

Redaktionskomité

Steffen Bülow (ansvarshavende)
Henrik Harling
Per Gandrup
Henrik Christensen
Anders Jakobsen

Forfattere

DCCG

Overlæge, dr. med. Gunnar Baatrup
Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital

Overlæge, Ph.D. Inge Bernstein
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Overlæge, dr. med. Flemming Burcharth
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling D, Herlev Sygehus

Overlæge, dr. med. Steffen Bülow
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Overlæge, dr. med. Henrik Christensen
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling L, Århus Sygehus

Professor, dr. med. Claus Fenger
Patologisk Institut, Odense Universitetshospital

Overlæge Per Gandrup
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling A, Ålborg Sygehus Syd

Overlæge, dr. med. Henrik Harling
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling K, Bispebjerg Hospital

Professor, dr. med. Anders Jakobsen
Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus

Professor, dr. med. Hans Jørgen Nielsen
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Overlæge Søren Rafaelsen
Røntgenafdelingen, Vejle Sygehus

Overlæge, dr. med. Ole Øder Rasmussen
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Speciallæge, dr. med. Jan Struckmann
Lyngby

Overlæge, dr. med. Jens Benn Sørensen
Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Eksterne

Overlæge, dr. med. Linda Bardram
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Klinisk oversygeplejerske, MPH Jens Glindvad
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling K, Bispebjerg Hospital

Praksiskoordinator, praktiserende læge Per Grinsted
Odense Universitetshospital

Professor, dr. med. Henrik Kehlet
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Overlæge Søren Meisner
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling K, Bispebjerg Hospital

Professor, dr. med., Ph.D. Henrik Toft Sørensen
Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Sygehus

Overlæge, dr. med. Peer Wille-Jørgensen
Kirurgisk Gastroenterologisk afdeling K, Bispebjerg Hospital

Sekretær

Helle Højen
Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Kræftens Bekæmpelse og Tyco Healthcare takkes for økonomisk støtte til trykning.

FORORD

Siden udsendelse af 2. udgave af "Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer i 2002 er der sket en betydelig udvikling på området. DCCG (Danish Colorectal Cancer Group) har derfor fundet det nødvendigt at revidere retningslinierne for at sikre en fortsat kvalitetsforbedring af behandlingen på grundlag af den nyeste viden og for at videreudvikle den kolorektale cancerdatabase.

Den væsentligste overordnede ændring er, at diagnostik og behandling af kolorektal cancer (især rectumcancer) nu betragtes som en multidisciplinær opgave, som foruden kolorektalkirurger også involverer billeddiagnostikere, patologer og onkologer. Efter engelsk mønster er der på flere afdelinger etableret ugentlige behandlingskonferencer, hvor de nævnte specialer drøfter kliniske, billeddiagnostiske og patoanatomiske fund hos nye patienter og træffer beslutning om et samlet kirurgisk-onkologisk behandlingstilbud. Denne holdning afspejles også i en nylig rapport fra Sundhedsstyrelsen: "Behandling af tarmkræft i Danmark med fokus på den kirurgiske behandling". Endelig er tværdisciplinære retningslinier en naturlig forudsætning for anerkendelsen af DCCG som en af de kommende danske multidisciplinære cancergrupper (DMCG), der planlægges ifølge rapporten fra Udvalget vedrørende kræftplan og forskning nedsat af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (KOF-udvalget).

Andre væsentlige ændringer har i øvrigt fundet sted indenfor billeddiagnostik ved rectumcancer, kirurgisk behandling af lokalt avanceret cancer, præoperativ kemoradioterapi ved rectumcancer og kontrol af radikalt opererede patienter.

Redaktionskomiteen takker for det store arbejde, som medlemmerne af DCCGs Forretningsudvalg og en række eksterne forfattere har lagt i udarbejdelsen af Retningslinierne på baggrund af en gennemgang af den nyeste litteratur på området.

Steffen Bülow

INDHOLDFORTEGNELSE

FORORD	3
INDHOLDFORTEGNELSE	4
EVIDENS OG ANBEFALINGER.....	8
Videnskabelig evidens	8
Styrke af anbefalinger	8
FOREBYGGELSE.....	9
<i>Primær forebyggelse</i>	<i>9</i>
Rygning, fedme og fysisk aktivitet.....	9
Kost.....	9
NSAID og hormonbehandling	10
Andre tilstande	11
<i>Sekundær forebyggelse</i>	<i>11</i>
Befolkningsscreening.....	11
Grupper med øget risiko for kolorektal cancer.....	13
UNDERSØGELSESPROGRAM	17
<i>Symptomer</i>	<i>17</i>
<i>Undersøgelser ved mistanke om KRC.....</i>	<i>17</i>
Organisation.....	18
Program	18
Undersøgelsesstrategi.....	19
De enkelte undersøgelser.....	19
<i>Supplerende undersøgelser ved diagnosticeret KRC.....</i>	<i>21</i>
PATOANATOMISK VURDERING OG STADIEINDELING	23
<i>Introduktion.....</i>	<i>23</i>
<i>Definitioner</i>	<i>23</i>
Adenom.....	23
Adenokarcinom	23
<i>Regler for vurdering af adenokarcinom.....</i>	<i>24</i>
Regler for klassifikation af tumorer	24
Regler for gradering	24
Regler for stadielinddeling af KRC efter TNM-systemet.....	24
<i>Kommentarer til reglerne.....</i>	<i>27</i>
Resektionsrande	27
Identifikation af lymfeknuder	28
<i>Levermetastaser.....</i>	<i>28</i>
<i>Behandling af præparater.....</i>	<i>28</i>
Lokal resektion.....	28
Kolorektale resektater.....	29
<i>Andre prognostiske faktorer</i>	<i>29</i>

BILLEDDIAGNOSTIK	31
<i>Påvisning af ny cancer</i>	31
CT-kolografi ("virtuel koloskopi")	31
MR-kolografi	31
Abdominal ultralydskanning	31
<i>Lokal stadieinddeling af cancer recti</i>	32
MR-skanning	32
Transrektal ultralydskanning (TRUS)	32
MR eller TRUS?	33
CT-skanning	33
<i>Påvisning af metastaser</i>	33
Transabdominal ultralydskanning	33
CT-skanning af abdomen	34
Intraoperativ ultralydskanning	34
Laparoskopisk ultralydskanning	34
MR-skanning	34
PET-skanning	34
Røntgen af thorax	35
CT-skanning af thorax	35
<i>Påvisning af lokalrecidiv</i>	35
PRÆOPERATIV FORBEREDELSE	37
<i>Informeret samtykke</i>	37
<i>Ernæring</i>	37
Tidlig postoperativ ernæring	37
Præ- og postoperativt kosttilskud	38
Overvågning af postoperativ ernæring	39
Aflastende ventrikelsonde	39
<i>Stomiafmærkning</i>	39
<i>Blodtransfusion</i>	40
<i>Tarmudrensning</i>	40
<i>Tromboseprofylakse</i>	41
<i>Antibiotikaproylakse</i>	42
<i>Blæredrænage</i>	43
<i>Accelereret perioperativt forløb</i>	43
KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER COLI	45
<i>Elektiv kirurgi</i>	45
Lokal tumorresektion	45
Colonresektion	46
Laparoskopisk kirurgi	48
<i>Akut kirurgi</i>	50
Stent ved colonileus	51
Akut laparotomi ved ileus	52
<i>Dissemineret coloncancer</i>	53
<i>Palliativ kirurgi</i>	53

KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER RECTI	54
<i>Definition af cancer recti.....</i>	54
<i>Tumorresektion og TME princippet.....</i>	54
<i>Anterior resektion.....</i>	56
<i>Rectumeksstirpation.....</i>	57
<i>Livskvalitet: Sfinkterbevarende operation eller permanent stomi?.....</i>	58
<i>Transanal tumorresektion.....</i>	59
Transanal ekscision.....	60
Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi (TEM).....	60
<i>Behandling af avanceret cancer og lokalrecidiv.....</i>	61
Operation.....	61
Strålebehandling.....	62
<i>Palliativ kirurgi.....</i>	63
Tarmresektion.....	63
Stomi.....	63
Transanal tumorresektion.....	63
Stentanlæggelse.....	64
Øvrige transanale metoder.....	64
BEHANDLING AF FJERNMETASTASER	66
<i>Levermetastaser.....</i>	66
Undersøgelse.....	66
Behandling.....	66
<i>Lungemetastaser.....</i>	67
ORGANISATION AF BEHANDLINGEN.....	69
KRC DATABASEN	71
ONKOLOGISK BEHANDLING	74
<i>Strålebehandling.....</i>	74
Lokaliseret tumor.....	74
Lokalt avanceret tumor.....	75
Resttumor efter intenderet kurativ resektion.....	75
Palliativ behandling.....	75
Lokalt recidiv af cancer recti.....	76
<i>Kemoterapi.....</i>	76
Adjuverende behandling.....	76
Dissemineret kolorektal cancer.....	78
POSTOPERATIV KONTROL.....	80
<i>Baggrund.....</i>	80
<i>Recidiv.....</i>	80
<i>Undersøgelsesmetoder.....</i>	81
Serum CEA.....	81
Andre laboratorieprøver.....	81
Endoskopi.....	81

Billeddiagnostiske undersøgelser	81
Nuklearmedicinske undersøgelser	82
Konklusion.....	82
<i>Metakron cancer</i>	83
<i>Psykosocial støtte</i>	84
<i>Prognostiske markører</i>	84
FORKORTELSER	86
STIKORDSREGISTER	87
ADRESSER	91
LITTERATUR	92

EVIDENS OG ANBEFALINGER

Retningslinierne er baseret på en opdateret gennemgang af litteraturen og anbefalingerne er i størst muligt omfang baseret på videnskabelig evidens. Konsensus er opnået i redaktionskomiteen, når der ikke forelå entydige videnskabelige undersøgelser.

Evalueringen af hver enkelt publikation i litteraturen er baseret på 6 grader af videnskabelig evidens og anbefalingernes styrke er inddelt i 3 grader:

Videnskabelig evidens

- I a Metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser.
- I b Mindst én randomiseret, kontrolleret undersøgelse.
- IIa Mindst én god, kontrolleret, ikke randomiseret undersøgelse.
- IIb 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.

Styrke af anbefalinger

- A Kræver mindst én randomiseret undersøgelse blandt flere gode undersøgelser, som alle er grundlæggende for anbefalinger (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).

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.

FOREBYGGELSE

I Danmark forekommer der ca. 3700 nye tilfælde af kolorektal cancer årligt, og på verdensplan er der 875.000 nye tilfælde årligt (*Boyle et Leon 2002 IIa*). Epidemiologiske undersøgelser, baseret på forskellige studiedesign som f.eks. immigrationsstudier og korrelationsstudier, har vist, at kolorektal cancer har såvel genetiske som miljømæssige determinanter (*Potter et al 1993 IIa, Dove-Edwin et al 2001 IIa, Umar et al 2001 IIa, Hawk et al 2002 IIa, Loren et al 2002 IIa, Boyle et Leon 2002 IIa, Giovannucci 2002 IIa*). Immigrationsstudier har vist, at incidensen af kolorektal cancer er påvirkelig af ændringer i livsstil (*Giovannucci 2002 IIa*), hvorfor der teoretisk er mulighed for primær forebyggelse af en række tilfælde. Derudover kan sekundær forebyggelse udføres som en screening med henblik på diagnostik af kolorektal neoplasia hos asymptomatiske personer.

Primær forebyggelse

Vor viden om risikofaktorer for kolorektal cancer stammer overvejende fra kohorteundersøgelser og case-kontrolstudier, og i mindre omfang fra randomiserede forebyggelses- og interventionsundersøgelser. I det følgende fokuseres på en gennemgang af eksterne risikofaktorer, mens de genetiske og epidemiologiske forhold ikke vil blive berørt.

Rygning, fedme og fysisk aktivitet

Et review af 22 studier omhandlende risikoen for adenomer og 27 studier af kolorektal cancer har konkluderet, at risikoen for cancer er højere blandt rygere, og at der muligvis er en dosis-respons sammenhæng mellem tobaksforbrug og risiko for udvikling af adenomer (*Giovannucci et al 1994 (a) IIa*).

Flere rækker studier har vist en sammenhæng mellem fedme og risikoen for kolorektal cancer, specielt hos mænd (*Giovannucci 2002 IIa, Potter et Hunter 2002 Ib*).

Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og en reduceret risiko for coloncancer er veldokumenteret (*Giovannucci 2002 IIa*). Resultaterne tyder på, at fysisk aktivitet nedsætter transittiden. Fysisk aktivitet har også hormonelle effekter, og adskillige studier har fundet en positiv sammenhæng mellem diabetes mellitus og risiko for kolorektal cancer (*Giovannucci 2002 IIa, Hu et al 1999 IIa*).

Kost

Der er evidens for en sammenhæng mellem indtagelse af visse kostemner og incidensen af kolorektal cancer (*Boyle et Leon 2002 IIa, Giovannucci 2002 IIa, Potter et Hunter 2002 Ib*). Det er dokumenteret, at indtagelse af grøntsager reducerer risikoen for kolorektal cancer, mens frugtindtagelsen synes at have mindre betydning (*Giovannucci 2002 IIa, Potter et Hunter 2002 Ib*). Randomiserede interventionsstudier på området har ikke vist nogen signifikant positiv effekt af frugt- og grøntindtag på cancerrisikoen (*Potter et Hunter*

2002 Ib) er positivt associeret med risiko for kolorektal cancer i adskillige retrospektive studier, men meta-analyser af 13 case-kontrolstudier vedrørende totalt fedtindtag viste ingen øget risiko for kolorektal cancer (*Howe et al 1992 IIa*).

Interventionsstudier støtter ikke en sammenhæng mellem fiberindtagelse og cancerisiko (*Giovannucci et al 1994 (a) IIa*, *Sengupta et al 2001 IIa*, *Giovannucci 2002 IIa*, *Potter et Hunter 2002 Ib*, *Bingham et al 2003 IIa*, *Asano et al 2003 IIa*).

En række kohorte og case-kontrolstudier har vist en omvendt sammenhæng mellem folat- og methioninindtag og risikoen for kolorektal cancer (*Hu et al 1999 IIa*, *Giovannucci 2002 IIa*, *Potter et Hunter 2002 Ib*, *Konings et al 2002 IIa*). To klinisk kontrollerede undersøgelser er ved at undersøge, om folinsyretilskud kan forhindre udviklingen af adenomer.

Adskillige kohortestudier har undersøgt sammenhængen mellem kødindtagelse og cancerisiko (*Boyle et Leon 2002 IIa*, *Giovannucci 2002 IIa*, *Potter et Hunter 2002 IIb*). I "Nurses Health Study" fandt man 2,5 gange øget risiko for kolorektal cancer, hvis man spiste rødt kød hyppigt (*Willett et al 1990 IIa*). Tilsvarende resultater fandtes i "Male Health Professionals Study" (*Giovannucci et al 1994 (b) IIa*), hvor indtag af okse-, svine- og lammekød var positivt associeret med cancerisiko. Andre studier har dog ikke vist tilsvarende resultater (*Giovannucci 2002 IIa*, *Potter et Hunter 2002 Ia*).

Adskillige undersøgelser har forsøgt at belyse calciums rolle. De observationelle studier har gennemgående været inkonklusive, men en dobbelt-blind randomiseret undersøgelse af calciumindtagelse hos patienter med kolorektale adenomer har vist en 15-20% reduktion i incidensen af adenomrecidiv (*Baron et al 1999 Ib*), og dermed evidens for en positiv association mellem øget calcium indtag og nedsat kolorektal cancerisiko (*Baron et al 1999 Ib*).

I en meta-analyse over kaffeindtagelse og cancerisiko fandtes en omvendt sammenhæng mellem kaffeindtagelse og risiko for kolorektal cancer (*Giovannucci 1998 IIa*).

Alkohol har været undersøgt i såvel kohorte- som case-kontrol-studier, og de fleste studier viser, at alkohol er associeret med en øget risiko for kolorektal cancer (*Giovannucci 2002 IIa*, *Willett et al 1990 IIa*).

NSAID og hormonbehandling

Non-steroide anti-inflammatoriske præparater (NSAIDs) inkl. acetylsalicylsyre har i stort set alle studier vist sig at være forbundet med en reduceret risiko for kolorektal cancer ved regelmæssig indtagelse (*Baron 2003 Ib*, *Viner et al 2002 IIa*). Sulindac har vist sig at medføre regression af adenomer hos patienter med familiær adenomatøs polypose (*Baron 2003 Ib*), og de observationelle studier viser, at den reducerede risiko ved regelmæssig indtagelse formentlig er omkring 50% (*Baron 2003 IIb*). Eksperimentelle undersøgelser har også vist, at NSAID-indtagelse er forbundet med en reduceret risiko for at få adenomrecidiv (*Baron 2003 IIb*). Cox-2 hæmmeren celecoxib nedsætter størrelsen og antallet af kolorektale og duodenale adenomer ved FAP (*Steinbach et al 2000 Ib*, *Phillips*

et al 2002 Ib) og anvendes nu i Danmark under navnet Onsenal til udvalgte polyposepatienter.

Andre tilstande

En række observationelle studier peger på, at regelmæssig brug af postmenopausale hormoner synes at halvere risikoen for kolorektal cancer (*Giovannucci 2002 IIa, Potter et Hunter 2002 IIb*).

Risikoen for kolorektal cancer kan nedsættes ved ændret livsstil: Øget indtagelse af grøntsager, nedsat indtagelse af animalsk fedt og kalorier, øget fysisk aktivitet og rygeophør

B

Sekundær forebyggelse

Befolkningsscreening

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

De fleste studier (*Anderson et al 2002 IV, Pignone et al 2002 IV*) er baseret på følgende undersøgelsesmetoder:

1. Afføringsprøver for blod
2. Sigmoideskopi
3. Koloskopi

Afføringsprøver for blod

Mere end 350.000 personer er indgået i randomiserede kontrollerede undersøgelser over afføringsprøver for blod (*Kronborg et al 1987 Ib, Kewenter et al 1988 Ib, Hardcastle et al 1989 Ib, Kronborg et al 1989 Ib, Mandel et al 1993 Ib, Hardcastle et al 1996 Ib, Kronborg et al 1996 Ib, Mandel et al 1999 Ib, Mandel et al 2000 Ib*). Hemoccult-II er billig, enkel og acceptabel (*Hardcastle et al 1996 Ib, Kronborg et al 1996 Ib*). Den såkaldte ikke-rehydrerede Hemoccult-II har en høj specificitet på 98-99% (dvs. få falske positive prøver), mens sensitiviteten kun er 54-59%, dvs. mange falske negative prøver. Sensitiviteten af Hemoccult-II kan øges til 81-92% ved rehydrering inden analyse, men det medfører et fald i specificiteten til 90%. Specificitet og sensitivitet ved anvendelse af andre tests er: Hemoccult Sensa 85-87% og 79%, Heme-Select 95% og 69%. Men det skal understreges, at det endnu ikke er afklaret, hvilke(n) test der kan anbefales. Den positive prædiktive værdi (PPV, dvs. fund af neoplasi ved positiv test) er højere ved rehydreret Hemoccult-II (6,2%) og Heme-Select (9,7%) end ved ikke-rehydreret Hemoccult-II (1,3%) (*Robinson et al 1994 IV, Allison 1998 IV, Medicinsk Teknologivurdering 2001 IV, Anderson et al 2002*

IV, *Young et al 2002 IV*). Afføringsundersøgelser er i sig selv ikke behæftet med risiko, men der er en risiko for blødning og perforation ved den efterfølgende koloskopi (*Anderson et al 2002 IV*).

En meta-analyse af de klinisk kontrollerede undersøgelser baseret på afføringsprøver for blod i 1998 viste, at i de screenede aldersgrupper blev incidensen af cancer reduceret med ca. 20% og mortaliteten med 16% (*Towler et al 1998 Ia*). De seneste resultater fra det fynske screeningsstudie viser, at efter 13 år og 7 screeningsrunder var den relative risiko for at dø af kolorektal cancer blevet reduceret med mindst 30% (*Jørgensen et al 2002 Ib*).

Det antages at 1400 personer skal undersøges for at forebygge et kolorektal cancer-relateret dødsfald på 5 år (*Anderson et al 2002 IV*).

Sigmoidoskopi

Et lille norsk randomiseret studie har vist et fald i incidensen af kolorektal cancer på 80% efter sigmoideoskopi med fjernelse af påviste polypper (*Thiis-Evensen 1999 Ib*). Aktuelt pågår store kontrollerede studier af screening med sigmoideoskopi i England, og resultater ventes om få år (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial 2002 III*, *Whynes et al 2003 Ib*).

Toogtes af de cancere, der findes ved sigmoidoskopi er potentiel kurable (*Medicinsk Teknologivurdering 2001 IV*, *Pignone et al 2002 IV*). Der foreligger imidlertid ikke sikker dokumentation for, at mortaliteten nedsættes ved screening med sigmoideoskopi (*Anderson et al 2002 IV*, *Pignone et al 2002 IV*), men resultaterne af de engelske undersøgelser afventes. Der er fortsat usikkerhed omkring den optimale aldersgruppe og intervallet mellem undersøgelserne (*Anderson et al 2002 IV*, *Pignone et al 2002 IV*). Sigmoidoskopi er hurtigere, lettere at udføre og mere patientvenlig end koloskopi. Risikoen for perforation er minimal, idet den er estimeret til mindre end 1 per 40.000 undersøgelser (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial 2002 III*). Ulempen sammenlignet med koloskopi er, at 30% af cancerne ikke påvises, da de er lokaliseret oralt for sigmoideoskopets rækkevidde.

Koloskopi

Koloskopi er en dyr undersøgelse, som er teknisk vanskelig at gennemføre og som kræver udrensning og en trænet undersøger, hvilket reducerer acceptabiliteten og øger omkostningerne (*Anderson et al 2002 IV*, *Pignone et al 2002 IV*). Til gengæld har koloskopi den højeste diagnostiske validitet med en sensitivitet på over 95% og en specificitet på 55-60% (*Anderson et al 2002 IV*, *Pignone et al 2002 IV*). Der foreligger ikke evidens fra randomiserede undersøgelser over effekten ved screening (*Pignone et al 2002 IV*). Risikoen for perforation er betydelig højere end for fleksibel sigmoidoskopi, og mortalitet er beskrevet.

Med henblik på en fremtidig national befolkningsscreening for kolorektal cancer er der planlagt en gennemførlighedsundersøgelse i Københavns- og Vejle amter af personer i aldersgruppen 50-74 år med Hemoccult-II og koloskopi ved positiv test. Undersøgelsen

indledes i 2005 og formålet er at vurdere gennemførlighedsprocenten og antallet af fundne cancere i tidligt stadie.

Befolkningsscreening med Hemocult-II og koloskopi ved positiv test resulterer i projektregi i mindst 30% nedsat risiko for at dø af kolorektal cancer	A
National befolkningsscreening bør indføres, såfremt den planlagte gennemførlighedsundersøgelse i to amter viser tilfredsstillende compliance	A

Grupper med øget risiko for kolorektal cancer

Høj risiko

Familiær adenomatøs polypose

FAP er autosomt dominant arvelig og fører ubehandlet til KRC hos næsten alle. Nutildags udgør KRC på baggrund af FAP som følge af Polyposeregistrets aktivitet under 0,1% af alle tilfælde af KRC i Danmark (*Bülow 2003 IIb*). Via registret koordineres profylaktisk klinisk og molekylærgenetisk undersøgelse af alle risikopersoner i polyposefamilier samt af alle afficerede med henblik på udvikling af duodenal cancer (*Bülow et al 2004 IIb*) og rectumcancer efter kolektomi og ileorektal anastomose (*Bülow et al 2000 IIb*). 1. grads slægtninge til afficerede familiemedlemmer tilbydes molekylær genetisk undersøgelse, hvorefter verificerede genbærere og risikopersoner i familier uden kendt mutation følges med sigmoideoskopi/koloskopi hvert andet år indtil profylaktisk kolektomi. Hos ikke-genbærere er der ikke grund til endoskopisk screening.

Hereditær non polypose kolorektal cancer (HNPCC)

Er også en autosomal dominant arvelig sygdom, der primært medfører KRC ofte i en ung alder. HNPCC-patienter har en øget livstidsrisiko for cancer i livmoderen, øvre urinveje og tyndtarm samt let øget risiko for cancer i ovarier, ventrikel, galdeveje og hjerne (*Lynch & De La 2003 IV*). Højresidig KRC er hyppigst og der er stor forekomst af synkron (7-23%) og metakron KRC (17-26% og 33-50% efter henholdsvis 10 og 20 år) (*Myrhøj et al 1997*), IIb, (*Bernstein 2004 III*), HNPCC-tumorer udviser ofte mikrosatellit instabilitet. Den autosomale dominante arvegang betyder, at halvdelen af en genbærers børn arver den sygdomsfremkaldende mutation (genændring). Genbærer har en livstidsrisiko på 80-90% for at udvikle KRC.

Hypigheden af HNPCC blandt KRC-patienter varierer i litteraturen fra 2- 5% afhængig af hvor snævert man definerer kriterierne, der lægges til grund for diagnosen (*Katballe 2001 IIa*, *Winawer et al 2003 IV*, *Lynch & De La 2003 IV*, *Salovaara et al 2000 IIa*). Den klassiske form for HNPCC er karakteriseret ved mindst tre verificerede tilfælde af KRC i to generationer (den ene slægtning skal være 1. gradsslægtning til de to andre) og mindst et af tilfældene er diagnosticeret før 50 års alderen (Amsterdam I – kriterierne). Kriterierne er

siden revideret og omfatter nu også familier, hvor KRC erstattes af cancer i endometriet, urothelet i øvre urinveje eller tyndtarm (Amsterdam II – kriterierne) (Vasen *et al* 1999), IV. Derudover er der mange familier, hvor HNPCC er sandsynlig, selvom Amsterdam-kriterier ikke er opfyldte (små familier, forekomst af synkrone/metakrone tumorer, sen aldersdebut (Late onset), manglende dokumentation, etc.).

De hidtil identificerede mutationer skyldes defekt i de såkaldte "mismatch repair gener" og molekylær genetisk diagnostik kan tilbydes i de familier, hvor den tilgrundliggende mutation kan identificeres. I mere end halvdelen af de oplagte HNPCC-familier har det ikke været muligt at identificere familiens sygdomsfremkaldende mutation. Det skyldes formentlig både begrænsninger i de anvendte analysemetoder og forekomst af andre endnu ikke kendte gener. Ca.1/3 af familierne med en kendt mutation opfylder ikke Amsterdam-kriterierne, og disse kriterier bør ikke være begrænsende for om analyserne skal etableres (Bernstein 2004 III). I familier, hvor den tilgrundliggende mutation ikke kan identificeres må beslutningen om forebyggende undersøgelser baseres på en vurdering af familiens stamtræ.

Det er relevant at tilbyde forebyggende undersøgelser for cancer til HNPCC-patienter med KRC eller HNPCC-relateret tumorer, deres 1. gradsslægtninge samt verificerede genbærere. Screeningsprogrammet omfatter koloskopi hvert andet år fra 25 års alderen (dog først fra 45-årsalderen i Late onset familier). Hermed kan forekomsten af KRC reduceres med 62% og død heraf forebygges (Jarvinen *et al* 2000 III). Det er ikke essentielt, at Amsterdam-kriterierne er opfyldte for at opnå udbytte af screening (Bernstein *et al*, 2003, IIb). Ved fund af KRC anbefales subtotal kolektomi med ileorektal anastomose ved coloncancer og proktokolektomi med ileoanal J-pouch ved rectumcancer under hensyntagen til patientens fysiologiske alder. Profylaktisk kirurgi anbefales ikke generelt, men kan være relevant hos udvalgte genbærere, hvis ikke endoskopisk screening er mulig.

Screeningsprogrammer ved arvelig disposition til KRC			
Program	Organ	Undersøgelse	Tidspunkt
Almindeligt HNPCC-program	Colon-rectum Livmoder Øvre urinveje*	Koloskopi GU + vaginal UL-skanning Urincytologi x 2 Urin for blod	Hver 2. år fra 25. år
Late onset HNPCC-program	Colon-rectum	Koloskopi	Hvert 2. år fra 45. år
Moderat risiko: En 1. grads slægtning med KRC < 50 år eller to med KRC uanset alder	Colon-rectum	Koloskopi Alternativt Sigmoidoskopi + Hemoccult Sensa	Hvert 5. år begyndende 10 år før diagnosealder for indekspersonen

Screeningsprogrammer for risikopersoner i familier med arvelig disposition til KRC.

Risikopersoner omfatter afficerede og deres 1.gradsslægtninge, dvs. direkte beslægtede.

** Der kan være regionale forskelle.*

Moderat øget risiko

Førstegradsslægtninge til patienter med sporadisk KRC

Ætiologien ved KRC er heterogen, både miljø og genetiske faktorer spiller en rolle. Ifølge tvillingeanalyser fra Sverige, Finland og Danmark er arvelige faktorer formentlig en medvirkende årsag til udviklingen af KRC i 1/3 af tilfældene (*Lichtenstein et al 2000 III*). Livstidsrisikoen for KRC er i baggrundsbefolkningen 4-6%. Jo flere tilfælde af KRC, der forekommer i en familie, jo større risiko har de øvrige familiemedlemmer for at få KRC. Forekommer der ét tilfælde i familien er livstidsrisikoen for de øvrige familiemedlemmer let forøget, og risikoen stiger til omkring 17% i familier med to 1. gradsslægtninge med KRC (*Burt 2000 IV, Winawer et al 2003 IV, Søndergaard et al 1991 III*). Den relative risiko for 1. gradsslægtninge er højest ved diagnose af KRC under 50 år. Der er endnu ikke international konsensus om screeningstilbud til 1. gradsslægtninge til patienter med sporadisk KRC, og der findes flere anbefalinger. I Storbritannien defineres familier som højrisikogruppe, hvis der er én ung KRC-patient (diagnosealder < 45 år) eller to direkte beslægtede med KRC i samme gren af familien, og screening anbefales til 1. gradsslægtninge til disse KRC-patienter (*Dunlop 2002 IV*). I USA anbefales screening i familier med én KRC-patient under 60 år og familier med to KRC i samme gren af familien (*Winawer et al 2003 IV*).

Det skønnes rimeligt at anbefale screening til 1. gradsslægtninge til KRC-patienter i familier med KRC-patient diagnosticeret før 50 årsalderen og i familier med to direkte beslægtede med KRC i samme gren af familien og uanset diagnosealder. Programmet bør omfatte enten koloskopi eller sigmoideoskopi + Hemoccult Sensa hvert 5. år med start 10 år før diagnosealder for KRC hos indekspersonen.

Adenompatienter

Patienter med et tidligere kolorektalt adenom 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 eller udvælgelsen af adenompatienter (*Hoff et al 1996 III*).

Colitis ulcerosa

Patienter med mere end 10 år varende pancolitis ulcerosa har en øget risiko for KRC. Regelmæssig koloskopi resulterer muligvis i påvisning af cancer i et tidligere stadium, men der er ikke evidens for en forlænget overlevelse (*Mpofu C et al 2004 Ia*). Der er ikke enighed om værdien af screening.

Alle patienter med KRC bør have optaget en omhyggelig familieanamnese med henblik på identifikation af patienter i højrisikogrupper	B
Verificerede eller klinisk mistænkte tilfælde af FAP og HNPCC bør anmeldes til Polypose/HNPCC-Registret, som i samarbejde med de klinisk genetiske afdelinger koordinerer screening og rådgivning	B
1. gradsslægtninge til KRC-patienter i familier med én KRC-patient diagnosticeret før 50 årsalderen, og i familier med to direkte blodsbeslægtede med KRC bør undersøges med 5 års interval med koloskopi eller sigmoideoskopi + Hemocult Sensa med start 10 år før diagnosealder ved KRC hos indekspersonen	C

UNDERSØGELSESPROGRAM

Symptomer

De to hyppigste symptomer på KRC er blødning per rectum og ændret afføringsmønster.

KRC giver oftest først symptomer sent i forløbet, og symptomerne er ofte uspecifikke. Højresidige tumorer viser sig hyppigst ved træthed (anæmi), abdominalsmerter og palpabel udfyldning, men der kan også være væggtab og feber. Ved obstruktion af valvula ileocecalis kan der opstå tyndtarmsileus.

I venstre side er symptomerne præget af obstruktion og viser sig ved 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.

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

Mange af de nævnte symptomer ses også ved godartet sygdom, men især hos alle patienter over 40 år er det nødvendigt at udelukke KRC.

Når cancer mistænkes, bør et undersøgelsesprogram sættes i værk hurtigst muligt, selvom sammenhængen mellem symptomvarigheden (tiden fra symptomdebut til patientens henvendelse til sundhedsvæsenet) og tumorstadiet og prognosen ikke er entydig. For cancer recti er det dog sandsynliggjort, at en kort symptomvarighed er ensbetydende med et tidligt tumorstadium. En varighed på > 60 dage resulterer i en overvægt af avancerede cancer med en dårlig prognose, mens dette ikke er demonstreret for cancer coli (*Arbman et al 1996 II b, Korsgaard upubliceret*). I to undersøgelser af colon- og rectumcancer under ét kunne der ikke påvises nogen sammenhæng mellem tumorstadiet og symptomvarigheden (*Kiran & Glass 2002 III, Olsson et al 2004 III*).

Undersøgelser ved mistanke om KRC

MTV rapporten om diagnostik af tarmkræft (*MTV-rapport 2001 II b*) anbefaler et undersøgelsesprogram hos patienter over 40 år med symptomer, som giver klinisk mistanke om kolorektal cancer:

- Blødning per rectum.
- Ændrede afføringsvaner i mere end 4 uger.

- Jernmangelanæmi.
- Abdominalsmerter.
- Almensymptomer: Uforklaret vægttab, dyspepsi og svækkelse.

Undersøgelingsprogrammet i MTV-rapporten har siden været guldstandard, men den enkelte læge bør ud fra sin erfaring og intuition udøve et individuelt skøn i lyset af den forventede konsekvens af undersøgelingsprogrammet ved f.eks. svær komorbiditet og under hensyn til patientens ønsker og livskvalitet.

Organisation

Et patientforløb starter med en henvendelse fra patient til praktiserende læge, og i denne initiale fase kan der være flere årsager til en forsinkelse af forløbet. Befolkningen har en betydelig mangel på viden om betydningen af tarmsymptomer (*Jessen Hansen et al 1997, IIb*) og generelt et distancerende forhold til analregionen og fæces. Dette er desværre ofte årsag til et betydeligt "patient's delay". Desuden er de første symptomer på en KRC ofte vage og ukarakteristiske.

De praktiserende læger bærer et stort ansvar for et godt patientforløb ved at få tidlig mistanke om cancer, foretage relevant udspørgen og klinisk undersøgelse, samt iværksætte hurtig og fyldestgørende henvisning til videre undersøgelse. Desuden sikres god information til familie og pårørende.

Den videre undersøgelse kan enten ske hos en praktiserende speciallæge eller i et hospitalsambulatorium. Valget vil ofte afhænge af traditioner og geografiske forskelle med hensyn til antallet af praktiserende speciallæger.

Program

Den praktiserende læge udspørger om tidligere kolorektal neoplasi eller endometriecancer samt om familiær disposition til KRC, som er ensbetydende med høj risiko for KRC, og dermed henvisning til primær koloskopi.

Foruden en generel klinisk undersøgelse inkl. abdominal palpation skal der hos alle udføres rektaleksploration, som kan afsløre 2/3 af de rektale cancere. Desuden foretages hæmoglobinmåling, 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. Disse oplysninger anføres i detaljer på henvisningen, idet alle patienter uden høj risiko for neoplasi henvises til primær sigmoideoskopi.

Det skal bemærkes, at rektoskopi er en obsolet undersøgelse, og at hverken rektoskopi, røntgenundersøgelse af colon eller undersøgelse for okkult blod i fæces bør anvendes i primærsektoren.

Undersøgellesstrategi

Højrisikopatienter undersøges primært med koloskopi, idet dog patienter fra familier med kendt familiær adenomatøs polypose (FAP) primært sigmoideoskoperes.

Alle andre patienter > 40 år undersøges primært med sigmoideoskopi, hvorefter der afhængig af de specifikke symptomer suppleres med yderligere undersøgelser:

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 neoplasia oralt for sigmoideoskopets rækkevidde er < 1% (*Church 1991 II b*).

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

Primært udføres sigmoideoskopi. Er denne normal suppleres med en undersøgelse af afføringen for okkult blod (Hemoccult Sensa), idet påvist blod er ensbetydende med risiko 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.

Røntgenundersøgelse af colon er afskaffet som primær undersøgelse og bør fremover udelukkende anvendes hos patienter, der ikke ønsker at få foretaget koloskopi, eller hvor koloskopien er inkomplet, evt. efter gentagelse. I sådanne tilfælde kan CT-kolografi ("virtuel koloskopi") eller røntgenundersøgelse med dobbelkontrast anvendes som supplement til sigmoideoskopi – men aldrig som eneste kolorektale undersøgelse. Enkelkontrastundersøgelse af colon kommer kun på tale som akut undersøgelse ved colonileus og da altid med vandopløselig kontrast.

De enkelte undersøgelser

Sigmoideoskopi

Undersøgelsen foretages ambulant med et 60-70 cm fleksibelt endoskop. Udrensning med et lavement udført af patienten er mere effektiv og patientvenlig end peroral udrensning (*Drew et al 1997 I b, Atkin et al 2000 I b*), og i Danmark anvendes oftest et 240 ml klyx et par timer før undersøgelsen. Patienten informeres om ubehag og den minimale risiko for perforation, som i store serier er omkring 1 per 40.000 undersøgelser (*UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial 2002 III, Levin et al 2002 III*). Der anvendes ikke sedation. Den mediane indføringslængde er 52 cm, men kun hos godt 60% vil man have set hele colon sigmoideum, og dermed området hvor 2/3 af cancerne findes (*Painter et al 1999 II*

b). Undersøgelsen bør afsluttes med retrofleksion ("looping") i rectum for at sikre påvisning af evt. neoplasi analt i rectum (*Hanson et al 2001 II b*).

Ved sigmoideoskopi på grund af tarmsymptomer påvises cancer hos 4-5% og adenomer hos 7-11% (*Bülow & Christensen 2001 III, Mathew et al 2004 III*).

Oplæring i sigmoideoskopi (og anden endoskopi) bør primært ske via en endoskopisimulator (*Mahmood & Darzi 2003 III*), hvorved de manuelle færdigheder kan indøves, inden endoskopøren foretager undersøgelse af patienter. Sigmoideoskopi ved specialuddannet sygeplejerske anvendes i stigende omfang i England og USA som led i befolkningsscreening, og resultaterne synes fuldt på højde med lægeudført sigmoideoskopi (*Jain et al 2002 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 konventionel rektoskopi betragtes nu som obsolet som diagnostisk undersøgelse. Det stive rektoskop bør fremover udelukkende anvendes til at fastlægge den præcise lokalisation af en rectumcancer.

Koloskopi

Udføres ambulant efter peroral udrensning. Endoskopikeren skal være forberedt på biopsitagning og alle former for polypektomi (varm slynge, hot biopsy, piecemeal technique). Patienten skal forinden være informeret om ubehag og risici for perforation og blødning. Oftest foretages undersøgelsen under let sedation og analgesi; antidoter skal være let tilgængelige, og ASA III-IV patienter bør monitoreres (*DCCG IV*). Anvendelse af CO₂ giver færre abdominalsmerter efter undersøgelsen end atmosfærisk luft (*Stevenson et al 1992 Ib, Bretthauer et al 2002 Ib*). I tre materialer på hver ca. 30.000 patienter forekom perforation hos 0,1% og mortaliteten var 0,01% (*Tran et al 2001 III, Araghizadeh et al 2001 III, Viiala et al 2003 III*). Såfremt der ikke – evt. efter et fornyet forsøg - opnås en komplet koloskopi må undersøgelsen suppleres med en røntgenundersøgelse med dobbeltkontrast eller CT-kolografi.

Adenom-karcinom-sekvensen har hidtil været anset for årsagen til hovedparten af kolorektale cancere. Det har ført til, at man har søgt at reducere risikoen for cancer ved at udelukke eller fjerne polypper ved koloskopi. Ved denne strategi opnår man en ca. 75% reduktion af risikoen for KRC (*Rembacken 2004, IIb*). En yderligere nedsættelse af cancerrisikoen kan måske opnås ved mere fokus på diagnostik og fjernelse af små "flat adenomas" som har et højt malignt potentiale (*Hurlstone et al 2003 IIb og 2004 IIb*).

Årsagen til den manglende påvisning af KRC ved koloskopi i den vestlige verden er belyst i et retrospektivt arbejde omfattende 5055 koloskopier hos 4598 patienter (*Leaper et al 2004 IIb*). 17 af 286 cancere (6%) blev overset, og årsagen var inkomplet koloskopi (3%), mangelfuld udrensning og fejllopfattelse af fund. Inkomplet koloskopi antages at være årsag til halvdelen af oversete cancere, og den dokumenterede cøkale intubationsrate var i et engelsk studie kun 57% (*Bowles et al 2004 IIb*). Der er intet der tyder på at forholdene i Danmark er bedre. Tiltag med henblik på en optimering bør omfatte en forbedret

udrensning, bedre træning og supervision, rutinemæssig intubation af ileum og gentagelse af inkomplette skopier.

Kromoendoskopi ("dye-spray") ved koloskopi muliggør påvisning af tre gange så mange små adenomer som konventionel koloskopi (*Brooker et al 2002 IIa*), og en mere udbredt anvendelse kan derfor medvirke til at reducere antallet af kolorektal cancer.

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

Fæcesundersøgelse for blod

Okkult blod i fæces fra et kolorektalt karcinom eller adenom kan påvises kemisk med Guaiacprøven. Ved screening af asymptomatiske personer (befolkningsscreening) anvendes Hemocult-II (som ikke har nogen plads hos patienter med symptomer), medens den mere sensitive Hemocult Sensa anvendes som supplerende undersøgelse af patienter med afføringsændring. Undersøgelsen udføres af patienten selv efter 3 dages medicin- og kostrestriktion, og indsendes af patienten til en klinisk biokemisk afdeling. Indtil videre er kun Hemocult valideret i klinisk kontrollerede undersøgelser, hvorfor kun dette system kan anbefales (*MTV-rapport 2001 II b*).

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

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 intenderet kurativ behandling. Ved rektaleksploration vurderes tumor som enten mobil, fikseret eller adhærent. En mere præcis stadieinddeling opnås ved MR-skanning eller TRUS (transrektal ultralydskanning), som også kan påvise indvækst i f.eks. blære, prostata eller uterus (se Billeddiagnostik). TRUS bør altid foretages præoperativt ved overvejelser om lokal tumorekscision med f.eks. TEM.

Synkron kolorektal cancer 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 øvrige del af colon sikrer ikke påvisning af små tumorer eller adenomer.

Undersøgelser for spredning til andre organer (UL eller CT-skanning af lever og røntgenundersøgelse af thorax) udføres altid som led i udredningen.

Gynækologisk undersøgelse foretages rutinemæssigt med henblik på mulig indvækst i genitalia interna og urinblæren.

<p>Patienter med gennemsnitlig KRC-risiko og symptomer på KRC bør primært have udført sigmoideoskopi. Ved normalt fund suppleres afhængigt af symptomerne med anoskopi, Hemocult Sensa eller koloskopi</p>	B
<p>Højrisikopatienter med symptomer på KRC bør primært have udført koloskopi, polyposefamiliemedlemmer dog sigmoideoskopi</p>	B
<p>Ved koloskopi og sigmoideoskopi bør endoskopikeren sikre en høj procent komplette undersøgelser</p>	B
<p>Der bør tages biopsi fra alle rectumtumorer</p>	C
<p>Graden af fiksation af cancer recti bør vurderes præoperativt ved rektaleksploration</p>	C
<p>Forud for intenderet kurativ operation for rectumcancer bør der foretages MR-skanning (evt. suppleret med TRUS) med henblik på lokal stadieinddeling. Hvis rektaleksploration tyder på et tidligt tumorstadium bør der suppleres med TRUS</p>	B
<p>Undersøgelser for fjernspredning til lever og lunger bør altid udføres</p>	C
<p>Ved påvist KRC bør der foretages en komplet koloskopi perioperativt med henblik på synkron neoplasi</p>	C

PATOANATOMISK VURDERING OG STADIEINDELING

Introduktion

KRC defineres i denne sammenhæng som alle varianter af adenokarcinom primært i colon eller rectum. Andre tumorer samt tumorer i appendix vermiformis er ikke omfattet af disse retningslinier.

KRC antages at opstå i en enkelt celle i epitelet og herfra sprede sig til den omliggende slimhinde (adenom), og fra slimhinden ved direkte vækst ned i de dybere lag af tarmvæggen (karcinom) og via lymfekar, blodkar og peritoneum til andre lokaliteter (metastaser).

Definitioner

Adenom

Neoplastiske epitelforandringer begrænset til slimhinden inklusive lamina muscularis mucosae betegnes som dysplasi, og det dysplastiske område betegnes som et adenom. Adenomer kan makroskopisk inddeles i stilkede (pedunkulære) og bredbaserede (sessile) adenomer. Flade adenomer er en undergruppe af sessile adenomer, hvor væksten i højden maksimalt er to gange slimhindens normale højde. Undtagelsesvis kan det dysplastiske område være lavere end den omliggende slimhinde (depressed adenoma).

Histologisk karakteriseres adenomer ved deres arkitektur (tubulært, tubulovilløst eller villøst adenom) og i hvor høj grad epitelet histologisk og cytologisk afviger fra det normale epitel (let, moderat eller svær dysplasi). Betegnelserne intraepitelial neoplasi, carcinoma in situ og intramukosalt karcinom anvendes ikke i Danmark.

Serrat adenom betegner en undergruppe af adenomer, hvor det dysplastiske område har træk af hyperplastisk polyp. Polypper med adskilte områder af dysplastisk og hyperplastisk epitel betegnes som mixed polyps. Også disse typer polypper graderes som ovenfor.

Adenokarcinom

Adenokarcinom i colon og rectum defineres som infiltration med maligne tumorceller under lamina muscularis mucosae. Definitionen afviger således fra definitionen af maligne epiteliale tumorer alle andre steder i kroppen. Årsagen hertil er, at invasion i alene lamina propria ikke indebærer risiko for metastasering.

Regler for vurdering af adenokarcinom

Ved patoanatomisk vurdering af KRC anvendes klassifikation (typebestemmelse), gradering og stadieinddeling. Resultaterne kan angives på skema udfærdiget af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC) (se side 24a og 24b), hvor de nærmere retningslinier er anført på bagsiden.

Regler for klassifikation af tumorer

Ved klassifikation inddeles KRC efter den retning, hvori de neoplastiske celler uddifferentierer. Inddelingen foregår efter regler angivet i WHO's "Classification of tumours" (*Hamilton og Aaltonen 2002 IV*) (se bilag). Størstedelen er klassiske adenokarcinomer, opbygget af kirtellignende strukturer. En mindre del er mucinøse (over 50% af tumorvævet har form af slimløber) og enkelte er signetringscellekarcinomer (over 50% af tumorvævet udgøres af signetringsceller). De øvrige er sjældne. Småcellet karcinom er betegnelsen for en lavt differentieret neuroendokrin tumor, og medullært karcinom for en tumor med solidt (ikke kirteldannende) tumorvæv og mange intraepiteliale lymfocytter.

Regler for gradering

Ved gradering (grading, degree of differentiation) bestemmes i hvor høj grad tumorvævet ligner eller afviger fra 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 differentierede (moderately differentiated, intermediate grade) og lavt differentierede (poorly differentiated, high grade). Graderingen angives dels for det dominerende, dels for det lavest differentierede område, såfremt sidstnævnte ikke kun findes i den invasive front (*Purdie og Piris 2000 II b*).

Regler for stadieinddeling af KRC efter TNM-systemet

Stadiet er fortsat den mest akkurate prediktor for overlevelse hos patienter med KRC, og pålidelig stadieinddeling er afgørende for valg af terapi og evaluering af behandlingsresultater. Til stadieinddeling anvendes TNM-systemet, og identiske og internationalt accepterede retningslinier er publicerede i 2002 (*AJCC 2002 IV, IJCC 2002 IV*) og senere uddybet (*Compton 2004 IV*). Patoanatomisk stadieinddeling baseres på makroskopisk, histologisk og cytologisk undersøgelse og angives ved "p" foran TNM-kategorien. Definitioner af T-, N- og M-stadier samt Dukes' stadieinddeling er anført i bilag. Systemet kan kun anvendes på primære karcinomer i colon og rectum.

Følgende fremsendelsesmetode anbefales:

Hvor det er muligt, overgives præparatet straks til patologiafdelingen *i arbejdstiden på operationsdagen: uopklippet/ufixeret*, således at man på patologiafdelingen 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 patologiafdelingen opklippet, skyllet, evt. opspændt og i formalin. Det anbefales, at ikke-opspændte præparater, som på patologiafdelingen 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 adhærencer, 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:

1=Adenokarcinom NOS

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

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

4=Planocellulært karcinom

5=Adenoskvamøst karcinom

6=Småcellet karcinom

7=Udifferentieret karcinom

8=Medullært karcinom

C.2 (histologisk differentieringsgrad 0-4 angives): Gradering appliceres på adenokarcinom, mucinøst karcinom, planocellulært karcinom og adenoskvamøst 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 TIS ikke medtaget, idet kolorektale karcinomer begrænset til mucosa ikke har metastaserende potentiale.

pT-stadium:

1=pT1 Tumorvækst i submucosa.

2=pT2 Tumorvækst 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 tumorvækst 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 fjernmetastaser;

1=pM1

Fjernmetastase påvist;

9=pMx

Ukendt om fjernmetastaser

DUKES stadium (1932)

A=Dukes A Tumor begrænset til tarmvæggen, ingen gennemvækst.

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

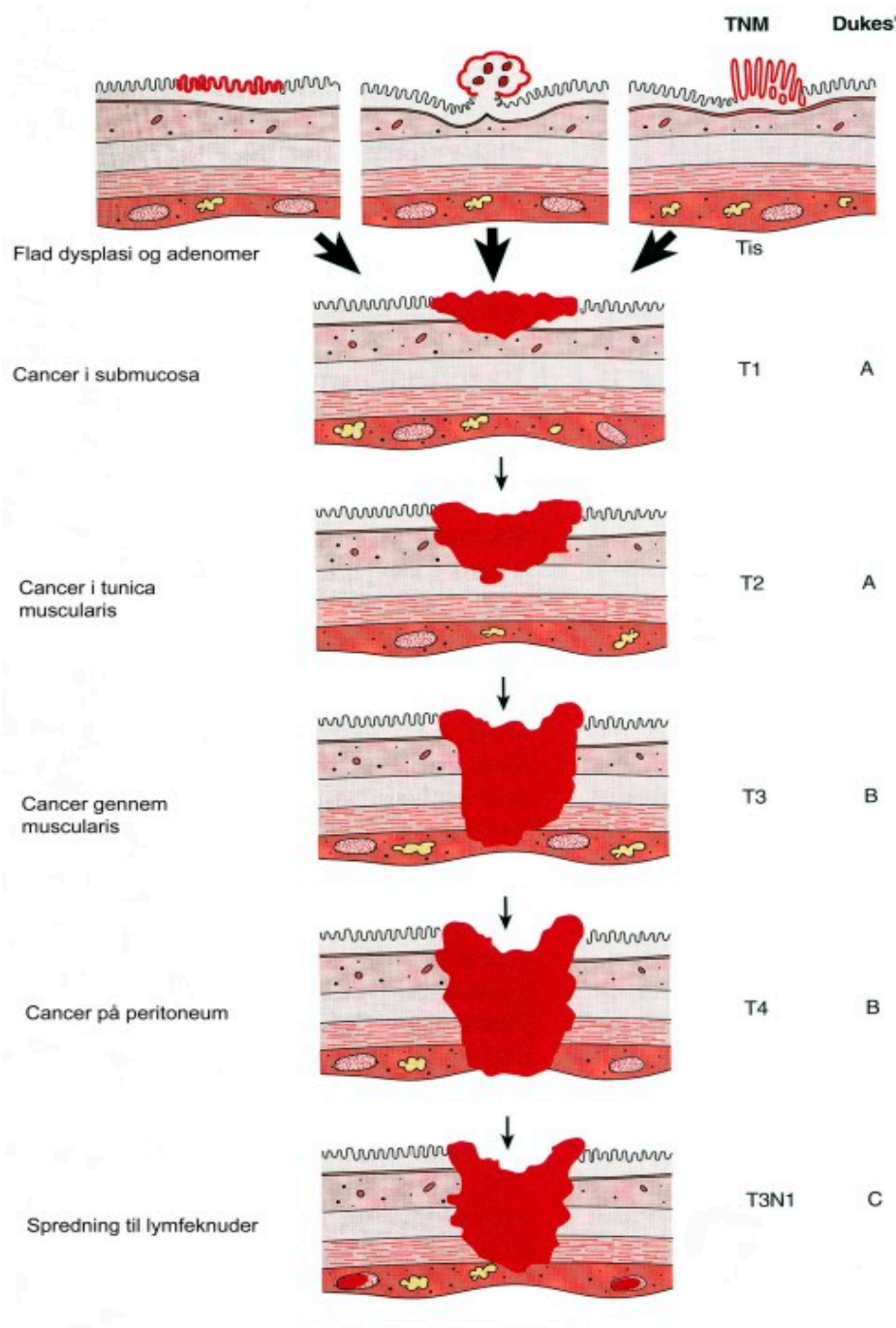
C.4-5 (Lymfeknuder): Nodulære, afgrænsede områder af karcinom lokaliseret til periintestinalt fedtvæv, der mikroskopisk er > 3 mm, rapporteres også i den endelige rapport som lymfeknudemetastaser, selv om lymfonodalt væv ikke er påvist histologisk. Ved konglomerater af lymfeknuder med metastase beror antallet af lymfeknuder på et skøn (udføres bedst ved makroskopisk undersøgelse). Isolerede infiltrater < 3 mm benævnes satellitter.

C.6 (Apikal lymfeknude m. metastase?): Kan kun besvares, såfremt tumordrænerende karresektionsrand er markeret af kirurgen.

C.7 (Veneindvækst profunt for tunica muscularis): Spørgsmålet besvares på basis af HE-snit.

C.9 (Tarmresektionsrande frie): Vedrører orale og anale tarmresektionsrand. Hvor væv ikke er udtaget til mikroskopi, baseres vurderingen på det makroskopiske fund.

C.10 (laterale resektionsflade fri): Dette punkt besvares altid for rectumpræparater og retroperitonealt beliggende colon, og for intraperitonealt beliggende colontumorer der involverer mesenterielle del af cirkumferensen.



pTis

Kategorien pTis (carcinoma in situ) anvendes internationalt i såvel tilfælde, hvor de neoplastiske (dysplastiske) epitelceller befinder sig indenfor basalmembranen (intraepitelialt karcinom), som i tilfælde hvor der er invasion i lamina propria og i, men ikke igennem lamina muscularis mucosae (intramukosalt karcinom). Dette svarer således til adenom (se ovenfor), idet betegnelsen formentlig i praksis kun anvendes i tilfælde, som i Danmark ville rubriceres som svær dysplasi.

pT1

Kategorien pT1 stadiet anvendes for alle karcinomer, hvis udbredelse er begrænset til submucosa. Sådanne tumorer betegnes af nogle som "early colorectal cancer" og omfatter bl.a. gruppen "malignant polyps", såfremt disse ikke viser dybere invasion. Sidstnævnte fjernes ofte ved endoskopisk polypektomi, og det er af afgørende betydning for korrekt bedømmelse af T-stadiet, at resektionslinien er intakt, hvilket ikke er tilfældet ved anvendelse af piece-meal teknik.

Risikoen for, at polypektomi er utilstrækkelig behandling, er øget ved lavt differentierede adenokarcinomer, signetringscellekarcinomer, afstand under 1 mm til resektionslinien samt invasion i lymfekar (*Netzer et al 1997 II b*).

pT2

Kategorien omfatter alle tilfælde som infiltrerer, men ikke gennemvokser tunica muscularis (muscularis propria).

pT3

Kategorien omfatter tumorer, som gennemvokser tunica muscularis, men ikke når den peritoneale overflade eller infiltrerer andre organer. Udbredelse i form af isolerede, irregulære tumorinfiltrater udenfor tunica muscularis, som ikke anses for lymfeknudemetastaser (se nedenfor) medregnes til T3, medens dette ikke er tilfældet for invasion i lymfe- og blodkar.

pT4

Kategorien omfatter tumorer, som invaderer andre organer eller strukturer (T4a), eller perforerer det viscerale peritoneum (T4b). Direkte invasion i et tilgrænsende segment (f.eks. analkanal for en rectumcancer) henregnes ikke til T4, mens spredning fra f.eks. colon sigmoideum til tyndtarm gør.

pN

N-kategorien betegner omfanget af metastaser til regionale lymfeknuder. Disse er definerede i de internationale regler og omfatter perikoliske og perirektale lymfeknuder samt knuder langs aa. iliacae internae, men ikke ved aa. iliacae communes eller externae. Ved metastaser i 1-3 lymfeknuder betegnes stadiet som N1, og ved metastaser til 4 eller flere som N2 (*AJCC 2002*). Afrundede tumorinfiltrater af enhver størrelse medregnes som lymfeknudemetastaser. Infiltrater i lymfeknuder af tumorcelleøer på 0,2 mm eller derunder, samt tumorceller kun identificerbare ved specielle teknikker som f.eks. PCR, betegnes som mikrometastaser eller "isolated tumor cells" (ITC) og klassificeres som N0 (eller M0), da den biologiske betydning ikke anses for afklaret (*Compton et al 2000 IV*). Tilstedeværelse af ITC bør anføres i patologibeskrivelsen.

pM

M-kategorien omfatter kun M0 og M1, og sidstnævnte anvendes for metastaser til ikke-regionale lymfeknuder, peritoneum fjernt fra tumor, andre tarmafsnit (se ovenfor), samt fjernmetastaser. Tumorceller fundet ved undersøgelse af peritonealvæske medregnes, men ikke ITC i knoglemarv (*Hermanek et al 1999 IV*).

Residual tumor

TNM-kategorierne beskriver per definition tumorer, som ikke er behandlede. Såfremt der inden den patoanatomiske vurdering er givet RT+/-CT, angives stadiet ved prefixet "y" (fx ypT3N0M0). Residualtumor i patienten efter kirurgi kan ikke beskrives i TNM-systemet, men kan angives som R1 (mikroskopisk tumorvæv i resektionslinien) eller R2 (makroskopisk tumorvæv i resektionslinien).

Kommentarer til reglerne**Resektionsrande**

Resektionsrande i præparater med KRC omfatter orale og anale rand i længderetningen, mesenterielle rand (krøsranden ved krøsbærende tarm) og circumferentielle eller radiale rand (CRM) ved delvis retroperitoneal tarm (colon ascendens, colon descendens og øvre rectum) eller tarm under peritoneum (nedre rectum). De to sidstnævnte kaldes ofte "laterale resektionsrand".

Resektionsrande af tarmvæggen i længderetningen anses for frie, hvis afstanden til makroskopisk tumorvæv er over 2 cm (*Cross et al 1989 II b*) eller 3 cm (*Shirouzu et al 1995 II b*, *Sloane et al 1998 II b*), såfremt tumor ikke viser diffust vækstmønster. Kortere resektionsrande ved LAR kan være sufficente, men skal bedømmes histologisk. Undersøgelse af resektionsrande fra staplere (doughnuts) er teknisk vanskelig og formentlig overflødig (*Pullybank et al 2001 II b*).

Afstanden til CRM er mere kritisk og vanskeligere at bedømme, specielt hvis den ikke er veldefineret i resektatet. Defekter i mesorectum er korreleret til såvel lokal- som fjernrecidiv, også hos patienter med frie resektionsrande (*Nagtegaal et al 2002(a) II b*), og det er derfor foreslået, at kvaliteten af denne bedømmes makroskopisk (*Nagtegaal et al 2002(b) IV*, *Hermanek et al 2003 IV*, *Quirke 2003 IV*).

Risikoen for lokalt recidiv øges betydeligt ved en afstand mellem tumor og CRM på 1 mm eller derunder (*Quirke 1986 II b*, *Wibe et al 2002 II b*), men en senere undersøgelse har vist, at risikoen også er øget ved en afstand på 2 mm (*Nagtegaal et al 2002(a) II b*).

Identifikation af lymfeknuder

Korrekt bedømmelse af pN-status forudsætter mikroskopisk undersøgelse af et større antal lymfeknuder. Antallet af lymfeknuder i et resektat afhænger af resektatets lokalisation og længde, mængden af omgivende væv (krøs eller mesorectum), tilstedeværelse af divertikler og diverticulitis, patientens alder og immunstatus samt evt. præoperativ behandling, og omhyggelig dissektion kan resultere i et antal lymfeknuder varierende fra 2 til 60 (*Leibl et al 2003 Ib*). Et højt antal undersøgte lymfeknuder fører til et større antal N-positive tilfælde (*Pheby et al 2004 Ib*), men er også associeret til en bedre prognose (*Pocard et al 1998 IIb, Ratto et al 1999 IIb*).

For tiden anbefaler IUCC, at der mindst undersøges 12. Ændring i N-status kan dog ses ved undersøgelse af op til 30 lymfeknuder (*Leibl et al 2003 Ib*). Anvendelse af fedt-clearance metoder kan i nogle tilfælde hjælpe til at øge antallet af såvel negative som positive lymfeknuder og dermed mere korrekt stadietildeling (*Haboubi et al 1992 IIb, Newell et al 2001 IIb, Scott et al 1994 IIb*).

Levermetastaser

Patoanatomisk undersøgelse af tumorer i leveren kan foretages på finnålsaspirat eller på histologisk biopsi. Førstnævnte giver imidlertid ringe mulighed for at vurdere, om en malign tumor er primær eller sekundær, eller om der er andre årsager til tumor (f.eks. fokal nodulær hyperplasi). Risikoen for implantationsmetastase (seeding) anses generelt for lav, og fire spørgeskemaundersøgelser har vist en frekvens på under 0,009% (*Smith 1991 IIb*). Der er dog i de senere år publiceret kortere serier tydende på en højere frekvens (*Metcalfe et al 2004 III*). En dansk undersøgelse har samtidig vist, at blandt 46 patienter med kendt primærtumor og tumor i leveren, skyldtes denne anden primærtumor hos 6 og benign leverforandring hos 5 (*Ingels et al 2004 IIb*).

Behandling af præparater

Lokal resektion

Endoskopisk fjernede adenomer udskæres således, at resektionslinien svarende til polypens basis kan vurderes. Omkring 5% af adenomer indeholder karcinom, og risikoen øges med adenomets størrelse og er 35-53% i adenomer over 2 cm i diameter (*Itzkowitz 1996 IIb, Muto et al 1975 IIb*). Flade adenomer på under 1 cm størrelse kan indeholde karcinom (*Rubio et al 1999 IIb*). Uanset størrelsen skal alt adenomvæv derfor undersøges.

Tumorer fjernet ved transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM) bør inden fremsendelsen være opspændt på flamingoplade eller lignende, og udskæringen foretages således, at resektionslinier såvel til siderne som i dybden kan vurderes. Da disse tumorer ofte er

fjernet tæt på den omgivende normale slimhinde, er førstnævnte dog ofte ikke muligt i fuld udstrækning.

Kolorektale resektater

Behandlingen af resektater er aftalt mellem DKS og DSPAC og anført på DSPAC's registreringskema. Inden fremsendelsen markerer kirurgen orale resektionsrand og tumordrænerende karresektionsrand med suturer, ligesom tumor anføres på tegningen. Operationsbeskrivelse vedlægges eller fremsendes snarest efter. Da præoperativ behandling kan medføre betydelige og vanskeligt bedømmelige forandringer i vævet, bør det anføres, om patienten har fået præoperativ behandling og i så fald hvilken.

Resektater kan fremsendes opklippede eller uopklippede efter aftale med den lokale patolog. Korrekt bedømmelse af kvaliteten af TME-præparater med hensyn til circumferentielle resektionsflade forudsætter uopklippet præparat. Udtagelse af væv til molekylærbiologisk undersøgelse, og til biobank kan derimod først foretages efter opklipping og bedst inden fiksatation,

Udskæring tilrettelægges således, at de i registreringskemaet anførte spørgsmål kan besvares. Til korrekt typebestemmelse og gradering udtages mindst 3 større snit fra tumor, selvom det i et enkelt arbejde er fundet, at 2 store snit kan være tilstrækkeligt (*Halvorsen 1989 II b*).

Andre prognostiske faktorer

En lang række histologiske og molekylærbiologiske parametre har med sandsynlighed prædiktiv værdi for prognose, og for nogles vedkommende også for valg af terapi og efterfølgende kontrol samt for screening for HNPCC. De fleste undersøgelser er dog foretaget på mindre, retrospektive serier og har kun omfattet en enkelt eller få parametre (*Compton 2003 IV, Walker and Quirke 2002 IV*). Resultaterne af undersøgelser med anvendelse af DNA- og tissue-microarrays vil formentlig kunne give mere anvendelige resultater (*Jourdan et al 2003 IV, Maughan and Quircke 2003 IV, Møller Frederiksen et al 2003 IIb, Bertucci et al 2004 IIb*). Molekylærbiologiske undersøgelser udføres bedst på frisk væv, men kan i et vist omfang også udføres på fikseret væv og, om end vanskelige, på paraffinindstøbt væv.

Undersøgelse for defekt i DNA-mismatch repair systemet ved bestemmelse af enten mikrosatellitinstabilitet med PCR, eller manglende ekspresion af de relevante proteiner med immunhistokemi, har vist sig at være af stor betydning ved opsporing af tilfælde af HNPCC. Sidstnævnte må foretrækkes på grund af de lave omkostninger. Betydningen for prognose, valg af terapi og af intensiteten af follow-up er dog endnu uafklaret (*Ruszkiewicz et al 2004 IV*).

Ved patoanatomisk undersøgelse af præparater fra KRC bør anvendes retningslinier som angivet på DSPAC's registreringskema	C
Det bør ved fremsendelse af præparat anføres, om der er givet præoperativ onkologisk behandling og i så fald hvilken	C
Kvaliteten af operationspræparater og resektionsrande bør bedømmes makroskopisk	C
Klassifikation af tumorer bør ske efter WHO' retningslinier, og stadietinddeling efter TNM-systemet	B
Det bør tilstræbes, at antallet af undersøgte lymfeknuder er så højt som muligt. Ved kurative resektioner for kolorektal cancer bør mindst 12 lymfeknuder undersøges, om nødvendigt ved hjælp af fedtclearance	B
Alle tumorer bør undersøges immunhistokemisk for defekt i mismatch repair systemet	C
Der bør udtages væv til biobank efter gældende retningslinier	C

BILLEDDIAGNOSTIK

Påvisning af ny cancer

Ved mistanke om kolorektal cancer anvendes primært sigmoideoskopi, evt. suppleret med Hæmoccult-Sensa og koloskopi, medens konventionel røntgenundersøgelse af colon er obsolet, undtagen som supplement ved inkomplet koloskopi og ved klinisk mistanke om colonileus.

CT-kolografi ("virtuel koloskopi")

CT-kolografi er en ny lovende undersøgelse, som er mere nøjagtig end røntgenundersøgelse (*Gillams 2001 I Ia*). Metoden kræver udrensning som ved endoskopi, skanningstiden er kortvarig og sedation ikke nødvendig. Teknikken er beskrevet i MTV-rapporten og i flere artikler (*MTV 2001 IIb, Bruzzi et al 2001 III, Arnesen et al 2004 IV*). Undersøgelsen er ikke så god som koloskopi til påvisning af polypper < 0,6 mm i diameter (*Munikrishnan et al 2003 IIa*). Patienternes ubehag ved CT-kolografi er mindre end ved koloskopi (*Svensson et al 2002 IIa*). CT-kolografi anvendes som supplerende colonundersøgelse ved inkomplet koloskopi (ca. 10%). Ved stenose er det muligt at visualisere den orale del af tarmen og påvise eventuel synkron neoplasi (*Fenlon 1999 IIa*). CT-kolografi 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-kolografi er lavere end ved konventionel CT-skanning og ikke højere end ved almindelige røntgenundersøgelser (*Bruzzi et al 2001 IIb*). Ved CT-kolografi kan der ikke foretages polypektomi eller biopsi; desuden vil en stor del af patienterne have abnorme fund udenfor colon, der kan nødvendiggøre yderligere udredning (*Ginnerup Pedersen et al 2003 IIa*). Derudover er efteruddannelse af radiologerne og løbende software-opgradering af multislice CT-skannerne nødvendig.

MR-kolografi

En tilsvarende virtuel koloskopi kan udføres med MR, hvorved stråleproblemet undgås. Sensitivitet og specificitet for polypper svarer til CT-kolografi. Der eksperimenteres med anvendelse af oral kontrast, som opblandes i fæces ("faecal tagging"), hvilket muliggør efterfølgende "digital udrensning", således at undersøgelsen kan udføres uden konventionel udrensning. MR-kolografi er endnu ikke teknologisk udviklet til samme niveau som CT-kolografi og anvendes sjældent i Danmark (*Achiam et al 2002 III*).

Abdominal ultralydskanning

Ved transabdominal ultralydskanning er det i enkelte tilfælde muligt at påvise colontumor. Malign tumor bør mistænkes, hvis der er forøget vægtykkelse og ophævet laginddeling i et kortere segment. Højresidige cancere påvises oftere ved ultralyd end venstresidige (*Truong et al 1998 IIb*). Ved palpabel tumor – oftest i højre side – kan abdominal ultralydsundersøgelse eller CT anvendes som første valg.

Lokal stadieinddeling af cancer recti

Der er ikke i øjeblikket én optimal radiologisk modalitet til præoperativ stadieinddeling af kolorektal cancer (*Ott et al 1998 III*, *Beets-Tan et al 2004 IIb*). Valget står primært mellem MR-skanning og transrektal ultralydskanning.

MR-skanning

MR med overfladespole eller endorektal spole giver mulighed for en nøjagtig bedømmelse af tumors gennemvækst, men korrekt placering af endospolen er vanskelig. De aksiale billeder demonstrerer den mesorektale fascie, hvorved afstanden fra tumor til den mesorektale fascie kan måles (*Brown 2001 II b*). En afstand < 5 mm på MR ensbetydende med en CRM < 1 mm i operationspræparat (*Beets-Tan et al 2001 IIa*), hvilket betyder en øget risiko for lokalt cancerrecidiv.

En MR teknik med tynde T2 vægtede snit aksialt i forhold til tumor anvendes nu på mange institutioner (*Goh V et al 2004 IV*). Ved store tumorer er MR bedre end TRUS til at påvise hele tumors afgrænsning og mulige indvækst i naboorganer (*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 stadieinddeling og påvisning af levermetastaser (*Stoker et al 2000 IV*). Kombination af TRUS og MR synes at være det optimale til præoperativ stadieinddeling (*Starck et al 1995 Ib*).

MR har ligesom ultralyd vist sig ikke at være optimal til påvisning af metastaser i de regionale lymfeknuder (*Heriot et al 1999 IV*), men nye kriterier har vist sig lovende (*Kim et al 2004 IIa*). Mesorektale lymfeknudemetastaser blev kun påvist i 12% af tilfældene ved MR skanning (*Kim et al 1999 II b*). En metaanalyse viste en sensitivitet på 66% (*Bipat et al 2004 Ib*). Et dansk studie har også vist en høj sensitivitet (*Gyrtrup et al 2001 IIb*). MR med endorektal coil har en høj sensitivitet og specificitet mhp. påvisning af lymfeglandler (*Kwok et al 2000 II b*). Der er nye lymfeknudespecifikke MR-kontraststoffer under udvikling.

Transrektal ultralydskanning (TRUS)

TRUS er en nøjagtig metode til at bedømme tumors udbredelse i og gennem rectumvæggen (accuracy 85-90%) (*Rafaelsen et al 1996 Ib*, *Heriot et al 1999 IV*, *Nielsen et al 2001 Ib*). TRUS kan anvendes til udvælgelse af patienter med T1 cancer til TEM. "Overstaging" af tumorindvækst forekommer i 0-12% af tilfældene. "Understaging" er sjældnere og skyldes ofte mikroskopisk indvækst i det perirektale væv. Der findes roterende, lineære og fremadkiggende sektortransducere. Ved stenoserende tumorer er sidstnævnte at foretrække, da det er muligt at visualisere den orale del af tumor. Tredimensionel ultralydskanning gør det mulig at opnå billeder i flere planer, og stadieinddelingen ved stenoserende rektalcancer forbedres (*Hunerbein et al 1996 III*, *Hunerbein et al 2000 11 b*). Konventionel TRUS har en indlæringskurve (*Carmody and Otchy 2000 III*). For at opnå et højt kvalitetsniveau af TRUS er centralisering en nødvendighed (*Marusch et al 2002 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 ultralydsdiagnostikken er dog afhængig af, hvilken teknik patologen anvender (*Spinelli et al 1999 III*).

En nylig offentliggjort meta-analyse af studier fra 1985 til 2002 fandt at TRUS var bedre til præoperativ T-stadieinddeling end CT og MR. Sensitiviteten var 90% for TRUS, 79% for CT og 82% for MR (*Bipat et al 2004 Ia*). I modsætning til MR giver TRUS alene dog ikke mulighed for at visualisere tumors relation til den mesorektale fascie (*Beets-Tan 2004 IIa*). Desuden er TRUS i langt højere grad personafhængig end CT og MR.

Ved mindre tumorer afgrænset til rectums væg er TRUS den bedst dokumenterede undersøgelse (*Pikarsky et al 2000 Ib*). TRUS giver mulighed for ultralydvejledt biopsi af suspekte områder i adenomer og lymfeknuder. Biopsi af lymfeknuder udføres dog kun sjældent, da det ofte er nødvendigt, at nålen skal passere primærtumor.

TRUS er billigere end MR, og enkelte har foreslået primær TRUS hos alle patienter med cancer recti og kun MR i udvalgte tilfælde (*Heriot et al 1999 IV, Cualdi et al 2000 IIa*).

Kvalitetskontrol/udvikling af billeddiagnostikken i forhold til histopatologien er vanskelig efter strålebehandling på grund af skrumpning af vævet (*Wong 2000 III*).

For at opnå et højt kvalitetsniveau af TRUS er centralisering en nødvendighed (*Marusch et al 2002 III*).

MR eller TRUS?

Valget mellem MR og TRUS til præoperativ stadieinddeling ved cancer recti er således vanskeligt, men aktuelt anvendes i Danmark oftest MR, som suppleres med TRUS hos patienter, som på baggrund af komorbiditet og fund ved rektaleksploration skønnes velegnet til lokal tumorresektion med TEM (*DCCG IV*).

CT-skanning

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

Påvisning af metastaser

Ved påvist KRC anvendes billeddiagnostik til påvisning af eventuelle metastaser i primært lever og lunger.

Transabdominal ultralydskanning

Ultralydskanning har traditionelt været anvendt præoperativt med henblik på undersøgelse for mulige levermetastaser. Transabdominal UL har en sensitivitet og specificitet for

levermetastaser på henholdsvis 43% og 89%, sammenlignet med tilsvarende værdier på 60% og 78% for CT skanning (*Guimares et al 2004 IIb*). Det er muligt, at sensitiviteten ved præoperativ ultralydskanning kan øges ved hjælp af kontraststoffer (*Bernatik et al 2001 III*).

CT-skanning af abdomen

Multisclice CT-skanning af leveren med i.v. kontrast er en nøjagtig metode til påvisning af levermetastaser (*Valls et al 2001 III, Menu 2003, III*). CT-skanning af leveren giver ikke samme mulighed for "realtime" biopsivejledning som ved ultralydskanning. Det er dog muligt at foretage CT-fluoroskopi med biopsi, men tilgængeligheden er endnu begrænset i Danmark.

Intraoperativ ultralydskanning

Ved denne metode kombineret med palpation og inspektion kan der påvises 10% flere levermetastaser end ved præoperativ transabdominal ultralydskanning (*Rafaelsen et al 1996a Ib*). Metastaserne fremtræder med en lavekkoisk halo, der indeholder kar (*Rafaelsen et al 2004 IIb*). Flere studier har vist, at intraoperativ ultralydskanning har højere sensitivitet (98%) end præoperativ billeddiagnostik (*Takeuchi et al 1996 IIb, Staren et al 1997 IIb, Cervone et al 2000 IIb*). Specificiteten er høj (*Rafaelsen et al 1996a IIb*). Ved CT-angiografi er specificiteten kun 68% sammenlignet med 95% ved intraoperativ ultralydskanning (*Schmidt et al 2000 IIb*).

Laparoskopisk ultralydskanning

Laparoskopisk ultralydskanning af leveren har også en højere sensitivitet end både CT-skanning (*Milsom et al 2000 IIb*) og præoperativ transabdominal ultralydskanning (*Hartley et al 2000 II b*). De to studier er dog på under 100 patienter og palpation er ikke mulig ved laparoskopi.

MR-skanning

MR af leveren med jernoxid kontraststof synes at være den mest nøjagtige MR teknik (*Ward et al 2000 III, Vogl TJ et al 2003 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 mindre nøjagtig end intraoperativ ultralydskanning. MR-skanning af leveren giver ikke samme mulighed for "realtime" biopsivejledning som ved ultralydskanning. Det er dog muligt at foretage MR-vejledt biopsi, men tilgængeligheden er endnu begrænset i Danmark.

PET-skanning

PET har vist lovende resultater med henblik på diagnostik af levermetastaser med 92% sensitivitet og 93% specificitet (*Topal et al 2001 III*); men større prospektive sammenlignende undersøgelser er påkrævet, inden der kan tages stilling til, om metoden kan anvendes som led i den præoperative udredning for metastaser (*Kamel et al 2004 III*).

Røntgen af thorax

Sensitiviteten og specificiteten af røntgenundersøgelse af thorax med henblik på påvisning af lungemetastaser er henholdsvis 33% og 97% (*Arunachalam et al 2002 III*).

CT-skanning af thorax

Thorax kan ved abdominal CT-skanning medskannes i samme seance, og CT havde i et lille studie af hoved-halstumorer en høj sensitivitet og specificitet med henblik på påvisning af lungemetastaser (*Arunachalam et al 2002 IIb*). Ulempen ved rutinemæssig anvendelse af CT af thorax i stedet for røntgen af thorax er dog, at CT medføre talrige falske positive fund, som afstedkommer biopsitagning af små ofte benigne processer. Anvendelse af CT af thorax til dette formål er derfor kontroversiel (*Kronavitter et al 1999 III*).

Påvisning af lokalrecidiv

Ved klinisk mistanke om lokalrecidiv kan TRUS anvendes til ultralydvejledt biopsi og dermed stadietinddeling.

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 rectumeksstirpation anvendes hos kvinder transvaginal ultralydskanning med biopsi, og hos mænd CT i bugleje og med biopsi.

PET-skanning har vist lovende resultater til påvisning af recidiv, men undersøgelsen af dyr og tilgængeligheden endnu begrænset i Danmark. Stråledosis er ca. 10 mSv. (*Hansen & Bruun 1999 IIb, Hugier et al 2001 IIb, Arulampalam 2001 IIb*). PET har en høj sensitivitet mhp. påvisning af spredning uden for leveren, undersøgelsen kan derfor anvendes inden planlagt leverkirurgi (*Saunders et al 2002 III*). Dette påvirker også 5-årsoverlevelsen i opadgående retning efter leverresektion (*Fernandez et al 2004 IIb*). I de tilfælde hvor der er givet præoperativ strålebehandling, er det dog vanskeligt at skelne mellem fibrose og recidiv med TRUS, CT og MR. PET/CT har allerede vist en høj sensitivitet og specificitet vedrørende recidivpåvisning. Det er således muligt at skelne mellem levende tumorvæv og fibrose, påvise peritoneal karcinose og involvering af lymfeknuder med teknikken (*Even-Sapir et al 2004 IIa*). PET/CT har således allerede fundet plads i diagnostikken ved mistanke om recidiv (*Tutt et al 2004 IIa*).

Ved inkomplet koloskopi bør der suppleres med CT-kolografi eller røntgenundersøgelse af colon med dobbeltkontrast	B
Forud for intenderet kurativ operation for rectumcancer bør der foretages MR-skanning med henblik på lokal stadietinddeling. Hvis rektaleksploration antyder et tidligt tumorstadium kan der i stedet udføres transrektal ultralydskanning	B
Til præoperativ undersøgelse for lungemetastaser bør der udføres røntgenundersøgelse af thorax, evt. suppleret med CT-skanning	C

Til præoperativ undersøgelse af leveren for metastaser bør der udføres CT-skanning med i.v. kontrast. Som alternativ kan udføres transabdominal ultralydskanning eller MR-skanning

C

Ved billeddiagnostisk mistanke om levermetastaser bør der udføres ultralydvejledt biopsi

C

Intraoperativ ultralydskanning af leveren er den mest sensitive metode til påvisning af metastaser

B

PRÆOPERATIV FORBEREDELSE

Informeret samtykke

Af "Lov om patienters retsstilling" (*Lov nr 482 af 01.07.1998*) fremgår det, at ingen behandling må indledes eller fortsættes uden patientens informerede samtykke. Et informeret samtykke kan være skriftligt, mundligt eller efter omstændighederne stiltiende. Hvis patienten mangler evnen til at give informeret samtykke kan dette gives af de nærmeste pårørende.

Patienten har ret til at få information om sin helbredstilstand og om behandlingsmulighederne, herunder om risiko for komplikationer og bivirkninger. Patienten har også ret til at frabede sig information. Informationen skal gives på en forståelig og hensynsfuld måde og være tilpasset patientens individuelle forudsætninger. Informationen skal gives af kvalificeret kirurg, helst operatøren.

Der skal informeres om:

1. Forventet udfald og prognose for det påtænkte indgreb i relation til patientens almene tilstand, alder og konkurrerende lidelser, herunder det sandsynlige perioperative forløb.
2. Risiko for postoperative komplikationer og død.
3. Mulighed for midlertidig eller permanent stomi.
4. Risiko for urologiske eller seksuelle følgetilstande (rectumkirurgi).
5. Risiko for ændret afføringsmønster.
6. Alternative lægefagligt forsvarlige behandlingsmuligheder.
7. Risiko ved blodtransfusion.
8. Risiko ved at afstå fra operation.

Der skal foreligge dokumenteret informeret samtykke før operation for KRC

Ernæring

Adskillige undersøgelser har vist, at elektive mavetarmkirurgiske patienter ikke får tilstrækkeligt med energi og protein, når den postoperative tarmparalyse forsvinder (*Hessov & Wara 1978 III, Jeffery et al 1996 Ib, Keele et al 1997 Ib, MacFie et al 2000 Ib*).

Tidlig postoperativ ernæring

Effekten af tidlig postoperativ oral/enteral ernæring overfor faste indtil genvunden tarmmotorik er vurderet i en metaanalyse omfattende 11 studier af både øvre og nedre elektiv kirurgi for benigne og maligne sygdomme (*Lewis et al 2001 Ia*). I interventionsgruppen fik

patienterne ernæring indenfor 24 timer efter operationen, enten oralt eller via naso-duodenal-, nasojejunal- eller jejunostomisonde. Der fandtes en signifikant risikoreduktion for infektioner under et, mens der ikke var risikoreduktion i de enkelte subgrupper (sårintektion, pneumoni og intraabdominal absces). Der kunne ikke påvises en signifikant reduktion af anastomoselækage, mortalitet eller indlæggelsestid. Der var derimod en signifikant større risiko for opkastning i ernæringsgruppen.

Indenfor kolorektal kirurgi foreligger der ni randomiserede studier. Seks af disse studier sammenlignede "kost efter evne" overfor postoperativ faste (*Binderow et al 1994 lb*, *Hartsell et al 1997 lb*, *Ortiz et al 1996 lb*, *Reissman et al 1995 lb*, *Smith et al 2002 lb*, *Stewart et al 1998 lb*). I disse studier blev det ikke oplyst, hvor stor den daglige energitilførsel var. De resterende 3 studier sammenlignede sondeernæring overfor faste (*Beier-Holgersen & Boesby 1996 lb*, *Sagar et al 1979 lb*, *Schroeder et al 1991 lb*). I disse studier fik patienterne 57-70% af deres energibehov dækket fra første postoperative dag. En metaanalyse af disse 9 studier med i alt 742 patienter viste, at der var en signifikant risikoreduktion for sårintektioner, infektioner under et (sårintektion, pneumoni, intra-abdominal absces, peritonitis og urinvejsinfektion), og for alle komplikationer under et (infektion, anastomoselækage, myokardieinfarkt, atelektase, tarmobstruktion, ARDS, blødning, venøs trombose og stominekrose). Der var signifikant reduktion i risiko for anastomoselækage, hvis et tilfælde i interventionsgruppen, der ikke fik andet end 400 ml flydende indtil lækagen opstod femte postoperative døgn, blev ekskluderet (*Stewart et al 1998 lb*). Der var derimod ikke signifikant reduktion i mortalitet, tid til opnåelse af tarmfunktion eller indlæggelsestid. På trods af højere forekomst af opkastninger i interventionsgrupperne var der ikke flere lungeinfektioner.

Ernæring efter akut kolorektal kirurgi er derimod yderst sparsomt belyst, og der kan ikke gives anbefalinger på dette område.

Præ- og postoperativt kosttilskud

Effekten af postoperativt kosttilskud er undersøgt i tre, randomiserede studier (*Beattie et al 2000 lb*, *Keele et al 1997 lb*), og to studier undersøgte effekten af både præ- og postoperativt kosttilskud (*MacFie et al 2000 lb*, *Smedley et al 2002 lb*). De fleste af de inkluderede patienter blev opereret for kolorektale sygdomme. Kosttilskuddet var kommercielle ernæringsprodukter med en energitæthed på 6,3kJ pr. ml. Præoperativt blev tilskuddet givet i mindst 5 dage, og patienterne fik ca. 2000kJ dagligt. Det postoperative kosttilskud blev givet i perioder, der lå mellem 7 dage og 10 uger. Det daglige energitilskud i den postoperative gruppe var 1000-2500 kJ.

I to af studierne af postoperativt kosttilskud fandtes en signifikant reduktion i det samlede antal komplikationer (*Keele et al 1997 lb*), medens et præoperativt kosttilskud ikke i sig selv har nogen effekt (*Smedley et al 2002 lb*).

Overvågning af postoperativ ernæring

I en litteraturgennemgang af 12 studier fandtes, at daglig måling af patienternes protein- og energiindtag var en både enkel og valid metode til monitorering af kvaliteten af den postoperative ernæring hos laparotomerede patienter (*Glindvad 2000 lb*).

Aflastende ventrikelsonde

I fire randomiserede studier var konklusionen, at postoperativ, aflastende ventrikelsonde er unødvendig efter kolorektal kirurgi (*Olesen et al 1983 lb, Petrelli et al 1993 lb, Racette et al 1987 lb, Wolff et al 1989 lb*). I et studie var der dog en signifikant højere forekomst af kvalme, meteorisme og opkastning hos patienter uden sonde (*Wolff et al 1989 lb*), mens man i et andet fandt en signifikant højere forekomst af atelektase hos patienter med aflastende sonde (*Petrelli et al 1993 lb*).

I en metaanalyse af 26 undersøgelser med i alt 3964 patienter (*Cheatham et al 1995 Ia*) fandtes, at patienter uden aflastende sonde havde lavere forekomst af feber, atelektase og pneumoni og hurtigere begyndte at spise. Patienter uden sonde havde dog også en højere forekomst af meteorisme og opkastninger, men dette havde ingen indflydelse på komplikationshyppighed eller indlæggelsestid. Det er også vist, at en højere forekomst af meteorisme og opkastning ikke øger frekvensen af ventralhernie (*Otchy et al 1995 lb*).

Patienter bør have oral- eller enteral ernæring umiddelbart efter elektiv kolorektal kirurgi	A
Patienter, der ikke spiser sufficient postoperativt, bør tilbydes kosttilskud.	A
Daglig måling af energi- og proteinindtag kan anvendes til vurdering af kvaliteten af den postoperative ernæring	A
Patienter bør ikke have aflastende ventrikelsonde efter elektiv kolorektal kirurgi	A

Stomiafmærkning

Hvis anlæggelse af stomi kan blive nødvendig bør stomiafmærkning foretages præoperativt for at sikre optimal placering og reducere risikoen for stomikomplikationer (*Bass 1997 III*). Dette gælder både ved elektiv og akut kirurgi. Stomiafmærkning bør foretages af stomisygeplejerske eller operatør. Stomitypen må kendes for at sikre markering i den rigtige kvadrant, eventuelt kan der markeres i flere kvadranter. Den optimale stomiplacering er formentlig gennem rectusmusklen (*Sjödahl 1988 III*) under umbilikalniveau og på den øvre del af den abdominale prominens, således at stomien kan ses af patienten. Samtidig skal den være i afstand af hudfolder, ar, umbilius og bækkenknoglerne. Der bør om muligt også tages hensyn til patientens tøjvalg.

Der bør foretages præoperativ stomimarkering	C
--	----------

Blodtransfusion

Transfusion med allogene blodkomponenter indebærer risiko for alvorlige akutte og kroniske transfusionskomplikationer på 2-3 per 100.000 transfusioner. Ved behandling af patienter med kolorektal cancer medfører blodtransfusion en stigning i frekvensen af postoperative bakterielle, infektiøse komplikationer (*Hill et al 2003 Ia, Mynster 2003 IIa*), som formentlig er associeret til lagringstiden af blodet inden transfusion (*Mynster et al 2000 IIb*). Perioperativ blodtransfusion og postoperativ bakteriel infektiøs komplikation medfører dårligere prognose hos ellers kurativt opererede patienter (*Mynster et al 2000 IIb, Kressner et al 2002 III*).

Mange studier har vist, at transfusion med leukocyt-depleteret (filtreret) blod reducerer risikoen for udvikling af postoperative bakterielle infektiøse komplikationer, som er relateret til behandling med blodkomponenter (*Hébert et al 2003 IIb, van Hilten et al 2004 Ib*), mens andre ikke har fundet samme overbevisende effekt (*van de Watering et al 2001 Ib*). Der er endnu ikke evidens for at filtrerede blodkomponenter kan minimere den blodtransfusionsrelaterede negative effekt på langtidsprognosen (*van de Watering 2001 Ib*), men flere resultater antyder, at filtrerede blodkomponenter reducerer den postoperative mortalitet (*Hébert et al 2003 IIb, van Hilten et al 2004 Ib*).

Transfusion med blodkomponenter bør begrænses mest muligt og kun gives på snævre indikationer	B
---	----------

Ved behandling af kolorektal cancer bør kun anvendes filtrerede blodkomponenter	B
---	----------

Tarmudrensning

Udtømning af tarmen før elektiv kolorektalkirurgi er til ulempe for patienten og ressourcekrævende, 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 (*Armspiger & Helling 1988 III, Memom et al 1997 III*) og otte 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 Jr. et al 1994 Ib, Fillmann et al 1995 Ib, Miettinen et al 2000 Ib, Zmora et al 2003 Ib, Young et al 2002 Ib, Bucher 2003 Ib*). Seks af disse studier er vurderet i en metaanalyse (*Guenaga et al 2003 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 colonoperationer og rectumoperationer. En udvidelse af meta-analysen til at omfatte alle 8 RCT styrker denne konklusion (upubliceret).

Der er således ikke videnskabelig evidens for fordele ved præoperativ tarm-udtømning.

Præoperativ tarmudrensning bør undlades ved cancer coli	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 (*Kakkar et* 1993 Ib) – og de har lang halveringstid og kan derfor doseres én gang dagligt (*Enoxacan Study Group* 1997 Ib). Heparinprofylakse bør undlades hos patienter med kendt øget blødningsrisiko.

En yderligere reduktion af risikoen kan opnås ved også at anvende TED-strømper (*Oster 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 og især rectumkirurgi er større end risikoen efter abdominalkirurgi i almindelighed (*Torngren and Rieger* 1982 III, *Wille-Jørgensen et al* 1988 III), hvilket måske skyldes den peroperative lejring og/eller dissektion i pelvis. Der foreligger tre RCT om tromboseprofylakse ved kolorektalkirurgi, som sammen med patienter fra 16 studier omfattende abdominalkirurgi, hvor det har været muligt at identificere de kolorektalkirurgiske patienter, er vurderet i en metaanalyse (*Wille-Jørgensen et al* 2002 Ia). Det konkluderedes, at den optimale profylakse før kolorektalkirurgi er en kombination af TED-strømper og lavdosis heparin eller lavmolekylært heparin.

Profylaksen bør formentlig startes præoperativt, men også postoperativ start af profylakse har vist sig effektiv, specielt ved anvendelse af syntetiske heparinanaloger (pentasaccharider) (*Agnelli et al* 2003 Ib).

Der er rapporteret spinale blødningskomplikationer ved simultan anvendelse af epidural blokade og heparinprofylakse. Kausaliteten er aldrig bevist, og de fleste tilfælde er beskrevet ved fjernelse af epiduralkateteret. En praktisk måde at omgå disse problemer er ved enten at starte profylaksen aftenen inden indgrebet - eller ved at give halv heparindosis 2 timer præoperativt. Ved fjernelse af epiduralkateteret bør dette foregå før dagens heparininjektion.

Flere RCT har vist en mere sufficient profylakse, hvis heparinprofylaksen udstrækkes til 30 dage postoperativt (*Bergqvist et al 2002 Ib, Jørgensen et al 2003 Ib, Rasmussen et al 2004 Ib*). Risikoen for tromboemboliske komplikationer er ikke mindre ved laparoskopisk kirurgi – snarere tværtimod – på grund af det øgede intraperitoneale tryk.

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

Heparinprofylakse i 30 dage postoperativt er mere effektiv end konventionel postoperativ heparinprofylakse	A
--	----------

Antibiotikaprofylakse

Infektionskomplikationer efter kolorektalkirurgi skyldes overvejende peroperativ kontaminering med tarmbakterier, og er i fire studier vist at kunne reduceres fra ca. 40% til ca. 10% (*Gomez-Alonzo et al 1984 Ib, Scheissel et al 1984 Ib, Utley and Macbeth 1984 Ib, Gottrup et al 1985 Ib*) ved anvendelse af profylaktisk antibiotika.

Antibiotika administreres som engangsdosis ved anæstesiens indledning som systemisk, parenteral profylakse (*Lau et al 1988 Ib, Page et al 1993 Ib, Song and Glenny 1998 Ia, Platell and Hall 2001 Ia*). Det skal tilstræbes at antibiotikakoncentrationen er optimal på tidspunktet for sårlukning (*Zelenitsky et al 2002 III*). Nyere undersøgelser tyder på at kombineret peroral og systemisk behandling er bedre end systemisk behandling alene (*Lewis 2002 Ia*).

Typen af profylaktisk antibiotika ved kolorektalkirurgi er undersøgt i 152 RCT omfattende 70 forskellige regimer. Undersøgelserne er samlet vurderet i en metaanalyse (*Song and Glenny 1998 Ia*). Der er klinisk relevant signifikant forskel mellem mange foreslåede regimer. Hyppigst anvendt er kombinationsregimer, hvor metronidazol bør indgå (*Mittelkotter 2001 IIa, Zelenitsky et al 2002 III*).

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

Der foreligger ikke specifikke undersøgelser af nødvendigheden af antibiotika ved laparoskopisk kolorektalkirurgi. Indtil dette er afklaret bør man anvende samme regimer som ved åben kirurgi.

Patienter, som skal opereres for KRC, bør have systemisk antibiotisk profylakse	A
---	----------

Blæredrænage

Hvis der skønnes behov for blærekateter udover første postoperative dag er suprapubisk kateter at foretrække, idet det i flere randomiserede undersøgelser har vist at give færre urinvejsinfektioner og færre smerter end uretralkateter (*Sethia 1987 Ib, O'Kelly 1995 Ib, Ratnaval 1996 Ib*).

Ved elektiv resektion af colon eller øvre del af rectum anvendes oftest uretralkateter som sædvanligvis kan fjernes 1. postoperative dag. Man må dog forvente, at 9–14% af patienterne efterfølgende må engangskateteriseres (*Benoist 1998 Ib, Basse 2000 IIb*).

Ved rectumkirurgi kan det af operationstekniske årsager være hensigtsmæssigt med transuretralt kateter, hvis tumor har tæt relation til uretra.

Ved kolorektale operationer med forventet blærekateterisation ud over første postoperative døgn bør der anlægges suprapubisk kateter

A

Accelereret perioperativt forløb

Et accelereret perioperativt forløb består af en integration af evidens-baserede enkeltkomponent-interventioner i et multi-disciplinært regime med henblik på tidligere genvinden af præoperative organfunktioner. Essentielle komponenter er optimeret dynamisk smertebehandling med kontinuerlig epidural analgesi, tidlig oral ernæring og mobilisation samt revision af funktionshæmmende regimer, herunder rutinemæssig brug af gastroduodenal sonde, dræn, længerevarende blærekateter, etc. (*Kehlet og Wilmore 2002 IIa, Kehlet og Dahl 2003 Ib*).

Et accelereret operationsforløb iværksættes efter forudgående multi-disciplinær enighed, hvad angår anæstesi og analgesi, kirurgiske behandlingsprincipper inklusiv stillingtagen til sonde, dræn, blærekateter, monitorering, restriktioner, etc. Herudover, som den væsentligste faktor, udarbejdelse af daglige plejeplaner med mål for mobilisation, ernæring, information og udskrivelse samt råd og vejledning om relevante forhold efter udskrivelsen (*Jakobsen 1999 III*). Det er essentielt, at der i alle personalegrupper (anæstesilæger, kirurger og plejepersonale) er enighed i behandlingsprincipperne, og at alle implicerede giver den samme information.

Ved elektiv colonkirurgi (segmentær, stomitilbagelægning efter Hartmann's operation, resektion ved Crohn's sygdom) er resultaterne nationalt og internationalt entydige: Tidligere genvinden af tarmfunktionen med normal fødeindtagelse og afføring hos > 90% af patienterne inden for 48 timer, bevaret "lean body mass", bedre muskelkraft (arm/ben), bedre arbejdsevne (gangbånd) og deraf følgende reduceret hospitaliseringsbehov til ca. 3 dage (*Kehlet og Dahl 2003 Ib, Basse et al 2004 Ib, Kehlet og Wilmore 2004 IIa*).

Opfølgning inden for 30 dage postoperativt tyder på færre kardiopulmonale komplikationer, reduceret træthed og søvnbehov, samt tidligere genvinden af normale dagligdags funktioner efter udskrivelsen med et uændret behov for hjemmesygeplejerske, besøg hos egen læge etc. (*Jakobsen 2004 III, Basse et al 2004 III, Kehlet og Wilmore 2004, IIa*). Foreløbige erfaringer antyder en let øget genindlæggelsesfrekvens inden for de første 30 dage, men ikke på bekostning af sikkerhed (*Basse et al 2004 III, Kehlet and Wilmore 2004 IIa*).

Resultaterne efter mere komplekse kolorektalkirurgiske indgreb er mindre entydige og med mindre veldefinerede programmer, om end de foreløbige resultater også er positive sammenlignet med konventionel perioperativ behandling (*Kehlet og Dahl 2003 III*).

Præliminære undersøgelser tyder endvidere på økonomiske besparelser på mere end kr. 4.000 per behandlingsforløb (*Kehlet og Wilmore 2004 IIa, Folkersen et al 2004, III*).

Resektion for coloncancer bør ske i et acceleret perioperativt forløb

A

KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER COLI

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

Elektiv kirurgi

Kurativ kirurgi tilstræbes i alle tilfælde hvor præoperativ billeddiagnostik ikke giver mistanke om dissemineret sygdom. En kurativ tumorresektion defineres som fjernelse af alt makroskopisk synligt tumorvæv, efterfølgende bekræftet histopatologisk ved påvisning af tumorfri resektionsrande (*Phillips 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*), men er også afhængig af den anvendte kirurgiske teknik med en deraf følgende variation imellem kirurgerne (*McArdle & Hole 1991 IIb*). Målet er at der i mindst 75 % sker en kurativ resektion, men i større serier angives frekvenser helt op til 84-91 (*Faivre-Finn C et al 2002 III, 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*).

I tilfælde af egentlig indvækst i et naboorgan medfører en udvidet en-bloc resektion med samtidig lokal radikal tumorjernelse samme overlevelse som efter tarmresektion alene når der er tale om en tumor med tilsvarende Dukes' stadieinddeling (*Pittam et al 1984 IIb*). Hos 20 % af patienterne er indvækst af rent inflammatorisk natur (*Durdey & Williams 1984 III*).

Lokal tumorresektion

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 diagnosticerede og efterladte regionale lymfeknudemetastaser (*Hermanek & Gall 1986 III, Saclarides et al 1994 III*). Følgende kriterier (*Kronborg & Fenger 1991 III*) skal være opfyldt: Basis af polyppen skal være uden cancer, differentieringsgraden skal være moderat til høj, og der må ikke være karinvasion, for at tarmresektion kan undlades.

Endoskopisk mukosaresektion

Endoskopisk mukosaresektion (EMR) er en accepteret behandling af mindre sessile adenomer med let-moderat dysplasi. Større adenomer involverende mere end 1/3 af circumferencen; involverende to haustrale folder eller med svær dysplasi behandles som regel med kirurgisk resektion.

Anvendelsen af EMR i oesophagus, ventrikel og colon er beskrevet i en række publikationer, men der foreligger ikke randomiserede undersøgelser, der kan medvirke til at fastlægge metodens rolle i colon og rectum. Det er sandsynligt, at EMR bør anvendes ved benigne flade/sessile adenomer, således af resektion af colon eller rectum for benigne svulster kan undgås (*Saunders 2003 III*).

Teknik og procedure ved EMR i oesophagus, ventrikel og colon er beskrevet på grundlag af en omfattende litteraturgennemgang (*Soetikno et al 2003 III*). EMR er en sikker og effektiv behandling af benigne sessile og non-polypøse adenomer i colon, specielt bør flade såkaldt 'depressed' adenomer over 5-6 mm og op til 20 mm fjernes ved EMR og ikke blot biopteres. EMR teknikken er fortsat i udviklingsfasen, og med denne teknik er det nu muligt at fjerne flade/sessile adenomer op til 40-50 mm i diameter. Nye data antyder, at EMR af cancere begrænset til submukosa hos risikopatienter svarer til resultatet efter tarmresektion (*Bergmann & Beger 2003 III*).

Der er behov for en standardisering på området med henblik på mere valide og sammenlignelige resultater, og da teknikken er vanskelig bør EMR kun udføres på et begrænset antal afdelinger og i kontrolleret regi.

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

Colonresektion

Mobilisation af tumor

Den kirurgiske teknik ved fjernelse af colontumorer tager udgangspunkt i 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 portae (*Hayashi 1999 III, Sales J-P 1999 IV*). Standardiseret kirurgisk teknik, baseret på mobilisation i anatomiske planer, resulterer i øget overlevelse (*Bokey EL 2003 II b*)

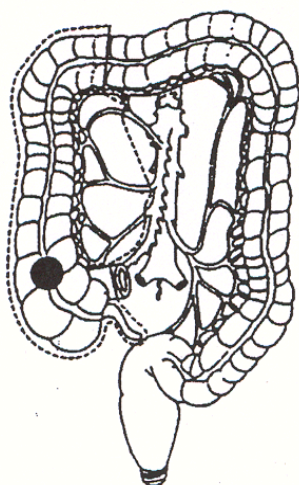
Perforation af tumor under udløsning er en vigtig prognostisk faktor, som er associeret med en højere lokalrecidivrate - uafhængigt af tumorstadium og eventuel fiksation til bugvæggen (*Patel et al 1977 III, Phillips et al 1984 IIb, Zirngibl et al 1990 III, Wiggers et al 1988b IIb*).

Tumormobilisation bør ske i anatomiske planer og perforation bør undgås	B
---	----------

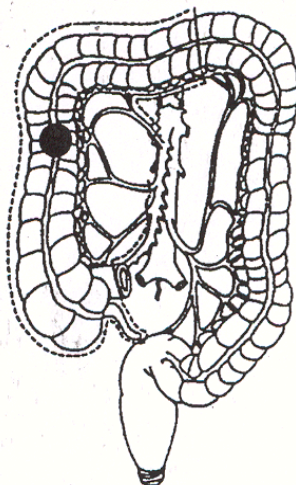
Resektion af de enkelte colonaftsnit

Standard kirurgisk teknik følger de mere end 90 år gamle principper beskrevet af Clogg (1908) samt Jamieson og Dobson (1909) med segmentær resektion og central ligatur af tumordrænerede kar og lymfeknuder og samtidig anlæggelse af anastomose.

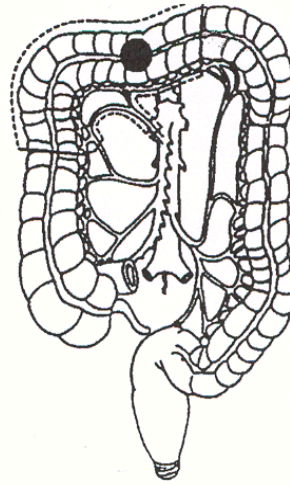
Det har tidligere været anbefalet at foretage hemikolektomi ved venstresidige colontumorer for at sikre radikaliteten (*Enker et al 1979 II*). Et prospektivt randomiseret multicenter studie (*Rouffet et al 1994 Ib*) viser dog samme overlevelse efter hemikolektomi og segmentær colonresektion.



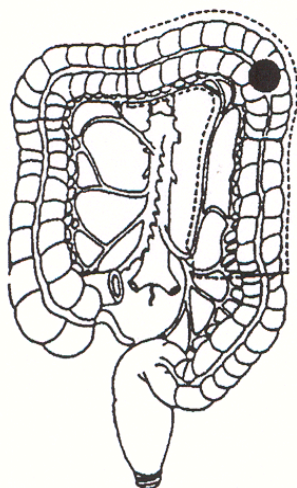
Højresidig hemikolektomi ved cancer coeci og cancer colon ascendens.



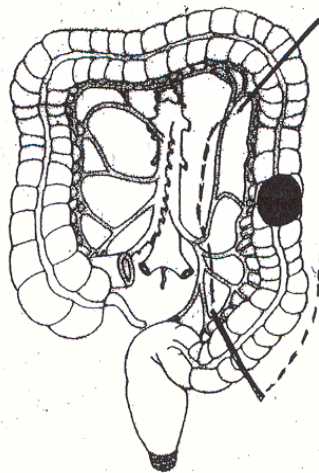
Udvidet højresidig hemikolektomi ved cancer i nærheden af højre fleksur.



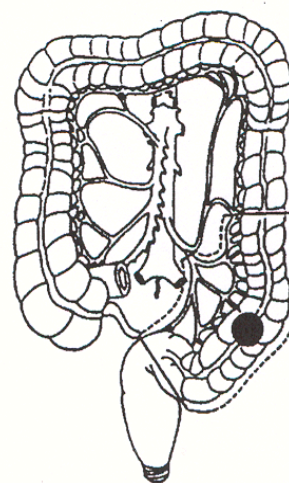
Resektion ved cancer coli transversi.



Resektion ved cancer i nærheden af venstre fleksur.



Venstresidig hemikolektomi ved cancer coli descendens.



Resektion ved cancer coli sigmoidei.

● = Carcinoma

Lymfeknuderesektion har både prognostisk og terapeutisk betydning, men der foreligger ikke evidens for, at høj ligatur af a. mesenterica inferior eller ekstramesenterisk lymfadenektomi (*Curti et al 1998 III*) øger overlevelsen. For at sikre en korrekt stadietildeling bør dog fjernes mindst 12 regionale lymfeknuder (*UICC TNM Supplement 2001 IV, Swanson 2003 III*).

Hvorvidt sentinel lymfeknude teknik bør finde anvendelse i vurdering af resektionens omfang og til sikring af en korrekt stadietildeling, er endnu usikkert (*Bruch et al 1999 III*) (*Johnson et al 2004 III, Saha et al 2004 III*). Et enkelt arbejde tyder på, at anvendelse af denne teknik gør det lettere at identificere lymfeknuder med metastaser (*Esser et al 2001 IIa*).

Hos patienter med synkrone cancere, cancer og multiple adenomer, eller metakron cancer bør man overveje kolektomi med ileorektal anastomose eller subtotal kolektomi med ileosigmoideal anastomose, især hos en patient < 50 år. Derimod indikerer oplysning om familiær disposition til kolorektal cancer ikke i sig selv kolektomi, som dog bør overvejes hvis Amsterdamkriterierne er opfyldt (*Easson AM et al 2002 III*).

Ved venstresidig colontumor bør der udføres segmentær resektion eller hemikolektomi	B
For at sikre en korrekt stadietildeling bør der fjernes mindst 12 regionale lymfeknuder	B
Ved synkron eller metakron neoplasi bør kolektomi overvejes	C

Anastomoseteknik

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

En Cochrane analyse, der sammenligner manuel suturteknik med staplet anastomoseteknik, kan ikke påvise klinisk relevant forskel mellem de to procedurer (*Lustosa et al 2004 Ia*). Et enkelt randomiseret studie har vist at postoperative strikturer var hyppigere efter staplede anastomoser (*MacRae et al 1998 Ib*). Enlaget fortløbende sero-submukøs teknik synes at spare tid og være mere økonomisk end konventionel enkeltknude anastomoseteknik (*Burch et al 2000 Ib*). Sero-submukøs teknik synes at medføre den laveste lækagerate (*Carty et al 1991 IIb, Matheson et al 1985 III*).

Anastomose kan foretages med en- eller tolaget suturteknik eller stapling	B
---	----------

Laparoskopisk kirurgi

Laparoskopisk kirurgi har endnu ikke fundet sin endelige plads indenfor behandlingen af kolorektal cancer. Der har været tilbageholdenhed pga. usikkerhed vedrørende det

onkologiske resultat. I den tidlige fase efter indførelsen af metoden var der stor opmærksomhed på risikoen for udviklingen af metastaser svarende til trocarstederne. Selvom en række klinisk kontrollerede undersøgelser viste, at den laparoskopisk udførte resektion var fuldt på højde med den åbne operation med hensyn til antal fjernede lymfeknuder og resektionsmargener var man fortsat afventende i lyset af manglende langtidsresultater.

En systematisk gennemgang af litteraturen op til 2002 foreligger i en konsensus rapport fra European Association of Endoscopic Surgery (E.A.E.S). (*Veldkamp et al 2004 IV*). Af denne fremgår, at laparoskopisk operation for cancer coli er en sikker og anvendelig metode, som forbedrer korttidsresultaterne. Efterfølgende er de første langtidsresultater fra større randomiserede undersøgelser publiceret, og stadig flere data vedrørende de umiddelbare peri- og postoperative forhold er kommet til. Den laparoskopiske behandling af cancer coli er således veldokumenteret. Der foreligger derimod fortsat kun sparsomme data vedrørende cancer recti.

Korttidsresultater

Operationstiden er ca. 30% længere ved laparoskopisk operation (*Abraham et al 2004 Ia*). Hospitalsindlæggelsestiden anføres som 1-7 dage kortere sammenlignet med konventionel åben operation (*Veldkamp et al 2004 Ia*) eller en forbedring på ca. 20% (*Abraham et al 2004 Ia*). Efter laparoskopisk operation er der færre smerter, hurtigere normaliseret tarmfunktion, bedre lungefunktion samt et mindre udtalt stress response (*Veldkamp et al 2004 Ia, Abraham et al 2004 Ia*). Den postoperative morbiditet er ens (*Veldkamp et al 2004 Ia, The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Group 2004 Ib*), men dog mindre for sårinfektioner efter laparoskopisk kirurgi (*Abraham et al 2004 Ia*). Der er ingen forskel på den postoperative mortalitet. Det skal fremhæves at ingen af de randomiserede undersøgelser, der ligger til grund for ovennævnte metaanalyser og systematiske reviews indeholder de postoperative principper, der indgår i de såkaldte accelererede patientforløb eller "fast-track" kirurgi dvs. regimer, der i sig selv medfører hurtigere rekonvalescens og kortere indlæggelse.

Onkologiske resultater

Ved laparoskopisk operationsteknik kan opnås en resektion, der med hensyn til radikalitet er på linie med åben colonresektion (*The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Group 2004 I b, Leung et al 2004 Ib, Lacy et al 2002 Ib, Korolija et al 2003 IIa*). Recidivhyppigheden og 3-års overlevelsen efter laparoskopisk operation for coloncancer er den samme som efter åben operation (*The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Group 2004 Ib, Leung, 2004 Ib*). Et enkelt studie har vist signifikant forbedret overlevelse efter laparoskopisk kirurgi (*Lacy 2002 I b*).

Hyppigheden af portmetastaser var højere i tidlige studier, men er faldet til under 1% i en lang række studier publiceret siden 1993. I ovennævnte randomiserede undersøgelser var hyppigheden under 1% og adskiller sig ikke fra frekvensen af metastaser i incisionen efter åben kirurgi. Der er formentlig en direkte sammenhæng med indlæringen af den laparoskopiske teknik, og med den stigende opmærksomhed på problemet er frekvensen faldet (*Curet 2004 IIa*).

For cancer recti findes der endnu ikke langtidsresultater fra randomiserede undersøgelser, men i en kontrolleret undersøgelse fandtes 5-års resultatet på højde med resultaterne efter åben TME-operation: Lokalrecidiv 4,3% og overlevelse på 72,1% for Dukes' A-C under ét (*Poulin 2002 III*).

Det må understreges, at ovennævnte randomiserede undersøgelser inkluderer patienter opereret af erfarne laparoskopiske operatører, og det er estimeret, at der er en indlæringskurve på mindst 30 operationer før stabile resultater opnås (*Schlacta et al 2001 III, Lezoche et al 2000 III*). Der må derfor konkluderes, at laparoskopisk kirurgi kan anvendes til operation af patienter med coloncancer. Men på grund af en lang indlæringskurve anbefales det, at den laparoskopiske teknik koncentrerer på få operatører. Dette opnås bedst ved at begrænse operationsformen til enheder med et højt patientflow. Derimod foreligger endnu ikke konklusive data vedrørende laparoskopisk operation for cancer recti, ligesom det er ukendt hvor meget der kan opnås ved en kombination af laparoskopisk kirurgi og de stadigt forbedrede multimodale postoperative "fast-track" regimer. Det er afgørende for den videre udvikling, at de laparoskopiske operationer fortsat foretages i kontrollerede videnskabelige undersøgelser, der inddrager disse aspekter.

Postoperativ morbiditet og mortalitet er ens efter laparoskopisk colonkirurgi og konventionel åben colonkirurgi	A
Laparoskopisk kirurgi medfører færre smerter, bedre lungefunktion, hurtigere normalisering af tarmfunktionen og kortere indlæggelsestid, sammenlignet med konventionel åben kirurgi i konventionelt regime	A
Laparoskopisk operation for cancer coli kan udføres med samme onkologiske langtidsresultater som åben kirurgi	A
Laparoskopisk operation for kolorektal cancer bør kun udføres på få afdelinger og i kontrolleret regi	C

Akut kirurgi

I 7-29% af alle tilfælde med kolorektal cancer er debutsymptomet ileus, 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 initialt symptom, i disse tilfælde kan der være et behov for akut kirurgisk intervention. Den kliniske mistanke om colonileus bør verificeres ved oversigtsbillede af abdomen og colonindhældning med vandig kontrast (*Koruth et al 1985a IIb, Stewart et al 1984 IIb*) for at fastlægge tumorstopets niveau.

Akut operativ behandling er ledsaget af højere morbiditet og mortalitet sammenlignet med elektiv resektion (Öhman 1982 III, Phillips et al 1985 IIb, Trent/Wales Audit 1996 IIb, DCCG 2004 IV). 5-årsoverlevelsen 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).

Det overordnede mål for behandling af akut colonobstruktion er at konvertere fra akut til elektiv operation, såfremt der ikke foreligger behandlingskrævende perforation. Morbiditet og mortalitet har vist sig højere, når operationen foretages af kirurger under uddannelse uden supervision (Fielding et al 1979 IIb, Fielding et al 1986 III, Fielding et al 1989 IIb, Chester & Britton 1989 III, Guidelines 2001 IV).

Stent ved colonileus

Morbiditeten ved akut operation er op til 60% og mortaliteten op til 25% (Keymling 2003 II b). På denne baggrund er metoder til undgåelse af akut operation ønskelige, og anlæggelse af en colonstent (SEMS = SelvEkspanderende MetalStent) i dette øjemed blev først beskrevet i 1991. De seneste 5 år er metoden blevet mere udbredt, og der er nu over 100 publikationer og/eller abstracts, oftest med ret lille patientantal.

Stentanlæggelse ved ileus kan udføres hos op til 93% og efterfølgende resektion er mulig hos næsten alle efter omkring 9 dage (Mainar et al 1999 III). Retrospektive studier har vist en økonomisk besparelse på 29% ved stentanlæggelse sammenlignet med laparotomi (Binkert et al 1998 III), og en hyppighed af senere stomi hos kun 41% efter stent mod 59% efter akut laparotomi. Desuden var liggedage og antal dage på intensiv afdeling færre efter stent (Martinez-Santos et al 2002 III). I et dansk studie fik 38 patienter anlagt stent på grund af akut obstruktion (Meisner et al 2004 III). Af disse fik 17 senere foretaget elektiv resektion, medens aflastningen var insuffICIENT hos ni. Stenten blev hos 12 en permanent, palliativ behandling som følge af dissemineret sygdom, og disse patienter undgik således stomianlæggelse.

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

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

Selvom der mangler randomiserede undersøgelser, synes anvendelsen af præoperativ stent ved akut colonileus på grund af venstresidig, malign obstruktion, at være cost-effektiv, at reducere antallet af stomier, og reducere den perioperative morbiditet og mortalitet. Desuden kan man undgå at foretage akut operation uden sikker stadieinddeling

og derved spare uheldbredelige patienter for unødigt behandling med den deraf følgende morbiditet og nedsatte livskvalitet.

En vellykket anlæggelse af stent stiller store krav til både teknisk færdighed, apparatur og organisation – især i den akutte situation. For at disse udfordringer bedst kan imødegås bør behandlingen kun udføres på et begrænset antal afdelinger med et stort patientantal og med både kolorektalkirurgisk og endoskopisk erfaring.

Colonileus på grund af venstresidig tumor bør behandles med anlæggelse af stent	B
---	----------

Akut laparotomi ved ileus

Da aflastende stentbehandling ikke altid er mulig, vil akut laparotomi stadig have en plads i behandlingen. Der foreligger kun få prospektive opgørelser og enkelte randomiserede undersøgelser af kirurgisk behandling ved colonileus, og metodevalget er stadig kontroversielt.

Der er konsensus om behandling af *højresidig 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*). Prognosen på lang sigt er dog fortsat dårlig (*Wang H-S et al 2004 III*). Ved perforation og fækal peritonitis lægges den orale tarmende eller evt. begge tarmender frem som stomi(er).

Ved *venstresidig colonileus* kan der foretages primær segmentær resektion med samtidig anastomose, forudgået af en peroperativ antegrad skylning af den dilaterede colon. Indgrebet har en mortalitet på 10% (*White & Macfie 1985 III*, *Koruth et al 1985b III*, *Murray et al 1991 III*), hvilket svarer til resultaterne efter Hartmanns procedure (*Feng 1987 III*). Anastomoselækageraten var 4%, ligesom man har fundet sammenlignelige 5-årsoverlevelseshæfter (*Konishi et al 1988 III*, *Sjödahl et al 1992 III*). Som alternativ til primær segmentær resektion kan anvendes 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 (*The SCOTIA 1995 Ib*) og fandt ingen signifikant forskel i morbiditet og mortalitet. Både anastomoselækagefrekvens og operativ mortalitet har i dette prospektive randomiserede studie vist sammenlignelige resultater med andre opgørelser (*Deans et al 1994 III*).

En litteraturgennemgang (*Kronborg 2002 III*) konkluderer som SCOTIA undersøgelsen, at der bør foretages resektion med primær anastomose hos patienter med ringe morbiditet (ASA I-II). Derimod anbefales Hartmann procedure eller blot aflastende transversostomi hos ASA III-IV patienter. 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 akut colonileus bør der præoperativ foretages colonindhældning med vandig kontrast	B
Ileus som følge af venstresidig tumor uden samtidig perforation eller peritonitis bør om muligt behandles med stent	B
Såfremt laparotomi er nødvendig i behandling af obstruktiv venstresidig coloncancer bør der foretages resektion af det tumorbærende tarmstykke med eller uden anlæggelse af primær anastomose	C
Operation for colonileus bør om muligt foregå i dagtid med deltagelse af kolorektalkirurg	B
Højresidig colonobstruktion bør behandles med resektion og primær anastomose	C

Dissemineret coloncancer

Hos 20-25 % af patienter med nydiagnosticeret coloncancer er der tale om dissemineret sygdom (DCCG 2004). Der kan i få tilfælde tilbydes kurativ behandling af både primær tumor og resektable lever- eller lungemetastaser.

Palliativ kirurgi

Den kirurgiske behandling af ikke-kurabel sygdom afhænger af patientens symptomer. Den rent pallierende behandling kan ud over anvendelse af stents omfatte kirurgi med fjernelse af primærtumor, anvendt og anbefalet i to retrospektive studier (Kuo LJ et al 2003 III, Ruo L et al 2003 III), med tendens til bedre overlevelse hos de resecerede. I andre tilfælde kan palliation ved obstruerende coloncancer opnås ved by-pass operationer, aflastende stomi eller endoluminal laserbehandling (Schulze & Lyng 1994 III, Farouk et al 1997 III, Akle 1998 III).

Præoperativ staging bør altid udføres, da kurativ resektion af isolerede metastaser er mulig	C
Ikke kurabel dissemineret sygdom kan behandles med stent, operation eller laser	C

KIRURGISK BEHANDLING AF CANCER RECTI

Definition af cancer recti

Behandlingen af cancer i rectum afviger både kirurgisk og onkologisk fra behandlingen af cancer i colon, og en klar anatomisk definition er derfor nødvendig. Der er blandt kirurger enighed om, at overgangen mellem rectum og sigmoideum er beliggende ud for promontoriet, men ved præoperativ klassifikation er denne definition uanvendelig. I de amerikanske "Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery" (*Nelson et al* 2001 IV) betegnes rectum som den del af tarmen, der ligger fra 0-12 cm over ydre analåbning. I de fleste angelsaksiske patientserier anvendes imidlertid en 15 cm grænse, som også ligger til grund for de engelske "Guidelines for the Management of Colorectal Cancer" (1996 og 2001 IV), og som DCCG har anvendt både i tidligere versioner af nærværende retningslinier og i årsrapporten fra kolorektal cancer databasen (DCCG 2004 IV).

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

Tumorresektion og TME princippet

Radikal rectumresektion med sigte på at helbrede patienten har altid været behandlingsmålet, i de seneste 15-20 år er der kommet mere fokus på lokalrecidiv raten. Efter Heald's opnåelse af en kumuleret 5-års lokalrecidivrate på 3% og en 5-års overlevelse på 80% efter kurativ total mesorektal ekscision (TME) (*Heald et al* 1982 III, *Heald & Ryall* 1986 IIb, *Heald* 1988 III, *McAnena et al* 1990 IIb, *Heald & Karanjia* 1992 IIb, *McFarlane et al* 1993 IIb, *Heald et al* 1998 III) har dette operationsprincip fortrængt den konventionelle procedure. Den gennemsnitlige lokalrecidivrate i 15 undersøgelser af TME uden præoperativ strålebehandling var 9,5% (*Fernandez-Represa et al* 2004 III). I Danmark blev Heald's principper taget op i 1996, og forbedret overlevelse og lavere lokalrecidivrate blev efterfølgende dokumenteret (*Bülow et al* 2003 IIb, *Harling et al* 2004 IIIa).

TME-kirurgi har andre fordele i sammenligning med konventionel kirurgi. Således kan risikoen for impotens, retrograd ejakulation og blæredenervation nedsættes eller måske helt elimineres, hvis det uden at kompromittere radikaliteten er muligt at bevare de autonome nerver intakte (*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, *Pocard et al* 2002 IIa). Peroperativ blødning og transfusionsbehov mindskes ligeledes ved TME-kirurgi (*Nesbakken et al* 2002 III, *Mynster et al* 2004 IIa).

Mesorektal ekscision omfatter en nervebevarende dissektion under synets vejledning og bevarelse af en intakt fascia recti propria rundt om mesorectum.

Tumorinfiltration ved mikroskopi af den circumferentielle resektionsflade er korreleret til højere lokalrecidivrate og dårlige overlevelse (*Quirke et al 1986 IIb*). Mens en 1-mm grænse mellem tumor og resektionsranden i begyndelsen blev betragtet som tilstrækkelig, er det i en senere undersøgelse vist, at risikoen for lokalrecidiv steg fra 5,8% til 16% hvis afstanden fra tumor til den circumferentielle resektionsflade var mindre end 2 mm (*Nagtegaal et al 2002(a) IIb*).

Patoanatomiske studier har vist, at tumorøer i mesorectum undertiden kan findes op til 4 analt for tumor (*Morikawa et al 1994 III*). Derfor anbefales fjernelse 5 cm mesorectum distalt for tumors nederste, intramurale begrænsning. Det betyder i praksis, at der bør udføres en total mesorektal ekscision ved tumor lokaliseret i midterste og nederste 1/3 af rectum. Det er 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, Nesbakken et al 2002 III*).

Intramural tumorvækst overstiger sjældent 1 cm i anal retning i forhold til palpabel tumorvækst (*Williams et al 1983 IIb*). Spredning analt på mere end 1 cm især findes i avancerede tilfælde eller ved histologisk aggressiv svulsttype med deraf følgende dårlig prognose, som ikke forbedres ved en længere anal margen (*Pollett & Nicholls 1983 IIb*). Derfor må en deling af rectum 2 cm under tumor anses som tilstrækkelig. Det er muligt, at 1 cm kan være nok efter præoperativ kemoradioterapi (*Kuvshinoff et al 2001 IIa, Moore et al 2003 III*).

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

Baseret på resultaterne i et fransk, randomiseret multicenterstudie af central versus segmental karligatur under venstresidig colonkirurgi (*Rouffet et al 1994 Ib*), er der ikke holdepunkter for, at ligatur af a. mesenterica inferior indebærer en bedre prognose end mere distal ligatur. Tværtimod kan høj ligatur måske forværre det funktionelle resultat efter anterior resektion (*Sato et al 2003 III*). Der bør derfor foretages karligatur svarende til a. rectalis superior umiddelbart efter dennes afgang fra a. colica sin. "No touch" teknik med ligatur af kar til tumor før palpation af denne har ingen fordele (*Wiggers et al 1988(a) Ib*).

Rectumcancer kan invadere genitalia interna, bagre vaginalvæg, blære og prostata. Det er ikke muligt med sikkerhed at afgøre peroperativt, om der foreligger regulær indvækst eller inflammatoriske adhærencer. I 49-84% af sådanne tilfælde vil der imidlertid foreligge cancerindvækst, og derfor anbefales en-bloc resektion af de involverede organer (*Nelson et al 2001 III*).

Peroperativ tumorperforation øger risikoen for lokalrecidiv og nedsætter langtidsoverlevelsen (*Patel et al 1977 III, Phillips et al 1984 IIb, Zirngibl et al 1990 III, Porter et al 1996 III, Eriksen et al 2004 III*), og bør derfor undgås.

Rectumresektion i kombination med mesorektal ekscision er standardbehandlingen for lokaliseret rectumcancer	B
Tumorer lokaliseret fra 0 -10 cm bør behandles med total mesorektal ekscision, mens der ved højere beliggende tumor kun bør foretages en partiel mesorektal ekscision medinddragende mindst 5 cm mesorectum analt for tumor	B
Resektion af 2 cm normal tarm analt for tumors nederste begrænsning er tilstrækkelig	B
Karligatur bør foretages svarende til afgang af a. rectalis superior	B
Der bør foretages en-bloc resektion ved indvækst i andre organer eller mistanke herom	B
De pelvine nerver bør om muligt bevares intakte	B
Peroperativ tumorperforation bør undgås	B

Anterior resektion

Anterior resektion for lave svulster giver samme eller bedre resultater som eksstirpation med hensyn til lokalrecidiv (*Rullier et al 1997 III, Heald et al 1997 III, Gamagami et al 1999 III*). Rectumresektion med bevarelse af sfinkter bør derfor generelt tilstræbes. Nogle aspekter ved denne operation påkalder sig speciel opmærksomhed: Anastomoselækage, aflastende stomi og det funktionelle resultat.

I nyere TME-publikationer optræder lækage af rectumanastomoser med en hyppighed på 6-18% (*Nesbakken et al 2001 III, Eckmann et al 2004 III, Folkesson et al 2004 III, Harling et al 2004 IIIa, Law & Chu 2004 III*). De fleste rapporterer, at anastomoselækage øger den postoperative mortalitet, øger risikoen for lokalrecidiv, forværrer det funktionelle resultat og forringer langtidsoverlevelsen (*Merkel et al 2001 III, Nesbakken et al 2001 III, Bell et al 2003 III, Chang et al 2003 III, Harling et al 2004 IIIa*). Anastomoseanlæggelse indenfor 5 cm fra analåbningen, hankøn, overvægt samt stort alkohol- og tobaksforbrug er veldokumenterede risikofaktorer (*Rullier et al 1998 III, Sørensen et al 1999 III, Harling et al 2004 IIIa, Law et al 2004 III*). Operatørens erfaring, stor blødning, høj alder, præoperativ stråle- og kemoterapi og senest staplerfabrikat må regnes blandt mulige risikofaktorer (*Pakkastie et al 1994 III, Bülow et al 1997 III, Lopez-Kostner et al 1998 III, Law et al 2000 III, Nesbakken et al 2002 III, Folkesson et al 2004 III*). Anastomoselækage kan ikke forudses, hvorfor det anbefales at udføre en peroperativ læktest (*Schmidt et al 2003 III*).

Der er kun beskedene evidens for, at en aflastende stomi nedsætter risikoen for lækage (*Law et al 2000 III, Kapitejn et al 2001 IIb*). Det er derimod veldokumenteret, at en aflastende stomi reducerer lækagens konsekvenser i form af fækal peritonitis, reoperation, langvarig morbiditet, permanent stomi og død (*Karanjia et al 1994 III, Dehni et al 1998 III,*

Leester et al 2002 III, Marusch et al 2002 III). Det anbefales derfor at anlægge en aflastende stomi efter total mesorektal ekscision, dvs. ved anastomoser mindre end 5 cm fra anus (*Dehni et al 1998 III, Rullier et al 1998 III, Law et al 2000 III, Schmidt et al 2003 III*). Efter partiel mesorektal ekscision må det i hvert enkelt tilfælde vurderes, om patienten skønnes i risiko for lækage.

Det funktionelle resultat efter meget lave anastomoser er af stor betydning. Ofte ses et øget antal afføringer, imperiøsitet og soiling. Inkontinens optræder især efter resektion af øverste analkanal (*Gamagami et al 2000 IIb*). Anlæggelse af en 6 cm lang, koloanal J-pouch giver bedre funktionelle resultater især i det første år med et lavere antal afføringer sammenlignet med en direkte end-to-end koloanal anastomose (*Seow-Choen & Goh 1995 Ib, Mortensen et al 1995 IIb, Ho et al 1996 Ib, Hida et al 1996 Ib, Hallbook et al 1996 Ib, Lazorthes et al 1997 Ib, Sailer et al 2002 Ib*).

Peroperativt kan der påvises et stort antal levende tumorceller i tarmlumen (*Umpleby et al 1984 IIb*) og på den cirkulære stapler efter anastomosekonstruktion (*Gertsch et al 1992 IIb*). Derfor anbefales skylning af rectum med et cytotoxicum (fx klorhexidin) forud for anlæggelse af anastomose mhp. at reducere risikoen for anastomoserecidiv.

Dræn mod en lav rectumanastomose er et kontroversielt emne (*Sica et al 2000 III, Wang et al 2002, III*). De fleste foretrækker at have et dræn liggende ned mod - men ikke i kontakt med - anastomosen i et par dage for at undgå en ansamling (*DCCG 2004 IV*). Andre undlader drænage ud fra muligheden for, at et dræn placeret tæt ved en anastomose kan erodere denne og dermed medvirke til udvikling af anastomoselækage.

De onkologiske resultater af anterior resektion for lave svulster er lige så gode som efter rectumeksstirpation	B
Der bør anlægges en aflastende stomi ved anastomose under 5 cm fra anus	B
Ved anlæggelse af en koloalanastomose bør der suppleres med et ca. 6 cm langt J-reservoir	B
Det er etableret klinisk praksis at skylle rectumstumpen med et cytotoxikum før anastomoseanlæggelse	C
Der bør udføres en peroperativ test for lækage på en anastomose	C
Det er etableret klinisk praksis at anlægge dræn mod en lav anastomose	C

Rectumeksstirpation

Sfinkterbevarende operation bør tilstræbes (se ovenstående). Derfor bør rectumeksstirpation kun komme på tale ved behandling af svulster i de nederste 5 cm af tarmen,

og de senere år er anvendelsen af eksstirpation aftaget til fordel for sfinkterbevarende kirurgi (*Engel et al 2003 III, Harling et al 2004 IIIb*). Lokalrecidiv raten er en god indikator for, om den kirurgiske ekscision har været komplet. Raten efter rectumeksstirpation var helt op mod 40%, selv på en højt specialiseret enhed (*Heald et al 1997 III*). Heald har postuleret, at nedbrydning af anatomiske planer som konsekvens af eksstirpation muliggør implantation af frie tumorceller – enten frigjort gennem en insuffICIENT lukket anus eller løsrevet fra et beskadiget præparatet (*Heald et al 1997 III*). Andre har omvendt fremført, at en sådan nedbrydning også sker under intersfinkterisk dissektion, som ikke ledsages af tilsvarende høj lokalrecidiv rate (*Tytherleigh & Mortensen 2003 IV*). Der er således ikke nogen oplagt forklaring på eksstirpationens svaghed, men faktorer som accidentiel tumorperforation, anatomisk betinget høj forekomst af T4-tumor og tidlig lateral spredning med deraf følgende risiko for tumorinfiltration i resektionsfladen er teorier der diskuteres (*Heald et al 1998 III, Enker et al 1997 IIa, Wibe et al 2004 III*). Især må kegleformet dissektion ("coning") op gennem bækkenbunden undgås på grund af risikoen for insuffICIENT fjernelse af evt. lateral tumorvækst. Derfor er et indgående anatomisk kendskab til bækkenbunden og nedre rectum, kirurgisk erfaring og en omhyggelig teknik nødvendig for at undgå komplikationer og sikre radikaliteten i den perineale fase af operationen (*Khatiri et al 2003 IV*).

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

Livskvalitet: Sfinkterbevarende operation eller permanent stomi?

Spørgsmålet om livskvalitet efter sfinkterbevarende kirurgi er komplekst, fordi afføringsrelaterede faktorer som hyppighed, imperiøsitet og inkontinens indgår sammen med urologiske, seksuelle, psykologiske og stomirelaterede faktorer. Det kan være forklaringen på, at to større litteraturstudier ikke nåede til en sikker konklusion (*Camilleri-Brennan & Steele 1998 III, Pachler & Wille-Jørgensen 2004 III*). Ved en overordnet sammenligning mellem anterior resektion og eksstirpation har nogle rapporteret bedre livskvalitet ved at undgå stomianlæggelse (*Frigell et al 1990 III, Engel et al 2003 IIa*), mens andre ikke har kunnet påvise en forskel (*Grumann et al 2001 IIa, Camilleri-Brennan & Steele 2002 IIa, Harisi et al 2004 III*). Derimod er livskvaliteten med sikkerhed højere efter "høj" anterior resektion i forhold til eksstirpation (*Whynes et al 1994 III, Jess et al 2002 III, Engel et al 2003 IIa*). Omvendt kan livskvaliteten være bedre efter eksstirpation i forhold til en ultralav (koloanal) anastomose (*Grumann et al 2001 IIa*), især når det drejer sig om lokal avanceret tumor, hvor der også gives stråle- og kemoterapi (*Shibata et al 2000 III*). Efter anterior resektion kan livskvaliteten forbedres i løbet af de følgende år, hvorimod livskvaliteten efter eksstirpation i reglen forbliver uændret (*Engel et al 2003 IIa*). En grundig præoperativ rådgivning med understregning af de forventelige, postoperative afføringsændringer og muligheden for bedring med tiden sætter patienten i stand til bedre at medvirke ved valg af operationsmetode og til bedre at tilpasse sig situationen.

Der bør præoperativt informeres om de forventelige funktionelle ændringer efter rectumresektion	B
---	----------

Transanal tumorresektion

Lokal resektion af rectumcancer er et attraktivt alternativ til transabdominal resektion fordi sidstnævnte fortsat er behæftet med høj morbiditet, mortalitet og mange senfølger som midlertidig eller permanent stomi, forstyrrelser i blære- og seksualfunktion og varierende grader af anal inkontinens. Kurativ transanal tumorfjernelse kan være teknisk vanskelig ved større tumorer, og de regionale lymfeknuder fjernes ikke ved indgrebet. Lokal resektion forbeholdes derfor mindre tumorer, hvor risikoen for spredning til de regionale lymfeknuder er lille. Generelt er risikoen for lymfeknudespredning ved T1-tumorer 10 - 15 %, men der er undergrupper af T1-tumorer hvor risikoen er under 5 % (*Nascimbeni et al 2002 Ib*). For eksempel har T1-tumorer, der begrænser sig til de inderste 2/3 af submukosa, en meget lav risiko for synkrone lymfeknudemetastaser.

Lavt differentierede tumorer og tumorer med indvækst i kar eller nerver associeres med forhøjet risiko for lymfeknudemetastaser (*Hase et al 1995 IIb, Nascimbeni et al 2002 Ib*). Efter onkologisk forbehandling foretages lokalresektion af lavtdifferentieret T1-tumor og T2-tumor i protokol flere steder med lovende resultater (*Lezoche et al 2002 IIb, Kim et al 2001 IIb, Lloyd et al 2002 IIb, Hershman et al 2003 IIb*).

Transanal resektion kan udføres med konventionel teknik med hjælp af analspekel; som endoskopisk procedure igennem fleksibelt endoskop, eller ved transanal endoskopisk mikrokirurgisk procedure (TEM). TEM teknikken har nu fortrængt transsfinkteriske og transsakrale indgreb. Transanal cancerkirurgi med kurativ sigte bør kun udføres, hvis man har adgang til en sikker præoperativ stadiebestemmelse af tumor. Transrektal ultralydskanning giver høj sikkerhed ved T-stadiebestemmelse af små rectumtumorer. Adskillelse af T1-stadie overfor T2-stadie eller større kan foretages med en sikkerhed på over 90 % i større materialer (*Kwok et al 2000 III, Schaffzin & Wong 2004, III*), mens N-stadieinddeling i N0 overfor højere stadier kan udføres med en sikkerhed, der på rutinerede centre ligger på ca. 80 % (*Schaffzin & Wong 2004 III*). I øvede hænder kan T-stadie og specielt N-stadie bestemmelse udføres ved hjælp af MR med sammenlignelige resultater (*Beets and Beets 2004 III*).

Transanal procedure anses af nogle for at være det første valg ved en cancer, der præoperativt vurderes som T1, som histologisk er højt eller middelhøjt differentieret, og som har en tværdiameter på 3 cm eller mindre (*Cook & Mortensen 2000 III, Mentges et al 1997 IIa, Lloyd et al 2002, IIb*). Denne gruppe udgør under 5 % af alle rectumcancer. Der findes ingen prospektive, randomiserede studier af langtidsresultaterne efter lokal ekscision for cancer recti, men i andre studier opstår lokalrecidiv hos 0-8 % af patienter med T1-tumorer, mens 5-årsoverlevelsen er 80 - 100 % (*Cook & Mortensen 2000 III, Winde et al 1996 Ib, Demartines et al 2001 IIa*). Lymfeknuderecidiv kan angiveligt

nedsættes med 2/3 ved præoperativ onkologisk kombinationsbehandling (*Theodoropoulos et al 2001 IIb*). I flere arbejder angives da også langtidsresultater, der er på højde med resultaterne efter rectumresektion (*Kim et al 2001 IIb, Lezoche et al 2002 IIb, Lee et al 2003 IIb*). Lokal resektion af T2- tumorer og aggressive T1-tumorer er fortsat eksperimentel, og bør derfor foregå i protokol. Derimod kan TEM kan være et attraktivt behandlingstilbud til patienter med T2-tumorer og forhøjet operativ mortalitetsrisiko eller en kort forventet restlevetid. Kirurgisk behandling af recidiv efter TEM giver formentlig bedre resultater end recidivkirurgi generelt (*Stipa et al 2004 IIa, Friel et al 2001 IIb*).

Forskellige operationsprincipper kan følges:

Transanal ekscision

Tumorer med en nedre begrænsning mindre end 2 cm fra linea dentata opereres ofte ved hjælp af analspekel, da det ved TEM kan være vanskeligt at opnå lufttæthed omkring endoskopet i disse tilfælde. Cancere, der fjernes ved transanal ekscision ser ud til at have højere frekvens af lokalrecidiv efter TEM teknik (*Cook & Mortensen 2000 III*). Om det skyldes den anvendte teknik eller den anale placering af tumoren vides ikke. Ekscisionen skal omfatte hele tarmvæggen og det perirektale fedtvæv, hvor det findes. En resektionsmargin på 1–2 cm tilstræbes. Omfatter resektionen mere end 50% af circumference bør defekten sutureres for at nedsætte risikoen for strikturdannelse.

Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi (TEM)

TEM blev indført som et skånsomt alternativ i behandlingen af rektale adenomer (*Buess et al 1984 III*). Der opereres igennem et 40 mm tykt rektoskop i et lukket system med anvendelse af stereomikroskop og specielt udformede instrumenter. Der er nu udviklet TEM udstyr, som gør operation på de helt distale cancere mulig (*Kanehira et al 2002 IIb*). På grund af risiko for perforation til peritonealhulen udføres indgrebet normalt ikke på tumorer, der ligger mere end 10 cm over anus på forvæggen, 15 cm på sidevæggen og 20 cm på bagvæggen. Hos kvinder kan der fortil være risiko for perforation af en meget lavtliggende peritoneal omslagsfold. Komplikationer til TEM er sjældne, og 30 dages mortaliteten er 0 - 1 % selv om indgrebet ofte anvendes til højrisikopatienter (*Cook & Mortensen 2000 III*).

Et TEM præparat skal vurderes patoanatomisk og fremsendes opspændt til patolog. Eftersom det tilhørende mesorectum medtages ved TEM kan fibrosedannelse til den præsakrale fascie gøre en evt. senere operation besværlig. TEM's rolle i den palliativ behandling af rectumcancer er ikke undersøgt. Det er måske et godt tilbud ved små tumorer med fjernmetastaser, men anden palliativ behandling er formentlig lige så god.

Lokalresektion (TEM) for cancer med kurativt sigte bør kun foretages efter præoperativ transrektal ultralydskanning med stadiebestemmelse	C
---	----------

TEM kan tilbydes ved T1 og T2 tumorer hos patienter med øget operativ risiko eller forventet kort restlevetid	C
---	----------

Behandling af avanceret cancer og lokalrecidiv

Avanceret kolorektal cancer defineres som T4-tumor med indvækst i naboorganer. Ved coloncancer kan mistanke om fiksation af og til vurderes ved præoperativ abdominal palpation eller CT, men som oftest afklares T-stadiet først peroperativt. Ved rectumcancer stadieinddeles tumor efter MR-skanning og/eller transanal ultralyd og for de lavtsiddende cancere i kombination med digital palpation.

Behandlingen af T4-tumorer er mere teknisk krævende og bør udføres af erfarne kolorektalkirurger. Stadieinddeling af patienterne er vigtig mht. planlægning af den præoperativ behandling og tilrettelæggelse af operationsstrategi og operationstidspunkt, som tilstræbes at finde sted ca. 6 uger efter afsluttet strålebehandling, hvor det optimale tumorsvind er opnået (*Francois 1999 Ib*). Behandlingen af avanceret cancer recti og af lokoregionalt recidiv bør derfor som hovedregel foregår på få afdelinger (*Iversen 2004, III*) i et multidisciplinært regi (*Berard et al 1995 III*).

Tidligere studier har vist at prognosen synes at være bedre efter operation for primært avanceret KRC med en 5-års overlevelse på 43% sammenlignet med 20% efter operation for recidiverende KRC (*Hafner 1991 III*). Dette er måske delvist betinget af manglende behandlingstilbud til patienter med recidiv. Selvom kurativ resektion af primærtumor er mulig hos ca. 70%, vil 30-40% senere udvikle recidiv. De fleste recidiver viser sig inden for de første 2 år (*Asbun & Hughes 1993 III, Kjeldsen et al 1997a Ib*). I 10-20 % af tilfældene er der tale om lokoregionalt recidiv med mulighed for fornyet kirurgisk resektion (*Taylor 2002 III*), hvorfor patienter mistænkt for recidiv systematisk bør undersøges endoskopisk og billeddiagnostisk. Recidiv med indvækst i pelvis' laterale sidevæg synes at have en dårligere prognose end recidiver for- og bagtil (*Moore 2003 IIa*). Nyere undersøgelser kan demonstrere 5 års overlevelser efter recidivbehandling svarende til Dukes' C og med en perioperativ mortalitet svarende til elektive operationer for rectumcancer (*Chen 2001 III*).

Operation

Der er ofte tale om store indgreb og patienterne må derfor nøje selekteres inden tilbud om operation (god almentilstand, ASA I-II). Den fysiologisk alder og komorbiditet synes at være vigtigere end den kronologisk alder. Ved operationen tilstræbes en R0-resektion, dvs. at der er opnået en mikroskopisk fri resektionsmargin. Det kan være svært at skelne mellem fibrose, inflammation og tumorvæv og peroperativ frysemikroskopi må derfor ofte foretages. Ved R1-resektion efterlades mikroskopisk tumorvæv i resektionsranden, mens R2-resektion betyder efterladt makroskopisk tumorvæv.

Man bør peroperativt have mulighed for anlæggelse af kunstig urinaflledning, og patienterne bør forberedes på dette, hvis der er mistanke om indvækst i blære og/eller prostata ved den præoperative billeddiagnostik. Det er ofte nødvendigt at fjerne os coccygis og dele af os sacrum. Myokutane svinglapper med mm. rectus abdominis/ mm. gracilis bør i vid omfang anvendes for at kunne foretage den nødvendige resektion, men også for at sikre ophelingen i perineum, hvor der i patientgrupper efter højdosis

strålebehandling ses sårhelingsproblemer hos op til 65% (Kim 1997, III). Desuden bør der være mulighed for anlæggelse af brachy-katetre med henblik på påbegyndelse af strålebehandling få dage efter operationen i tæt samarbejde med onkologer (se senere).

Ved lokal indvækst i uterus eller vagina kan operationen udføres af en erfaren kolorektalkirurg, evt. i samarbejde med en gynækolog.

Ved mere omfattende T-4 tumor bør operationen udføres på få afdelinger og som en-bloc indgreb i tæt samarbejde med en række andre specialer: Urologi, gynækologi, onkologi, plastikkirurgi, ortopædkirurgi, radiologi og anæstesiologi, idet et multidisciplinært samarbejde øger muligheden for kurativ behandling.

Strålebehandling

Præoperativ ekstern højdosis strålebehandling til patienter med avanceret rectumcancer og forud for operation af et lokoregionalt recidiv har vist sig at nedsætte frekvensen af lokalt recidiv og medføre en forlænget sygdomsfri overlevelse, om end uden påviselig forbedret langtidsoverlevelse (*Medical Research Council Rectal Cancer Working Party 1996 Ib*).

Ved R0-resektioner kombineret med IORT (IntraOperative Radiation Therapy = brachyterapi) er rapporteret recidivfri rater på mere end 90% efter 2 år (*Harrison IIa*). Ved R1-resektion kan der suppleres med lokal stråleterapi, også selvom der tidligere er givet præoperativ strålebehandling. Behandlingen sker ved, at der peroperativt i selve resektionslinien anlægges parallelle brachykatetre, hvorigennem strålekilden kan indføres. Dette muliggør en meget lokaliseret og målrettet strålebehandling, som ved minimalt efterladt tumorvæv kan sikre lokal kontrol med sygdommen hos mere end 80%. Der kan derimod ikke påvises effekt af behandlingen, hvis der er større mængder efterladt tumorvæv (Kim 1997, IIa). IORT i kombination med præoperativ stråleterapi har i nogle studier medført en forbedret overlevelsen til trods for, at der ikke er opnået histologisk frie resektionsrande (*Wiggers 2003, III*) mens andre ikke har kunnet påvise en sådan effekt (*Wiig 2000, IIb*).

Selvom kun få patienter med avanceret rectumcancer restitueres fuldstændigt hvad angår fysiske og sociale funktioner, har livskvalitetsundersøgelser vist, at 89% efter kurative bækkenscenteration opnår færre smerter sammenlignet med 67% efter pallierende kirurgi (Yeung 1993 III) og rekonstruktion af perineum og vagina reducerer den fysiske og psykiske morbiditet og øger livskvaliteten (*Crowe 1999 III*).

Kirurgisk behandling af lokalt recidiv af KRC med kurativt sigte bør tilbydes patienter i god AT, når det hos skønnes teknisk muligt og fjernmetastaser er udelukket	C
Behandlingen af lokalt avanceret cancer recti og af lokoregionalt recidiv bør som hovedregel foregå på få afdelinger	C

Palliativ kirurgi

Der kan være flere årsager til, at en patient med cancer recti må behandles med palliativt sigte: Lokal avanceret tumor, fjernmetastaser, svær komorbiditet, uacceptabel risiko for læsion af pelvine strukturer, og endelig vil nogle patienter afvise operation hvad enten tumor er resektabel eller ej. Behandlingssigtet er forbedret livskvalitet. Symptomlindring vil forbedre livskvaliteten, mens komplikationer, funktionelle analproblemer eller stomianlæggelse kan trække i modsat retning. Palliativ behandling bør finde sted i et multidisciplinært samarbejde - en nærmere beskrivelse af dette falder uden for sigtet med nærværende retningslinier. Kirurgisk behandling kan være af følgende art: Trans-abdominal resektion, anlæggelse af stomi, transanal ekscision samt transanal stentanlæggelse og øvrige metoder.

Tarmresektion

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

Stomi

Anlæggelse af en sigmoideostomi er formentlig den hyppigste, operative palliationsprocedure. Indikationen er oftest obstruktion – især hvis den fornødne ekspertise ikke er til stede eller andre behandlingsmodaliteter (stentanlæggelse eller endoskopisk tumormindskning) ikke er mulige. Som hovedregel bør der uanset graden af stenose anlægges en en-løbet stomi, idet "blow-out" ses yderst sjældent, og en en-løbet stomi er betydeligt lettere at passe for patienten og evt. plejepersonale. I sjældne tilfælde kan der suppleres med en distal mukosafistel. Stomien kan anlægges ved laparotomi, endoskopisk assisteret eller via laparoscopi (*Fazio 2004 IV, Stelzner 2004 IV*).

Transanal tumorresektion

Konventionel lokalresektion eller TEM kommer på tale hos patienter med fjernmetastaser og lokal resecerbar tumor. Hvis tumor er avanceret er lokal resektion oftest ikke mulig, men undertiden er det muligt at skaffe passage ved resektion med et urologisk resektoskop (*Fazio 2004 IV*).

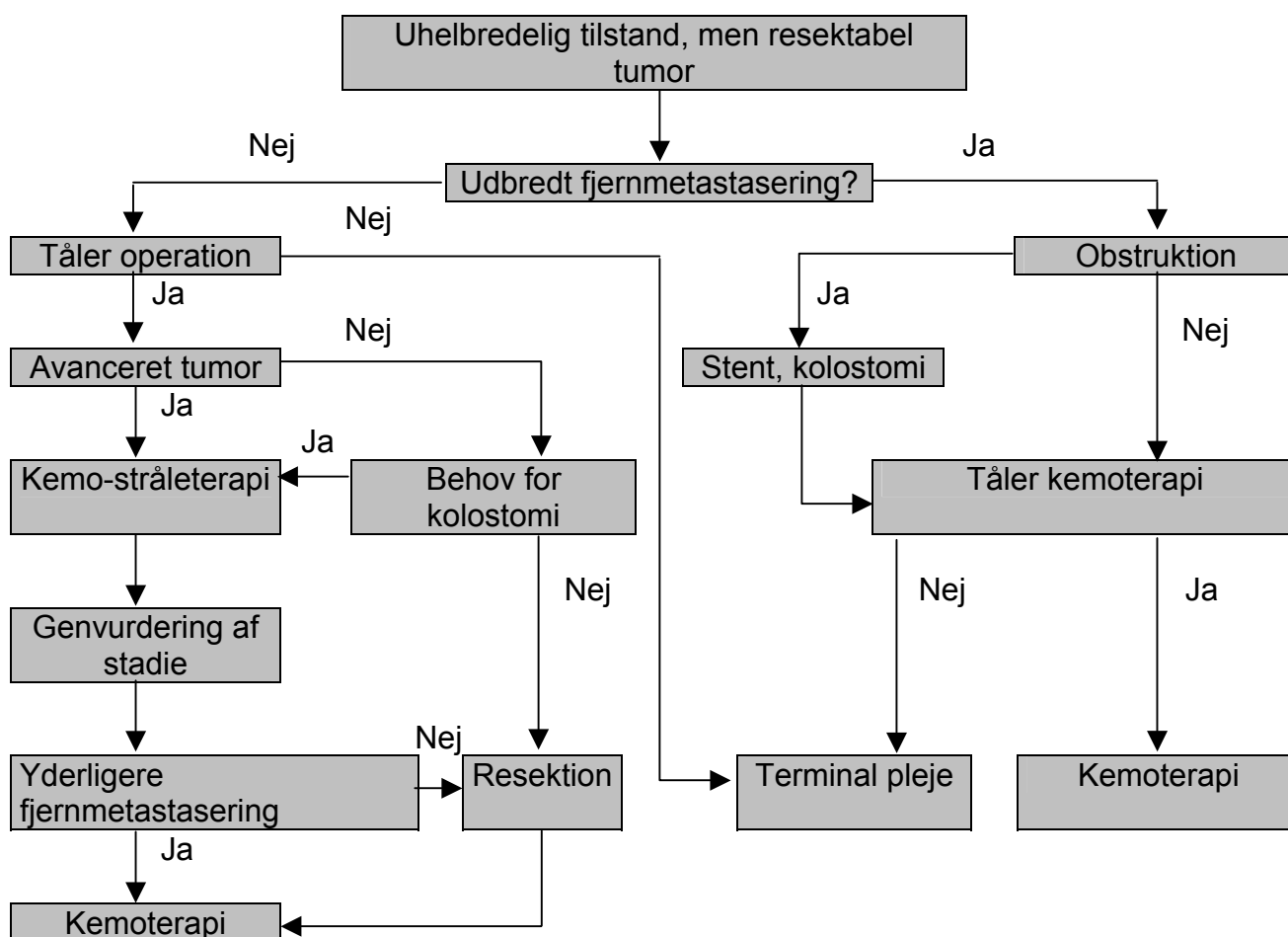
Stentanlæggelse

Endoskopisk anlæggelse af en selvekspanderende stent er en effektiv palliation af obstruktion, og stomianlæggelse kan undgås hos 90% af sådanne patienter. Ved fisteludvikling kan en plastikforet stent anvendes. Derimod kan rektalblødning ikke pallieres med stent (*Baron 2004 III*).

Øvrige transanale metoder

Fotodynamisk behandling, argon plasma koagulation, elektrokoagulation, kryoterapi og injektionsbehandling har alle været anvendt som transanale palliationsmetoder. Endoskopisk laserbehandling (CO₂-laser) er nu den foretrukne metode, som især er effektiv til behandling af blødning og tenesmi. Metoden kan også anvendes i passageøjemed, men effekten er kortvarig. Laserbehandling anvendes primært hos patienter med kort restlevetid eller som supplement til stentning eller strålebehandling (*Kimmey 2004 III*).

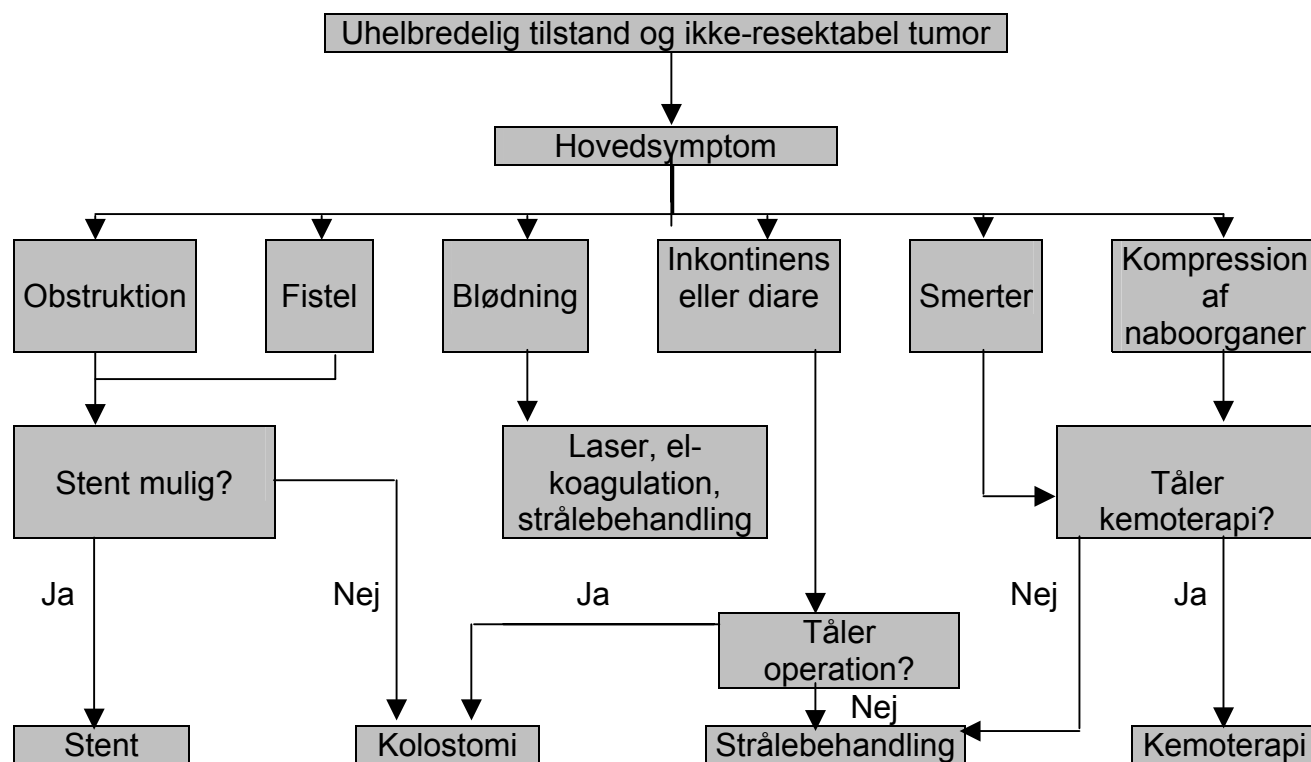
Der findes ingen randomiserede eller kontrollerede undersøgelser af palliative, kirurgiske metoder. Under en workshop arrangeret af The Society for Surgery of the Alimentary Tract (*Stelzner 2004 IV*) nåede man frem til følgende algoritmer:



Algoritme for palliativ behandling af patienter med inkurabel, men resektabel rectum cancer.

Palliativ rectumresektion bør ikke foretages ved avanceret tumorstadiet eller hos patienter med ikke-resektable fjernmetastaser C

Anlæggelse af aflastende kolostomi for obstruktion bør i vidt omfang erstattes af stent-anlæggelse C



Algoritme for palliativ behandling af patienter med ikke-resektabel rectum cancer.

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). Ca. 25% af patienterne, hos hvem den primære KRC er fjernet radikalt, vil have resecebare levermetastaser (Scheele & Altendorf-Hofman 2000 IV). Færre har resecebare lungemetastaser (Wade et al 1996 III). Metastaser med anden lokalisation er næsten altid led i diffus metastasering, og operation er derfor kun undtagelsesvist indiceret.

Levermetastaser

Resektion af levermetastaser forlænger overlevelsen (Pedersen et al 1994 III, Scheele & Altendorf-Hofman 2000 IV), og 25-35% af patienterne opnår femårsoverlevelse (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% af de leverresecerede får senere diagnosticeret nye metastaser i leveren. 15-20% af disse patienter kan re-reseceres med en femårsoverlevelse på 15% (Adam et al 1997 III, Nordlinger et al 1996 III, Scheele & Altendorf-Hofman 2000 IV).

Undersøgelse

Levermetastaser diagnosticeres ved ultralydskanning (præoperativ transabdominal eller intraoperativ), CT-skanning eller MR-skanning. Bioptisk verifikation opnås lettest ved UL-vejledt biopsi. Hos patienter, hvis cancer producerede CEA, og denne er normaliseret efter operation for KRC, kan CEA-måling med høj sensitivitet (78%) lede til diagnosen af levermetastaser (Moertel et al 1993 IIb, Li Destri et al 1998 III). PET og PET/CT finder tiltagende anvendelse for at udelukke ekstrahepatisk spredning (Strasberg et al 2001 IIb, Topal et al, 2001 IIb).

Efter leverresektion for metastaser kan CEA anvendes til at diagnosticere recidiv, og hvis de billeddiagnostiske undersøgelser viser, at der kun er metastaser i leveren, kan de være resecebare (Hohenberger et al 1994 IIb).

Behandling

Små metastaser, som kan fjernes ved uanatomisk resection (kileresection) eller resection af det laterale segment af venstre leverlap, kan opereres på lokale sygehuse samtidig med operationen for KRC, hvis dette findes teknisk enkelt.

Operable levermetastaser, som kræver større leverresektion, henvises til afdeling med leverkirurgisk ekspertise. Indikationen 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 resekere dem med omgivende mindst 1 cm makroskopisk normalt levervæv og ingen indvækst i blodkar til den leverdel, som skal efterlades. Tilstedeværelse af metastaser i både højre og venstre leverlap udelukker ikke på forhånd radikal operation. Der er ingen øvre aldersgrænse, men patienten skal kunne tåle leverresektion.

Adjuverende kemoterapi anbefales til patienter efter radikal resektion af levermetastaser i forsøg på at sænke frekvensen af nye levermetastaser (*Kemeny et al 1999 1b*). Flere onkologiske afdelinger tilbyder dette.

Ultralydvejledt ablativ behandling af inoperable levermetastaser kan ofte foretages 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 2002 IIb, Lencioni et al 2004 IIb*). Der er ikke foretaget randomiserede undersøgelser af radiofrekvensbehandling over for leverresektion. Foreløbige resultater tyder på 20-30% 5-års overlevelse efter radiofrekvensbehandling, hvor metastaserne kunne ableres fuldstændigt (*Gillams et al 2004 Ib*). Patienter bør henvises til leverkirurgisk afdeling med henblik på radiofrekvensbehandling.

Der foregår forsøg på enkelte onkologiske afdelinger med stereotaktisk radioterapi, men indikationsområde og resultater er ikke endeligt afklaret.

Lungemetastaser

Indikationer for resektion er: Radikalt eksstirperet primærtumor, resecebare lungemetastaser og ingen tegn på ekstrapulmonale metastaser. Undersøgelser: Røntgenundersøgelse af thorax og CT.

Ved resecebare 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 lungeresektion. Undertiden kan både lever- og lungemetastaser opereres. Levermetastaser opereres først, og kan dette gøres radikalt, foretages lungeresektion ved en senere operation.

Perkutan radiofrekvensbehandling af lungemetastaser kan, specielt når lungeresektion ikke er indiceret, udføres med relativt få komplikationer og forlænget overlevelse (*Steinke et al 2004 IIb*).

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

ORGANISATION AF BEHANDLINGEN

I 2003 nedsatte Sundhedsstyrelsen en arbejdsgruppe, som fik til opgave at udarbejde et forslag til, hvordan intentionerne i Kræftplanen fra 2000 kunne implementeres vedrørende kolorektal cancer. Arbejdsgruppen bestod foruden af kirurgerne fra Kræftstyregruppen af medlemmer udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab samt repræsentanter fra Sundhedsstyrelsen.

Arbejdsgruppen udarbejdede som grundlag for arbejdet et systematisk litteraturstudie som viste, at resultatet af behandlingen er bedst på afdelinger med specialister, mange operationer og et højt antal operationer per kirurg (*Iversen 2004 III* upubliceret). Der er tungtvejende faglige og ressourcemæssige grunde til, at diagnostik og behandling af colon- og rectumcancer ikke bør adskilles, og at elektiv og akut behandling ligeledes bør holdes samlet.

På baggrund af litteraturstudiet blev det anslået, at en afdeling for at opnå optimale resultater skal udføre mindst 50 operationer årligt for cancer recti. Da incidensen af cancer recti er lavere end af cancer coli og operation for rectumcancer er teknisk mere krævende end coloncancer, er antallet af rectumoperationer dermed afgørende for den organisatoriske struktur.

I forlængelse af samme beregninger bør der fremover være 10-15 kolorektale enheder, hver samlet på én geografisk lokalitet og med et befolkningsunderlag på 350.000-500.000 indbyggere.

Behandlingen af rectumcancer og udvalgte tilfælde af coloncancer bør fremover ske i et multidisciplinært samarbejde med ugentlige behandlingskonferencer med deltagelse kolorektalkirurger, billeddiagnostikere, patologer og onkologer. Den kolorektale enhed bør have en kolorektalkirurg i døgnberedskab.

Arbejdsgruppen samlede anbefalinger vedrørende organisationen af den kolorektale cancerbehandling (*Sundhedsstyrelsen 2004*) var:

- Behandlingen bør samles på 10-15 kolorektale enheder (hver på én geografisk lokalitet) med et befolkningsunderlag på 350.000-500.000.
- En kolorektal enhed bør varetage planlagt og akut kirurgi for colon- og rectumcancer samt planlagt og akut kirurgisk behandling af andre tarmsygdomme.
- En kolorektal enhed bør have en kolorektalkirurg i døgnberedskab.
- En kolorektal enhed bør have tilstrækkelig kapacitet til at sikre optimal diagnostik og tilstrækkelig operationskapacitet til at sikre overholdelse af de politisk fastsatte behandlingsgarantier, uden at dette medfører en forringelse eller forsinkelse af behandlingen af andre patientgrupper.
- Behandling af primær avanceret T4 rectumcancer og lokoregionalt recidiv med omfattende indvækst i naboorganer bør kun foretages på 1-2 kolorektal enheder i Danmark, idet dog behandling af lokoregionalt recidiv med indvækst i bækkenet bør centraliseres på én kolorektal enhed i Danmark.

- Alle kolorektal enheder bør have et stomiambulatorium, som er åbent alle hverdage.
- En kolorektal enhed bør have ressourcer til at foretage intern audit af behandlingsforløbene.
- Alle kolorektale enheder har forskningsforpligtelse.
- De kolorektale enheder er forpligtede til at følge DCCG's retningslinier for diagnostik og behandling, samt indrapportere data til DCCG's kolorektale cancerdatabase.
- På hver kolorektal enhed bør der normeres en ½ overlæge- og ½ sekretærstilling til indberetning af data til DCCG's kolorektale cancerdatabase, deltagelse i en løbende kvalitetskontrol og varetagelse af forskning.

KRC DATABASEN

I overensstemmelse med den nationale definition er databasen 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 KRC 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 kvalitetsovervågningen er et ledelsesmæssigt beslutningsgrundlag, der evt. kan føre til ændringer i undersøgelses- og behandlingsplanen for patienter med KRC (*Sundhedsstyrelsen 1998*).

Fastlæggelse af hensigtsmæssige metoder til diagnostik og behandling af en sygdom finder ofte sted gennem udarbejdelse af kliniske retningslinier – som de nærværende - der i videst muligt omfang bør være evidensbaserede. Erfaringen viser imidlertid, 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 svartolkningsproblemer (*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 belyse hvordan resultaterne er for de patientforløb, hvor anbefalingerne ikke blev overholdt. Dette 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, sammenligning af egne resultater med andres (benchmarking) og for intervention hvis retningslinierne ikke overholdes, eller hvis resultaterne ikke lever op til målene. DCCG indhentede sine første erfaringer med kvalitetsovervågning ved etableringen af den national database for cancer recti i 1994.

Med det formål at:

- tilvejebringe en ensartet kvalitetsregistrering af den anvendte diagnostik og behandling af KRC i Danmark
- kvalitetssikre diagnostik og behandling ved analyse af patientforløb
- opfylde de kvalitetsmål for god klinisk praksis, som DCCG har fastsat

indgik DCCG i 2000 et samarbejde med Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed og Kompetencecenter Øst. Den 1. maj 2001 begyndte registreringen af KRC i en ny

database, som blev økonomisk støttet gennem Amdrårdsforeningens Fællespulje for Kliniske Kvalitetsdatabaser. Datasættet blev fastlagt i tre skemaer: et patientspørge-skema, et perioperativt skema og et 3-års kontrolskema. Indberetningen af data var i begyndelsen papirbaseret, men gennem 2004 har der foregået internetbaseret indberetning på 5 testafdelinger. Registreringsmodulet er løbende blevet tilpasset, og fra starten af 2005 vil alle afdelinger kunne indlevere data over nettet

Der er blandt DCCG's kirurger udpeget en leder og klinisk ansvarlig for databasen, og der er nedsat en styregruppe sammensat af fire kirurger fra DCCG, en onkolog, en patolog og en repræsentant for Kompetencecenter Øst. Der udsendes kvartalsrapporter baseret på de udvalgte indikatorer til hver afdeling, og rapporten giver mulighed for at afdelingen kan sammenligne sine resultater med landsgennemsnittet. Desuden udgives en udvidet årsrapport.

Med henblik på at overvåge kvaliteten af diagnostik og behandling blev følgende 10 indikatorer og mål (standarder) fastlagt:

1: Ventetid fra modtagelse af henvisning fra egen læge eller anden afdeling til forundersøgelse

Standard: højst 2 uger

2: Ventetid på operation når operationstilbud er afgivet

Standard: højst 2 uger

3: Ventetid på henvisning til postoperativ adjuverende kemoterapi

Standard: højst 2 uger

4: Andel af patienter, der kan stadieinddeles på klinisk-patoanatomisk basis

Standard: mindst 95%

5: Antal fjernede lymfeknuder

Standard: mindst 12

6: Andel af patienter, som får foretaget perioperativ koloskopi

Standard: mindst 95%

7: Andel af patienter, der får foretaget transanal ul.skanning af rectumcancer før intenderet kurativ lokalresektion

Standard: 100%

8: Andel af patienter, der får strålebehandling før forsøg på fjernelse af ikke-metastaserende, fikseret rectumcancer

Standard: 100%

9: Rectumeksstirpation for tumor 11-15 cm over sfinkter

Standard: 0%

10: Hyppighed af anastomoselækage efter kurativ rectumresektion

Standard: højst 10%

11: 30-dages dødelighed efter elektiv, kurativ kirurgi

Standard: højst 5%

12: Andel af patienter uden fjernmetastaser , der bliver radikalt opereret

Standard: mindst 90%

13: Hyppighed af lokalrecidiv efter kurativ rectumresektion

Standard: højst 10%*

(* kan tidligst opgøres efter 3 års observation af mindst 25 patienter)

14: 5-års overlevelse efter kurativ kirurgi

Standard: på linie med de øvrige, nordiske lande

ONKOLOGISK BEHANDLING

Strålebehandling

Lokaliseret tumor

Strålebehandling af patienter med cancer recti kan principielt gives præ- eller postoperativt. En række undersøgelser fra de senere år tyder på, at man får bedst effekt af præoperativ strålebehandling (*Colorectal Cancer Collaborative Group 2001 Ia*). Præoperativ strålebehandling nedsætter risikoen for lokal recidiv, men giver kun en beskedent forbedring af langtidsoverlevelsen. I de undersøgelser, hvor man har anvendt en biologisk dosis ≥ 30 Gy, nedsættes risikoen for lokal recidiv med mere end 50%, og langtidsoverlevelsen forbedres med ca. 4%. I det første år efter behandlingen registreres der lidt flere ikke-cancer relaterede dødsfald i den gruppe patienter, der har fået radioterapi. Overdødeligheden ses ikke senere i forløbet og har først og fremmest kardiovaskulære og infektiøse årsager.

Den største enkeltundersøgelse, der indgik i ovennævnte metaanalyse, inkluderede 1163 patienter (*Swedish Rectal Cancer Trial 1997 Ib*). Patienterne blev randomiseret til operation alene versus operation forudgået af en kortvarig strålebehandling med høje enkeltfraktioner (5 x 5 Gy givet over 5 dage). Man fandt, at lokalrecidivfrekvensen blev reduceret med ca. 60% og 5-årsoverlevelsen steg fra 48% til 58% i den strålebehandlede gruppe.

En stor hollandsk undersøgelse (*Kapiteijn 2001 Ib*) indgik ikke i ovennævnte metaanalyse. Studiet inkluderede 1861 patienter med randomisering mellem optimal kirurgi (TME) med og uden præoperativ strålebehandling med 5 x 5 Gy. Den præliminære opgørelse viste en reduktion af frekvensen af lokalrecidiv fra 8,2% i den rent kirurgiske gruppe, sammenlignet med 2,4% i den gruppe, der fik præoperativ strålebehandling. Der var størst effekt, hvis operationen blev udført senest 5 dage efter strålebehandlingen. Reduktionen i frekvensen af lokalrecidiv kunne ikke påvises hos patienter med T1 og T2 tumorer og heller ikke hos patienter med tumor lokaliseret mere end 10 cm fra anus.

Ved den seneste opgørelse (*van der Velde 2004 Ib*) var recidivfrekvensen i de to arme henholdsvis 5,6% og 11,2%. Der var ingen effekt på overlevelsen. Der var heller ikke signifikant reduktion i lokalrecidivfrekvensen for tumorer lokaliseret 0–5 cm fra anus og kun beskedent effekt for tumorer med en CRM på < 1 mm. Effekten synes således begrænset til tumorer, der var lokaliseret 5-10 cm fra anus.

Præoperativ strålebehandling af alle patienter med cancer recti medfører en overbehandling af de tidlige stadier, der har en lav lokalrecidivfrekvens efter kirurgisk behandling alene. Hertil kommer, at strålebehandling har en ikke uvæsentlig toksicitet (*Marijnen et al 2004 Ib*).

Lokalt avanceret tumor

Klassifikation af tumor med henblik på valg af kirurgisk-onkologisk behandling bør baseres på MR-skanning. En "lokalt avanceret tumor" omfatter alle T4 tumorer samt avancerede T3 tumorer:

- T4 tumor: Indvækst i andre organer (blære, prostata, vesiculae seminales, uterus, vagina) og/eller bækkenvæggen.
- Avanceret T3 tumor: T3 tumor med en MR-påvist afstand fra tumor til den mesorektal fascie på < 5 mm, hvilket svarer til en patoanatomisk CRM på < 1 mm.

Patienter med en lokalt avanceret tumor bør tilbydes præoperativ strålebehandling med 45-60 Gy over 6 uger sammen med kemoterapi med henblik på downstaging (*Minsky 1997 IIb, Bosset et al 2004 Ia*).

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. Omkring 50% af patienterne med fikseret tumor har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet, og medianoverlevelsen er 6-8 måneder. En række ukontrollerede undersøgelser (*Glimelius 2002 IIa*) har vist, at mere end halvdelen af disse tumorer kan reseceres efter præoperativ strålebehandling. Kombinationen af præoperativ strålebehandling og kemoterapi synes at give en højere frekvens af downstaging og resektabilitet. Kombinations-behandling betragtes derfor mange steder i udlandet som standard, men der mangler prospektive randomiserede undersøgelser. Der synes at være en dosis-effekt sammenhæng, således at højere stråledoser giver højere frekvens af komplet patologisk remission og bedre lokalkontrol (*Chan et al 2000 IIb*).

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

Resttumor efter intenderet kurativ resektion

Patienter med histologisk påvist efterladt karcinom i resektionsranden eller med < 1 mm tumorfri resektionsrand (R1 resektion) kan tilbydes strålebehandling (hvis ikke allerede givet) eller kemoterapi. Det samme gælder ved perforation af tumor og særligt aggressive tumorer.

Palliativ behandling

Palliativ strålebehandling kan tilbydes patienter med smertegivende inoperabelt lokalrecidiv. Mere end halvdelen af patienterne får betydelig smertelindring, ligesom

blødning og sekretion fra tumor mindskes eller forsvinder fuldstændigt (*Spanos et al 1987 IIa*).

Lokalt recidiv af cancer recti

Patienter med lokaliseret recidiv vil ofte kunne tilbydes strålebehandling i kombination med kemoterapi efter samme retningslinjer som lokal avanceret cancer recti, hvis der ikke tidligere er givet strålebehandling. Mere end halvdelen vil kunne tilbydes radikal operation (*Minsky et al 1997 IIb*). Der savnes dog prospektive kontrollerede undersøgelser.

Ved tumor i <i>øverste 1/3 af rectum</i> (nederste grænse 11-15 cm over anus) anbefales ved T1-3 tumor operation alene. Ved T4 tumor gives præoperativ strålebehandling kombineret med kemoterapi med henblik på downstaging	A
Ved tumor i <i>mellemste 1/3 af rectum</i> (nederste grænse 6-10 cm over anus) anbefales ved T1-2 tumor operation alene. Ved T3 tumor med en MR påvist afstand fra tumor til den mesorektal fascie på > 5 mm anbefales præoperativ strålebehandling med 5 x 5 Gy. Ved T3 tumor med en afstand til den mesorektale fascie på < 5 mm og ved T4 tumor gives præoperativ strålebehandling kombineret med kemoterapi med henblik på downstaging	A
Ved tumor i <i>nederste 1/3 af rectum</i> (nederste grænse 0-5 cm over anus) anbefales ved T1-2 tumor operation alene. Ved T3-4 tumor anbefales præoperativ strålebehandling kombineret med kemoterapi med henblik på downstaging	A
Ved smertegivende lokalrecidiv efter rectumkirurgi uden mulighed for fornyet kirurgisk behandling med kurativt sigte bør patienten tilbydes pallierende strålebehandling	B

Kemoterapi

Adjuverende behandling

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 som modtog 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 levamisol og leucovorin havde været anvendt.

Direkte sammenlignende undersøgelser viste, at 6 måneders behandling med 5-FU + lavdosis leucovorin er ligeværdig eller bedre end 5-FU + levamisol (*Wolmark et al 1999 Ib*, *Porchen et al 2001 Ib*).

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 (*Marsoni 2001 la*). 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 behandlingen 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 la, Rougier et al 1998 la*).

Den adjuverende kemoterapi ved coloncancer har tidligere overvejende været regimer med bolus administration af 5-FU i kombination med leucovorin. Det er nu vist, at behandling med kontinuerlig infusion over 2 døgn hver 2. uge medfører bedre tolerabilitet og derefter bør foretrækkes. Desuden har en nylig publiceret undersøgelse af kombinationsbehandling med oxaliplatin og kontinuerlig infusion af 5-FU givet signifikant færre recidiver og længere overlevelse end 5-FU alene (*André et al 2004 lb*). Kombinationsbehandling er nu den foretrukne standard.

Capecitabine er et oralt administreret prodrug til 5-FU som omdannes hepatisk til den aktive form. En randomiseret undersøgelse af capecitabine versus bolus 5-FU har vist signifikant bedre tolerabilitet (*Scheithauer et al 2003 lb*) og effekt (*Cassidy et al 2004 lb*) af Capecitabine. Dette kan således være et alternativ til patienter, hvor man ikke mener at kunne komme igennem med oxaliplatin sammen med kontinuerlig 5-FU infusion.

Cancer recti

Der henvises til afsnittet om cancer recti: lokalt avanceret tumor.

Adjuverende kemoterapi bør tilbydes alle patienter radikalt opereret for cancer coli Dukes' C, med mindre der er medicinske kontraindikationer. Behandlingen består i 6 måneders kemoterapi med oxaliplatin og 5-FU infusion	A
Capecitabine er en peroral behandling som kan overvejes i stedet for 5-FU til patienter, hvor man ikke mener at kunne komme igennem med ovenstående intravenøse kombinationsbehandling	A
Postoperativ adjuverende kemoterapi ved cancer coli Dukes' B bør foregå i klinisk kontrollerede undersøgelser	B
Udvalgte patienter med cancer coli Dukes' B og særligt dårlige histopatologiske prognostika kan efter individuel vurdering tilbydes adjuverende kemoterapi	C

Dissemineret kolorektal cancer

Selv om kemoterapi (overvejende 5-FU) i en lang årrække er blevet tilbudt patienter med inoperabel/metastaserende KRC var dokumentationen for en klinisk betydende effekt heraf ikke til stede før 1993, hvor et lille randomiseret studie viste, at kemoterapi forlængede overlevelsen signifikant i forhold til "best supportive care" uden en nedsættelse af livskvaliteten (*Scheithauer et al 1993 Ib*).

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 Ib*).

Behandlingen af metastaserende KRC forblev dog betragtet som eksperimentel indtil publikationen af en metaanalyse 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 3 måneders længere median overlevelse end efter bolus 5-FU (*Meta-analysis Group in Cancer 1998 Ia*).

Ovennævnte metaundersøgelse (*Colorectal Cancer Collaborative Group 2000 Ia*) medtog dog ikke resultaterne af undersøgelsen med de nye aktive forbindelser som CPT-11 og oxaliplatin. Tillæg af CPT-11 til behandling med 5-FU + leucovorin har således vist sig at kunne øge responsrate, tid til progression og overlevelse signifikant (*Douillard et al 2000 Ib*). Tilsvarende har kombination af 5-FU + leucovorin med oxaliplatin og med bevacizumab (*Kabbinavar et al 2003 IB, de Gramont et al 2000 Ib*) ligeledes øget responsrate og overlevelse.

Endelig er der nu undersøgelser, der tyder på, at capecitabine givet som oral administration er ligeværdigt eller bedre end i.v. 5-FU som bolus (*Hoff et al 2001 Ib, van Cutzon et al 2001 Ib*). En kombination af oxaliplatin og capecitabine har i fase II undersøgelse vist resultater, der muligvis er sammenlignelige med oxaliplatin og kontinuerlig 5-FU infusion (*Borner et al 2002 Ib*).

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 CPT-11 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 Ib, Rougier et al 1998 Ib*).

En nylig undersøgelse har endvidere vist, at patienter som er progredieret på tidligere behandling, som har omfattet CPT-11, har mulighed for at opnå fornyet respons på en kombination af CPT-11 og cetuximab (*Cunningham et al 2004 Ib*).

Patient med dissemineret KRC bør tilbydes pallierende kemoterapi med mindre patienten findes uegnet til kemoterapi (konkurrerende sygdom, dårlig almentilstand eller meget stor tumorbyrde). Kemoterapien bør være en kombinationsbehandling med enten 5-FU eller capecitabine og enten oxaliplatin eller CPT-11

A

Udvalgte patienter med fornyet progression efter tidligere behandling med 5-FU for metastatisk sygdom bør - forudsat god almentilstand - tilbydes 2. linie kemoterapi omfattende CPT-11 eller oxaliplatin

A

POSTOPERATIV KONTROL

Baggrund

Efter intenderet kurativ behandling af kolorektal cancer kan postoperativ kontrol foretages med henblik på tidlig diagnostik af lokal- og fjernrecidiv med henblik på kurativ behandling; tidlig diagnostik af ny (metakron) cancer, cancerprævention ved fjernelse af adenomer, psykosocial støtte, kvalitetssikring af behandlingen og evt. vurdering af nye behandlingsmetoder.

Patienter bør derfor tilbydes postoperativ kontrol, men det er uklart, hvad kontrollen skal bestå i, og om den skal individualiseres. Flere videnskabelige selskaber har udgivet meget forskellige retningslinier (*Figueredo et al 2003 IV, Winawer et al 2003 IV, Desch et al 1999 IV, Anthony et al 2004 IV*) og undersøgelser af den kliniske praksis i både Danmark og UK afslører da også stor uensartethed på nationalt plan (*Madsen & Harling 2005 III, Mella et al 1997 III*).

Recidiv

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

Asymptomatiske, lokale recidiver kan oftere fjernes kirurgisk end symptomatiske, men helbredelse opnås kun hos få procent (*Kjeldsen et al 1997 Ib, Goldberg et al 1998 IIb, Barillari et al 1996 IIb*). Asymptomatiske recidiver diagnosticeres hyppigere, når patienterne kontrolleres med korte intervaller (*Böhm et al 1993 III, Kjeldsen et al 1997 Ib, Bruinvels et al 1994 Ia*). I et studie kunne kurativ leverresektion for metastaser ikke udføres hyppigere, når patienterne var asymptomatiske (*Schoemaker et al 1998 Ib*), men en subgruppeanalyse af de 5-6 undersøgelser, der indgik i meta-analyserne kunne påvise en øget overlevelse, når et kontrolprogram indeholdt billeddiagnostik af leveren (*Figueredo et al 2003 Ia, Jeffery et al 2002 Ia*). Endelig er der evidens for, at overlevelsen forlænges når palliativ kemoterapi påbegyndes, før patienten får symptomer (*Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group 1992 Ib, Scheithauer et al 1993 Ib, Simmonds 2000 Ia*).

Undersøgelsesmetoder

Serum CEA

Tidligere diagnose af recidiv er i nogle studier opnået ved anvendelse af hyppig måling af serum-CEA (*Pietra et al 1998 Ia, Secco et al 2002 Ib*), men der er ikke påvist en samlet overlevelsesgevinst i den største undersøgelse (*Northover 2000 Ib*) – en undersøgelse, der dog ikke havde et optimalt design på grund af manglende konsekvens af et positivt fund. CEA er imidlertid også vurderet i mange andre ukontrollerede undersøgelser, hvor et recidiv ikke kunne påvises tidligere end hvis man undersøgte lever og lunger når den uspecifikke sænkingsreaktion steg (*Kjeldsen et al 1997 Ib*). CEA indgik i 4 randomiserede undersøgelser (*Mäkelä et al 1995 Ib, Secco et al 2002 Ib, Pietra et al 1998 Ib, Ohlsson et al 1995, Ib*). Meta-analyse af disse studier påviste en statistisk signifikant øget overlevelse med en Risk Ratio på 0,71 (0,60-0,85), hvorimod programmer, der ikke indeholdt CEA, ikke havde overlevelsesgevinst i meta-analysen (*Figueredo et al 2003 Ia*).

Andre laboratorieprøver

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

Endoskopi

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

Billeddiagnostiske undersøgelser

Ultralydsundersøgelse, MR og CT kan påvise levermetastaser ≥ 2 cm med meget stor nøjagtighed (*Charnsangavej 1993 IV*). En metaanalyse af alle billeddannende modaliteter viste, at CT og MR er ultralyd overlegen (*Kinkel et al 2002 Ia*). Billeddiagnostik af leveren har ikke vist sig effektiv som enkeltparameter i nogle undersøgelser (*Schoemaker et al 1998 Ib, Mäkelä et al 1995 Ib*), men en meta-analyse af de randomiserede programmer, der indeholdt leverbilleddiagnostik, påviste en signifikant overlevelsesgevinst med en Risk Ratio på 0,74 (0,63-0,87) (*Figueredo et al 2003 Ia*). MR-skanning kan konkurrere med transrektal ultralyd (TRUS) uden biopsi ved mistanke om lokalt recidiv i rectum (*Waizer et al 1991 IIa*). Ingen af metoderne er dog specifikke, og der bør foretages TRUS-vejledt biopsi (*Hunerbein et al 2000 III, Hunerbein et al 2001 III*). Den aftagende forekomst af lokalt recidiv af cancer recti taler dog ikke for systematisk anvendelse af MR eller TRUS efter kurativ rectumkirurgi.

Rutinemæssig røntgenundersøgelse af thorax fører kun til en overlevelsesgevinst på 0,5% (*Pfister et al 2004 III*), men anbefales alligevel af nogle (*Figueredo et al 2003 IV*).

Nuklearmedicinske undersøgelser

Positron emissionstomografi (PET) er formentlig den mest følsomme og specifikke undersøgelse for recidiv (*Arulampalam et al 2001 III, Kinkel et al 2002 III*). Undersøgelsen er dyr, svært tilgængelig i øjeblikket og derfor ikke særlig udbredt og desuden endnu ikke valideret i randomiserede undersøgelser. Immunoskintigrafi viste sig lovende i mange mindre undersøgelser, og især hos patienter med forhøjet serum-CEA (*Stocchi and Nelson 1998 III, Sirisriro et al 2000 III*). Der foreligger heller ikke her evaluering i randomiserede undersøgelser.

Konklusion

Der er således evidens for, at kurativt opererede kolorektal cancerpatienter bør tilbydes postoperativ kontrol mhp. recidivdiagnostik. I de tre meta-analyser (*Rehnan et al 2002 I a, Figueredo et al 2003 Ia, Jeffery et al 2002 Ia*) af 5-6 randomiserede forsøg (*Mäkelä et al 1995 Ib, Schoemaker et al 1998 Ib, Secco et al 2002 Ib, Pietra et al 1998 Ib, Kjeldsen et al 1997 Ib, Ohlsson et al 1995 Ib*) med i alt 1679 patienter blev et intensivt kontrolprogram sammenlignet med et mindre intensivt eller helt sporadisk kontrolprogram. Der var imidlertid stor klinisk heterogenitet mellem undersøgelserne, og ingen af dem fokuserede på kun én metodologi. Trods disse forbehold fandtes en øget overlevelse med en Risk Ratio på 0,80 (0,70-0,91). Det svarer til en absolut risikoreduktion på 8% og dermed en NNT ("number needed to treat") på ca. 12. Det må dog tilføjes, at studierne er foretaget før TME-operationsteknik, præoperativ strålebehandling og adjuverende kemoterapi blev rutine, og NNT vil formentlig være større i dag.

Der kan ikke aktuelt gives et præcist svar på hvilke metoder, der skal anvendes, men en kombination af CEA-måling og leverbilleddiagnostik er den i øjeblikket bedst dokumenterede strategi (*Jeffery et al 2002 III, Figueredo et al 2003 III*). En af de indgåede undersøgelser havde på baggrund af tumorstadiet stratificeret deltagerne efter høj og lav risiko (*Secco et al 2002 Ib*). Begge grupper havde gavn af kontrol. Der kan ikke siges noget evidensbaseret om det mest hensigtsmæssige undersøgelsesinterval, men på dansk initiativ er en international, randomiseret multicenterundersøgelse igangsat.

En vurdering af de økonomiske aspekter af faste kontrolprogrammer baseret på resultaterne af en af meta-analyserne viste, at kontrol var omkostnings-effektivt og at prisen for et vundet leveår var ca. 3500 Euro (*Rehnan et al 2004 III*). En anden analyse påpegede på baggrund af både randomiserede og ikke-randomiserede undersøgelser, at der skulle foretages 360 undersøgelser af forskellig art og foretages 11 operationer for recidiv for at redde ét liv (*Kievit 2002 III*), men inkluderede ikke det seneste, randomiserede studie (*Secco et al 2002 Ib*). Det er tilsyneladende mere omkostnings-effektivt at kontrollere Dukes' C patienter end Dukes' A og B (*Borie et al 2004 Ib*).

Fra set det ovenfor anførte studie er undersøgelserne ikke stratificeret efter prognostiske faktorer. Der er nu identificeret talrige prognostiske faktorer, som supplerer Dukes' stadietinddeling. Det drejer sig f.eks. om tumorstørrelse, afstand fra anus, vene- og

nerveinvasion (*Bentzen et al 1992 III*), tumorperforation og anastomoselækage (*Galandiuk et al 1992 III*, *Merkel 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 (*Ropponen et al 1998 III*, *Kahlenberg et al 2000 III*, *Esteller et al 2001 III*), kinase inhibitor p21 (*Ropponen et al 1999 III*), aneuploidi (*Pietra et al 1998b III*) og tab af heterozygositet i den lange arm af kromosom 18q21 (*Jernvall et al 1999 III*). Som det fremgår af en oversigt (*McLeod and Murray 1999 IV*) er rækken af prognostiske faktorer meget længere, men de fleste er ikke vurderet tilstrækkeligt, fordi patientgrupperne har fået uensartet behandling. Det er derfor i øjeblikket ikke muligt på evidensbaseret baggrund at udvælge grupper af patienter med høj risiko for recidiv, som vil have gavn af intensiv kontrol.

Alt i alt foreligger der således evidens for at foretage opfølgning af radikalt opererede patienter, men på nuværende tidspunkt er det endnu ikke muligt at fremsætte konkrete anbefalinger vedrørende undersøgelsesmetode(r) eller intervaller mellem undersøgelserne. Indtil resultater af store randomiserede undersøgelser (bl.a. "ColoFol") foreligger foreslås billeddiagnostisk kontrol af radikalt opererede patienter efter 12 og 24 måneder.

Metakron cancer

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

Gentagen koloskopisk polypektomi kan afbryde adenom-karcinom sekvensen, og påvisning af den nye cancer på et tidligt tidspunkt kan muligvis forlænge overlevelsen. I systematiske koloskopiprogrammer med intervaller på flere år viste det sig, at de fleste metakrone tumorer kunne behandles kurativt (*Kronborg et al 1991 III*, *Kjeldsen 1998 III*) idet tumorstadiet var mindre avanceret end ved den initiale neoplasi. Da adenom-karcinom sekvensen tager adskillige år anvendes koloskopi almindeligvis med 3-5 års intervaller - det korteste interval hos patienter, der oprindeligt havde synkron neoplasi (*Winawer et al 1997 IV*). Det må pointeres, at der endnu ikke foreligger resultater af randomiserede undersøgelser, som kan lægges til grund for hvor hyppigt den endoskopiske kontrol skal foregå. De foreløbige resultater tyder på, at man ikke opnår nedsættelse af risikoen for ny cancer ved at koloskopere oftere end hvert 5. år efter den initiale, perioperative koloskopi (*Kjeldsen 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 der i fremtiden kan udpeges patienter med særlig høj risiko for metakron cancer ved hjælp af molekylærbiologiske metoder (*de Silva 1999 III*, *Koshiji et al 2002 II b*, *Jass 1999 IIb*).

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

Psykosocial støtte

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

Prognostiske markører

Omkring 75% af patienter med kolorektal cancer vil kunne behandles "kurativt" ved operation, men 40-45% vil trods optimal kirurgisk og onkologisk intervention udvikle recidiv i løbet af 2-5 år. Dette antyder, at sygdommen trods manglende kliniske, billeddiagnostiske og laboratoriemæssige tegn på fjernspredning på operationstidspunktet alligevel må være dissemineret hos en stor del af patienterne.

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

- Dukes' B patienter, som ikke helbredes ved kirurgi alene og derfor bør tilbydes adjuverende perioperativ terapi.
- Dukes' C patienter, som helbredes ved kirurgi alene og derfor ikke har behov for adjuverende terapi.
- Dukes' C patienter, som ikke har gavn af konventionel adjuverende kemoterapi og derfor bør tilbydes eksperimentel terapi.

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

- Specifik for kolorektal cancer.
- Uafhængig af tumorbyrde, dvs. ændres ved kirurgi eller anden intervention.
- Uafhængig af tumorstadiet.
- Korreleret til prognosen.
- Kan detektere udvikling af recidiv.
- Kan anvendes til selektion af patienter til behandling.
- Kan anvendes til monitorering af behandling.

- Kan anvendes som surrogat end-point.

Den optimale biologiske markør eller markørprofil findes endnu ikke. Den eneste i dag anerkendte markør er CEA (*Duffy et al 2003 IIa*). På trods af en anbefaling fra "European Group of Tumour Markers" (*Duffy et al 2003 IIa*), er det dog yderst tvivlsomt om præoperativ CEA-måling har nogen værdi (*Cintin et al 1999 IIa*). Derimod kan CEA-måling anvendes til postoperativ monitorering af patienter som måtte være kandidater til leverkirurgi i tilfælde af recidiv (*Duffy MJ et al 2003 IIa*). Sensitivitet og specificitet af postoperativ CEA lader dog fortsat meget tilbage at ønske. Således ses recidiv og/eller progression af kolorektal cancer uden forhøjet CEA i ca. 30% af tilfældene (*Cintin et al 2002 IIa*, *Blackwell et al 2004 IIa*). Derfor arbejdes på at supplere CEA med andre analyser, men disse kan ikke endnu anbefales til rutinebrug (*Cintin et al 2002 IIa*, *Blackwell et al 2004 IIa*, *Holten-Andersen et al 2002 IIa*, *Chau et al 2004 IIa*). Der forskes også i en lang række andre cirkulerende og/eller vævs-baserede markører (*Chau et al 2004 IIa*, *Holten-Andersen et al 2002 IIa*, *Holten-Andersen et al 2004 Ib*), hvoraf nogle formentlig kan anvendes til rutinebrug i en overskuelig fremtid.

Adjuverende terapi til patienter med coloncancer er ikke tilstrækkelig effektiv (*Gill et al 2004 IIa*), og i dag anbefales adjuverende kemoterapi kun til patienter med Dukes' C stadie. På denne indikation forbedres overlevelsen for ca. 12-14% af de behandlede patienter. Blandt de behandlede findes imidlertid ca. 30% patienter, for hvem kurativ resektion alene ville have været tilstrækkeligt. Kemoterapi er ikke uden bivirkninger og bl.a. derfor, er det vigtigt for fremtidig, adjuverende behandling at udvikle biologiske markører, som mere nøjagtigt kan selekttere de patienter, der har gavn af behandlingen. Blandt disse markører kan nævnes tumor mikrosatellit-instabilitets (MSI) status (*Ribic et al 2003 IIb*). Flere resultater peger på, at patienter med MSI har en god prognose og ikke har gavn af adjuverende kemoterapi (*Ribic et al 2003 IIb*, *MacDonald et al 2004 IIb*). Der arbejdes fortsat på at reproducere disse resultater, så MSI evt. kan implementeres i den fremtidige behandlingsstrategi.

Blandt patienter med Dukes' B tumor findes en gruppe på ca. 35%, som formentlig kunne have gavn af adjuverende kemoterapi, men uden markører er det er i øjeblikket ikke muligt at identificere disse patienter.

Mulighederne for udvikling og implementering af prognostiske markører er mangeartede, men der mangler fortsat et stort tværfagligt forskningssamarbejde, før det vil kunne lykkes. Fra dansk side arbejdes der på oprettelse af en vævsbank, som bl.a. vil kunne anvendes ved forskning i udvikling af biologiske markører. Arbejdet koordineres i DCCG's Tumorbiologiske Udvalg. Mulighederne for et skandinavisk samarbejde sonderes desuden løbende.

FORKORTELSER

ASA	American Society of Anaesthesiology
CEA	CarcinoEmbryonalt Antigen
CRM	Circumferential Tumor Margin
DCCG	Danish Colorectal Cancer Group
DKS	Dansk Kirurgisk Selskab
DSPAC	Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi
EAES	European Association of Endoscopical Surgery
EMR	Endoskopisk Mukosa Resektion
FAP	Familiær Adenomatøs Polypose
Gy	Gray
HNPCC	Hereditær Non-Polypøs Colorektal Cancer
IORTC	IntraOperative Radiation Therapy
KOFudvalg	Udvalg vedrørende Kræftplan Og Forskning
KRC	KoloRektal Cancer
MTV	Medicinsk Teknologi Vurdering
NSAID	Non Steroid Anti Inflammatory Drug
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCT	Randomised Controlled Study
SEMS	SelvEkspanderende Metal Stent
TED	ThromboEmbolic Deterrent (stocking)
TEM	Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi
TME	Total Mesorektal Ekscision
TNM	Tumor – Node – Metastasis
TRUS	TransRectal UltraSound
UKKCCR	United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research
UL	Ultralyd
WHO	World Health Organisation
5-FU	5-Fluoro-Uracil

STIKORDSREGISTER

2. linie kemoterapi.....	78	Blødning per rectum	17
5-FU.....	77	Brachy-katetre	62
Abdominal ultralydskanning	31	Brachyterapi.....	62
Abdominalsmerter.....	17	Calcium.....	10
Accelereret perioperativt forløb	43	Capecitabine.....	77
Adenokarcinom.....	23	Celecoxib	10
Adenom	23	Central ligatur af kar	46
Adenom-karcinom-sekvensen	20	Cetuximab.....	78
Adenopatients	15	Colitis ulcerosa	15
Adjuverende behandling	76	Coloncancer.....	45
Adjuverende kemoterapi.....	77	Colonresektion.....	46
Afføringsprøver for blod	11	Colonstent.....	51
Aflastende stomi	56	CPT-11	78
Aflastende ventrikelsonde	39	CRM.....	27
Akut kirurgi	50	CT-kolografi	31
Akut laparotomi ved ileus.....	52	CT-skanning	33
Alkohol.....	10	CT-skanning af abdomen.....	34
Amsterdam I – kriterierne.....	13	Cøkale intubationsrate	20
Amsterdam II – kriterierne.....	14	Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi	24
Anastomoselækage	56	DCCG's Tumor-biologiske Udvalg	85
Anastomoseteknik	48	Definition af cancer recti	54
Anterior resektion.....	56	Degree of differentiation.....	24
Antibiotikaproylakse	42	Dissemineret coloncancer.....	53
Anæmi	17	Dissemineret kolorektal cancer	78
Argon plasma koagulation	64	DNA-mismatch repair systemet	29
ASA	20	Dræn.....	57
Avanceret kolorektal cancer.....	61	DSPAC	24
Avanceret T3 tumor	75	Dukes' stadietinddeling	24
Befolkningsscreening.....	11	Dye-spray	21
Behandling af avanceret cancer og lokalrecidiv	61	Elektiv kirurgi	45
Behandling af fjernmetastaser	66	Elektrokoagulation	64
Behandling af primær avanceret T4 rectumcancer	69	EMR.....	45
Behandling af præparater	28	En-bloc resektion	55
Behandlingen af avanceret cancer recti	61	Endoskopisk laserbehandling	64
Behandlingen af metastaserende KRC.	78	Endoskopisk mukosaresektion	45
Billeddiagnostik.....	31	En-løbet stomi.....	63
Biopsi.....	21	Enteral ernæring	37
Blodtransfusion	40	Ernæring	37
Blow-out.....	63	Evidens og anbefalinger	8
Blæredenervation	54	Faecal tagging	31
Blæredrænage.....	43	Familiær adenomatøs polypose.....	13
Blærekateterisation.....	43	FAP.....	13
		Fast-track” kirurgi.....	49

Fedme.....	9	Kost.....	9
Fiberindtagelse	10	Kosttilskud	39
Filtrerede blodkomponenter	40	KRC databasen	71
Folat.....	10	Kromoendoskopi.....	21
Forebyggelse	9	Kurativ tumorresektion	45
Forskningsforpligtelse	70	Kødindtagelse.....	10
Fotodynamisk behandling	64	Laparoskopisk kirurgi.....	48
Frie resektionsrande	27	Laparoskopisk ultralydskanning	34
Frugt- og grøntindtag	9	Late onset familier	14
Fysisk aktivitet	9	Laterale resektionsrand	27
Fæcesundersøgelse for blod	21	Lavdosis heparin.....	41
Førstegradsslægtinge til patienter med sporadisk KRC	15	Lavmolekylære hepariner	41
Grupper med øget risiko for kolorektal cancer	13	Levermetastaser	28;66
Gynækologisk undersøgelse	18	Livskvalitet efter sfinkterbevarende kirurgi	58
Heme-Select.....	11	Lokal stadieinddeling af cancer recti.....	32
Hemoccult Sensa.....	11	Lokal tumorresektion.....	45
Hemoccult-II.....	11	Lokalrecidivrate.....	54
Heparin	41	Lokalt avanceret tumor	75
Heparinprofylakse.....	41	Lokoregionalt recidiv med indvækst i bækkenet	69
Hereditær non polypose kolorektal cancer	13	Lungemetastaser	67
HNPCC	13	M0.....	27
Hormonbehandling	10	M1.....	27
Hæmoglobinmåling.....	18	Markørprofil.....	85
Høj ligatur af a. mesenterica inferior	48	Mesorektal ekscision.....	55
Højresidig colonileus.....	52	Metakron cancer	83
Identifikation af lymfeknuder	28	Mikrosatellitsinstabilitet	29
Immunhistokemi.....	29	Mismatch repair gener	14
Immunoskintigrafi.....	82	Mobilisation af tumor.....	46
Impotens	54	MR af leveren	34
Indikatorer.....	72	MR-kolografi	31
Indvækst i blæren	17	MR-skanning.....	32
Indvækst i uterus eller vagina	62	MTV rapporten om diagnostik af tarmkræft.....	17
Informeret samtykke	37	Multisclice CT-skanning	34
Intramural tumurvækst.....	55	Måling af energi- og proteinindtag	39
Intraoperativ ultralydskanning	34	N0	26
IntraOperative Radiation Therapy.....	62	N1	26
IORT	62	N2	26
Kaffeindtagelse	10	NSAID	10
Kemoterapi	76	Okkult blod i fæces	21
Kirurgisk behandling af cancer coli	45	Onkologisk behandling.....	74
Kirurgisk behandling af cancer recti.....	54	Opfølgning af radikalt opererede	83
Koloanal J-pouch	57	Optimale biologiske markør	85
Kolorektale enheder.....	69	Organisation af behandlingen	69
Koloskopi	12;20	Overstaging	32
Kontrolprogram	82	Overvågning af postoperativ ernæring..	39

Oxaliplatin	77	Sentinel lymfeknude teknik	48
Palliativ kirurgi.....	53;63	Serum CEA.....	81
Patienter med afføringsændring	19	Sfinkterbevarende operation.....	57
Patienter med blødningsanæmi	19	Sigmoideoskopi	19
Patienter med frisk blødning alene	19	Sigmoidoskopi	12
Patienter med ikke-frisk blødning.....	19	Stent ved colonileus.....	51
Patoantomisk vurdering og stadieinddeling	23	Stentanlæggelse	64
Pelvine nerver.....	56	Stomiafmærkning.....	39
Perforation af tumor	46	Strålebehandling.....	74
Peroperativ blødning.....	54	Styrke af anbefalinger	8
Peroperativ test for lækage.....	57	Subtotal kolektomi	52
Peroperativ tumorperforation	55	Suprapubisk kateter	43
PET/CT	35	Symptomer	17
PET-skanning	34	Symptomvarigheden	17
Polypektomi	45	Synkron kolorektal cancer.....	21
Portmetastaser	49	T1	26
Postoperativ kontrol	80	T1 stadiet.....	26
Praktiserende læge.....	18	T2	26
Praktiserende speciallæge.....	18	T3	26
Primær forebyggelse	9	T4	26
Prognostiske faktorer	82	Tarmudrensning.....	40
Prognostiske markører.....	84	TED-strømper	41
Præ- og postoperativt kosttilskud.....	38	TEM	60
Præoperativ forberedelse	37	TEM præparat.....	60
Præoperativ strålebehandling.....	74	Tidlig postoperativ ernæring	37
Psykosocial støtte.....	84	TME	54
Påvisning af lokalrecidiv.....	35	TNM-systemet	24
Påvisning af metastaser.....	33	Total mesorektal ekscision.....	57
R0-resektion	61	Transabdominal ultralydskanning	33
R1-resektion	61	Transanal ekscision	60
R2-resektion	61	Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi	60
Radikal rectumresektion	54	Transanal tumorresektion	59
Radikalt resecebare levermetastaser ..	67	Transrektal ultralydskanning	32
Radiofrekvensbehandling	67	Tredimensional ultralydskanning	32
Rectumeksstirpation	57	Tromboemboliske komplikationer	41
Rehydreret Hemocult-II.....	11	Tromboseprofylakse	41
Rektaleksploration	18	TRUS	32
Rektoskopi	18	Tumorøer i mesorectum.....	55
Resektion af de enkelte colonafsnit	47	Ultralydvejledt biopsi	35
Resektionsrande	27	Ultralydvejledt radiofrekvens-behandling	68
Residual tumor.....	27	Understaging	32
Resttumor efter intenderet kurativ resektion.....	75	Undersøgelser ved mistanke om KRC..	17
Retrograd ejakulation.....	54	Undersøgelsesprogram	17
Rygning.....	9	Undersøgelsesstrategi	19
Sekundær forebyggelse.....	11	Uretralkateter	43
SEMS.....	51	Urologisk resektoskop.....	63
		Venstresidig colonileus	52

Ventetid.....	72
Ventrikelsonde	39
Videnskabelig evidens	8

Virtuel koloskopi.....	31
Vævsbank.....	85
Ændret afføringsmønster	17

ADRESSER

1. Den landsdækkende database for KRC er beliggende i Center for Sygdomsforebyggelse på Amtssygehuset i Glostrup, afsnit 8485, 2600 Glostrup.
Klinisk ansvarlig: Overlæge, dr. med. Henrik Harling.
Tlf. 3531 6320 E-mail: HH06@bbh.hosp.dk
2. Polyposeregistret er beliggende på H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk afsnit 435, 2650 Hvidovre.
Ansvarlig: Overlæge, dr. med. Steffen Bülow.
Tlf. 3632 2236 Fax 3632 3200 E-mail: polreg@hh.hosp.dk
3. HNPCC-registret er beliggende på H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk afsnit 435, 2650 Hvidovre.
Ansvarlig: Overlæge, Ph.d. Inge Bernstein.
Tlf. 3632 2470 Fax 3647 3311 E-mail: hnpcc-registret@hh.hosp.dk
4. Landsregistret for laparoskopisk kolorektal kirurgi er beliggende på H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk afdeling K, 2400 København NV.
Ansvarlig: Overlæge Jens Thorup.
Tlf. 3531 2928 E-mail: JT01@bbh.hosp.dk

LITTERATUR

Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1111-24.

Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51-62.

Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A, Gallus AS, Gent M. A randomised doubleblind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery. The PEGASUS study. American Society of Haematology, San Diego; 2003.

AJCC. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York; Springer 2002.

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

André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New Eng J Med* 2004; 350: 2343-51.

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: 899-904.

Arnesen RB, Pedersen BG. CT and MR colonography. *Ugeskr Laeger* 2004; 166: 679-81.

Asano TK, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

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

Baron JA. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res* 2003; 37: 1-24.

Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-7.

Baron TH. Indications and results of endoscopic rectal stenting. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 266-9.

Basse L, Thorbøl J-E, Løssl K, Kehlet H. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Di Colon Rectum* 2004; 47: 271-8.

Bentzen S, Balslev I, Pedersen M, Teglbjærg PS, Hanberg-Sørensen F, Bone J et al. 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.

Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Clavel F et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. *Lancet* 2003; 361: 1496-501.

Binkert CA, Ledermann H, Jost R et al. Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expandable metallic stents – a preliminary report. *Radiology* 1998; 206: 199-204.

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

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

Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G et al. Circulating D-Dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 77-82.

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.

Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bisset IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 860-6.

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.

Borie F, Daurès J-P, Millat B, Trétarre B. Cost and effectiveness of follow-up examinations in patients with colorectal cancer resected for cure in a French population-based study. *J Gastroint Surg* 2004; 8: 552-8.

Borner M, Dietrich D, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M et al. Phase II Study of Capecitabine and Oxaliplatin in First- and Second-Line Treatment of Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2002: 1759-66.

Bosset J-F, Calais G, Mineur L et al. Does the Addition of Chemotherapy (CT) to Preoperative Radiotherapy (preopRT) Increase the Pathological Response in Patients with

Resected Rectal Cancer: Report of the 22921 EORTC phase III Trial. Abstract 3504, ASCO 2004.

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

Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. *Br Med Bull* 2002; 64: 1-25.

Bretthauer M, Thiis-Evensen E, Hyppertz-Hauss G, Gisselsson L, Grotmol T, Skovlund E et al. A Randomised trial to assess the safety and efficacy of carbon dioxide versus air insufflation in colonoscopy. *Gut* 2002; 50: 604-7.

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

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, Huttere F, Theiss J, Bobel M, Isselhard W, Pichlmaier H. A system for 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.

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

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

Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Bisgaard ML, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1454-60.

Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003; 52: 742-6.

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

Bülow S, Christensen IJ. Sigmoidoskopi som primær undersøgelse ved tarmsymptomer. Ugeskr Læger 2001; 163: 6573-6.

Bülow S, Christensen IJ, Harling H, Kronborg O, Fenger C, Nielsen HJ. Danish TME Study Group; RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2003; 90: 974-80.

Bülow S, Moesgaard FA, Billesbølle P, Harling H, Holm J, Madsen MR et al. Anatomoselækage efter lav anterior resektion for cancer recti. Ugeskr Læger 1997; 159: 297-301.

Bülow S, Moesgaard F, Crone P, Gandrup P, Holm J, Kronborg O et al. Recurrence and survival after conventional low anterior resection for rectal cancer. ugeskr Laeger 2001; 163: 3793-7.

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 et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1993; 36: 388-93.

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

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

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

Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2084-91.

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

Chang SC, Lin JK, Yang SH, Jiang JK, Chen WC, Lin TC. Long-term outcome of anastomosis leakage after curative resection for mid and low rectal cancer. Hepatogastroenterology 2003; 50: 1898-902.

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.

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

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

Chau I, Allen MJ, Cunningham D et al. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420-9.

Cheatham ML et al. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann.Surg.* 1995; 221: 469-476.

Chen HS, Sheen-Chen SM. Total pelvic exenteration for local advanced colorectal cancer. *World J Surg* 2001; 25: 1546-49.

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: 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.

Cintin C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, Sørensen S, Nielsen HJ. High serum YKL-40 level after surgery for colorectal cancer is related to short survival. *Cancer* 2002; 95: 267-74.

Cintin C, Johansen J, Christensen IJ, Price PA, Sørensen S, Nielsen HJ. Serum YKL-40 and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1494-99.

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

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.

Compton CC. Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic, and molecular features. *Mod Pathol* 2003; 16: 376-88.

Compton CC. Pathologic staging of colorectal cancer. An advanced user's guide. *Pathology Case Reviews* 2004; 9: 150-62.

Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors consensus conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000; 88: 1739-57.

Cook TA and Mortensen, NJMcC: Local methods of treatment of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2000; 2: 252-63.

Courtney ED, Melville DM, Leicester RJ. Review article: Chemoprevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 1-24.

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: 1040-2.

Crowe PJ, Temple WJ, Lopez MJ et al. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 152-160.

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, Humblet Y, Siena S, Khyat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2004; 351: 337-45.

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.

Curet MJ. Port site metastases. *Am J Surg* 2004; 187: 705-12.

Curley SA, Izzo F, Debrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P et al. 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.

DCCG's Tumorbiologiske Udvalg: Indsamling af vævs-, celle- og/eller blodprøver fra patienter med kolorektal cancer. Protokol godkendt af Den Videnskabetiske Komité og Datastyrelsen.

DCCG. Årsrapport 2001-2002: Landsdækkende database for kræft i tyktarm og endetarm. 2004.

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

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

Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg* 1998; 85: 1114-7.

Demartines N, Flûe MO, Harder F. Transanal endoscopic microsurgical excision of rectal tumors: Indications and results. *World J Surg* 2001; 25: 870-75.

Dove-Edwin I, Thomas HJ. Review article: The prevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 323-36.

Douillard 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, Hughes M, Hodsen R, Farouk R, Lee PW, Wedgwood KR et al. The optimum bowel preparation for flexible sigmoidoscopy. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 315-6.

Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718-27.

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

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.

Easson AM, Cotterchio M, Crosby JA, Sutherland H, Dale D, Aronson M et al. A population-based study of the extent of surgical resection of potentially curable colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 380-7.

Eckmann C, Kujath P, Schiedeck TH, Shekarriz H, Bruch HP. Anastomotic leakage following low anterior resection: Results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19: 128-33.

Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Holzel D. Quality of life in rectal cancer patients: A four-year prospective study. *Ann Surg* 2003; 238: 203-13.

Enker WE, Havenga K, Polyak T, Thaler H, Cranor M. Abdominoperineal resection via total mesorectal excision and autonomic nerve preservation for low rectal cancer. *World J Surg* 1997; 21: 715-20.

Enker WE, Laffer UT, Block GE. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 1979; 190: 350-60.

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

Eriksen MT, Wibe A, Syse A, Haffner J, Wiig JN. Norwegian Rectal Cancer Group; Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway. *Br J Surg* 2004; 91: 210-6.

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

Esteller M, González S, Risques RA, Marcuello E, Mangués R, Germá JR et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 299-304.

Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, Gutman M, Levine C, Rabau M et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004; 232: 815-22.

Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: Evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51: 60-4.

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

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

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: 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.

Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240: 438-50.

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

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

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

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

Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Keamey G. Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer: A multi-centre study. *Br Med J* 1980; 281: 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: 16-8.

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

Folkesson J, Nilsson J, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. The circular stapling device as a risk factor for anastomotic leakage. *Colorectal Dis* 2004; 6: 275-9.

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: 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.

Friel CM, Cromwell JW, Marra C, Madoff RD, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Salvage surgery after failed local excision for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 45: 875-79.

Frigell A, Ottander M, Stenbeck H, Pahlman L. Quality of life of patients treated with abdominoperineal resection or anterior resection for rectal carcinoma. *Ann Chir Gynaecol* 1990; 79: 26-30.

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

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

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

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.

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

Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-1806.

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

Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004; 14: 2261-7.

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

Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1043-52.

Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925-43.

Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US men. *J Natl Cancer Inst.* 1994 (a); 86: 183-91.

Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994 (b); 54: 2390-7.

Glimelius B. Radiotherapy in rectal cancer. *Br Med Bull* 2002; 64: 141-157.

Glindvad J. Udvikling af indikatorer for postoperativ ernæring. Master of Public Health, Institut for folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet 2000.

Goh V, Halligan S, Bartram CI. Local radiological staging of rectal cancer. *Clin Radiol.* 2004; 59: 215-26.

Gomez-Alonzo A, Lozano F, Perz A, Almazan A, Abdel-Lah A, Cuadrado F. Systematic prophylaxis with gentamycin-metronidazole in appendicectomy 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: 1963-7.

Gottrup F, Diederich P, Sorensen K, Nielsen SV, Ornsholt J, Brandsborg O. Prophylaxis with whole gut irrigation and antimicrobials in colorectal surgery. A prospective, randomized double-blind clinical trial. *Am J Surg* 1985; 149: 317-322.

Grinell RS. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg Gynecol Obstet* 1954; 99: 421-30.

Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2001; 233: 149-56.

Guidelines for the management of colorectal cancer. The Royal College of Surgeons of England and Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (1996 og 2001).

Guimares CM, Correia MM, Baldisserotto M, de Queiroz Aires EP, Coelho JF. Intraoperative ultrasonography of the liver in patients with abdominal tumors: A new approach. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1549-55.

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

Haboubi NY, Clark P, Kaftan SM, Schofield PF. The importance of combining xylene clearance and immunohistochemistry in the accurate staging of colorectal carcinoma. *J Royal Soc Med*. 1992; 85: 386-8.

Hafner GH, Herrera L, Petrelli NJ. Patterns of recurrence after pelvic exenteration for colorectal adenocarcinoma. *Arch Surg* 1991; 126: 1510-1513.

Hallbook O, Pahlman L, Krog M, Wexner SD, Sjordahl R. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg* 1996; 224: 58-65.

Halvorsen T. Tissue sampling and histological grading in colorectal cancer. Are routine sections representative? *APMIS* 1989; 97: 261-6.

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

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

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

Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PD et al. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107, 349 subjects. *Lancet* 1989; 1: 1160-4.

Harisi R, Bodoky G, Borsodi M, Flautner L, Weltner J. Rectal cancer therapy: Decision making on basis of quality of life? *Zentralbl Chir* 2004; 129: 139-48.

Harling H, Bülow S, Kronborg O, Møller LN, Jørgensen T, Danish Colorectal Cancer Group. Survival of rectal cancer patients in Denmark during 1994-99. *Colorectal Dis* 2004; 6: 153-7.

Harling H, Bülow S, Kronborg O, Jørgensen T, Danish Colorectal Cancer Group. Behandling af cancer recti i Danmark 1994-1999. *Ugeskr Læger* 2004; 166: 368-371.

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

Hartsell PA et al. Early postoperative feeding after elective colorectal surgery. *Arch. Surg.* 1997; 132: 518-520.

Hase K, Shatney CH, Modizuki H, Johnson DL, Tamakuma S, Vierra M et al. Long-term results in curative resection of "minimally invasive" colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 19-26.

Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 495-502.

Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 905-41.

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.

Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988; 81: 503-8.

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

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

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

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

Hébert PC, Fergusson D, Blajchman MA, Wells GA, Kmetc A, Coyle D et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003; 289: 1941-9.

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

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

Hermanek P, Hermanek P, Hohenberger W, Klimpfinger M, Kockerling F, Papadopoulos T. The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 335-41.

Hermanek P, Hutter RVP, Sobin L et al. Classification of isolated tumor cells and micrometastases. *Cancer* 1999; 86: 2668-73.

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

Hessov I, Wara P. Energy and protein consumption in patients with intestinal resections during hospitalization. *Ugeskrift for Læger* 1978; 140; 1469-1473.

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

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

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

Hoff G, Sauar J, Vatn MH, Larsen S, Langmark F, Moen IE et al. Polypectomy of adenomas in the prevention of colorectal cancer: 10 years' follow-up of the Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 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.

Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herforth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 1994; 219: 135-43.

Holten-Andersen MN, Fenger C, Nielsen HJ, Rasmussen AS, Christensen IJ, Brunner N et al. Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: A prospective study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2159-64.

Holten-Andersen MN, Nielsen HJ, Sørensen S et al. Elevated postoperative plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 predict minimal residual disease in patients with colorectal cancer. *Proc AACR* 2002; 42: 347.

Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: Evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1887-96.

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

Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB et al. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 542-7.

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 tumours. *Surg Endosc* 2000; 14: 1005-9.

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

Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Sanders DS et al. A prospective clinicopathological endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2543-9.

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

Itzkowitz SH. Gastrointestinal adenomatous polyps. *Sem Gastrointest Dis* 1996; 7: 105-116.

Iversen L. Kvaliteten af den kirurgiske behandling for colorektal cancer relateret til antallet af udførte operationer og kirurgisk uddannelse. En litteraturgennemgang. Upubliceret.

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

Jain A, Falzarano J, Jain A, Decker R, Okubo G, Fujiwara D. Outcome of 5,000 flexible sigmoidoscopies done by nurse endoscopists for colorectal cancer screening in asymptomatic patients. *Hawaii Med J* 2002; 61: 118-20.

Jakobsen DH, Hallin M, Kehlet H. Nye plejeprincipper efter kolonkirurgi. *Sygeplejersken* 1999; 46: 37-39.

Jakobsen DH, Sonne E, Kehlet H. Rekonvalescens efter accelereret kolonkirurgi. *Sygeplejersken* 2004; 6: 22-26.

Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834.

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. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (1): CD002200.

Jeffery KM. et al. The clear liquid diet is no longer a necessity in the routine postoperative management of surgical patients. *Am Surg* 1996; 62: 167-170.

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.

Jess P, Christiansen J, Bech P. Quality of life after anterior resection versus abdominoperineal extirpation for rectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1201-4.

Jessen Hansen H, Carlsen LM, Bülow S. Patientopfattelse af symptomer ved kolorektal cancer. En årsag til forsinkelse af diagnose og behandling. *Ugeskr Læger* 1997; 159: 1941-4.

Johnson DS, Wong JH. The impact on nodal staging of lymphatic mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Semin Oncol* 2004; 31: 403-8.

Jourdan F, Sebbagh N, Comperat E, Mourra N et al. Tissue microarray technology: Validation in colorectal carcinoma and analysis of p53, hMLH1, and hMSH² immunohistochemistry. *Virchows Arch* 2003; 443: 115-121.

Jørgensen LN, Lausen I, Rasmussen MS, Wille-Jørgensen P, Bergqvist D. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (tinzaparin) following major general surgery. *Blood* 2003; 102: 1168.

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: 869-74.

Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: Results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002; 50: 29-32.

Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny, WF, Lieberman G et al. Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patient With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65.

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

Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, Phillips MJ, Cooper DJ, Das SK et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993; 341: 259-265.

Kamel IR, Cohade C, Neyman E, Fishman EK, Wahl RL. Incremental value of CT in PET/CT of patients with colorectal carcinoma. *Abdom Imaging* 2004 29: 663-8.

Kanehira E, Yamashita Y, Omura K, Kinoshita T, Kawakami K, Watan G. Early clinical results of endorectal surgery using a newly designed rectal tube with a side window. *Surg Endosc* 2002; 16: 14-17.

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.

Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJ, Cooperative investigators of the Dutch ColoRectal Cancer Group. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg* 2002; 89: 1142-9.

Karanjia 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: 1224-6.

Katballe N. Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer in West Denmark. Prospective Population-based studies. 2001 PhD thesis: 1-104.

Keele AM et al. Two phase randomised controlled clinical trial of postoperative oral dietary supplements in surgical patients. *GUT* 1997; 40: 393-399.

Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges for postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921-28.

Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery – speed limits may not be required. *Br J Surg* (in press).

Kehlet H, Wilmore DW. Multi-modal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-41.

Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Eng J Med* 1999; 341: 2039-48.

Keymling M. Colorectal Stenting. *Endoscopy* 2003; 35: 234-238.

Khatri VP, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. Perineal dissection of synchronous abdominoperineal resection of the rectum: An anatomical description. *Arch Surg* 2003; 138: 553-9.

Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89: 1096-1102.

Kiesslich R, Jung M, DiSario JA, Galle PR, Neurath MF. Perspectives of chromo and magnifying endoscopy. How, how much, when, and whom should we stain? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 7-13.

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

Kievit J. Follow-up of patients with colorectal cancer: Numbers needed to test and treat. *Eur J Cancer* 2002; 38: 986-99.

Kim CJ, Yeatman T, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel JS et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 3: 352-59.

Kim HK, Jessup JM, Beard CJ et al. Locally advanced rectal carcinoma: Pelvic control and morbidity following preoperative radiation therapy, resection, and intraoperative radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38: 777-783.

Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to size? *Eur J Radiol* 2004; 52: 78-83.

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.

Kimmey MB. Endoscopic methods (other than stents) for palliation of rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 270-3.

Kiran PR, Glass RE. Duration of symptoms and spread of colorectal cancer: A short history does not mean early disease. *Ann Roy Coll Surg Engl* 2002; 84: 381-5.

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.

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.

Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, van den Brandt PA. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: Results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2002; 95: 1421-33.

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

Korolija D, Tadic S, Simic D. Extent of oncological resection in laparoscopic vs. open colorectal surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387: 366-71.

Korsgaard M. PhD projekt. Upubliceret.

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: 258-60.

Koruth NM, Krukowski ZH, Youngson GG, Hendry WS, Logie JRC, Jones PF et al. Intraoperative colonic irrigation in the management of left-sided large bowel emergencies. *Br J Surg* 1985b; 72: 708-11.

Kressner U, Graf W, Mehteme H, Pählman L, Glimelius B. Septic complications and prognosis after surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 316-21.

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.

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, Bech K, Søndergaard O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomised study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 599-606.

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, Fenger C, Søndergaard O, Pedersen KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomised study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 677-86.

Kuo LJ, LeuSY, Liu MC, Jian JJ, Hongiun CS, Chen CM. How aggressive should we be in patients with stage IV colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1646-52.

Kuvshinoff B, Maghfoor I, Miedema B, Bryer M, Westgate S, Wilkes J et al. Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: Are < or = 1 cm distal margins sufficient? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 163-9.

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

Lacy AM, Garzia-Valdecassas JC, Delgado S et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2224-29.

Lau WY, Chu KW, Poon GP, Ho KK. Prophylactic antibiotics in elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 782-785.

Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: A prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240: 260-8.

Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179: 92-6.

Leaper M, Johnston MJ, Barclay M, Dobbs BR, Frizelle FA. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 499-503.

Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1, T2 rectal cancers. *Surg Endosc* 2003; 17: 1283-87.

Leester B, Asztalos I, Polnyib C. Septic complications after low anterior rectal resection - is diverting stoma still justified? *Acta Chir Iugosl* 2002; 49: 67-71.

- Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchows Arch* 2003; 443: 133-138.
- Lencioni R, Crocetté L, Cioni D, Della Pina C, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: Technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 2004; 49: 689-97.
- Leung KL, Kwok SPY, Lam SCW et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: Prospective randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1187-92.
- Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002; 123: 1786-92.
- Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: A randomized study and meta-analysis send a message from the 1990s. *Can J Surg* 2002; 45: 173-180.
- Lewis SJ et al. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 773-776.
- Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, Campagnacci R, De Sanctis A. Laparoscopic colonic resections versus open surgery: A prospective non-randomized study on 310 unselected cases. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 697-708.
- Lezoche E, Guerrieri M, Paganini M, Feliciotti F. Long-term results of patients with pT2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision. *World J Surg* 2002; 26: 1170-4.
- Li Destri G, Greco S, Rinzivillo C, Racalbutto A, Curreri R, Di Cataldo A. Monitoring carcinoembryonic antigen in colorectal cancer. Is it still useful? *Surg Today* 1998; 28: 1233-6.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer - analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
- 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.
- Lloyd GM, Sutton CD, Marshall LJ, Baragwanath P, Jameson JS, Scott AD. Transanal endoscopic microsurgery – lessons from a single UK centre series. *Colorectal Dis* 2002; 4: 467-72.
- Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 124: 612-7.

Loren DE, Lewis J, Kochman ML. Colon cancer: Detection and prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 565-86.

"Lov om patienters retstilling" lov nr 482 af 01.07.1998.

Lustosa SAS, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Lynch HT, De La CA. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348; 10: 919-932.

MacDonald JS. Clinical overview: Adjuvant therapy of gastrointestinal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; Aug 7 Medline, Epub ahead of print.

MacFie J et al. Oral dietary supplements in pre- and postoperative surgical patients: A prospective and randomized clinical trial. *Nutrition* 2000; 16; 723-728.

Madsen MR, Harling H. Kontrol af patienter efter radikal operation for kolorektal cancer. *Ugeskr Læger*, i trykken.

Mahmood T, Darzi A. A study to validate the colonoscopy simulator. *Surg Endosc* 2003; 17: 1583-9.

Mainar A, De Gregorio Ariza MA, Tejero E et al. Acute colorectal obstruction: Treatment with self-expandable metallic stents before scheduled surgery – results of a multicenter study. *Radiology* 1999; 210: 65-69.

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

Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7.

Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.

Marijnen CAM, Peeters KCMJ, Putter H et al. Late Toxicity and Quality of Life in the TME Trial. Abstract 4.05, 2nd Multidisciplinary ColoRectal Cancer Congress, Holland, 2004.

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

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.

Martinez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM et al. Self-expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: Comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 401-406.

Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: Results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2002; 34: 385-90.

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

Mathew J, Shankar P, Aldean IM. Audit on flexible sigmoidoscopy for rectal bleeding in a district general hospital: Are we over-loading the resources? *Postgrad Med J* 2004; 80: 38-40.

Maughan NJ, Quircke P. Genomics in colorectal cancer: Godsend or gimmick? *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: suppl 237: 26-9.

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

McAnena OJ, Heald RJ, Lockhart-Mummery HE. Operative and functional results of total mesorectal excision with ultra-low anterior resection in the management of carcinoma of the lower one-third of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 517-21.

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

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

McCallum RW, Meyer CT, Maaarignani 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.

Meisner S, Hensler M, Knop FK, West F, Wille-Jørgensen P. Self-expanding metal stents for colonic obstruction: Experience from 104 procedures in a single center. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 444-50.

Mentges B, Buess G, Effinger G, Mannicke K, Becker HD. Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 348-51.

Menu Y. Liver metastases of colorectal cancers. Detection and delineation of their extension using imaging. *Bull Acad Natl Med* 2003; 187: 825-33; discussion 834.

Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind C, Hohenberger W et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 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.

Metcalf MS, Bridgewater FHG, Mullin EJ, Maddern GJ. Useless and dangerous – fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. *BMJ* 2004; 328: 507-8.

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

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: 18-25.

Minsky BD, Cohen A, Enker W, Saltz L, Guillem J, Paty PB et al. Preoperative 5-FU, Low-Dose Leucovorin, And Radiation Therapy For Locally Advanced And Unresectable Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-295.

Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-930.

Mittelkotter U. Antimicrobial prophylaxis for abdominal surgery: is there a need for metronidazole? *J Chemother* 2001; 13: 27-34.

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

Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 80-5.

Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K, Matsuda T, Mori N, Hida J et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 219-23.

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

Mortensen NJ, Ramirez JM, Takeuchi N, Humphreys MM. Colonic J pouch-anal anastomosis after rectal excision for carcinoma: Functional outcome. *Br J Surg* 1995; 82: 611-3.

Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD000279.

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

Munikrishnan V, Gillams AR, Lees WR, Vaizey CJ, Boulos PB. Prospective study comparing multislice CT colonography with colonoscopy in the detection of colorectal cancer and polyps. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1384-90.

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: 527-31.

Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-2270.

Mynster T. Blood transfusion-induced immunomodulation – is storage time important? Thesis, *Dan Med Bull* 2003; 50: 368-84.

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 Surgery* 2000; 87: 1553-62.

Mynster T, Nielsen HJ. The impact of storage time of transfused blood on postoperative infectious complications in rectal cancer surgery. Danish RANX05 colorectal cancer study group. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 212-7.

Myrhøj T, Bisgaard ML, Bernstein I, Svendsen LB, Søndergaard JO, Bülow S. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: Clinical features and survival: Results from the Danish HNPCC register. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 572-576.

Møller Frederiksen C, Knudsen S, Laurberg S, Ørntoft TF. Classification of Dukes' B and C colorectal cancers using expression arrays. *J Cancer Clin Oncol* 2003; 129: 263-71.

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

Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH, Pathology Review Committee et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-7.

Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, Kapiteijn E et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1729-34.

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

Nascimbeni R, Burgart, LJ, Nivatvongs, S, Larson DR. Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Carcinoma of the Colon and Rectum. *Dis. Colon Rectum* 2002; 45: 200-206.

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

Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-96.

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.

Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 400-4.

Nesbakken A, Nygaard K, Westerheim O, Mala T, Lunde OC. Local recurrence after mesorectal excision for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 126-34.

Netzer P, Binek J, Hammer B, Lange J, Schmassmann A. Significance of histologic criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps and polypectomy. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 910-6.

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

Newell KJ, Sawka BW, Rudrick BF, Driman DK. GEWF solution. An inexpensive, simple and effective aid for the retrieval of lymph nodes from colorectal cancer resections. *Arch Pathol Lab Med.* 2001; 125: 642-5.

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. Expectance or primary chemotherapy in patient 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 et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cancer* 1996; 77: 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.

O'Kelly TJ, Mathew A, Ross S, Munro A. Optimum method for urinary drainage in major abdominal surgery: A prospective randomized 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.

Olesen K, Olesen K-L, Birch M, Bardram L, Burcharth F. Værdien af sonde i ventriklen efter elektiv colonkirurgi. *Ugeskrift for Læg* 1983; 145: 1443-1445.

Ortiz H, Armendariz P, Yarnoz, C. Is early postoperative feeding feasible in elective colon and rectal surgery? *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 119-121.

Olsson L, Bergkvist L, Ekblom A. Symptom duration versus survival in non-emergency colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 252-8.

Oster G, Tuden RL, Colditz GA. Prevention of venous thromboembolism after general surgery. Cost-effectiveness analysis of alternative approaches to prophylaxis. *Am J Med* 1987; 82: 889-899.

Otchy DP, Wolff BG, van Heerden JA, Ilstrup DM, Weaver AL, Winter LD. Does the avoidance of nasogastric decompression following elective abdominal colorectal surgery affect the incidence of incisional hernia? Results of a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 604-608.

Ott Dj, Wolfman NT, Scharling ES, Zagoria RJ. Overview of imaging in colorectal cancer. *Dig Dis* 1998; 16: 175-82.

Pachler J, Wille-Jørgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Data base Syst Rev* 2004; 3: CD004323.

Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg* 1993; 128: 79-88.

Painter J, Saunders DB, Bell GD, Williams CB, Pitt R, Bladen J. Depth of insertion at flexible sigmoidoscopy: implications for colorectal cancer screening and instrument design. *Endoscopy* 1999; 31: 227-31.

Papagrigoriadis S, Koreli A. The needs of general practitioners in the follow-up of patients with colorectal cancer. *EJSO* 2001; 27: 541-4.

Patel SC, Tovee EB, Langer B. Twenty-five years experience with radical surgical treatment of carcinoma of the extraperitoneal rectum. *Surgery* 1977; 82: 460-5.

Pedersen IK, Burcharth F, Roikjær O, Baden H. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1078-82.

Persson AV, Davis RJ, Villavicencio JL. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 1195-1209.

Petrelli NJ, Stulc JP, Rodriguez-Bigas M, Blumenson L. Nasogastric decompression following elective colorectal surgery: A prospective randomized study. *Am Surg*. 1993; 59: 632-635.

Pheby DFH, Levine DF, Pitcher RW, Shepherd NA. Lymph node harvests directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 43-7.

Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM et al. A randomised, double blind placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002; 50: 857-60.

Phillips RKS, Hittinger R, Blesowsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 1984; 71: 12-6.

Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985; 72: 296-302.

Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1127-33.

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

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.

Platell C, Hall JC. The prevention of wound infection in patients undergoing colorectal surgery. *J Hosp Infect* 2001; 49: 233-238.

Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J et al. Assessing of the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: Prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 839-45.

Pocard M, Zinzindohoue F, Haab F, Caplin S, Parc R, Tiret E. A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer. *Surgery* 2002; 131: 368-72.

Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983; 198: 159-63.

Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW. Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg* 1996; 172: 324-7.

Potter JD, Hunter D. Colorectal cancer. In Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. *Textbook of cancer epidemiology*. 1st edition, Oxford. Oxford University Press 2002; pp 188-211.

Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 499-545.

Poulin EC, Schachta CM, Grégoire R, Seshadri P, Cadeddu MO, Mamazza J. Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2002; 16: 989-95.

Pullybank AM, Kirwan C, Rigby HS, Dixon AR. Is routine reporting of doughnuts justified after anterior resection for colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2001; 3: 198-200.

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

Racette DL, Chang FC, Trekell ME, Farha GJ. Is nasogastric intubation necessary in colon operations? *Am J Surg* 1987; 154: 640-642.

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.

Rafaelsen S, Solvig J. Ultrasound Imaging of Flow Patterns in Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Scan J Gastroenterol* 2004; 8: 761-765.

Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn A-C et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) after major abdominal surgery. The FAME study. *Blood* 2004; 102: 186.

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

Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? A prospective randomized trial. *Ann.Surg.* 1995; 222; 73-77.

Rembacken B. Missing colorectal cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 551-553.

Rehnan AG, Egger M, Sanders MP, O'Dwyer ST. The impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: Systemic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813-21.

Rehnan AG, O'Dwyer ST, Whynes DK. Cost effectiveness analysis of intensive versus conventional follow-up after curative resection for colorectal cancer. *BMJ* 2004; 328: 1-5.

Ribic DM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-57.

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 et al. p21/WAF1 expression in human colorectal carcinoma: Association with p53, transcription factor AP-2 and prognosis. *Br J Cancer* 1999; 81: 133-40.

Rouffet F, Hay JM, Vacher B, Fingerhut A, Elhadad A, Flamant Y et al. Curative resection for left colonic carcinoma: Hemicolectomi vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. *French Association for Surgical Research. Dis Colon Rectum* 1994; 37: 651-9.

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.

Rubio CA, Jaramillo E, Lindblom A, Fogt F. Classification of colorectal polyps: Guidelines for the Endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34: 226-36.

Rubio CA, Saito Y, Watanabe M et al. Non-polypoid colorectal neoplasias: A multicentric study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2361-4.

Rullier E, Laurent C, Carles J, Saric J, Michel P, Parneix M. Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior resection. *Br J Surg* 1997; 84: 525-8.

Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 355-8.

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

Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 722-8.

Ruszkiewicz AR, Jass JR. Microsatellite instability in colorectal cancer. What, how, when, and why? *Pathology Case Reviews* 2004; 9: 163-72.

Sagar S, Harland P, Shields R. Early postoperative feeding with elemental diet. *British Medical Journal* 1979; 1: 293-295.

Saha S, Dan AG, Beutler T, Wiese D, Schochet E, Badin J et al. Sentinal lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004; 31: 374-81.

Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J et al. Long-term prognosis of preoperative "bridge to surgery" expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer. Comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum* 2003; 46 (suppl): S44-S49.

Sailer M, Fuchs KH, Fein M, Thiede A. Randomized clinical trial comparing quality of life after straight and pouch coloanalreconstruction. *Br J Surg* 2002; 89: 1108-17.

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.

Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2193-2200.

Sato K, Inomata M, Kakisako K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S. Surgical technique influences bowel function after low anterior resection and sigmoid colectomy. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1381-4.

Saunders B. Endoscopic management of early colorectal lesions. In "New developments in diagnosis and management of early and advanced GI malignancy". G.N. Tytgat, F Penninckx, eds. John Libbey Eurotext, Paris, 2003: 227-231.

Saunders TH, Mendes Ribeiro HK, Gleeson FV. New techniques for imaging colorectal cancer: The use of MRI, PET and radioimmunosintigraphy for primary staging and follow-up. *Br Med Bull* 2002; 64: 81-99.

Scheele J, Altendorf-Hofman A. Surgical treatment of liver metastases. I Blumgart LH, Fong Y (eds.). *Surgery of the liver and biliary tract*. Third edition London: WB Saunders Company Ltd, 2000: 1475-502.

Scheithauer, McKendrick, Begbie S, Borner M, Burns W, Burris H et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: Safety results of a randomised, phase III trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 1735-43.

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.

Schlacta 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 O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: Significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 239-43.

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

Schroeder D, Gillanders L, Mahr K, Hill GL. Effects of immediate Postoperative Enteral Nutrition on Body Composition, Muscle function and Wound Healing. *JPEN* 1991; 15: 4: 376-383.

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.

Scott KWM, Grace RH, Gibbons P. Five-year follow-up study of the fat clearance technique in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 126-8.

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

Secco GB, Fardelli R, Gianquino D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: A prospective randomised and controlled trial. *EJSO* 2002; 28: 418-23.

Sengupta S, Tjandra JJ, Gibson PR. Dietary fiber and colorectal neoplasia. *Dis Colon Rectum* 2001(a); 44: 1016-33.

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

Seow-Choen F, Goh HS. Prospective randomized trial comparing J colonic pouch-anal anastomosis and straight coloanal reconstruction. *Br J Surg* 1995; 82: 608-10.

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

Shibata D, Guillem JG, Lanouette N, Paty P, Minsky B, Harrison L et al. Functional and quality-of-life outcomes in patients with rectal cancer after combined modality therapy, intraoperative radiation therapy, and sphincter preservation. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 752-8.

Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995; 76: 388-92.

Sica GS, Spiratou C, Sileri P, Lirosi F, Gentileschi P, Rossi P et al. Retrospective analysis of the use of prophylactic drainage of the pelvis after anterior resection of the rectum. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 367-72.

Sirisriro R, Boonkitticharoen V, Kraiphikul P, Ratanatharathorn V, Sumboonnanon K, Kanjanapitak A et al. Detection of colorectal carcinoma by anti-CEA monoclonal antibody (IOR-CEA 1) labelled with ^{99m}Tc scintigraphy. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 405-13.

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

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

Sloane JP, Ansell ID, Quircke P, Underwood JCE. Standards and minimum datasets for colorectal cancer histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists; 1998.

Slors FJM, van Zuijlen PPM, van Dijk GJ. Sexual and bladder dysfunction after total mesorectal excision for benign diseases. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 48-51.

Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 2004; 91: 983-90.

Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. *Radiology* 1991; 178: 253-8.

Smith JJ et al. Early feeding post major colonic surgery: "Why we should all be doing it", *Br J Surg* 2002; 89; 69.

Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 57: 567-579.

Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: A systematic review of randomised controlled trials. *Health Technol Assess* 1998; 2: 1-110.

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: 1479-82.

Spinelli P, Schiavo M, Meroni E, Di Felice G, Andreola S, Gallino G et al. Results of EU's 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.

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 et al. Intraoperative ultrasound in the management of liver neoplasms. *Am Surg* 1997; 63: 591-6; discussion 596-7.

Stephenson BM, Shandall AA, Farouk R, Griffith G. Malignant left-sided large bowel obstruction managed by subtotal/total colectomy. *Br J Surg* 1990; 77: 1098-102.

Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000 Jun 29; 342: 1946-52.

Steinke K, King J, Glenn D, Morris DL. Radiofrequenzablation von Lungemetastasen kolorektaler Karzinome - Ergebnisse nach einem Jahr. *Radiologe* 2004; 44: 687-92.

Stelzner M. 2003 SSAT-AGA-ASGE Workshop on "Palliative Therapy of Rectal Cancer". Summary statement. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 253-8.

Stephenson BM, Shandall AA, Farouk R, Griffith G. Malignant left-sided large bowel obstruction managed by subtotal/total colectomy. *Br J Surg* 1990; 77: 1098-102.

Stewart BT, Woods RJ, Collopy BT, Fink RJ, Mackay JR, Keck JO. Early feeding after elective open colorectal resections: A prospective randomized trial", *Aust N Z J Surg* 1998; 68; 2; 125-128.

Stewart J, Finan PJ, Courtney DF, Brennan TG. Does a water-soluble contrast enema assist in the management of acute large bowel obstruction: A prospective study of 117 cases. *Br J Surg* 1984; 71: 799-801.

Stiggelbout AM, de Haes JCJM, Vree R, van de Velde CJH, Bruijninx CMA, van Groningen K et al. Follow-up of colorectal cancer patients: Quality of life and attitudes towards follow-up. *Br J Surg* 1997; 75: 914-20.

Stipa F, Lucandri G, Ferri M, Casula G, Ziparo V. Local excision of rectal cancer with transanal endoscopic microsurgery (TEM). *Anticancer Res* 2004; 24: 1167-72.

Stocchi L, Nelson H. Diagnostic and therapeutic applications of monoclonal antibodies in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 32-50.

Stoker J, Rociu E, Wiersma TG, Laméris JS. Imaging of anorectal disease. *Br J Surg* 2000; 87; 10-27.

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. Behandling af tarmkræft i Danmark med fokus på den kirurgiske behandling. www.sst.dk. Sundhedsstyrelsen 2004.

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.

Svensson MH, Svensson E, Lasson A, Helström M. Patient acceptance of CT colonography and conventional colonoscopy: Prospective comparative study in patients with or suspected of having colorectal disease. *Radiology* 2002; 222: 337-45.

Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71.

Swedish Rectal Cancer Trial. Improved Survival With Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.

Søndergaard J, Bülow S, Lynge E. Cancer incidence among parents of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1997; 47: 202-206.

Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 927-31.

Takeuchi N, Ramirez JM, Mortensen NJ, Cobb R, Whittlestone R. Intraoperative ultrasonography in the diagnosis of hepatic metastases during surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1996; 11: 92-5.

Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, Nelson H et al. The Mayo Clinic experience with multinodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 177-185.

The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer 2001; 47-5.

The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-59.

Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Tayler CW, Aguilar PS et al. T-level downstaging and complete pathological response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2001; 45: 895-903.

Topal B, Flamen P, Aerts R, D'Hoore A, Filez L, Van Cutsem E et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography in potentially curable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 175-9.

Torngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 563-566.

Tran DQ, Rosen L, Kim R, Riether RD, Stasik JJ, Khubchandani IT. Actual colonoscopy: What are the risk of perforation? *Am Surg* 2001; 67: 845-8.

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 et al. 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: 420-7.

Tutt AN, Plunkett TA, Barrington SF, Leslie MD. The role of positron emission tomography in the management of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2004; 6: 2-9.

Tytherleigh MG, McC Mortensen NJ. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 922-33.

UICC TNM Supplement, 2nd ed (Wittekind Ch, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH) 2001. Wiley-Liss, New York.

UKCCCR. United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research. Handbook for the clinico-pathological assessment and staging of colorectal cancer. UKCCCR 1997.

Umar A, Viner JL, Hawk ET. The future of colon cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 952: 88-108.

Umpleby HC, Williamson RC. Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 299-304.

Utley RJ, Macbeth WA. Peroperative cefoxitin. A double-blind prospective study in the prevention of wound infections. *J R Coll Surg Edinb* 1984; 29: 143-146.

Valls C, Andia E, Sanchez A, Guma A, Figueras J, Torras J et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: Preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001; 218: 55-60.

van Cutzon E, Twelves C, Cassify J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-4106.

van de Watering LM, Brand A, Houbiers JG, Klein Kranenbarg WM, Hermans J, van de Velde C. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001; 88: 267-72.

van Hilten JA, van de Watering LM, van Bockel JH, van de Velde CJH, Kievit J, Brand R et al. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: a randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ* 2004; 328: 1281-8.

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-1456.

Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ, Meijer DW, Buunen M, Jeekel J et al. Laparoscopic resection of colon cancer, Consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (E.A.E.S). *Surg Endosc* 2004; 18: 1163-85.

Vigder L, Tzur N, Huber M, Mahagna M, Amir I. Management of obstructive carcinoma of the left colon. *Arch Surg* 1985; 120: 825-8.

Vipond MN, Moshakis V. Four-year evaluation of a direct-access fibre-optic sigmoidoscopy service. *Ann R Coll Surg* 1996; 78: 23-6.

Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: Comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* 2003; 13: 262-72.

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 et al. 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.

Wang H-S, Lin J-K, Mou C-Y, Lin T-C, Chen W-S, Jiang J-K et al. Long-term prognosis of patients with obstructing carcinoma of the right colon. *Am J Surg* 2004; 187: 497-500.

Wang JY, Hsieh JS, Chen FM, Lee LW, Hou MF, Huang YS et al. Rectal perforation secondary to surgical drains after low anterior resection: a report of two cases and review of the literature. *Kaohsiung J Med Sci* 2002; 18: 146-8.

Ward J, Chen F, Guthrie JA, Wilson D, Lodge JP, Wyatt JI et al. 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.

White CM, Macfie J. Immediate colectomy and primary anastomosis for acute obstruction due to carcinoma of the left colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 155-7.

Whynes DK, Frew EJ, Edwards R, Atkin WS. Costs of flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care* 2003 Spring; 19: 384-95.

Whynes DK, Neilson AR, Robinson MH, Hardcastle JD. Colorectal cancer screening and quality of life. *Qual Life Res* 1994; 3: 191-8.

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: 155-7.

Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 327-34.

Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O. Norwegian Rectal Cancer Group. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: Anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 48-58.

Wiggers T, Arends JW, Volvics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resection. *Dis Colon Rectum* 1988b; 31: 33-41.

Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI et al. No-touch isolation technique in colon cancer: A controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988a; 75: 409-15.

Wiggers T, Mannaerts GHH, Marinelli AW, Martijn H, Rutten HJ. Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2003; 5: 504-507.

Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM et al. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer: A need for randomized studies. *Europ J Cancer* 2000; 36: 868-874.

Wille-Jørgensen P, Kjaergaard J, Jørgensen T, Korsgaard LT. Failure in prophylactic management of thromboembolic disease in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 384-386.

Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery (Cochrane review). *The Cochrane Library*, issue 1 . 2002. Oxford, Update Software.

Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323: 1664-72.

Wilson RG, Gollock JM. Obstructing carcinoma of the left colon managed by subtotal colectomy. *J R Coll Surg Edinb* 1989; 34: 25-6.

Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J et al. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560.

Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.

Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid Kw, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 969-76.

Wolff BG, Pemberton JH, van Heerden JA, Beart RW Jr, Nivatvongs S, Devine RM et al. Elective colon and rectal surgery without nasogastric decompression. A prospective, randomized trial". *Ann Surg* 1989; 209: 6; 670-673.

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 patient 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.

Wong DEW. 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: 1853-1858.

Young GP, St. John DJ, Winawer SJ, Rozen P; WHO (World Health Organization), OMED (World Organization for Digestive Endoscopy). Choice of fecal occult tests for colorectal cancer screening: Recommendations based on performance characteristics in population studies. A WHO and OMED report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2499-507.

Young TF, Celis ZJ, Berrospi EF, Payet ME, Ruiz FE. Mechanical preparation in elective colorectal surgery, a usual practice or a necessity? *Rev Gastroenterol Peru* 2002; 22: 152-158.

Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GK, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: An association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3026-3030.

Zirngibl H, Husemann B, Hermanek P. Intraoperative spillage of tumour cells in surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 610-4.

Öhman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1982; 143: 742-7.