdom (*Holm et al, 1997, III*). Et større antal operationer udført af den enkelte kirurg synes at nedsætte risikoen for anastomoselækage ved cancer recti (*Bülow et al, 1997, III, Grabham et al, 1996, III*).

Risikoen for lokalt recidiv er operatørafhængig (*Hermanek et al, 1995, III*). Kirurger, der ikke har rectumkirurgi som hovedområde, udfører rectumexstirpation ved højere beliggende cancere end kirurger, hvis hovedinteresse er cancerkirurgi i rectum (*Foster et al, 1997, III*).

Kvalitetskontrol har ført til, at rectumoperationerne fordeles på færre kirurger, at der foretages flere kurative indgreb og færre stomier (*Aitken & Nixon, 1997, III, Morson et al, 1963, III*). Vejledende retningslinier kan således være værdifulde, såfremt lægen påtager sig en kvalitetskontrol, hvilket gør en opfølgning nødvendig med henblik på diagnose af recidiv og vurdering af overlevelsen, foruden registrering af tidli-

ge komplikationer.

Kvalitetskontrollen er nu iværksat fra 1. maj 2001 i form af DCCG's landsdækkende database for KRC.

Fra norsk side er der fremkommet forslag til retningslinier ved kirurgi for cancer recti omfattende uddannelse af et mindre antal kirurger med mulighed for opnåelse af større ekspertise og krav om standardiseret beskrivelse af operative indgreb (*Sørense & Norstein, 1997, IV*).

## **ANBEFALINGER**

Opfølgning med henblik på tidlig diagnose af recidiv kan ikke anbefales generelt på nuværende tidspunkt. Der kræves en MTV

**B**

Med henblik på diagnose af metakron KRC bør koloskopi foretages efter en initial komplet undersøgelse med mellemrum på 3 - 5 år, det korteste interval hos patienter med synkron neoplasi, som har højest risiko for metakron KRC

**B**

Patienter bør have mulighed for opfølgning ved symptomer og stomiproblemer samt med henblik på psykosocial støtte

**C**

Kvalitetssikring søges opnået ved standardiseret beskrivelse af teknik og patologisk anatomi, registrering af komplikationer, stomifrekvens og recidiv, som kan gøre en sammenligning med en optimal standard mulig

**B**

## **KIRURGISK BEHANDLING AF RECIDIV OG FJERNSPREDNING**

### ***Behandling af lokalrecidiv***

De fleste recidiver viser sig inden for de første 2 år (*Asbun & Hughes, 1993, III, Kjeldsen et al, 1997a, Ib*).

Resektion af lokalt recidiv af KRC kan udføres i 10 - 50% af tilfældene (*Kjeldsen et al, 1997a, Ib, Bozzetti et al, 1997, III, Saito et al, 1998, III*).

Kun en lille del (10 - 20%) opnår helbredelse, men de foreliggende undersøgelser i litteraturen er næsten alle selekterede og omfatter små patientmaterialer (*Nicholls, 1986, III, Pollard et al, 1989, III, Suzuki et al, 1996, III, Cunningham et al, 1997, III*).

Asymptomatisk recidiv kan oftere reseceres end symptomatisk (*Schiessel et al, 1986, III, Ovaska et al, 1989, III, Kjeldsen et al, 1997a, I b*), men alligevel, opnås en gevinst i langtidsoverlevelse kun hos få procent af den tilgrundliggende KRC population.

Ved påvisning af lokalt recidiv har op mod halvdelen af patienterne også fjernspredning, hvilket er en væsentlig årsag til den dårlige prognose. Prognosen efter kirurgisk fjernelse af lokalt recidiv i rectum er dårligere, jo større recidivet er (*Gagliardi et al, 1995, III*)

Palliation opnås i en høj procent (*Cunningham et al, 1997, III*); lokalt recidiv af cancer recti er tidligere vist at medføre en væsentlig forringelse af livskvaliteten (*Camilleri-Brennan & Steele, 2001, IIa*). Ved resektion af recidivet kan Hartmann's operation være at foretrække frem for abdominoperineal resektion på grund af komplikationer til perinealsår (*Heah et al, 1997, III*).

I nogle tilfælde af udbredt lokalt recidiv af cancer recti kan ekstensive indgreb med fjernelse af alle organer i det lille bækken komme på tale, evt. medinddragende en del af os sacrum (*Wanebo et al, 1999, III*), forudgået af detaljeret præoperativ undersøgelse af indvækst og spredning (*Sagar & Pemberton, 1996, III, Rougier & Neoptolemos, 1997, III, Hughes et al, 1997, III, Arulampalam et al, 2001, III, Haddad et al, 2001, III*). Endvidere kræves et multidisciplinært kirurgisk team (*Berard et al, 1995, III*). Der kan ikke fastsættes nogen øvre aldersgrænse for kirurgisk behandling af recidiv (*Lehnert et al, 1998, III*). Den kirurgiske behandling kombineres ofte med stråleterapi og kemoterapi. Den intraoperative stråleterapi efter tilstræbt fuldstændig kirurgisk fjernelse af kolorektalt lokalt recidiv er forsøgt, men ikke vurderet i kontrollerede undersøgelser (*Rutten et al, 2000, III, Haddock et al, 2001, III*). Bivirkningerne er mange, men måske at foretrække frem for ukontrollerbar tumorprogression (*Mannaerts et al, 2001, III*).

Ved recidiv i colon medinddrages resektion af naboorganer.

Palliation ved obstruerende lokalt recidiv af både cancer coli og cancer recti kan i nogle tilfælde opnås ved aflastende stomi eller endoluminal laserbehandling og stent (*Schulze & Lyng, 1994, III, Farouk et al, 1997, III, Akle, 1998, III, Spinelli & Mancini, 2001, III*).

Et mindretal opnår langtidsoverlevelse, men flere opnår palliation (*Maetani et al, 1992, III, Yeung et al, 1993, III*). Den postoperative mortalitet er 5-10% i selekterede undersøgelser (*Wanebo et al, 1999, III*).

## **ANBEFALING**

Kirurgisk behandling af lokalt recidiv af KRC med kurativt sigte bør tilbydes, når fjernmetastaser er udelukket, og det skønnes teknisk muligt; kun et fåtal vil blive helbredt, men flertallet opnår palliation

**C**

Aflastende stomi eller stent kan palliere ved obstruktion

**B**

## **Behandling af fjernmetastaser**

Leveren og dernæst lungerne er de organer, KRC hyppigst metastaserer til. Halvdelen af patienterne med KRC får levermetastaser (20-25% synkrone og 20-25% metakrone) (*Scheele & Altendorf-Hofman, 2000, IV*). 10-15% af patienter, hos hvem

den primære KRC er fjernet radikalt, vil have resecebare levermetastaser (*Scheele & Altendorf-Hofman, 2000, IV*) og endnu færre resecebare lungemetastaser (*Wade et al, 1996, III*).

Metastaser med anden lokalisation er næsten altid led i diffus metastasering, og operation er derfor ikke indiceret.

Resektion af levermetastaser forlænger overlevelsen (*Pedersen et al, 1994, III, Scheele & Altendorf-Hofman, 2000, IV*), og 25-35% af patienterne opnår femårs-overlevelse (*Nordlinger et al, 1996, III, Scheele & Altendorf-Hofman, 2000, IV, Wade et al, 1996, III*). Den operative mortalitet er under 5% efter større leverresektioner, og tæt på nul efter mindre (*Scheele & Altendorf-Hofman, 2000, IV*).

Ca. 50% får senere diagnosticeret nye metastaser i leveren. 15-20% af disse patienter kan re-reseceres med en femårs-overlevelse på 15%.

Adjuverende kemoterapi tilbydes sædvanligvis ikke patienter efter radikal resection af levermetastaser. Der pågår randomiseret multinational undersøgelse (EORTC) af adjuverende kemoterapi.

Indikationerne for resection af levermetastaser er: radikalt eksstirperet primærtumor, radikalt resecebare levermetastaser og ingen tegn på ekstrahepatiske metastaser. Operation bør foretages, så snart patientens tilstand tillader det.

Ved radikalt resecebare levermetastaser forstås metastaser lokaliseret således, at det er muligt at resecere dem med omgivende mindst 1 cm makroskopisk normalt levervæv, undtagelsesvis metastaser i begge leverlapper, f.eks. metastaser i én lap og kun en lille metastase i den anden lap og ingen indvækst i blodkar til den leverlap, som skal efterlades. Der er ingen øvre aldersgrænse, men patienten skal kunne tåle leverresektion.

Undersøgelsesmåder: Intraoperativt diagnosticerede og bioptisk verificerede metastaser. Levermetastaser diagnosticeret ved UL-skanning, CT eller MR. PET finder tiltagende anvendelse for at udelukke ekstrahepatisk spredning (*Strasberg et al, 2001, IIb, Topal et al, 2001, IIb*). Bioptisk verifikation opnås lettest ved UL-vejledt biopsi, men biopsi er ikke nødvendigt, hvis skanningsbilledet er typisk for metastase. Efter radikalt opereret KRC kan operable levermetastaser diagnosticeres ved UL-, CT- eller MR-skanning.

Operable levermetastaser, som kræver større leverresektion, henvises til afdeling med leverkirurgisk ekspertise. Små metastaser, som kan fjernes ved uanatomisk resection (kileresection) eller resection af det laterale segment af venstre leverlap, kan opereres på lokale sygehuse.

Ultralydvejledt ablativ behandling med kulde, varme eller alkoholinjektion af inoperable levermetastaser har været forsøgt gennem flere år. Den nyeste og mest lovende behandling er med radiofrekvens, hvor en specialnål ultralydvejledt indføres i metastasen. Med radiofrekvens opvarmes nålespidsen og metastasen. Herved kan metastaser på op til 5-6 cm i diameter behandles perkutant. Ved kombineret leverresektion og radiofrekvens af ikke-resecebare levermetastaser, kan metastaser på 6-8 cm i diameter behandles (*Curley et al, 1999, IIb, Skjoldbye et al, 2001, IIb*). Stereotaktisk radioterapis indikationsområde er ikke endeligt afklaret.

Indikationer for resektion af lungemetastaser: radikalt eksstirperet primærtumor, resecerbare lungemetastaser og ingen tegn på ekstrapulmonale metastaser.

Ved resecerbare lungemetastaser forstås én eller få metastaser i den ene lunge, som kan fjernes ved kileresektion, lobektomi eller undtagelsesvis ved pneumonektomi. Der er ingen øvre aldersgrænse, men patienten skal kunne tåle torakotomi og lungerektion. Operable lungemetastaser er så sjældent forekommende, at opfølgning med gentagne thoraxrøntgenundersøgelser ikke kan anbefales.

Undersøgelser: Thoraxrøntgen og CT.

## **ANBEFALING**

Patienter med operable lever- eller lungemetastaser bør tilbydes resektion. Ved inoperable levermetastaser bør vurderes, om ultralydvejledt radiofrekvensbehandling kan foretages

**B**

## **KLINISK KVALITETSDATABASE FOR KOLOREKTAL CANCER (KRC)**

### ***Definitioner og baggrund***

I overensstemmelse med den nationale definition er den kliniske kvalitetsdatabase et register, der indeholder udvalgte kvantificerbare indikatorer, som kan belyse en stor del af den samlede kvalitet af sundhedsvæsenets indsats og resultater for patienter med kolorektal cancer med udgangspunkt i det enkelte patientforløb (*Sundhedsstyrelsen*, 2001). En indikator er et operationelt delmål for kvaliteten. En indikator er således en målbar variabel, der alene eller sammen med andre indikatorer kan anvendes til at belyse, i hvilken grad standarden er blevet opfyldt (*Sundhedsstyrelsen*, 1996). Det overordnede formål med databasen er at registrere indsats og resultater med henblik på at vurdere, om disse er på højde med det ønskelige og opnåelige samt at fastholde og eventuelt forbedre det opnåede kvalitetsniveau (*Sundhedsstyrelsen*, 1993). Resultatet af kvalitetsdatabasen er et ledelsesmæssigt beslutningsgrundlag, der evt. kan føre til nogle ændringer i undersøgelses- og behandlingsplanen for patienter med kolorektal cancer (*Sundhedsstyrelsen*, 1998).

Fastlæggelse af hensigtsmæssige metoder til diagnostik og behandling af en sygdom finder ofte sted gennem udarbejdelse af kliniske retningslinier, som i videst muligt omfang bør være evidensbaserede. Erfaringen viser, at overholdelse af retningslinier (compliance) er lav, hvis der ikke finder en overvågning sted (*Frankel et al*, 1999). Overvågning gennem spørgeskemaundersøgelser blandt kirurger har været anvendt, men er behæftet med stor usikkerhed på grund af inkomplet svarafgivelse og fortolkningsproblemer, når svarene skal vurderes (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, 1997). Registrering i en database er en mere velegnet metode til overvågning af retningsliniers efterlevelse, og en kontinuerlig databaseovervågning kan også afklare resultaterne, såfremt anbefalinger ikke overholdes. Sidstnævnte kan være meget værdifuldt med henblik på at afklare styrken af retningsliniers anbefalinger, når disse ikke er evidensbaserede, og på den måde tilvejebringe

ny viden. For deltagerne åbner databasen mulighed for en løbende kvalitetsforbedring, for sammenligning af egne resultater med andres (benchmarking) og for intervention, såfremt retningslinierne ikke overholdes, eller resultaterne ikke lever op til målene. DCCG indhentede sine første erfaringer med kvalitetsovervågning ved at etablere en national database for cancer recti i 1994. Datasættet var begrænset, men tillod dog analyser af både diagnostik, behandling, komplikationer, postoperativ mortalitet og langtidsoverlevelse. I resultatvurderingen var det imidlertid kritisk, at databasen ikke indeholdt oplysninger om livsstilsfaktorer og konkurrerende sygdomme (casemix).

### **KRC-databasen**

Med det formål at

- skabe basis for en ensartet registrering af kvalitet af diagnostik og behandling af KRC i Danmark
- kvalitetssikre diagnostik og behandling ved analyse af patientforløb
- nå alle kvalitetsmål fastsat af Dansk Kirurgisk Selskab (evidensbaserede mål for god klinisk praksis) og Sundhedsstyrelse (mål for ventetider).

indgik DCCG i 2000 et samarbejde med Center for Sygdomsforebyggelse, Københavns Amts Sygehus i Glostrup (CfS) om oprettelse af en "Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm". Datasættet blev fastlagt i tre skemaer: et spørgeskema for patienter med mulig kræft i tyktarm eller endetarm, et perioperativt skema og et 3-års kontrolskema. Opkobling og indberetning via Internettet blev fravalgt, fordi det centrale registreringssystem ville blive væsentligt mere komplekst end de lokale registreringssystemer, hvorved noget af den lokale besparelse ville blive sat til (Sundhedsstyrelsen, 1998), og fordi analyse og rettelse af fejl ville blive vanskeliggjort. I stedet valgtes konventionelle papirskemaer, der skannes ind i basen. Databasen blev placeret på CfS, og driften sikret gennem en fællesbevilling fra Fyns og Københavns amter samt Hovedstadens Sygehusfællesskab. Der er indgået en detaljeret samarbejdsaftale mellem DCCG og CfS, ligesom der på forhånd er fastlagt en handleplan i tilfælde af manglende indberetning eller umiddelbart uforklarlige resultater af diagnostik og behandling på afdelingsniveau. Databasens daglige drift varetages af IT-medarbejder fra CfS i samarbejde med en kirurg fra DCCG og følges af en styregruppe sammensat af fire kirurger fra DCCG, to onkologer, en patolog og en repræsentant fra CFS. Datasættets brugbarhed og praktiske registreringsvanskeligheder lokalt og centralt blev vurderet gennem en pilotfase på et halvt år med deltagelse af 2 centralsygehuse og 2 universitetshospitaler. Efter nødvendige korrektioner og lokalt valg af ansvarlig kontaktperson begyndte den landsdækkende kvalitetsdatabase sin registrering 1. maj 2001. Det er besluttet, at der foretages en halvårlig, generel resultatrapportering fra CfS til afdelingerne.

Med henblik på at overvåge kvaliteten af diagnostik og behandling blev nedenævnte 10 indikatorer og mål (standarder) med tilhørende rapporteringsfrekvenser fastlagt.

*Indikator 1:* tid fra diagnose af tarmkræft til operation

Standard: højst 2 uger

Rapportering: hvert kvartal

*Indikator 2:* tid fra operation til evt. henvisning med henblik på adjuverende kemoterapi

Standard: højst 2 uger

Rapportering: hvert halve år

*Indikator 3:* klinisk-patoanatomisk stadielinddeling af kræftsvulster

Standard: skal foreligge hos mindst 95% af patienterne

Rapportering: hvert kvartal

*Indikator 4:* præoperativ ultralydsundersøgelse af endetarmen, hvor lokal behandling med kurativt sigte påtænkes

Standard: skal foretages hos mindst 95% af patienterne

Rapportering: hvert år

*Indikator 5:* præoperativ strålebehandling hos patienter med fastsiddende endetarmskræft og uden tegn på fjernspredning

Standard: 100%

Rapportering: hver gang overtrædelse registreres

*Indikator 6:* undgåelse af varig stomi hos patienter med høje endetarmssvulster

Standard: ingen varig stomi ved tumorafstand 11 -15 cm fra analåbningen

Rapportering: hver gang overtrædelse registreres

*Indikator 7:* lækage af tarmsammensyning ved kurativ behandling af endetarmskræft

Standard: højst 15%

Rapportering: hvert år

*Indikator 8:* mortalitet efter kurativ kirurgi

Standard: højst 5%

Rapportering: hvert år

*Indikator 9:* lokalt recidiv af endetarmskræft efter kurativ kirurgi

Standard: højst 10%

Rapportering: initialt efter 3 års observation af de første 25 patienter fra hver afdeling. Herefter årligt

*Indikator 10:* dødeligheden af tarmkræft

Standard: på niveau med det øvrige Skandinavien

Rapportering: Sundhedsstyrelsens statistik

## ADRESSER

1.

Den landsdækkende database for KRC er beliggende i Center for Sygdomsforebyggelse på Amtssygehuset i Glostrup, 2600 Glostrup.

Tlf. 35 31 63 20

Klinisk ansvarlig: Overlæge, dr. med. Henrik Harling. E-mail: [HH06@BBH.Hosp.dk](mailto:HH06@BBH.Hosp.dk)

2.

Databasen for TEM-kirurgi er beliggende på H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, kirurgisk afsnit 435, 2650 Hvidovre.

Tlf. 36 32 22 40 Fax 36 47 33 11 E-mail: [Peter.Hesselfeldt@hh.hosp.dk](mailto:Peter.Hesselfeldt@hh.hosp.dk)

Ansvarlig: Afdelingslæge Peter Hesselfeldt.

3.

Polyposeregistret er beliggende på H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, kirurgisk afsnit 435, 2650 Hvidovre.

Tlf. 36 32 22 36 Fax 36 32 32 00 E-mail: [Polreg@hh.hosp.dk](mailto:Polreg@hh.hosp.dk)

Ansvarlig: Overlæge, dr. med. Steffen Bülow.

4.

HNPCC-registret er beliggende på H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, kirurgisk afsnit 435, 2650 Hvidovre.

Tlf. 36 32 24 70 Fax 36 47 33 11 E-mail [hnpcc-registret@hh.hosp.dk](mailto:hnpcc-registret@hh.hosp.dk)

Ansvarlig: Overlæge, Ph.d. Inge Bernstein.

5.

Landsregistret for laparoskopisk kolorektal kirurgi er beliggende på H:S Bispebjerg Hospital, kirurgisk afdeling K, 2400 København NV.

Tlf. 35 31 29 28

Ansvarlig: Overlæge Jens Thorup. E-mail [JT01@BBH.Hosp.dk](mailto:JT01@BBH.Hosp.dk)

## LITTERATUR

Abcarian H. Peristomal hernias. In: Wexner SD & Vernava AM (eds): Clinical decision making in colorectal surgery. New York: IGAKU-SHOIN 1995: 449-52

Aitken RJ, Nixon SJ. Changing and improving coloproctology through regional computerised audit. *Int J Dis Col* 1997; 12: Abstract No 83

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

American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. Colorectal working group (Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP). *Cancer* 2000;88: 1739-57

Anderson, ML, Pasha TM, Leighton JA. Endoscopic perforation of the colon: Lessons from a 10 year study. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 3418-22

Anthony T, Fleming JB, Bieligk SC, Sarosi GA, Kim LT, Gregorcyk SG, Simmang CL, Turnage RH. Postoperative colorectal cancer surveillance. *J Am Coll Surg* 2000;190: 737-49

Arbman G, Nilsson E, Störgren-Fordell V, Sjö Dahl R. A short diagnostic delay is more important for rectal cancer than for colonic cancer. *Eur J Surg* 1996; 162 (11): 899-904

Arnaud J-P, Bergamaschi R. Emergency subtotal/total colectomy with anastomosis for acutely obstructed carcinoma of the left colon. *Dis Colon Rectum* 1994;37(7): 685-8

Arnsperger RC, Helling TS. An evaluation of results of colon anastomosis in prepared and unprepared bowel. *J Clin Gastroenterol* 1988; 6: 638-41

Arulampalam TG, Costa DG, Visvikis DG, Boulos PG, Taylor IG, Ell PG. The impact of FDG-PET on the management algorithm for recurrent colorectal cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28: 1758-65

Arulampalam THA, Costa DC, Loizidou M, Visvikis D, Ell PJ, Taylor I. Positron emission tomography and colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88:176-89

Asbun HJ, Hughes KS. Management of recurrent and metastatic colorectal carcinoma. *Surg Clin North Am* 1993;73: 145-6

Bardram L, Funch-Jensen PM, Herlufsen P, Mogensen TS, Kehlet H. Laparoskopisk rektumektomi. *Ugeskr Læg* 1996;158 (42): 5911-4

Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, Aurello P, Fegiz G. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand* 1990; 156 (2): 163-6

Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Aurello P, Indinnimeo M, Valabrega S, D'Angelo F, Fegiz G. The role of CEA, TPA and CA 19-9 in the early detection of recurrent colorectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1989; 4:230-3

Basse L, Raskov HH, Hjort Jakobsen D, Sonne E, Billesbolle P, Hendel HW, Rosenberg J, Khelet H. Accelerated postoperative recovery programme after colonic resection improves physical performance, pulmonary function and body. *Br J Surg* 2002;89: 446-53

Beck NE, Tomlinson IP, Homfray T, Hodgson SV, Harocopos CJ, Bodmer WF. Genetic testing is important in families with a history suggestive of hereditary non-polyposis colorectal cancer even if the Amsterdam criteria are not fulfilled. *Br J Surg* 1997; 84 (2): 233-7

Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, van Boven H, de Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CGM, van Engelshoven JMA. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet*, 2001; 357: 497-504.

Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, Teglbjærg PS, Hanberg-Sørensen F, Bone J, Jacobsen NO, Sell A, Overgaard J, Bertelsen K, Hage E, Fenger C, Kronborg O, Hansen L, Høstrup H, Nørgaard-Petersen B. Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br J Cancer* 1992;65: 102-7

Berard Ph, Gouillat C, Rivoalan F, Henriet M, Neyra P. Surgical management of pelvic recurrence from resected rectal cancer: Technical aspects. *Tumori* 1995;81 suppl.: 141-2

Berliner SD, Burson LC, Lear PE, Intraperitoneal drains in surgery of the colon. Clinical evaluation of 454 cases. *Am J Surg* 1967;113(5): 646-7

Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhanced wide-band harmonic imaging with conventional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2001 20: 509-15

Bjerkeset T, Edna TH. Rectal cancer: the influence of type of operation on local recurrence and survival. *Eur J Surg* 1996;162: 643-8

Blomqvist L, Machando M, Rubino et. Al. Rectal tumor staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol.* 2000;10: 653-60

Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: An evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996; 101: 299-308

Bohlman TW, Katon RM, Lipshutz GR, McCool MF, Smith FW, Melnyk CS. Alimentary Tract. Fiberoptic pansigmoidoscopy. An evaluation and comparison with rigid sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 1977; 72 (4): 644-9

Bokey EL, Öjerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative resection of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999;86:1164-70

Bozzetti F, Bertario L, Rossetti C, Gennari L, Andreola S, Baratti D, Gronchi A. Surgical treatment of locally recurrent rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1421-4

Brennan J, Carmody, Daniel P, Otchy. Learning Curve of Transrectal Ultrasound. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 193-7

Brown G. The role of MRI in the local staging of rectal cancer. *Medical Imaging* 2001;13: 1-4

Brownson P, Jenkins SA, Nott D, Ellenbogen S. Mechanical bowel preparation before colorectal surgery: results of a prospective, randomised trial. *Br J Surg* 1992; 79: 461-62

Bruch H-P, Schwandner O, Schiedeck THK, Roblick UJ. Actual standards and controversies on operative technique and lymphnode dissection in colorectal cancer. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384: 167-175

Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JDF, van de Velde CJH. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219: 174-82

Bruzzi JF, Moss AC, Fenlon HM. Clinical results of virtual colonoscopy. *Eur Radiol* 2001;11: 2188-94

Buess G, Hutterer F, Theiss J et al. A system for a transanal endoscopic rectum operation. *Chirurg* 1984; 55:677-80

Burch JM, Franciose RJ, Moore EE, Biffl WL, Offner PJ. Single-layer continuous versus two-layer interrupted intestinal anastomosis. *Ann Surg* 2000;231: 832-837.

Burke P, Mealy K, Gillen P, Joyce W, Traynor O, Hyland J. Requirement for bowel preparation in colorectal surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 907-10

Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ. Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer. WHO Collaborating Centre for the prevention of colorectal cancer. *Bull World Health Organ* 1990; 68 (5): 655-5

Bussey HR, Wallace MH, Morson BC. Metachronous carcinoma of the large intestine and intestinal polyps. *Proc R Soc Med* 1967;60: 208-10

Bülow S, Christensen IJ. Sigmoideoskopi som primær undersøgelse ved tarm-symptomer. *Ugeskr Læger* 2001; 163: 6573-6

Bülow S, Kronborg O. Prophylaxis against colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996; 216 (suppl 31): 160-8

Bülow S, Kronborg O. Prophylaxis against colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996; 216 (suppl 31): 160-8

Bülow S, Moesgaard F, Crone P, Gandrup P, Holm J, Kronborg O, Hemmert-Lund H, Myrhøj T, Petersen RP, Qvist N, Raskov H, Thomsen H. Recurrence and survival after conventional low anterior resection for rectal cancer. *Ugeskr Læger* 2001;163: 3793-7

Bülow S, Moesgaard FA, Billesbølle P, Harling H, Holm J, Madsen MR, Myrhøj T, Nymann T, Okholm M, Qvist N, Riber C. Anatomoselækage efter lav anterior resektion for cancer recti. *Ugeskr Læger* 1997;159: 297-301

Böhm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993;36: 280-6

Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ, Christensen MA. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36: 388-93

Camilleri-Brennan J, Steele RJC. The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. *EJSO* 2001;27: 349-53

Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85: 526-9

Carty NJ, Keating J, Campbell J, Karanjia N, Heald RJ. Prosepctive audit of an extramucosal technique for intestinal anastomosis. *Br J Surg* 1991;78(12): 1439-41

Cervone A, Sardi A, Conaway GL. Intraoperative ultrasound (IOUS) is essential in the management metastatic colorectal liver lesions. *Am Surg* 2000;66: 611-5

Chan AKP, Wong AO, Langevin J et al: Preoperative Chemotherapy and Pelvic Radiation for Tethered or Fixed Rectal Cancer: A Phase II Dose Escalation Study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 48 (3): 843-856

Chang H, Hall GA, Geerts WH, Greenwood C, McLeod RS, Sher GD. Allogeneic red blood cell transfusion is an independent risk factor for the development of post-operative bacterial infection. *Vox Sang* 2000; 78: 13-8

Chapman MAS, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J of Cancer* 1998;78: 1346-9

Charnsangavej C. New imaging modalities for follow-up of colorectal carcinoma. *Cancer* 1993;71(12 suppl): 4236-40

Chester J, Britton D. Elective and emergency surgery for colorectal cancer in a district general hospital: impact of surgical training on patient survival. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71(6): 370-4

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

Cirocco WC, Rusin LC. Factors that predict incomplete colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 (9): 964-8

Cochrane JPS, Williams JT, Faber RG, Slack WW. Value of outpatient follow-up after curative surgery for carcinoma of the large bowel. *BMJ* 1980: 593-5

Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73

Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant Radiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Overview of 8507 Patients from 22 Randomised Trials. *Lancet* 2001;358: 1291-1304

Colorectal Cancer Collaborative Group. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and metaanalysis . *BMJ* 2000; 321: 531-35

Colorectal working group (Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP). *Cancer* 2000;88: 1739-57

Cordone RP, Brandeis SZ, Richman H. Rectal perforation during barium enema. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1988; 31 (7): 563-9

Cox CL, McVey MLV-T. The St Mark's Model of Nursing: communication – care-consideration. In: Myers C (ed) *Stoma care nursing*. London: Arnold 1996: 236-47

Cross SS, Bull AD, Smith JHF. Is there any justification for the routine examination of bowel resection margins in colorectal adenocarcinoma? *J Clin Pathol* 1989;42 (10): 1040-2

Crowson WN, Wilson CS. An experimental study of the effects of drains on colon anastomoses. *Am Surg* 1973;39(11): 597-601

Cualdi GF, Casciani E, Guadalaxara A et al. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging. *Dis Colon rectum* 2000;43: 338-345

Cunningham D, Pyrhönen s, James RD et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352: 1413-18

Cunningham JD, Enker W, Cohen A. Salvage therapy for pelvic recurrence following curative rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 1997;40: 393-400

Curet MG, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma. *Surg Endosc* 2000; 14: 1062-6

Curley SA, Izzo F, Debrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P, Fiore F, Pignata S, Daniele B, Cremona F. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. *Ann Surg* 1999;230: 1-8

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

Dahlberg M, Glimelius B, Pählmann L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999;86: 379-84

Damore LJ, Rantis PC, Vernava AM, Longo WE. Colonoscopic perforations. *Dis Colon Rectum* 1996; 39 (11): 1308-14

de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes Am Fryer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxiliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18: 2938-47

Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994; 81(9): 1270-6

Dohmoto M. New method - endoscopic implantation of rectal stent in palliativ treatment of malignant stenosis. *Endosc Dig* 1991;3: 1507-12

Donaldson Dr, Hall TH, Zollowski JA, Guillou PJ, Brennan TG. Does the type of suture material contribute to the strength of the lateral paramedian incision? *Br J Surg* 1982;69(3): 163-5

Douilland J, Cunningham D, Rath A et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer - a multicenter randomized trial. *Lancet* 2000;355: 1041-47

Drew PJ, Farouk R, Turnbull LW, Ward SC, Hartley JE, Monson JRT. Preoperative magnetic resonance staging of rectal cancer with an endorectal coil and gadolinium enhancement. *Br J Surg* 1999;86: 250-4

Dudley HAF, Radcliff AG, McGeehan D. Intraoperative antegrade irrigation of the colon to permit primary anastomosis. *Br J. Surg* 1980;67(2): 80-1

Durdey P & Williams NS. The effect of malignant and inflammatory fixation of rectal carcinoma on prognosis after rectal excision. *Br J Surg* 1984;71: 787-90

Elsaleh H, Powell B, McCaul K et al.. P53 alteration and microsatellite instability have predictive value for survival benefit from chemotherapy in stage III colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7: 1343-9

Engarås B, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H, Hafström L. CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease. *EJSO* 2001;27: 43-8

Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hörte LG, Luostarinen T, Magnus K, Schou G, Sigvaldason H, Storm HH, Tulinius H, Vaittinen P. Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010. *APMIS* 1995;103 (suppl. 49):1-161. Munksgaard, København

Enoxacan Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomised multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997;84: 1099-103

Esser S, Reilly T, Riley LB, Eyvazzadeh C, Arcona S. The role of sentinel lymph node mapping in staging of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 850-6

Esteller M, González S, Risques RA, Marcuello E, Manges R, Germà JR, Herman JG, Capellà G, Peinado MA. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 299-304

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

Feng Y-S, Hsu H, Chen S-S. One-stage operation for obstructing carcinomas of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1987;30(1): 29-32

Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, Clarke PD, Ferruci JT. Occlusive colon carcinoma: Virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. *Radiology* 1999;210: 423-8

Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986;2(8512): 904-7

Fielding LP, Phillips RKS, Hittinger R. Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. *Lancet* 1989;1(8638): 595-7

Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Keamey G. Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer: a multi-centre study. *Br Med J* 1980;281(6237): 411-4

Fielding LP, Wells BW. Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. *Br J Surg* 1974;61(1): 16-8

Fillmann EEP, Fillmann HS, Fillmann LS. Elective colorectal surgery without mechanical preparation. *Rev Bras Colo Proct* 1995; 15: 70-1

Fork FTh. Reliability of routine double contrast examination of the large bowel: a prospective study of 2590 patients. *Gut* 1983; 24 (7): 672-7

Foster GE, Kane JF, Kiff RS, Lightfoot CP. Does the specialist preserve more sphincters? *Int J Colorect Dis* 1997;12: Abstract No 298

Francois Y, Nemos JC, Baulieux J et al: Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The Lyon R90-01 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 1999; 17 (8): 2396-2402

Frankel HL, FitzPatrick MK, Gaskell S, Hoff WS, Rotondo MF, Schwab CW. Strategies to improve compliance with evidence-based clinical management guidelines. *J Am Coll Surg* 1999; 189:533-8

Gafa R, Maestri I, Matteuzzi M.. Sporadic colorectal adenocarcinomas with high-frequency microsatellite instability. *Cancer* 2000;89: 2025-37

Gagliardi G, Hawley PR, Hershman MJ, Arnott SJ. Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82: 1401-5

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

Gandrup P, Lund L, Balslev I. Surgical treatment of acute malignant large bowel obstruction. *Eur J Surg* 1992;158(8): 427-30

Garcia-Olmo D, Ontanon J, Garcia-Olmo D, Vallejo M, Cifuentes J. Experimental evidence does not support use of the "no-touch" isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 1449-56

Gelfand DW, Ott DJ. Single- vs. double-contrast gastrointestinal studies: Critical analysis of reported statistics. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137(3): 523-8

Gillams AR. Non-invasive colonic imaging. *Medical Imaging* 2001; 13:27-30

Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal specimens removed for adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 1996: 106:209-16

Gomez-Alonzo A, Lozano F, Perz A, Almazan A, Abdel-Lah A, Cuadrado F. Systematic prophylaxis with gentamicin-metronidazole in appendectomy and colorectal surgery: a prospective controlled clinical study. *Int Surg* 1984; 69: 17-20

Gordon SR, Smith RE, Power GC. The role of endoscopy in the evaluation of iron deficiency. Anemia in patients over the age of 50. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (11): 1963-7

Gottrup F, Diederich P, Sørensen K, Nielson SV, Ørnsholt J, Brandsborg O. Prophylaxis with whole gut irrigation and antimicrobials in colorectal surgery: a prospective, randomised, double-blind clinical trial. *Am J Surg* 1985;149: 317-22

Grabham JA, Coleman MG, Moss S, Thompson MR, Lane RHS on behalf of The Wessex Cancer Audit Working-Group. Wessex colorectal cancer audit: Anastomotic leakage following elective anterior resection. *Br J Surg* 1996;83 suppl.1:22

Grandis JR, Snyderman CH, Johnsen JT, YU VL, D'Amico F. Postoperative wound infection. A poor prognostic sign for patients with head and neck cancer. *Cancer* 1992; 70: 2166-70

Grenall MJ, Evans M, Pollock AV. Midline or transverse laparotomy? A random controlled clinical trial. Part 1: Influence on healing. *Br J Surg* 1980a;67(3): 188-90

Grenall MJ, Evans M, Pollock AV. Midline or transverse laparotomy? A random controlled clinical trial. Part 2: Influence on postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1980b;67(3): 191-4

Guenaga KF. Preoperative bowel cleansing. *Seminars in Colon & Rectal Surgery* 2002;13: 53-61

Guidelines for the management of colorectal cancer. The Royal College of Surgeons of England. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. June 1996

Guidelines for the management of colorectal cancer. The Royal College of Surgeons of England. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2001

Guillou PJ, Hall TJ, Donaldson DR, Broughton AC, Brennan TG. Vertical abdominal incision: A choice. *Br J Surg* 1980;67(6): 395-9

Gyrtrup HJ, Olesen, Crone PO, Fallentin E. Stadietinddeling af rectumcancer ved hjælp af MR-scanning. *Ugeskr Læger* 2001;163: 6590-2

Haddad R, Avital S, Troitsa A, Chen J, Baratz M, Brazovsky E, Gitstein G, Kashtan H, Skornick Y, Schneebaum S. Benefits of radioimmunoguided surgery for pelvic recurrence. *EJSO* 2001;27: 298-301

Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, Wolff BG. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49: 1267-74

Hall C, Dorricott NJ, Donovan IA, Neoptolemos JP. Colon perforation during colonoscopy: surgical versus conservative management. *Br J Surg* 1991;78(5): 542-4

Hall NR, Finan PJ, Al-Jaberi T, Tsang CS, Brown SR, Dixon MF, Quirke P. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 979-83

Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press. Lyon. 2000

Hansen IL, Bruun E. Positron-emission tomography with gamma camera in patients with colorectal and anal cancer. Preliminary results. *Ugeskrift for læger* 1999;161: 6185-91

Hansen TP. Immunohistochemical tumor markers in colorectal cancer: A methodological and prognostic study (Ph.d). 2001. Syddansk Universitetsforlag

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348 (9040): 1472-7

Harris GJC, Senagore AJ, Lavery IC, Fazio VW. The management of neoplastic colorectal obstruction with colonic endoluminal stenting devices. *Am J Surg* 2001;181: 499-506

Hartley JE, Kumar H, Drew PJ, Heer K, Avery GR, Duthie GS, Monson JR. Laparoscopic ultrasound for the detection of hepatic metastases during laparoscopic colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 320-4; discussion 324-5

Hayashi N, Egami H, Kai M, Kurusu Y, Takano S, Ogawa M. No-touch isolation technique reduces intraoperative shedding of tumor cells into the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery* 1999;125: 369-74

Heah SM, Eu KW, Ho YH, Leong AFPK, Seow-Choen F. Hartmann's procedure vs. abdominoperineal resection for palliation of advanced low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40: 1313-7

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

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

Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999;86:17-28

Hermanek P et al (eds). TNM supplement 1993: A Commentary of Uniform Use. Heidelberg: Springer-Verlag, 1993, pp 30-2

Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S and the German Study Group Colorectal Carcinoma (SGCRC). Prognostic factors of rectum carcinoma-experience of the German multicentre study SGCRC. *Tumori* 1995;81(3 suppl): 60-4

Hoff G, Sauar J, Vatn MH, Larsen S, Langmark F, Moen IE, Foerster A, Thiis-Evensen E. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(10): 1006-10

Hoff PM, Ansair R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19: 2282-92

Holm T, Johansson H, Cedermark B, Ekelund G, Rutqvist L-E. Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1997;84: 657-63

Houbiers JG, Brand A, van der Watering LM, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen, Pahlplatz P, Eeftinck-Schattenkerk M, Wobbes T, de Vries JE. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344(8922): 573-8

Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001;54: 206-14

Hsu T-C. One-stage resection and anastomosis for acute obstruction of the left colon. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 28-32

Hughes ESR. Asepsis in large-bowel surgery. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1972;51: 347-56

Hughes K, Pinsky CM, Petrelli NJ, Mofat FL, Patt YZ, Hammershaimb L, Goldenberg DM. Use of carcinoembryonic antigen radioimmuno-detection and computed tomography for predicting the respectability of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg* 1997;226: 621-31

Huguier M, Houry S, Barrier A. Local recurrence of cancer of the rectum. *Am J Surg*. 2001;182: 437-9

Hunerbein M, Below C, Schlag PM. Three-dimensional endorectal ultrasonography for staging of obstructing rectal cancer. *Dis colon rectum* 1996;39: 636-41

Hunerbein M, Pegios W, Rau B et al. Prospective comparison of endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. *Surg Endosc*. 2000;14: 1005-9

Hünerbein M, Totkas S, Moesta KT, Ulmer C, Handke T, Schlag PM. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery* 2001;129: 164-9

Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *N Eng J Med* 1997; 336 (14): 980-987

Irvin TT, Greaney MG. The treatment of colonic cancer presenting with intestinal obstruction. *Br J Surg* 1977;64(10): 741-4

Isbister WH, Al-Sanea O. The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41 (4): 232-4

Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfitch G, Denk H, Klimpfinger M, Stettmer HM. Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: Multivariate analysis of clinical, surgical and pathologic variables. *World J Surg* 2000; 24: 1264-70

Jass JR. Towards a molecular classification of colorectal cancer. *Int J Colorect dis* 1999;14: 194-200

Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Update Software Ltd, The Cochrane Library 2002, Issue 1

Jensen BM, Holtved E, Kronborg O, Nørgård JR, Fenger C. Rektoskopi og Hæmoccult-II prøve som initial diagnostisk Ugeskr Læger 1994; 156 (34): 4795-800

Jensen LS, Andersen A, Fristrup SC, Holme JB, Hvid HM, Kraglung K, Rasmussen PC, Toftgaard C. Comparison of one dose versus three doses of prophylactic antibiotics, and the influence of blood transfusion, on infectious complications in acute and elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1990; 77(5): 513-8

Jensen LS, Grunnet N, Hanberg-Sørensen F, Jørgensen J. Cost-effectiveness of blood transfusion and white cell reduction in elective colorectal surgery. *Transfusion* 1995; 35: 719-722.

Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leucocyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996; 348 (9031): 841-5

Jentschura D, Raute M, Winter J, Henkel Th, Kraus M, Manegold BC. Complications in endoscopy of the lower gastrointestinal tract. *Surg Endosc* 1994; 8 (6): 672-6

Jernvall P, Mäkinen MJ, Karttunen TJ, Mäkelä J, Vihko P. Loss of heterozygosity at 18q21 is indicative of recurrence and therefore poor prognosis in a subset of colorectal cancers. *Br J Cancer* 1999;79: 903-8

Jeter KF. Perioperative teaching and counseling. *Cancer* 1992; 70(5 suppl): 1346-9

Johnson CD, Lamont PM, Orr N, Lennox M. Is a drain necessary after colonic anastomosis. *J R Soc Med* 1989; 82(11): 661-4.

Järvinen HJ, Mecklin J-P, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108 (5): 1405-11

Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30 (7): 686-92

Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen adenoma follow-up study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28 (10): 869-74

Kahlenberg MS, Stoler DL, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Driscoll DL, Anderson GR, Petrelli NJ. p53 Tumor suppressor gene mutations predict decreased survival of patients with sporadic colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;88: 1814-9

Kakker VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK, Maher KT, Sanderson RM, Ward VP, Kakkar S. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-65

Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Puter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pålman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, Leer JWH, van De Velde CJH for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345: 638-46

Karanjia ND, Corder AP, Bern P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994;81(8): 1224-6

Katballe N, Christensen M, Wikman FP, Ørntoft TF, Laurberg S. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer in colorectal cancer patients. *Gut* 2002;50: 43-51.

Kee F, Wilson RH, Harper C, Patterson CC, McCallion K, Houston RF, Moorehead RJ, Sloan JM, Rowlands BJ. Influence of hospital and clinician workload on survival from colorectal cancer: cohort study. *Br Med J* 1999;318: 1381-5

Keighley MRB, Williams NS. Colostomy. In: *Surgery of the anus, rectum and colon*. London: WB Saunders 1999: 258-307

Kievit J. Colorectal cancer follow-up: a reassessment of empirical evidence on effectiveness. *Eur J Surg Oncol* 2000;26: 322-8

Kim NK, Kim MJ, Yun SH, Sohn SK, Min JS. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 770-5

Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomised study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997a;84: 666-9

Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorect Dis* 1997b;12: 329-34

Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O. Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34: 509-15

Kjeldsen BJ. Evaluation of long-term follow-up in patients having had surgery for colorectal cancer with curative intent. Ph.D thesis, Faculty of Health Science, Odense University Denmark, 1998

Konishi F, Muto T, Kanazawa K, Morioka Y. Intraoperative irrigation and primary resection for obstructing lesions of the left colon. *Int. J Colorectal Dis* 1988;3(4): 204-6

Koruth NM, Koruth A, Matheson Na. The place of contrast enema in the management of large bowel obstruction. *J Roy Coll Surg Edin* 1985a;30(4): 258-60

Koruth NM, Krukowski ZH, Youngson GG, Hendry WS, Logie JRC, Jones PF, Munro A. Intra-operative colonic irrigation in the management of left-sided large bowel emergencies. *Br J Surg* 1985b;72(9): 708-11

Kronborg O, Brok KE. Koloskopisk aktivitet i en kirurgisk gastroenterologisk afdeling gennem 9 år. *Ugeskr Læger* 1988; 150 (40): 2393-8

Kronborg O, Burcharth F, Bülow S, Christiansen J, Gandrup P, Hanberg F, Harling H, Rasmussen PC, Jakobsen A, Mejer J, Fenger C. Eds. Dansk Kirurgisk Selskab. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. *Ugeskrift for Læger* 1998; Klaringsrapport nr. 4:ISSN:1398-1560

Kronborg O, Fenger C, Deichgräber E. Kolonoskopi efter radikal kirurgi for kolorektal cancer. Ti års prospektiv undersøgelse af 309 patienter. *Ugeskr Læger* 1991;153: 503-6

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348: 1467-71

Kronborg O. A short review of follow-up with randomized controls. In: Colorectal cancer. Current status and future perspectives (ed. Anders Jakobsen). First Nordic Symposium on Colorectal Cancer 1998, Soronto, Italy. Bøhm Offset Denmark 1999 p 73-9.

Kronborg O. Acute obstruction from tumour in the left colon without spread. A randomized trial of emergency colostomy versus resection. *Int J Colorect Dis* 1995; 10(1): 1-5

Kronborg O. Colonic screening and surveillance. In: Premalignant conditions of the GI tract: Possibilities for prevention, (ed. Axon A). Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2001;15: 301-16

Kronborg O. Emergency colorectal surgery in perforated sigmoid diverticulitis and obstructive carcinoma of the left colon. *Seminars in Colon & Rectal Surgery* 2002;13: 84-95

Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal cancer. *New Engl J Med* 1991; 324: 709-15

Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15: 9-20

Lacy AM, Delgado S, Garcia-Valdecasas JG, Castells A, Pique JM, Grande L, Fuster J, Targarona EM, Pera M, Visa J. Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. *Surg Endosc* 1998;12: 1039-42

Laffer U, Harder F, Jaggi P, Maibach R, Schmitz S-FH, Metzger U, Castiglione M, Aeberhard P, Egeli R, Arma S, Barras J-P, Lampert VD, Martinoli S, Muller W, Schroder R, Von HR, Weber W, Goldhirsch A, Malbach R, Gloor F, Stamm B, Waltzer U. Association between blood transfusion and survival in a randomised multi-centre trial of perioperative adjuvant portal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg* 1997; 163: 693-701

Lau WY, Chu KW, Poon GP, Ho KK. Prophylactic antibiotics in elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 782-5

Laufer I. The double-contrast enema: Myths and misconceptions. *Gastrointest Radiol* 1976; 1 (1): 19-31

Leaper DJ, Pollock AV, Evans M. Abdominal wound closure, a trial of nylon, polyglycolic acid and steel sutures. *Br J Surg* 1997; 64(8): 603-6

Leggett BA, Cornwell M, Thomas LR, Buttenshaw RL, Searle J, Young J, Ward M. Characteristics of metachronous colorectal carcinoma occurring despite colonoscopic surveillance. *Diseases of the Colon & Rectum* 1997;40: 603-8

Lehander Martling A, Holm T, Rutqvist L-E, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B, for the Stockholm Colorectal Cancer Study Group and the Basingstoke Bowel Cancer Research Project. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 2000;356: 93-6

Lehnert T, Pfitzenmaier J, Hinz U, Herfarth C. Surgery for local recurrence or distant metastases in patients aged 75 years or older. *Eur J Surg Oncol* 1998;24: 418-22

Lindberg B, Persson B, Veress B, Ingelman-Sundberg H, Grandqvist S. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (12): 1195-204

Liver infusion meta-analyses Group. Portal-vein chemotherapy for colorectal cancer. Meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 497-505

Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998;124: 612-8

Lundby L, Jensen VJ, Overgaard J, Laurberg S. Long-Term colorectal function after postoperative radiotherapy for colorectal cancer. *The Lancet* 1997;350: 624

Mac Rae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomosis in colon and rectal surgery A. meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 180-9

Machado M, Goldman S, Järhult J. Improved results in rectal cancer surgery - an effect of specialization? *Colorectal Disease* 2000;2: 264-9

Maetani S, Nishikawa T, Iijima Y, Tobe T, Kotoura Y, Shikata J, Yamamura T. Extensive en bloc resection of regionally recurrent carcinoma of the rectum. *Cancer* 1992;69: 2876-83

Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes B versus Dukes C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03 and C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-55

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328 (19): 1365-71

Mannaerts GHH, Schijven MP, Hendriks A, Martijn H, Rutten HJT, Wiggers T. Urologic and sexual morbidity following multimodality treatment for locally advanced primary and locally recurrent rectal cancer. *EJSO* 2001;27: 265-72

Manz CW, LaTendresse C, Sako Y. The detrimental effects of drains in colonic anastomoses: An experimental study. *Dis Colon Rectum* 1970;13(1): 17-25

Marks G, Boggs HW, Castro AF, Gathright JB, Ray JE, Salvati E. Sigmoidoscopic examinations with rigid and flexible sigmoidoscopes in the surgeon's office: a comparative prospective study of effectiveness on 1,012 cases. *Dis Colon Rectum* 1979;22: 162-8

Marquet RL, Busch ORC, Jeekel J, Heiss MM, Amato AC. Current controversies in cancer: Are allogeneic blood transfusions acceptable in elective surgery of colorectal adenocarcinoma? *Eur J Cancer* 1998; 35: 352-60

Marsoni S. Efficacy of adjuvant fluorouracil and leucovorin in stage B2 and C colon cancer. *International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials investigators. Semin Oncol* 2001 suppl 1; 14-9

Martin L, Forster G. Parastomal hernia. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78(2): 81-4

Marusch F, Koch A, Schmidt U, Pross M, Gastinger I, Lippert H. Hospital caseload and the results achieved in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88: 1397-1402

Matheson NA, McIntosh CA, Krukowski ZH. Continuing experience with single layer appositional anastomosis in the large bowel. *Br J Surg* 1985;72:S 104-6

Maurel J, Launoy G, Grosclaude P et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. *Cancer* 1998;82: 1482-6

Maurer CA, Z'graggen K, Renzulli P, Schilling M, Netzer P, Büchler M. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2001;88: 1501-5

McArdle C. Primary treatment - does the surgeon matter? *Br Med J* 2000;321: 1121-3

McArdle CS, Hole D, Hansell D, Blumgart LH, Wood CB. Prospective study of colorectal cancer in the west of Scotland: 10 year follow-up. *Br J Surg* 1990;77(3): 280-2

McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991; 302(6791): 1501-5

McCallum RW, Meyer CT, Marignani P, Cane E, Cantino C. Flexible sigmoidoscopy: diagnostic yield in 1015 patients. *Am J Gastroenterol* 1984; 79: 433-7

McLeod HL, Murray GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79: 191-203

Medical Research Council Rectal Cancer Working Party: Randomised Trial of Surgery Alone versus Radiotherapy Followed by Surgery for Potentially Operable Locally Advanced Rectal Cancer. *Lancet* 1996; 348: 1605-1609

Memom MA, Devine J, Freaney J, From SG. Is mechanical bowel preparation really necessary for elective left sided colon and rectal surgery? *Int J Colorectal Dis* 1997; 12: 298-303

Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind Ch, Hohenberger W, Hermanek P. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Disease* 2001;3: 154-60

Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared to bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16: 301-8

Michelassi F, Vannucci L, Ayala JJ, Chappel R, Goldberg R, Block GE. Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1990;108(4): 787-93

Miettinen RPJ, Laitinen ST, Mäkelä JT, Pääkkönen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 669-75

Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, Hale JC, Herts BR, O'Malley CM. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 44-9

Minsky B: The Role of Radiation Therapy in Rectal Cancer. *Sem Oncol* 1997; 24 (5): 18-25

Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30

Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270: 943-7

Morson BC, Vaughan EG, Bussey HJR. Pelvic recurrence after excision of rectum for carcinoma. *Br Med J* 1963; 5348: 13-18

Mortensen, N. Rectal and anal endosonography. *Gut* 1992;33: 148

Mulcahy HE, Toner M, Path MRC, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Identifying stage B colorectal cancer patients at high risk of tumor recurrence and death. *Dis Colon Rectum* 1997;40: 326-31

Murray JJ, Schoetz DJ Jr., Collier JA, Roberts PL, Veidenheimer MC. Intraoperative colonic lavage and primary anastomosis in nonelective colon resection. *Dis Colon Rectum* 1991;34(7): 527-31

Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2000(b); 87: 1553-62

Mynster T, Nielsen HJ, The RANX05 Colorectal Cancer Study Group. The impact of storage time of transfused blood on postoperative infectious complications in rectal cancer surgery. *Scand J Gastroenterol* 2000(a); 35: 212-7

Mynster T, Nielsen HJ, The RANX05 Colorectal Study Group. Storage time of transfused blood and disease recurrence after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 955-64

Myrhøj T, Bernstein I, Bisgaard ML, Svendsen LB, Søndergaard JO, Mohr J, Dahl S, Bülow S. The establishment of an HNPCC register. *Anticancer Research* 1994; 14 (4B): 1647-50

Mäkelä J, Laitinen S, Kairaluoma MI. Early results of follow-up after radical resection for colorectal cancer. Preliminary results of a prospective randomized trial. *Surg Oncol* 1992;1: 157-61

Mäkelä JT, Seppo OL, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Archives of Surgery* 1995;130: 1062-7

Månsson J. The diagnosis of colorectal cancer - Experiences from the community of Kungälv, Sweden. *Scand J Prim Health Care* 1990; 8 (1): 31-5

Naraynsingh V, Rampaul R, Maharaiej D, Kuruvilla T, Ramcharan K and Pouchet B. Prospective study of primary anastomosis without colonic lavage for patients with an obstructed left colon. *Br J Surg* 1999;86: 1341-43

Nduka CC, Monson JRT, Menzies-Gow N, Darzi A. Abdominal wall metastases following laparoscopy. *Br J Surg* 1994; 81 (5): 648-52

Nesbakken A, Nygaard K, Bull-Njaa T, Carlsen E, Eri LM. Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2000;87: 206-10

Neugut AI, Lautenbach E, Abi-Rached B, Forde K. Incidence of adenomas after curative resection for colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 2096-8

NGTATG: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group (NGTATG). *J Clin Oncol* 1992;10: 904-11

Nicholls J. Large bowel cancer. In: Slevin ML, Slaquet MI, (eds.) Randomised trials in cancer: A critical review by Siles. New York: Raven Press 1986: 241-71

Nielsen HJ. Clinical impact of bioactive substances in blood components for transfusion. Implications for leukocyte filtration. *Infus Ther Transfus Med* 1998; 25: 296-304

Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 1995; 82(5): 582-7

Nielsen MB. Anorektal UL-scanning. *Ugeskrift for Læger* 2001;163: 4377-9

Nissan A, Guillem JG, Paty PB, Wong WD, Cohen AM. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. A matched control study. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 1176-80

Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10: 904-11

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J-C, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 1996;77(7): 1254-62

Northover J. Follow-up after colorectal cancer resection: is it worthwhile? In: Challenges in Colorectal Cancer, ed. Scholefield JH. Blackwell Science Ltd 2000, p. 63-79

Northover J. Which type of follow-up? *Hepato-Gastroenterology* 2000;47: 335-6

Nye Tal fra Sundhedsstyrelsen No. 5. ISSN 1397-4114 Juli 2001

Nye Tal fra Sundhedsstyrelsen No. 6. ISSN 1397-4114 Juli 2001

O'Kelly TJ, Mathew A, Ross S, Munro A. Optimum method for urinary drainage in major abdominal surgery: a prospective randomised trial of suprapubic versus urethral catheterization. *Br J Surg* 1995; 82: 1367-8

Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg K-G. Follow-Up after Curative Surgery for Colorectal Carcinoma. Randomized Comparison with No Follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38: 619-26

Ortiz H, Sara MJ, Armendariz P, de Miguel M, Marti J, Chocarro C. Does the frequency of paracolostomy hernias depend on the position of the colostomy in the abdominal wall? *Int J Colorectal Dis* 1994; 9(2): 65-7

Oster G, Tuden RL, Colditz GA. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness analysis approaches to prophylaxis. *Am J Med* 1987; 82: 889-99

- Osti MF, Padovan FS, Pirolli C et al. Comparison between transrectal ultrasonography and computed tomography. *Eur Radiol* 1997;7: 26
- Ott DJ, Wolfman NT, Scharling ES, Zagoria RJ. Overview of imaging in colorectal cancer. *Dig Dis* 1998;16: 175-82
- Ovaska JT, Järvinen HJ, Mecklin J-P. The value of a follow-up programme after radical surgery for colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1989;24: 416-22
- Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88
- Papagrigoriadis S, Koreli A. The needs of general practitioners in the follow-up of patients with colorectal cancer. *EJSO* 2001;27: 541-4
- Parry BR, Collins S, Mathers J, Scott NA, Woodman CBJ. Influence of volume of work on the outcome of treatment for patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86: 475-81
- Patel SC, Tovee EB, Langer B. Twenty-five years experience with radical surgical treatment of carcinoma of the extraperitoneal rectum. *Surgery* 1977;82(4): 460-5
- Pearce NW, Scott SD, Karran SJ. Timing and method of reversal of Hartmann's procedure. *Br J Surg* 1992;79(8): 839-41
- Pedersen IK, Burcharth F, Roikjær O, Baden H. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994;37(11): 1078-82
- Perrier G, Peillon C, Liberge N, Steinmetz L, Boyet L and Testart J. Coecostomy is a useful surgical procedure. *Dis Colon Rectum* 2000;43: 50-4
- Perrin J, Gouvernet J, Parriaux D et al. MSH2 and MLH1 immunodetection and the prognosis of colon cancer. *Int J Oncol* 2001;19: 891-5
- Persson AV, Davis RJ, Villavicencio JL. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 1195-209
- Petersen S, Thames HD, Nieder C et al. The results of colorectal cancer treatment by p53 status. Treatment-specific overview. *Dis Colon Rectum* 2001;44:322-34
- Phillips RKS, Hittinger R, Blesowsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following Acurative surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 1984;71(1):12-6
- Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985;72(4):296-302
- Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33

Pietra N, Sarli L, Thenasseril BJ, Costi R, Sansebastiano G, Peracchia A. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: A multivariate study. *Hepato-Gastroenterology* 1998;45:1573-8

Pikarsky A, Wexner S, Lebensart P, Efron J, Weiss E, Nogueras J, Reissman P. The use of rectal ultrasound for the correct diagnosis and treatment of rectal villous tumors. *Am J Surg.* 2000;179: 261-5

Pittam MR, Thornton H, Ellis H. Survival after extended resection for locally advanced carcinomas of the colon and rectum. *Ann Royal Coll Surg Engl* 1984;66: 81-4

Pollard SG, MacFarlane R, Everett WG. Surgery for recurrent colorectal carcinoma - is it worthwhile? *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71: 293-8

Porschen R, Bermann A, Loffler T, Haack G, Rettig K, Anger Y, Strohmeyer G. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1787-94

Purdie CA, Piris J. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2000;36: 121-6

Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2 (8514): 996-9

Radcliff AG, Dudley HAF. Intraoperative antegrade irrigation of the large intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1983;156(6): 721-3

Rafaelsen SR, Kronborg O, Fenger C, Drue H. Comparison of two techniques of transrectal ultrasonography for the assessment of local extent of polypoid tumours of the rectum. *Int J Colorect Dis* 1996b;11: 183-6

Rafaelsen SR, Kronborg O, Fenger C. Echo pattern of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Radiol* 1992;62: 218

Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C, Fenger C. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *The Year Book of Surgery* 1996a;11: 412-5

Ratnaval CD, Renwick P, Farouk R, Monson JR, Lee PW. Suprapubic versus transurethral catheterisation of males undergoing pelvic colonic surgery. *Int J Colorect Dis* 1996; 11: 177-9

Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. The impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: a meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324: 813

Rhodes M, Rudd M, Nathanson L, Fielding G, Siu S, Hewett P, Stitz R. Laparoscopic anterior resection: a consecutive series of 84 patients. *Surg Laparoscopic Endosc* 1996; 6 (3): 213-7

Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiologi* 1989; 170:319

Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma V-M. Expression of CD44 and variant proteins in human colorectal cancer and its relevance for prognosis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33: 301-9

Ropponen KM, Kellokoski JK, Lipponen PK, Pietiläinen T, Eskelinen MJ, Alhava EM, Kosma V-M. p21/WAF1 expression in human colorectal carcinoma: association with p53, transcription factor AP-2 and prognosis. *Br J Cancer* 1999;81: 133-40

Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 1116-26

Rougier P, Neoptolemos JP. The need for a multidisciplinary approach in the treatment of advanced colorectal cancer: a critical review from a medical oncologist and surgeon. *Eur J Surg Oncol* 1997;23: 385-96

Rougier P, Sahmoud T, Nitti D et al. Adjuvant portal-vein infusion of fluorouracil and heparin in colorectal cancer: a randomized trial. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group, the Gruppo Interdisciplinare Valitazione Interventi in Oncologi and the Japanese Foundation for Cancer Research. *Lancet* 1998; 351: 1677-81

Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352: 1407-12

Rubin MS, Bailey HR. Parastomal hernias. In: McKeigan JM, Catolo PA (eds): *Intestinal stomas: principles, techniques and management*. St.Louis: Quality Medical Publishing 1995: 245-67

Runkel NS, Schlag P, Schwarz V, Herfarth C. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1991;78(2): 183-8

Rutten HJT, Mannaerts GHH, Martijn H, Wiggers Th. Intraoperative radiotherapy for locally recurrent rectal cancer in The Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2000;26 (Suppl): S16-20

Sagar PM, Pemberton JH. Review. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83: 293-304

Saito N, Koda K, Takiguchi N, Oda K, Soda H, Nunomura M, Sarashina H, Nakajima N. Surgery for local pelvic recurrence after resection of rectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1998;13: 32-8

Sales J-P, Wind P, Douard R, Cugnenc P-H, Loric S. No-touch technique is used to minimise spread of malignant cells during surgery for colorectal cancer. *Lancet* 1999; 354-92

Samowitz WS, Curtin K, Ma KN et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10: 917-23

Santos JCM, Batista J, Sirimarco MT, Guimarães AS, Levy CE. Prospective randomized trial of mechanical bowel preparation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 1673-6

Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, Ride E, Guillou PJ, O'Riordain DS. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surgery* 2001;88: 1352-6

Scheele J, Altendorf-Hofman A. Surgical treatment of liver metastases. In: Blumgart LH, Fong Y (eds.). *Surgery of the liver and biliary tract*. Third edition. London: WB Saunders Company Ltd, 2000

Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-5

Schiepers C, Penninckx F, Vadder N De, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G, Marskal G, Filez L, Aerts R. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995;21: 517-22

Schiessel R, Huk I, Wunderlich M, Rotter M, Wewalka G, Schemper M. Postoperative infections in colonic surgery after enteral bacitracin-neomycin-clindamycin or parenteral mezlocillin-oxacillin prophylaxis. *J Hosp Infect* 1984; 5: 289-97

Schiessel R, Wunderlich M, Herbst F. Local recurrence of colorectal cancer: effect of early detection and aggressive surgery. *Br J Surg* 1986;73: 342-4

Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA, Cadeddu M, Gregoire R, Poulin EC. Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resections. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 217-22

Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000;24: 43-7; discussion 48

Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114: 7-14

Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA* 2000;284: 3028-35

Schulze S, Lyng K-K. Palliation of rectosigmoid neoplasms with Nd: YAG laser treatment. *Dis Colon Rectum* 1994;37: 882-4

Scott KWM, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-7

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Colorectal cancer. A national clinical guideline recommended for use in Scotland. 1997

Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1345-61

Sethia KK, Selkon JB, Berry AR, Turner CM, Kettlewell MG, Gough MH. Prospective randomised controlled trial of urethral versus suprapubic catheterisation. *Br J Surg* 1987;74: 624-5

Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1995;48 (9): 849-55

Sirisriro R, Boonkitticharoen V, Kraiphibul P, Ratanatharathorn V, Sumboonanon K, Kanjanapitak A, Kuhapremma T, Sritara C, Puchinda D, Chouplywech P, Jalayondeja V, Pekan P, Rochanawutanon M, Intaramarn C, Ayudgya ANN, Chokesuwathana P. Detection of colorectal carcinoma by anti-CEA monoclonal antibody (IOR-CEA 1) labelled with <sup>99m</sup>Tc scintigraphy. *Hepato-Gastroenterology* 2000;47: 405-13

Sjödahl R, Franzen T, Nyström PO. Primary versus staged resection for acute obstructing colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1992;79(7): 685-8

Sjödahl R, Anderberg B, Bolin T. Parastomal hernia in relation to site of the abdominal stoma. *Br J Surg* 1988;75: 339-41

Skjoldbye B, Burcharth F, Christensen JK, Moesgaard FA, Struckmann JR, Nolsøe CP. Ultralyd-vejledt radiofrekvensbehandling af maligne levertumorer. *Ugeskr Læger* 2002; i trykken

Slors FJM, van Zuijlen PPM, van Dijk GJ. Sexual and bladder dysfunction after total mesorectal excision for benign diseases. *Scand J Gastroenterol* 2000;35 (Suppl 232): 48-51

Smedh RK, Olsson L, Johansson H, Åberg C, Andersson M. Reduction of postoperative morbidity and mortality in patients with rectal cancer following the introduction of a colorectal unit. *Br J Surg* 2001;88: 273-7

Smith SRG, Connolly JC, Gilmore OJA. The effect of faecal loading on colonic anastomotic healing. *Br J Surg* 1983; 70: 49-50

Smith SRG. The effect of surgical drainage materials on the healing of colonic anastomosis. M S Thesis, University of London, 1986

Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systemic review of randomised controlled trials. *Health Technology Assessment* 1998; 2(7)

Spanos WJ, Wasserman T, Meoz R et al: Palliation of Advanced Pelvic Malignant Disease with Large Fraction Pelvic Radiation and Misonidazole: Final Report of RTOG Phase I/II Study. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13 (10): 1479-82

Spinelli P, Mancini A. Use of self-expanding metal stents for palliation of rectosigmoid cancer. *Gastrointest Endoscopy* 2001;53: 203-6

Spinelli P, Schiavo M, Meroni E, Di Felice G, Andreola S, Gallino G, Belli F, Leo E. Results of EUS in detecting perirectal lymph node metastases of rectal cancer: the pathologist makes the difference. *Gastrointest Endosc* 1999;49: 754-8

Sprangens MAG, Te Velde A, Aaronson K, Taal B. Quality of life following surgery for colorectal cancer. A literature review. *Psycho-oncology* 1993;2: 247-59

Staib L, Link KH, Beger HG. Follow-up in colorectal cancer: cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385: 412-20

Starck M, Bohe M, Fork FT et al. Endoluminal ultrasound and low-field magnetic resonance imaging are superior to clinical examination the preoperative staging of rectal cancer. *Eur J Surg* 1995;161: 841-5

Staren ED, Gambla M, Deziel DJ, Velasco J, Saclarides TJ, Millikan K, Doolas A. Intraoperative ultrasound in the management of liver neoplasms. *Am Surg* 1997; 63:591-6; discussion 596-7

Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering. Kræft i tyktarm og endetarm. Diagnostik og screening. *Medicinsk Teknologivurdering* 2001;3(1)

Steele G. Standard postoperative monitoring of patients after primary resection of colon and rectum cancer. *Cancer* 1993;71(12 suppl.): 4225-35

Stephenson BM, Shandall AA, Farouk R, Griffith G. Malignant left-sided large bowel obstruction managed by subtotal/total colectomy. *Br J Surg* 1990;77(10): 1098-102

Stewart J, Finan PJ, Courtney DF, Brennan TG. Does a water-soluble contrast enema assist in the management of acute large bowel obstruction: a prospective study of 117 cases. *Br J Surg* 1984;71(10): 799-801

Stiggelbout AM, de Haes JCJM, Vree R, van de Velde CJH, Bruijninx CMA, van Groningen K, Kievit J. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up. *Br J Surg* 1997;75 (6): 914-20

Stocchi L, Nelson H. Laparoscopic Colectomy for colon cancer: Trial update. *J Surg Oncol* 1998; 68: 255-67

Stocchi L, Nelson H. Diagnostic and therapeutic applications of monoclonal antibodies in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 32-50

Stoker J, Rociu E, Wiersma TG, Laméris JS. Imaging of anorectal disease. *British Journal of Surgery* 2000,87, 10-27

Storm H, Engholm G: Relativ overlevelse for danske kræftpatienter diagnosticeret 1981 til 1997 og fulgt til år 2001. *Ugeskr Læger* 2002;164: 2855-64

Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA, Drebin JA, Linehan D. Survival of patients evaluated by IDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: A prospective database study. *Ann Surg* 2001;233: 293-9

Sundhedsstyrelsen. Kliniske databaser – opbygning, integration og drift. Sundhedsstyrelsen 1998

Sundhedsstyrelsen: Kliniske kvalitetsdatabaser. Status 2000. Sundhedsstyrelsen 2001

Sundhedsstyrelsen: Kriterier, standarder og indikatorer for kvalitet. Sundhedsstyrelsen 1996

Sundhedsstyrelsen: Principper for udvikling, etablering og anvendelse af databaser for klinisk kvalitet. Rapport udarbejdet af en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsens udvalg for kvalitetsudvikling. Sundhedsstyrelsen 1993

Suzuki K, Dozois RR, Devine RM, Nelson H, Weaver AL, Gunderson LL, Ilstrup DM. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39: 730-6

Svensson MH, Svensson E, Lasso A, Hellström M. Patient acceptance of CT colonography and conventional colonoscopy: Prospective comparative study in patients with or suspected of having colorectal disease. *Radiology* 2002;222: 337-45

Swisher SG, Holmes EC, Hunt KK, Gornbein JA, Zinner MJ, McFadden DW. Perioperative blood transfusions and decreased long-term survival in oesophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112: 341-8

Søndergaard JO, Bülow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1991;47(2): 202-6

Søreide O, Nordstein J. Local recurrence after operative treatment of rectal carcinoma: a strategy for change. *J Am Coll Surg* 1997;184: 84-92

Takeuchi N, Ramirez JM, Mortensen NJ, Cobb R, Whittlestone R. Intraoperative ultrasonography in the diagnosis of hepatic metastases during surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1996;11: 92-5

Talbot I., St. Mark's Hospital, London. Personlig meddelelse 2002

Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of the rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5(2): 141-63

Tartter PI, Mohandas K, Azar P, Endres J, Kaplan J, Spivack M. Randomized trial comparing packed red cell blood transfusion with and without leukocyte depletion for gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1998; 176: 462-6

Tartter PI. Immunologic effects of blood transfusion. *Immunol Invest* 1995; 24: 277-88.

The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer 2001. s. 47-55

The COLOR Study group. COLOR: A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Dig Surg* 2000;17: 617-22

The HNPCC Group in Denmark, Holland and Finland. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 673-7

Titlestad IL, Ebbesen LS, Ainsworth AP, Lillevang ST, Qvist N, Georgsen J. Leukocyte-depletion of blood components does not significantly reduce the risk of infectious complications. *Int J Colorectal Dis* 2001;16: 147-53

Topal B, Flamen P, Aerts R, D'Hoore A, Filez L, Van Cutsem E, Mortelmans L, Penninckx F. Clinical value of whole-body emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001;27: 175-9

Traul DG, Davis CB, Plock, JC, Scudamore HH. Flexible fiberoptic sigmoidoscopy in the Monroe Clinic experience. A prospective study of 5000 examinations. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 161-6

Trent/Wales Audit. Guidelines for the Management of Colorectal Cancer, The Royal College of Surgeons of England & Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 1996

Truong M, Atri M, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, Thibodeau M, Aldis AE, Chang Y. Sonographic appearance of benign and malignant conditions of the colon. *AJR* 1998;170: 1451-5

Turnbull RB, Kyle K, Watson FB, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967;166(3): 420-7

Tveit KM, Guldvog I, Hagen S et al: Randomized Controlled Trial of Postoperative Radiotherapy and Short-term Time-Scheduled 5-Fluorouracil Against Surgery Alone in the Treatment of Dukes B and C Rectal Cancer. *B J Surg* 1997; 84: 1130-1135

Törngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep vein thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 563-6

UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 5th ed (Sobin LH, Wittekind Ch eds). 1997. Wiley-Liss, New York

UICC TNM Supplement, 2nd ed (Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH). 2001. Wiley-Liss, New York

UKCCCR. United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research. Handbook for the clinico-pathological assessment and staging of colorectal cancer. UKCCCR 1997

Umpleby HC, Williamson RC. Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984;27(5): 299-304

Utey RJ, Macbeth WAAG. Preoperative cefoxitin: a double-blind prospective study in the prevention of wound infection. *J R Coll Surg Edinb* 1984; 29: 143-6

Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: facts or fiction? *Blood* 2001; 97: 1180-95

van Cutzon E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. Result of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19: 4097-4106

Van der Watering LM, Brand A, Houbiers JG, Klein-Kranenburg WM, Hermans J, van de Velde C. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leukocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001;88: 267-72

Van der Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek, PJ, Bouter H, Boer F, Harvey MS, Huysmans HA, Brand A. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 1998; 97: 562-8

Vasen HFA, Offerhaus GJA, den Hartog Jager FCA, Menko FH, Nagengast FM, Griffioen G, van Hogezaand RB, Heintz AP. The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. *Int J Cancer* 1990;46(1): 31-4

Vigder L, Tzur N, Huber M, Mahagna M, Amir I. Management of obstructive carcinoma of the left colon. *Arch Surg* 1985;120(7): 825-8

Vignali A, Braga M, Dionigi P, Radaelli G, Gentilini O, Bellini A, Jemos V, Di Carlo V. Impact of a programme of autologous blood donation on the incidence of infection in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg* 1995;161: 487-92

Vipond MN, Moshakis V. Four-year evaluation of a direct-access fibre-optic sigmoidoscopy service. *Ann R Coll Surg* 1996;78: 23-6

Vukasin P, Ortega A, Greene FL, Steele GD, Simons AJ, Anthonie GJ, Weston LA, Beart Jr. RW. Wound recurrence following laparoscopic colon cancer resection. *Dis Colon Rectum* 1996;39: S 20-3

Wade TP, Virgo KS, Li MJ, Callander PW, Longo WE, Johnson FE. Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system. *J Am Coll Surg* 1996;182: 353-61

Waizer A, Powsner E, Russo I, Hadar S, Cytron S, Lombrozo R, Wolloch Y, Antebi E. Prospective comparative study of magnetic resonance imaging versus transrectal ultrasound for preoperative staging and follow-up of rectal cancer. Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1991;34: 1068-72

Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, Levy A, Vezeridis M, Cohen SI, Wroblewski DE. Pelvis resection of recurrent rectal cancer. Technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999;42: 1438-8

Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt, JI, Robinson PJ. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 2000;214:159-66

Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Schroeder G. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *JAMA*, 2002;287(3): 321-8

Wexner SD and Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995;82(3): 295-8

White CM, Macfie J. Immediate colectomy and primary anastomosis for acute obstruction due to carcinoma of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1985; 28(3):155-7.

Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2000;53: 759-70

Wiggers T, Arends JW, Volvics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resection. *Dis Colon Rectum* 1988b;31(1): 33-41

Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI, Munting JD, Povel JA, Rutten AP, Volovics A et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988a;75(5): 409-15

Wille-Jørgensen P, Kjærgaard J, Jørgensen T, Korsgaard Larsen T. Failure in prophylactic management of thromboembolic disease in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 384-6

Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.

Wilson RG, Gollock JM. Obstructing carcinoma of the left colon managed by subtotal colectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1989;34(1): 25-6

Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112: 594-642

Winawer SK, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Way JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF et al. and The National Polyp Study Workgroup. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329 (27): 1977-81

Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3553-9

Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 388-96

Wong DW. Transrectal Ultrasound: Accurate staging for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2000;4: 338-9

Yeung RS, Moffat FL, Falk RE. Pelvic exenteration for recurrent and extensive primary colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1993;72: 1853-8

Yong L, Deane M, Monson JRT, Darzi A. Systematic review of laparoscopic surgery for colorectal malignancy. *Surgical Endoscopy* 2000;15: 1431-9

Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumour cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33(7): 610-4

Öhman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1982; 143(6): 742-7