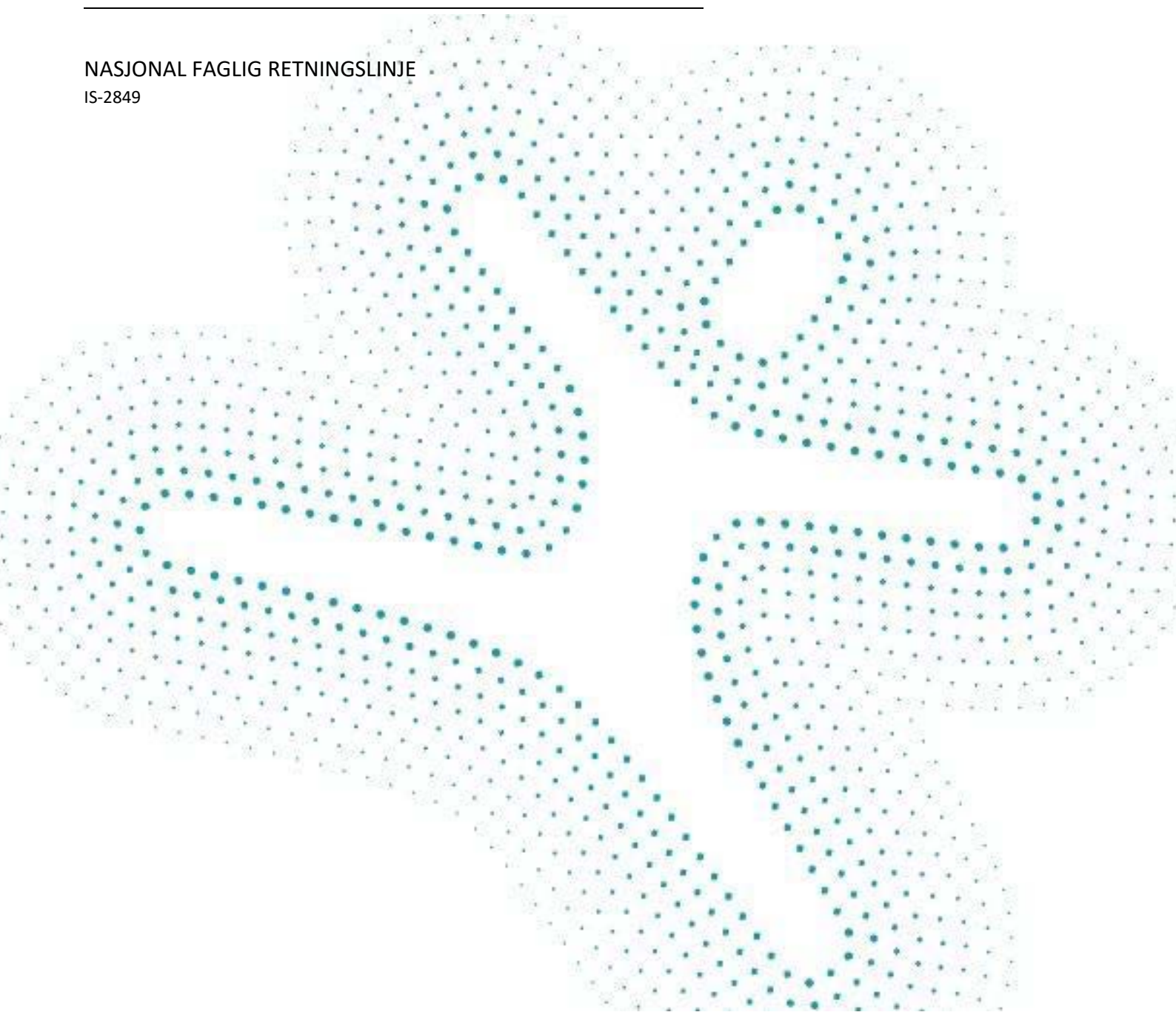


Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm

NASJONAL FAGLIG RETNINGSLINJE
IS-2849



Heftets tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm

Utgitt: 09/2019

IS-nummer: IS-2849

ISBN-nr. 978-82-8081-605-4

Utgitt av: Helsedirektoratet

Kontakt: Avdeling spesialisthelsetjenester

Postadresse: Helsedirektoratet, Pb. 220 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo

Tlf.: 47472020

www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-i-tykktarm-og-endetarm>

Tidligere utgaver:

Første utgave 20.04.2010 – IS-1792

Andre utgave 28.06.2012 – IS-1792

Tredje utgave 15.07.2013 – IS-2089

Fjerde utgave 24.02.2015 – IS-2283

Femte utgave 20.06.2017 – IS-2644

Sjette utgave 10.04.2019 - IS-2790

FORORD

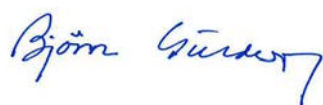
Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppenes anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppenes anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er spesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi og allmennleger. De kan også være av interesse for pasienter og pårørende.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, bør en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker forfatterne for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for spesialister som behandler pasienter med kreft i tykktarm og endetarm.

Innholdet i de nasjonale retningslinjer for tykk- og endetarmskreft vurderes, og om nødvendig oppdateres, årlig. Dette nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm er publisert 11. september 2019, og er 7. utgave av dette handlingsprogrammet.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

INNHOOLD

FORORD	1
INNHOOLD	2
SAMMENDRAG	10
1 INNLEDNING	16
1.1 Forholdet mellom volum og kvalitet	16
1.2 Kirurgisk kompetanse	17
1.3 Tverrfaglige team	17
1.4 Kvalitetsindikatorer	17
Anbefaling	18
2 EPIDEMIOLOGI	19
2.1 Forekomst	19
2.2 Overlevelse	21
2.3 Forebygging	22
3 FORLØPSTIDER	24
3.1 Om Pakkeforløp for kreft	24
3.2 Forløpstider for tykk- og endetarmskreft	25
4 ARVELIG TYKK- OG ENDETARMSKREFT	26
4.1 Henvisningskriterier til genetisk veiledning og utredning	27
4.2 Kliniske syndromer og kontroll	27
4.2.1 Lynch syndrom (LS)	27
4.2.2 Polyposesyndromer	28
4.2.3 Familiær tykk- og endetarmskreft (FCRC)	29
Anbefaling	29
4.3 Behandling	30
4.3.1 Lynch syndrom	30
4.3.2 FAP	30
4.3.3 Primær profylakse ved Lynch syndrom og FAP	30
Anbefaling	31
4.4 Om den genetiske utredning og veiledning	31
4.5 Amsterdam II kriteriene og de reviderte Bethesda kriterier for identifikasjon av mulig Lynch syndrom	31
5 POLYPPER I TYKK-OG ENDETARM OG DYSPLASI VED ULCERØS KOLITT	33
5.1 Polypper: typer, morfologi, dysplasi og kreftutvikling	33
5.1.1 Adenomer	33
5.1.2 Hyperplastiske polypper	33

5.1.3	Bredbasete sagtakke polypper (BSP)	34
5.1.4	Tradisjonelt sagtakket adenom	34
5.2	IBD og kreft	35
5.3	Symptomer	36
5.4	Diagnostikk	36
5.4.1	Koloskopi	36
5.5	Behandling	36
5.5.1	Benigne polypper (kategori A-C i tabell I)	36
5.5.2	Polypp med karsinomutvikling (T1-cancer i stilket polypp – kategori D i tabell I)	37
5.5.3	Avanserte endoskopiske metoder for polypfjerning	37
5.5.4	Dysplasi ved IBD	38
	Anbefaling	38
5.6	Oppfølging	39
5.6.1	Benigne polypper	39
5.6.2	Polypper med karsinomutveksling	42
	Anbefaling	42
6	DIAGNOSTIKK OG UTREDNING	43
6.1	Generelt	43
6.1.1	Symptomer	43
6.1.2	Klinisk undersøkelse	44
6.1.3	Laboratorieprøver	44
6.1.4	Pakkeforløp	44
6.1.5	Nasjonalt tarmscreeningprogram	45
6.2	Tykkarmskreft	45
6.2.1	Primærdiagnostikk	45
6.2.2	Preoperativ utredning	46
	Anbefaling	46
6.3	Endetarmskreft	47
6.3.1	Primærdiagnostikk	47
6.3.2	Preoperativ utredning	47
	Anbefaling	49
7	PERIOPERATIV BEHANDLING VED KIRURGI FOR KREFT I TYKK- OG ENDETARM	50
7.1	Preoperativt	50
7.2	Intraoperativt	51
7.3	Postoperativt	52
	Anbefaling	53
8	BEHANDLING AV TYKKTARMSKREFT UTEN METASTASER	54
8.1	Generelt om kirurgi	54
8.1.1	Omfanget av lymfeknutedisseksjon	54
8.1.2	Omfanget av tarmreseksjon	55
8.1.3	Disseksjon rundt primærtumor / mesokolisk plan	55
8.1.4	Operasjonsbeskrivelse	56
8.1.5	Laparoskopisk kirurgi	56
	Anbefaling	56
8.2	Akutt presentasjon	57

8.2.1	Perforasjon	57
8.2.2	Intestinal obstruksjon	57
	Anbefalinger	58
8.3	Palliative tiltak hos pasienter som ikke tåler reseksjon	59
8.4	Lokalt residiv	59
8.5	Annen lokalisasjon/histologi	59
8.5.1	Adenokarsinom i appendix vermiformis	59
8.5.2	Pseudomyxoma peritonei	59
	Anbefaling	60
8.6	Adjuvant kjemoterapi	60
8.6.1	Bakgrunn	60
8.6.2	Tidspunkt for oppstart	61
8.6.3	Varighet av behandlingen	61
8.6.4	Gevinsten ved adjuvant behandling ved stadium II er marginal	61
8.6.5	Pasienter med påvist mikrosatelittinstabilitet (MSI)	61
8.6.6	Behandling som ikke har vist nytte som adjuvant behandling	62
8.6.7	Bivirkninger og komplikasjoner	62
8.6.8	Neoadjuvant kjemoterapi – under utprøving	62
	Anbefalinger for adjuvant behandling	63
9	KIRURGISK BEHANDLING AV ENDETARMSKREFT UTEN FJERNMETASTASER	64
9.1	Kirurgisk teknikk	64
9.1.1	Mesorektal eksisjon	64
9.1.2	Karavsetning	65
9.1.3	Reseksjonsmarginer	65
	Anbefaling	65
9.1.4	Laparoskopisk endetarmskirurgi	65
9.1.5	Kombinert laparoskopisk og transanal tilgang	66
9.2	Operasjonstyper	66
9.2.1	Lav fremre reseksjon	66
9.2.2	Hartmanns operasjon	67
9.2.3	Rektumamputasjon	67
9.2.4	Lokal tumorreseksjon	67
9.2.5	Metastaser på bekkenveggen	68
	Anbefaling	68
10	ONKOLOGISK BEHANDLING AV ENDETARMSKREFT	70
10.1	Preoperativ (neoadjuvant) strålebehandling	70
10.1.1	Primært resektabel endetarmskreft T2–3N0–2	70
10.1.2	Primært ikke-resektabel endetarmskreft	72
10.1.3	Behandling av eldre	72
10.1.4	Synkrone metastaser	72
	Kjemoterapi	73
	Evaluerer av respons	74
	Anbefaling	74
10.2	Postoperativ (adjuvant) behandling	74
	Anbefaling	75
10.3	Palliativ strålebehandling	75
10.4	Protonbehandling	75

11	BEHANDLING AV LOKALT RESIDIV AV ENDETARMSKREFT	76
11.1	Preoperativ (neoadjuvant) strålebehandling evt. re-bestråling	76
	Anbefaling	76
11.2	Kontraindikasjon for kirurgi	76
11.3	Kirurgisk behandling	77
	Anbefaling	77
12	BEHANDLING AV RESEKTABLE OG POTENSIELT RESEKTABLE LEVERMETASTASER	78
12.1	Forekomst	78
12.2	Diagnostikk	78
	12.2.1 Leverbiopsi	78
	12.2.2 Resektabilitets- og operabilitetsvurdering	78
	Anbefaling	79
12.3	Kirurgisk behandling av levermetastaser	79
	12.3.1 Leverreseksjon	79
	12.3.2 Volumekspanderende tiltak	79
	12.3.3 Termisk ablasjon	79
	12.3.4 Re-reseksjon	80
	Anbefaling	80
12.4	Kjemoterapi ved primært resektabel levermetastaser	80
	12.4.1 Perioperativ (neoadjuvant/adjuvant) kjemoterapi	80
	12.4.2 Adjuvant kjemoterapi	81
	Anbefaling	81
12.5	Kjemoterapi ved potensielt resektabel metastaser	81
	Anbefaling	82
12.6	Behandlingsrekkefølge ved levermetastaser på diagnosetidspunktet for tykk- eller endetarmskreft	82
	12.6.1 Synkrone operasjoner	82
	12.6.2 Leveroperasjon først	82
	12.6.3 Kontroll etter leverreseksjoner	83
	Anbefaling	83
13	RESEKTABLE EKSTRAHEPATISKE METASTASER FRA TYKK- OG ENDETARMSKREFT	84
13.1	Lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft	84
	13.1.1 Dokumentasjon for behandling av lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft	84
	13.1.2 Kombinerte lever- og lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft	85
	13.1.3 Lymfeknutemetastaser/metastaser utenom lever og lunge	85
	13.1.4 Tidspunkt for lungereseksjon	85
	13.1.5 Lungereseksjoner, operativ morbiditet og mortalitet	85
	13.1.6 Andre behandlingsformer for lungemetastaser	86
	13.1.7 Møter i tverrfaglig team	86
	13.1.8 Prognostiske faktorer	86
	Anbefalinger	86
13.2	Behandling av peritoneale metastaser med maksimal cytoreduktiv kirurgi (CRS) og hyperterm intraperitoneal kjemoterapi (HIPEC)	87
	13.2.1 Hyppighet	87
	13.2.2 Klassifikasjon	87
	13.2.3 Dokumentasjon	88

13.2.4	Metode	88
13.2.5	Hyperterm intraperitoneal kjemoterapi (HIPEC)	88
13.2.6	Inklusjonskriterier for CRS-Hipec	89
13.2.7	Eksklusjonskriterier	89
13.2.8	Synkrone peritoneale metastaser	89
13.2.9	Metakrone peritoneale metastaser	90
13.2.10	Second-look	90
13.3	Stereotaktisk strålebehandling av metastaser	91
14	BEHANDLING AV IKKE-KURABLE METASTASER	92
14.1	Kirurgisk strategi for behandling av primærtumor ved definitivt inoperable metastaser på diagnosetidspunktet	92
14.2	Medikamentell behandlingsstrategi	92
14.2.1	Molekylær diagnostikk	92
	Anbefaling	93
14.2.2	Behandlingspauser	93
14.2.3	Sekvensiell behandling	93
14.2.4	Venstresidig vs. høyresidig cancer	94
14.3	Førstelinjes behandling	94
	Anbefaling	97
14.4	Andrelinjes behandling	97
	Anbefaling	97
14.5	Tredjelinjes eller senere behandling	98
	Anbefaling	98
15	PALLIATIV BEHANDLING	99
15.1	Innledning	99
15.2	Palliativ behandling – definisjon	99
15.2.1	ECOG status	100
15.3	Tidlige integrasjon av palliasjon ved avansert kreftsykdom	100
15.4	Palliative intervensjoner	100
15.5	Minimalt invasive prosedyrer for palliativ behandling	101
15.5.1	Endoskopi	101
15.5.2	Intervensjonsradiologi	101
15.6	Palliative kirurgiske inngrep	102
15.7	Palliativ strålebehandling av lokalavanserte svulster	102
	Anbefaling	102
15.8	Ekstraabdominelle metastaser	102
15.8.1	Hjernemetastaser	103
15.8.2	Medullakompresjon	103
15.8.3	Skjelettmetastaser	103
15.8.4	Levermetastaser	103
16	SYSTEMATISK OPPFØLGING ETTER KURATIV BEHANDLING FOR KREFT I TYKK- OG ENDETARM	104
16.1	Hvilke pasienter skal inngå i et systematisk kontrollopplegg	104
16.2	Bildedagnostikk	104
16.3	Kontrollopplegg	105
	Anbefaling	107

17	PATOLOGI	108
17.1	Makrohåndtering	108
17.2	Mikrohåndtering	108
17.3	UICC: TNM-klassifisering og stadieinndeling	108
	Anbefaling	109
17.4	Histologisk gradering	109
17.5	Molekylærpatologisk undersøkelse	109
	Anbefaling	110
17.6	Tester for Lynch syndrome	110
17.7	Mal for tykktarmskreft	111
	Anbefaling	111
17.8	Mal for endetarmskreft	111
	Anbefaling	111
17.9	Lymfeknuter	111
17.10	Histopatologisk evaluering av tumorrespons	112
	Anbefaling	112
17.11	Polypper med adenocarcinom i tykk og endetarm	112
	Anbefaling	113
18	AUTPRØVENDE BEHANDLING	114
18.1	NORWAIT (Norsk Watch & Wait)	114
18.2	Levertransplantasjon	114
18.3	Hepatisk intravaskulær behandling	115
18.4	Kjemoterapi	115
19	METODE OG PROSESS VED UTARBEIDELSE AV RETNINGSLINJENE	116
19.1	Hva er nasjonale faglige retningslinjer?	116
19.2	Kunnskapsbasert prosess	117
19.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget	118
19.4	Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av første utgave publisert 20.04.2010	118
	Faggrupper og medlemmer	120
19.5	Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse første oppdatering av handlingsprogrammet publisert 28.06.2012	122
19.6	Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse andre oppdatering av handlingsprogrammet publisert 15.07.2013	124
19.7	Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av tredje oppdatering publisert februar 2015 (fjerde utgave av handlingsprogrammet)	125
19.8	Arbeidsgruppe	125
19.9	Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av fjerde oppdatering publisert juni 2017 (femte utgave av handlingsprogrammet)	125
19.10	Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av femte oppdatering publisert april 2019 (sjette utgave av handlingsprogrammet)	126
	Arbeidsgruppe	126
19.11	Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av sjette oppdatering publisert september 2019 (syvende utgave av handlingsprogrammet)	128
19.12	Oppdatering av handlingsprogrammet	128

20	VEDLEGG	129
20.1	Vedlegg til kapittel 6.3.2 Preoperativ utredning	129
	Kommentarer til strukturert rapport	129
	MR tumor regresjonsgrad mrTGR	130
	Mucin	130
	MR rektum, primær TNM klassifikasjon av ca rekti	130
	T3 subklassifikasjon	131
	MR rektum, responsevaluering ca rekti	131
	Tumors lokalisasjon	131
	Tumor størrelse	132
	T-stadium	132
	Affeksjon av anus (tumor/fibrose)	132
	Lymfeknuter (LK) og tumordeposisjoner	132
	MRF (avstand og klokkeslett)	132
	MR tumor regressjons grad mrTRG	132
	Fjernmetastaser eller ascites	132
20.2	Vedlegg til kapittel 8 – Tykktarmskreft uten metastaser	133
	Lymfeknutelokalisasjon N1-N3 for tykktarm	133
	Disseksjon av lymfeknuter	133
	Tumor lokalisasjon – Type reseksjon:	134
	Cancer i transversum: Transversum-reseksjon inkl. begge flexurer inkludert hele eller deler av hø.tykktarm.	135
	Cancer i venstre flexur: Subtotal colectomi	136
	Cancer i descendens: Venstresidig hemicolectomi	137
	Cancer i sigmoideum: Sigmoideum-reseksjon	137
20.3	Vedlegg til kapittel 13 – Resektable ekstrahepatiske metastaser fra tykk- og endetarmskreft	138
	Peritoneal karsinomatose indeks (PCI)	138
	Cytoreduksjon etter kirurgi	138
20.4	Vedlegg til kapittel 14 Behandling av ikke-kurable metastaser	139
	20.4.1 Kjemoterapiregimer	139
20.5	Vedlegg til kapittel 16 – Systematisk oppfølging etter kurativ behandling for kreft i tykk- og endetarm	140
	20.5.1 Skjema for pasientoppfølging	140
20.6	Vedlegg til kapittel 17 – Patologi	141
	20.6.1 pTNM-klassifikasjon 7. utgave (617)	141
	20.6.2 Stadieinndeling	141
	20.6.3 Dukes' klassifisering	142
	20.6.4 Histologisk gradering og typing	142
	20.6.5 Mal tykktarmskreft	142
	Veiledning diagnose:	142
	GEWF-løsning ved søk etter lymfeknuter	142
	20.6.6 Mal endetarmskreft	143
	Veiledning diagnose:	143
	Vurdering av mesorektum (618)	143
	Tumor Regresjonsgrad (TRG)	144
	20.6.7 Haggitt- og Sm-klassifikasjon	144
	20.6.8 Mal for polypper med infiltrerende karsinom	144
	Veiledning diagnose:	144

SAMMENDRAG

Anbefalinger	Evidensgrad
Infrastruktur	
• Sykehus som kun sporadisk opererer endetarmskreft bør avstå fra elektiv kirurgi av endetarmskreft.	C
• Elektiv kirurgisk behandling av kreft i tykk- og endetarm skal utføres av spesialister i gastroenterologisk kirurgi med hovedvirke innen colorectalkirurgi. Institusjoner med alenespesialister eller vikarbasert faglighet bør som hovedregel avstå fra elektiv behandling av tykk- og endetarmskreft.	D
• Sykehus som behandler pasienter med tykk- og endetarmskreft skal ha formelle tverrfaglige team hvor utredning og behandling diskuteres.	D
• Transanal total mesorektal excisjon (taTME) frarådes som operasjonsmetode for kreft i endetarm inntil videre.	
Genetisk veiledning	
• Pasienter med holdepunkt for Lynch syndrom bør få tilbud om genetisk veiledning.	D
• Pasienter med Lynch syndrom og påvist genfeil bør koloskoperes hvert annet år fra 25 års alder. Hvis tubulære adenomer påvises, bør det gjøres en ny koloskopi etter ett år, eventuelt tilbake til hvert annet år.	D
• Pasienter med familiær tykk- og endetarmskreft og deres førstegradsslektninger bør følges opp med koloskopi hvert 5. år fra fylte 40 år.	C
• Mikrosatelitt instabilitet og/eller immunhistokjemiske-undersøkelser bør utføres i svulstvev fra alle pasienter med tykk- og endetarmskreft < 60 år	B
Maligne polypper	
• Ved radikal fjerning (polypektomi) med vurderbare render bør tomten kontrolleres ved koloskopi innen 3 måneder og igjen innen ett år.	D
• Ved stykkevis fjerning av store adenomer anbefales kontroll innen 6 mnd, deretter følges algoritmen.	D

Diagnostikk og utredning

Tykkarmskreft

- Koloskopi med biopsi er primær metode for diagnostikk av tykkarmskreft
- CT-thorax, abdomen og bekken er basis for vurdering av TNM-status D

Endetarmskreft

- Anorektoskopi med biopsi og måling av avstand fra analåpning til nedre kant av tumor skal alltid utføres. D
- Dedikert høyoppløselig MR-undersøkelse med overflatespole skal utføres i primærutredning av endetarmskreft for TN-stadium B
- MR undersøkelsen skal kartlegge tumors lokalisasjon i rektum og tilleggssikrisikofaktorer som tumors avstand til MRF, ekstramural tumor dybde, ekstramural vene innvekst, muscinøs tumor. B
- Rektal ultralyd anbefales ved stadieinndeling av T1 og T2 svulster B
- CT-thorax, -abdomen og -bekken anbefales ved utredning av endetarmskreft for M stadium. D

Perioperativt behandling ved kirurgi for kreft i tykk- og endetarm

- Perioperativ behandling bør følge retningslinjer foreslått av ERAS-gruppen. A

Tykkarmskreft uten metastaser, kirurgisk behandling

- Ved tykkarmskreft anbefales reseksjon av tumorbærende tarmsegment med 10 cm fri margin, men ved tumor i rectosigmoidovergangen er 5 cm margin tilstrekkelig. D
- Inngrep med kurativt siktemål for tykkarmskreft skal gjøres med minst en komplett D2-reseksjon eller D3-reseksjon. D

Adjuvant kjemoterapi

Anbefalinger for adjuvant behandling ved tykkarmskreft

- Adjuvant kjemoterapi bør starte 4–6 uker postoperativt. D

Stadium III (Dukes C)

- Pasienter < 75 år med påviste lymfeknutemetastaser (Stadium III) anbefales adjuvant kjemoterapi. A
- For pasienter < 70 år vurderes kombinasjonsbehandling med 5-FU/folinat eller kapecitabin og oxaliplatin (XELOX, FOLFOX eller FLOX i 6 måneder. A
 - Ved T1-3N1 adjuvant kjemoterapi med XELOX/CAPOX i 3 mnd.
 - Ved T4 eller N2 vurderes adjuvant kjemoterapi XELOX/CAPOX/FOLFOX/FLOX i 6 mnd

- For pasienter 70–75 år vurderes monoterapi med FLv eller kapecitabin i 6 mnd. B
- For pasienter over 75 år vurderes monoterapi FLv eller kapecitabin i 6 mnd basert på funksjonsnivå, allmenntilstand og komorbiditet. D

Høyrisiko stadium II (Dukes' B)

- Mikrosatelitt status i primærtumor bør avklares B
- Pasienter med påvist høy mikrosatelittinstabilitet (MSI) har god prognose og minimal effekt av 5-FU, de trenger ikke adjuvant behandling. A
- Pasienter <75 år med mikrosatelittstabile svulster med ett av de følgende karakteristika skal vurderes for adjuvant kjemoterapi: B/C
 - pT4 tumor
 - Påvist perforasjon nær tumor (før/under operasjonen)
 - Hvis totalt antall undersøkte lymfeknuter er ≤ 12
- Behandling gis som monoterapi med 5-FU/folinat eller kapecitabin over 6 måneder. B

Endetarmskreft uten metastaser, kirurgi

- Total mesorektal eksisjon (TME) er den anbefalte kirurgiske teknikk ved operativ behandling av endetarmskreft. Ved tumor i øvre del av rektum er PME likeverdig forutsatt 5 cm reseksjonsmargin i mesorektum distalt for tumor. C
- Helt distalt i endetarmen kan en margin ned mot 1 cm være adekvat når dette er nødvendig for anastomosering. B
- Skylling av rektumstumpen før anastomose anbefales for å unngå anastomoseresidiv. B
- Bruk av avlastende stomi ved lave anastomoser reduserer forekomsten av klinisk anastomoselekkasje. A
- T1, sm 1-cancere som ikke har høyrisiko patologiske egenskaper, kan behandles med endoskopisk reseksjo/TEM. B
- Pasienter med overveiende sannsynlige lymfeknutemetastaser på bekkenveggen kan tilbys preoperativ strålebehandling, men det er ikke holdepunkter for at kirurgi på bekkenveggen gir bedre lokal kontroll eller overlevelse.

Strålebehandling ved endetarmskreft

- Preoperativ strålebehandling, 2 Gy x 25, med kjemoterapi (kapecitabin eller nordisk FLv i doser tilpasset samtidig strålebehandling), anbefales ved T4-svulst og for svulster uavhengig av T-stadium der avstanden fra mesorektal fascie til tumor/satelittumor er ≤ 2 mm på MR eller patologisk kapselkledd lymfeknute (radiologisk vurdert som sikker malign) er ≤ 1 mm på MR. A

- Strålebehandling bør tilbys ved sikkert patologiske lymfeknuter utenfor den mesorektale fascie (laterale lymfeknuter, lymfeknuter i lysken). D
- Til pasienter > 75 år med redusert funksjonsnivå/allmennstilstand og/eller alvorlig komorbiditet eller pasienter med synkrone metastaser, kan preoperativ strålebehandling med 5 Gy x 5 være et alternativ. C
- Postoperativ strålebehandling, 2Gy x 25 kombinert med kjemoterapi (kapecitabin eller nordisk FLv i doser tilpasset samtidig strålebehandling) anbefales ved: A
 - Mikroskopisk (CRM ≤ 1mm) eller makroskopisk ikke-radikal reseksjon (R1 eller R2).
 - Per- eller preoperativ tumorperforasjon eller tumornær perforasjon.
 - Patologisk oppdaget T4b-tumor som ikke er strålebehandlet preoperativt
- Postoperativ kjemoterapi kan være et alternativ til postoperativ strålebehandling ved høy risiko for lokalt recidiv/metastatisk sykdom

Behandling av lokoregionalt residiv av endetarmskreft

- Kirurgi, eventuelt med preoperativ strålebehandling eller rebestråling, er eneste kurative behandlingsalternativ for lokalt residiv ved endetarmskreft. C
-

Behandling av resektable og potensielt resektable levermetastaser

- Leverbiopsi er kun indisert hvis pasienten ikke skal /kan opereres for levermetastaser eller diagnosen ikke er radiologisk sikker. C
 - Operasjonsindikasjon kan foreligge selv ved ekstrahepatiske manifestasjoner. D
 - Pasienter < 75 år, ECOG 0 og forhøyet CEA, med resektable levermetastaser, bør tilbys perioperativ oxaliplatinbasert kjemoterapi.
 - Ved potensielt resektable levermetastaser anbefales et kjemoterapiregime med høyest mulig responsrate frem til eventuell reseksjon. Dette innebærer kombinasjonsregime med 5FU og oksaliplatin eller irinotecan, eventuelt i kombinasjon med antistoff. C
-

Behandling av lungemetastaser fra kolorektalkreft

- Inntil resultater av kontrollerte undersøkelser foreligger, anbefales det at lungemetastaser fra kolorektalkreft opereres. C
 - Som hovedregel bør rekkefølgen være at lungemetastaser opereres sist.
 - Forutsetninger for operativ behandling er at:
 - Det ikke foreligger kreftsykdom utenfor lungene.
 - Alle metastaser kan fjernes radikalt.

Forhold som svekker indikasjon for operasjon for lungemetastase:

- Kort tid fra behandling av primærtumor til funn av lungemetastase.
 - Flere lungemetastaser.
 - Engasjement av flere lungelapper.
 - Forhøyet CEA.
 - Levermetastaser.
 - Påviste lymfeknutemetastaser i lungehilus.
-

Behandling ved ikke-kurable metastaser

- Førstelinjes behandling
 - Behandlingsstrategi og intensitet avhenger av om det er ønskelig med rask tumorregresjon på grunn av symptomer eller komplikasjoner forårsaket av tumor, eller om behandlingen først og fremst har som mål å hindre videre progresjon. A
 - Kjemoterapi anses som den viktigste komponenten av behandlingen.
 - Kjemoterapi gitt som infusjonsregimer kombinert med antistoff synes å gi størst regress C
 - Dersom tumor er RAS villtype og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) gir 1. linjes behandling med EGFR hemmer kombinert med infusjonsregimene FOLFIRI eller FOLFOX størst tumorregress C
 - Dersom tumor er RAS mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og tumorregress er ønskelig finnes flere kjemoterapikombinasjoner eventuelt i kombinasjon med bevacizumab B
 - For pasienter som ikke er velegnet for antistoffbehandling kan FLOX/FLIRI være et alternativ D
 - Eldre pasienter eller pasienter hvor det ikke er viktig å få tumorregress kan etter vurdering tilbys kapecitabin, eventuelt i kombinasjon med bevacizumab, eller nordisk FLv. A
 - Dersom tumor er BRAF mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) bør det i 1. linje vurderes trippelregimet FOLFOXIRI i kombinasjon med bevacizumab A
- Andrelinjes behandling
 - Ved svikt på irinotekanholdig regime i 1. linje bør oksaliplatinholdig regime vurderes i 2. linje. Ved svikt på oksaliplatinholdig regime i 1. linjes bør irinotekanholdig regime vurderes i 2. linje. Et alternativ kan være irinotecan alene. A

- Har man valgt å gi 1. linjes behandling med monoterapi 5-FU/kalsiumfolinat/kapecitabin, kan kombinasjonens kjemoterapi være aktuelt som 2. linjes behandling hvis pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0–1). B
 - Tredje- og fjerdelinjes behandling
 - Dersom tumor er RAS villtype og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) kan EGFR-hemmer i kombinasjon med irinotekan tilbys pasienter som har progradiert på et irinotekanholdt og okaliplatinholdig regime og ikke tidligere har fått EGFR hemmer A
 - Effekten av monoterapi med EGFR-hemmere synes å være av klinisk nytte og kan være et alternativ til de pasientene som av ulike grunner ikke tåler kjemoterapi. A
-

Oppfølging etter behandling

- Kontrollene gjennomføres hos pasientens fastlege, men den første kontrollen etter operasjon skal foretas av kirurg. Pasienter med endetarmskreft som er operert med lav fremre reseksjon, kontrolleres hos kirurg. D
- Det anbefales kontroll etter operasjon for lever- og/eller lungemetastaser med CT lever og lunger og måling av CEA hver 6. i 5 år. Kontrollene bør samordnes med oppfølging av primærtumor. . D

1 INNLEDNING

Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) publiserte og oppdaterte fra tidlig på 1990-tallet anbefalinger for utredning, behandling og oppfølging av tykk- og endetarmskreft gjennom «Grønnboka» og senere på NGICG sine hjemmesider (www.ngicg.no). NGICG stod bak opprettelsen av Rectumcancerregisteret sammen med Kreftregisteret og Kreftforeningen i 1993. Resultatene fra Rectumcancerregisteret har vært benyttet som basis for faglige anbefalinger både om behandlingsrutiner og faglige standarder. Disse anbefalingene synes å være akseptert og langt på veg fulgt i fagmiljøene.

Når Nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft første gang ble publisert som nasjonal faglig retningslinje av Helsedirektoratet i 2010, erstattet denne «Grønnboka». Nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft har senere vært oppdatert en rekke ganger.

Gjennom rapportene fra Rectumcancerregisteret er det dokumentert en vesentlig reduksjon i lokale residiv og bedring i 5-års overlevelse etter behandling for endetarmskreft. Fra 2007 ble registeret utvidet til også å omfatte tykktarmskreft (Colorectalcancerregisteret). Det har senere endret navn til Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, og er et av flere nasjonale kvalitetsregistre ved Kreftregisteret. Kolorektalgruppen i NGICG (NGICG-CR) har det faglige ansvaret for registeret. Årsrapporten viser behandlingsresultater, og en del informasjon om stadie og behandlingen som er gitt, for alle pasienter som er kurativt operert for tykk- og endetarmskreft, både på nasjonal basis og for hvert enkelt sykehus (1). De siste 20 år har andelen som får lokale residiv blitt redusert, og er nå ca. 5 % (2). Andelen som får fjernspredning er relativt uendret. Komplette og valide innrapporteringer fra sykehusene er nødvendig for å kunne lage rapporter, både nasjonalt og for sykehus. Kvaliteten på dataene i registeret har vært undersøkt ved en større gjennomgang av pasientjournaler. Data om tilbakefall og metastaser etter kurativ behandling hadde god kvalitet (3).

1.1 Forholdet mellom volum og kvalitet

Forholdet mellom volum og kvalitet i behandling av kreft har vært fokus for en rekke publikasjoner og offentlige utredninger. For visse diagnoser eller prosedyrer har enkelte publikasjoner vist at høyt volum fører til bedre behandlingsresultat, mens det for andre diagnoser eller prosedyrer ikke er påvist en slik sammenheng. En nasjonal rapport om kreftkirurgi gir anbefalinger om minimumstall per år for operasjoner (4), men det er store forskjeller i anbefalingene mellom tumorgrupper og evidensen for disse kontrastene er svak. Enkeltrapporter viser også at god kvalitet kan oppnås i institusjoner med lavt volum. I et

internasjonalt perspektiv vil flertallet av norske sykehus som behandler tykk- og/eller endetarmskreft, fremstå som sentre med relativt lavt volum. En bør også ta hensyn til at kirurgisk kompetanse ikke bare er basert på kirurgi av kreft, men også kirurgi av benigne sykdommer som krever mye av den samme kompetansen. Vurderingen av volum og kvalitet må også ta hensyn til om det foreligger et tverrfaglig miljø omkring den aktuelle kreftsykdommen. Data fra kvalitetsregisteret for tykk- og endetarmskreft har vist at sykehus hvor det kun sporadisk opereres endetarmskreft har tilfredsstillende resultater, og flere sykehus med små volum har sluttet med elektiv kirurgisk behandling av endetarmskreft. De første kvalitetsresultatene for tykktarmskreft fra kvalitetsregisteret viser noen forskjeller mellom sykehus, men så langt er det ingen holdepunkter for tydelig volum-kvalitet sammenheng.

1.2 Kirurgisk kompetanse

Kirurgisk behandling av tykk- og endetarmskreft skal utføres av spesialister i gastroenterologisk kirurgi med sitt hovedvirke innen colorectalkirurgi. Institusjoner med alenespesialister eller med vikarbasert faglighet innen gastroenterologisk kirurgi bør avstå fra elektiv operativ behandling av tykk- og endetarmskreft. Ved kurative operasjoner for endetarmskreft bør to gastrokirurger med hovedvirke innen colorectalkirurgi utføre inngrepet.

1.3 Tverrfaglige team

Nytten av tverrfaglige møter/team er dokumentert i litteraturen (5). Det skal være formelle tverrfaglige møter på alle sykehus som behandler tykk- og endetarmskreft, der utredning og behandling av pasienter med tykk- og endetarmskreft diskuteres. Tverrfaglige møter for vurdering av tykk- og endetarmskreft må ha deltakelse av gastrokirurg, radiolog og onkolog. Der nødvendig kompetanse ikke er fysisk tilgjengelig på institusjonen må det etableres kvalitativt tilfredsstillende videokonferanseordninger med et annet kompetent fagmiljø, alternativt kan pasienten henvises til annet sykehus for tverrfaglig vurdering. Tverrfaglige møter bør ha mulighet for tilknytning av patolog. Ved vurdering av kurativ behandling hvor metastasekirurgi inngår bør relevant kompetanse innhentes.

1.4 Kvalitetsindikatorer

For å kunne vurdere om anbefalingene i handlingsprogrammet blir fulgt har NGICG-CR utarbeidet kvalitetsindikatorer. Arbeidet med å utvikle kvalitetsindikatorer er en kontinuerlig prosess som binder Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft sammen med de nasjonale retningslinjene for behandling av tykk- og endetarmskreft. Følgende kvalitetsindikatorer er utviklet per februar 2018:

Kvalitetsindikator	Mål
Tykkarmskreft	
Andel patologibesvarelser meldt som strukturert beskrivelse	>90 %
Andel pasienter operert med laparoskopi	Ikke satt mål
Postoperativ mortalitet 100 dager etter operasjon	<5 %
Relativ overlevelse 5 år etter operasjon	>80 %
Andel pasienter uten fjernmetastser 5 år etter operasjon	>85 %
Endetarmskreft	
Andel pasienter som har fått stomi	20 %–40 %
Andel pasienter som har fått preoperativ strålebehandling	20 %–40 %
Andel patologibesvarelser meldt som strukturert beskrivelse	>90 %
Andel pasienter operert med laparoskopi	Ikke satt mål
Postoperativ mortalitet 100 dager etter operasjon	<5 %
Relativ overlevelse 5 år etter operasjon	>85 %
Andel pasienter uten fjernmetastser 5 år etter operasjon	>80 %
Andel pasienter uten lokalt tilbakefall 5 år etter operasjon	>95 %

Anbefaling

- Sykehus hvor det kun sporadisk opereres endetarmskreft per år bør avstå fra elektiv kirurgi av endetarmskreft (evidensgrad C)
- Elektiv kirurgisk behandling av kreft i tykk- og endetarm skal utføres av spesialister i gastroenterologisk kirurgi med hovedvirke innen colorectalkirurgi. Institusjoner med alenespesialister eller vikarbasert faglighet bør som hovedregel avstå fra elektiv behandling av tykk- og endetarmskreft (evidensgrad D)
- Sykehus som behandler pasienter med tykk- og endetarmskreft skal ha formelle tverrfaglige team hvor utredning og behandling diskuteres (evidensgrad D)

2 EPIDEMIOLOGI

2.1 Forekomst

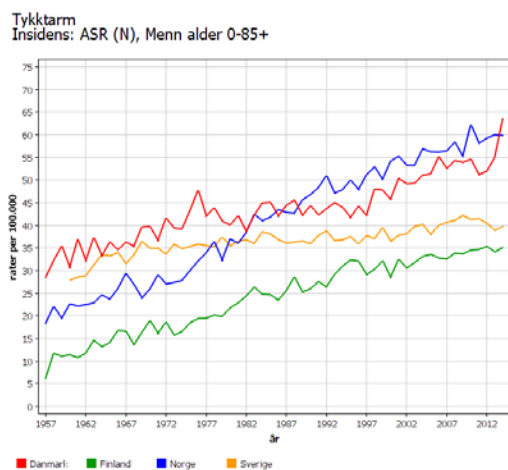
Tykk- og endetarmskreft er en av de vanligste kreftformer på verdensbasis (6). I Norge ble det registrert mer enn 4 000 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i 2016, og det er dermed den nest hyppigste kreftdiagnosen blant menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft) (7). Risikoen for tykktarmskreft er tilnærmet lik hos kvinner og menn, mens risikoen for endetarmskreft er omtrent 50 % høyere hos menn. Omtrent 5 % av alle menn, og 4 % av alle kvinner vil rammes av tykk- og endetarmskreft før fylte 75 år.

Det har vært en markant økning i insidensrate for tykktarmskreft for begge kjønn de siste 60 år. Økningen har vært sterkere enn i de andre nordiske landene (se Figur 1a og b). Insidensraten for endetarmskreft steg frem til 1990-tallet, men har vært relativt stabil siden (Figur 1 c og d). Det er verdt å legge til at de norske ratene for tykk- og endetarmskreft er høye også i europeisk sammenheng (8;9).

Antall krefttilfeller antas å øke i tiden fremover. Prognoser anslår at det i 2030-34 vil være mer enn 6000 nye tilfeller årlig av tykk- og endetarmskreft. Det er en økning på 40 % fra det observerte nivået i 2016 (10;11). Hoveddelen av denne økningen skyldes aldringen i befolkningen.

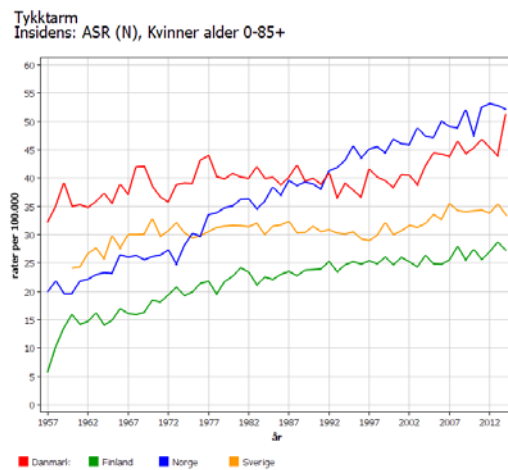
Figur 1: Alderstandardiserte insidensrater for tykk- og endetarmskreft i Danmark, Finland, Sverige og Norge. Kilde: NORDCAN.

a) Tykktarmskreft, menn



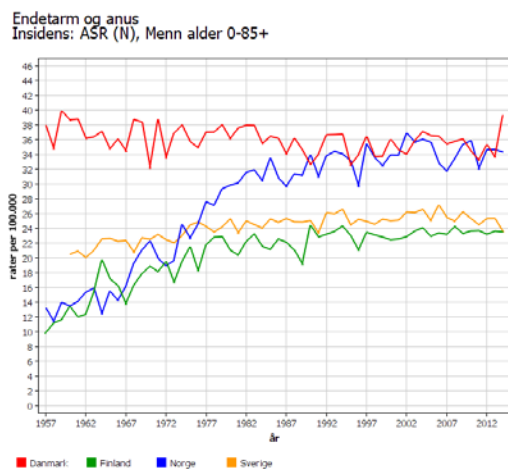
NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (22.11.2017)

b) Tykktarmskreft, kvinner



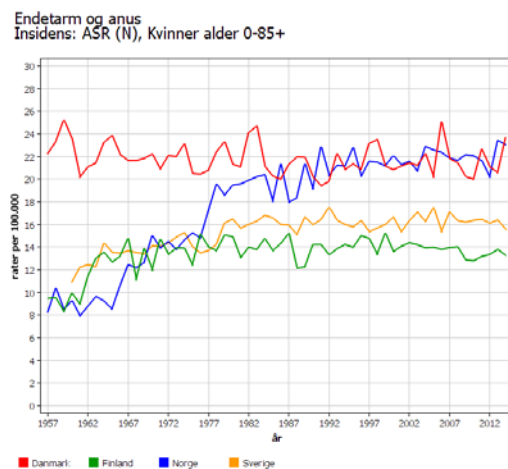
NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (22.11.2017)

c) Endetarms- og anuskreft, menn



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (22.11.2017)

d) Endetarms- og anuskreft, kvinner



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (22.11.2017)

Ratene er standardisert etter nordisk alderssammensetning i 2000.

Kilde: NORDCAN (10)

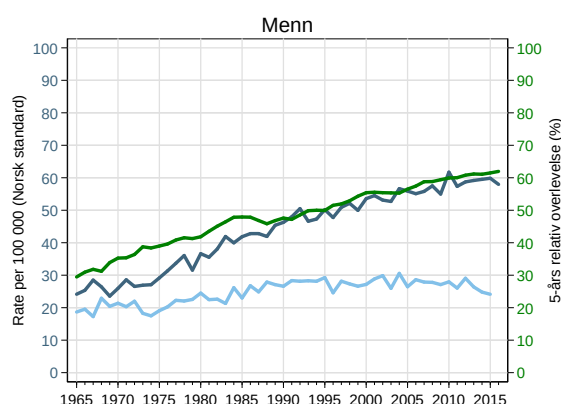
2.2 Overlevelse

Fem års relativ overlevelse (andelen som overlever minst 5 år, justert for overlevelsen i normalbefolkningen) har økt jevnt siden begynnelsen av 1970-tallet (se Figur 2 a-d). Overlevelsen for både tykk- og endetarmskreft har økt fra under 30 % på 1960-tallet, til over 60 % i den siste 5-års perioden (2012–16). Den relative overlevelsen faller raskt de første årene og flater ut etter omkring 5 år (Figur 3a og b).

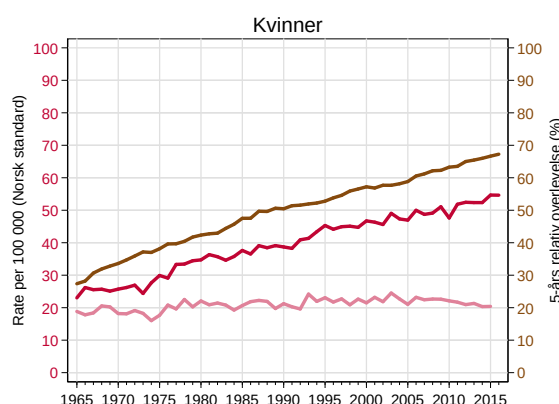
Overlevelsen er sterkt avhengig av utbredelse på diagnosetidspunkt. Ved lokalisert tumor er fem års relativ overlevelse over 90 %. Forlokaltavansert sykdom er overlevelsen noe lavere (rundt 80 %), og fjernspredning er andelen som overlever sin kreftsykdom i 5 år rundt 10 til 20 %.

Figur 2: Trender i aldersstandardiserte 5-års relativ overlevelse, insidensrater og mortalitetsrater for tykk- og endetarmskreft..

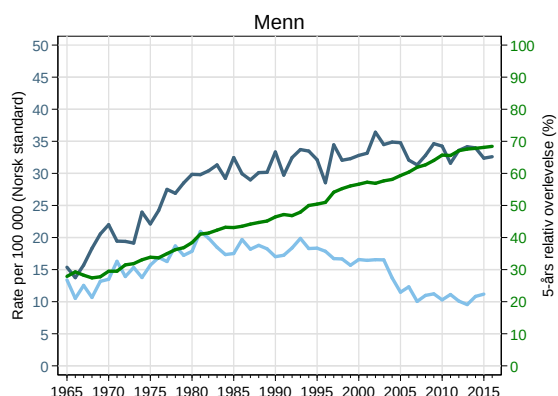
a) Tykktarmskreft, menn



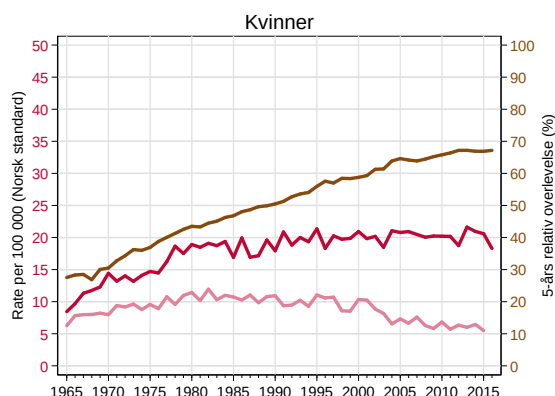
b) Tykktarmskreft, kvinner



c) Endetarmskreft, menn



d) Endetarmskreft, kvinner

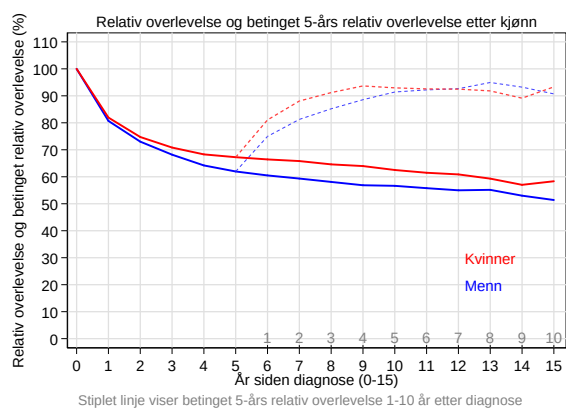


Ratene er standardisert etter norsk middelfolkemengde i 2014.

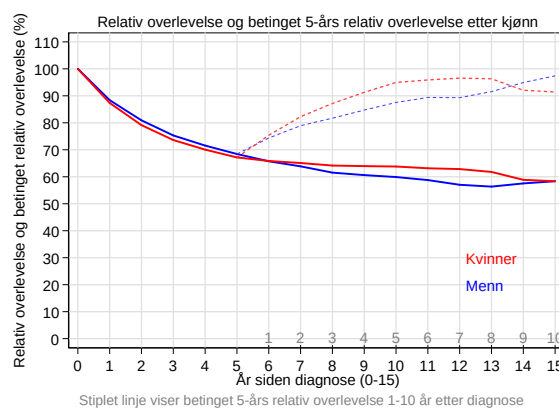
Kilde: Cancer in Norway 2016 (7)

Figur 3: Relativ overlevelse opp til 15 år etter diagnose for tykk- og endetarmskreft.

a) Tykktarmskreft



b) Endetarmskreft



Kilde: Cancer in Norway (7)

2.3 Forebygging

Som forebygging står tiltak rettet mot livsstil sentralt. En oppsummering fra World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research anslår at en stor del av tilfellene av tykk- og endetarmskreft kan forebygges ved hjelp av endring av kosthold og livsstil (12;13). Det er sterke bevis for at matvarer som inneholder fiber gir redusert risiko for både tykk- og endetarmskreft, mens regelmessig fysisk aktivitet reduserer risikoen for tykktarmskreft, men har liten effekt på endetarmskreft. På den andre siden, er rødt og prosessert kjøtt, alkohol og fedme faktorer som øker risikoen for kreft i tykk- og endetarm (12;13).

Resultater fra randomiserte studier gir støtte for at både screening med fleksibel sigmoidoskopi og testing for blod i avføring (Faecal occult blood tests (FOBT)) reduserer forekomst og dødelighet av tykk- og endetarmskreft, men det er fremdeles ikke avklart hvilken av disse screeningmetodene som egner seg best i et helhetlig folkehelseperspektiv (14). I Norge gjennomføres det nå et pilotprosjekt for å undersøke disse alternative screeningmetodene, og strategier for å optimalisere et eventuelt screeningprogram på nasjonalt nivå. Dette prosjektet vil i løpet av perioden 2012–2018 invitere 140 000 kvinner og menn i alderen 50–74 år fra fylkene Østfold, Akershus og Buskerud til å delta i prosjektet som har et randomisert design med en FOBT-arm og en sigmoidoskopi-arm. Videre er det vedtatt at det skal innføres et nasjonalt program for screening av tarmkreft i 2019. Screeningen skal tilbys alle kvinner og menn det året de fyller 55.

3 FORLØPSTIDER

Fra 1. januar 2015 ble Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft innført i helsetjenesten. Fra da ble tidligere forløpstider erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft. Pakkeforløpene ble oppdatert i 2017.

3.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at pasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til start behandling. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

Se kapittel 6 for en diskusjon om prognostisk betydning av aktuelle symptomer som utløser pakkeforløp.

3.2 Forløpstider for tykk- og endetarmskreft

I [Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft](#) er det følgende forløpstider:

Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		9 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		12 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	18 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	35 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	35 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	39 kalenderdager

[Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft](#) finnes på Helsedirektoratets nettsider og er publisert i webversjon. Se www.helsedirektoratet.no

Det er utarbeidet egne [diagnoseveiledere for fastleger](#) for inngang til pakkeforløp. Diagnoseveileder finnes på www.helsedirektoratet.no

Det er også utarbeidet [pasientinformasjonsskriv](#), som finnes på www.helsedirektoratet.no

4 ARVELIG TYKK- OG ENDETARMSKREFT

Det anslås at omlag 3 % av tilfellene med tykk- og endetarmskreft skyldes medfødt genfeil i et kreftgen med høy penetrans og dominant arvegang (15). Lynch syndrom (LS) skyldes feil i et av mismatch reparasjonsgenene (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) eller *EPCAM* genet (16). Familiær adenomatøs polypose (FAP) som skyldes feil i *APC* genet, og andre mer sjeldne arvelige kreftsyndromer inngår også i denne gruppen (17-20). Personer med genfeil i et av disse genene vil ha en betydelig økt livstidsrisiko for å utvikle tykk- og endetarmskreft, ofte i yngre alder.

Omlag 20 % av alle med tykk- og endetarmskreft kan ha familiær tarmkreft (15). Det vil si at det er en opphopning av tykk- og endetarmskreft i familien, men genfeil er ukjent. Personer i disse familiene vil oftest ha en moderat økt risiko for å utvikle tykk- og endetarmskreft sammenliknet med bakgrunnsbefolkningen.

Identifikasjon og oppfølging av risikopersoner og familier kan forebygge tykk- og endetarmskreft, og derfor er familieanamnese viktig (21).

Hos pasienter som har utviklet kreft skal det tas opp familieanamnese med hensyn til kreft og informasjon om tidligere polypper.

Det bør rekvireres mikrosatellitt instabilitet (MSI) og/eller immunhistokjemiske (IHC) undersøkelser i svulstvev fra pasienten da det kan ha konsekvens for valg av behandling og kan gi en indikasjon på genetisk disposisjon (LS). Dersom MSI er påvist og BRAF mutasjon ikke påvist, eller IHC indikerer LS, bør pasienten få tilbud om genetisk veiledning og eventuelt gentesting (16) (evidensgrad D).

Se kapittel 17.5 og 17.6 om molekylærpatologiske undersøkelser.

Det skilles mellom pasienter som har klinisk sykdom og friske familiemedlemmer når det gjelder behandling og overvåking.

Ved mistanke om at det kan foreligge arvelig kreft kan pasienten og/eller friske familiemedlemmer henvises til genetisk veiledning og utredning. Se henvisningskriterier pkt 4.1.

4.1 Henvisningskriterier til genetisk veiledning og utredning¹

- Pasienter < 60 år, som ved undersøkelse av tumorvev får påvist:
 - Mikrosatelittinstabilitet og BRAF mutasjon negativ/metylering av *MLH1*
 - Manglende uttrykk av mismatch reparasjonsproteiner ved immunhistokjemisk undersøkelse
- Debut av tykk- og endetarmskreft < 50 år
- To nære slektninger med tykk- og endetarmskreft < 60 år
- Tre nære slektninger med tykk- og endetarmskreft < 70 år
- Tre nære slektninger med Lynch syndrom relaterte svulster som kreft i tykk- og endetarm, endometrium, duodenum, nyrebekken/ureter, ventrikkel med fler, minst en < 50 år .
- En person med flere Lynch syndrom relaterte primære svulster
- Alle med ≥ 10 adenomatøse polypper
- Alle med hamartomatøse polypper
- Friske personer som ønsker prediktiv gentest for kjent genfeil i familien

Henvisningskriteriene over er basert på dokumentasjon i litteraturen (19;20;22-24).

4.2 Kliniske syndromer og kontroll

Internasjonale retningslinjer for identifikasjon og oppfølging av **Lynch syndrom** (LS) (16;25) og **familiær adenomatøs polypose (FAP)** og **attenuert FAP (AFAP)** (26) er utarbeidet. For mer sjeldne syndromer med økt risiko for polypper/kreft, f.eks. Hamartomsyndromene, Peutz-Jeghers syndrom (*STK11* genet), Juvenil polypose (*SMAD/BMPR1A* genene) og Cowden syndrom (*PTEN* genet), vises til oversiktsartikler (19;20). Polymerase proofreading associated polyposis, PPAP (*POLD1/POLE* genene), er opphopning av polypper og kreft i tykk- og endetarm. (27). Genetiske tester av disse genene er tilgjengelige.

For Sagtakket polyposesyndrom (SPS) er mulige underliggende genfeil ikke kjent. Det vises til kapittel 5.1.3 og 5.1.6 vedrørende henholdsvis klassifisering og oppfølging.

4.2.1 Lynch syndrom (LS)

1–3 % av alle pasienter med tykk- og endetarmskreft kan ha LS (16;28). Pasienter/familier med LS har en betydelig økt livstidsrisiko for tykk- og endetarmskreft og andre kreftsvulster (29-31). Tarmkreft kan oppstå i yngre alder, og en pasient kan ha flere samtidige (synkrone) svulster eller ha LS-assosierte kreftsvulster i egen sykehistorie og økt risiko for senere kreftsvulster (metakrone svulster) .

Livstidsrisiko for tarmkreft hos individer med LS er 10–47 % og avhenger av kjønn og hvilket av MMR genene som er mutert (16;29-31). Karsinogenesen er aksellerert (32), intervallene mellom overvåkning må derfor være korte. I praksis ikke sjeldnere enn hvert annet år etter individuell

¹ Både første- og andregradsslektninger/affiserte fra samme side av familien.

vurdering, avhengig av funn ved koloskopiovervåkning (16;32) (evidensgrad C). Anbefalt overvåkning er koloskopi hvert annet år fra 25 års alder. Ved forekomst av tubulære adenomer anbefales ny koloskopi etter 1 år og tilbake til hvert 2. år ved normale funn (16;25) (evidensgrad D).

Regelmessig koloskopi av Lynch syndrom-familier har vist å redusere insidens av tykk- og endetarmskreft (33).

For kvinner i familier med Lynch syndrom er livstidsrisiko for endometriecancer ca 12–54 % ved påvist MMR genfeil og avhenger av hvilket gen som er mutert (16;29-31). Det er også økt risiko for andre LS-assosierte kreftsvulster.

4.2.2 Polyposesyndromer

Familiær adenomatøs polypose (FAP)

Under 1 % av alle som diagnostiseres med tykk- og endetarmskreft kan ha FAP (18). FAP er karakterisert med hundrevis av polypper i rektum og kolon. Polypper oppstår i barne- og ungdomsalder (26). Det er tilnærmet 100 % risiko for utvikling av kreft i tykk- og endetarm innen 40 års alder dersom pasienten ikke får fjernet tykk- og endetarm. Annen kreftsykdom kan forekomme. Karakteristiske øyebunnsforandringer, fundus polypper, osteomer, epidermoider og desmoider forekommer. Desmoider i buk og bukvegg kan vokse invasivt og medføre økt sykkelighet og død (18;26).

FAP skyldes autosomal dominant nedarvede mutasjoner i APC-genet, og gentest er tilgjengelig. . Ca 15–20 % av FAP skyldes nye mutasjoner (34). Disse pasientene har følgelig ingen FAP-relatert opphopning av tykk- og endetarmskreft i familien. Der FAP er påvist, må pasienten og familien få grundig informasjon. Pasienten må få tilbud om kontrollopplegg. Anbefalt overvåkning er rektosigmoidoskopi av risikopersoner, og det bør startes ved 10–12 års alder. Dersom man finner polypper i endetarmen, skal pasienten koloskoperes og deretter overvåkes årlig med koloskopi (og biopsier av polypper). De fleste FAP-pasienter opereres med profylaktisk kolektomi eller proktokolektomi mellom 15 og 25 års alder. Overvåkning er vist å gi reduksjon av tykk- og endetarmskreft.

Øvre endoskopi bør starte ved 25–30 års alder (26) (evidensgrad D). Duodenale polypper fjernes endoskopisk for å redusere risikoen for duodenale carsinomer Oppfølging baseres på antall, størrelse og grad av dysplasi av polypper i duodenum, og klassifiseres etter Spigelman score (35).

Attenuert familiær adenomatøs polypose (AFAP)

AFAP skyldes dominant nedarvede mutasjoner i APC-genet, med polypper (10–99 adenomer, debut >30 år) og senere debut av tykk- og endetarmskref enn ved FAP (36). Oppfølgingen er tilsvarende overvåkning av FAP, men med start ved 18–20 års alder. Koloskopi anbefales pga tendens til adenomer i proksimale tykktarm. Øvre endoskopi anbefales som ved FAP (36) (evidensgrad D).

MutYH-assosiert polypose (MAP)

MAP utgjør < 1 % av alle som er diagnostisert med tarmkreft og er karakterisert ved færre polypper (>10 <100) enn ved FAP og høyere debutalder (37). Årsaken er mutasjoner i *MUTYH*-genet (36;37), og arvegangen er autosomal recessiv, det vil si at man må arve genfeilen fra begge foreldre. Gentester er tilgjengelig. Oppfølgingen er som ved AFAP (evidensgrad B).

Mutasjonsbærere, det vil si individer som bare har arvet genfeilen fra en av foreldrene, har ikke påvist økt risiko for tarmkreft, og overvåkning er ikke nødvendig (38).

Øvrige polyposesyndromer utgjør til sammen << 1 % av alle med diagnosen tykk- og endetarmskref (17-20;22).

4.2.3 Familiær tykk- og endetarmskreft (FCRC)

Begrepet brukes om opphopning av tykk- og endetarmskref i familier. Genfeil er i stor grad ukjent, og kliniske kriterier for de kjente arvelige syndromene trenger ikke være oppfylt (17;18;23;24;36;37). Cirka 20 % av alle med tykk- og endetarmskreft kan ha familiær tarmkreft (15;39). Anbefalt overvåkning av pasienter og førstegradsslektninger er koloskopi hvert 5. år fra 40 år ved normale funn (19;22;28;40) (evidensgrad C). Oppfølging tilbys personer hvor det er to første- eller en første- og en annengradsslektning med tarmkreft før fylte 60 år eller tre nære slektninger med tarmkreft før 70 år (19). Risikopersoner er de som selv har hatt kreft og deres friske førstegradsslektninger. Hver side av familien vurderes for seg. Oppfølging av pasienter og friske slektninger bør organiseres på bakgrunn av genetikers råd i nær samtåd mellom den aktuelle personene og fastlegen.

Anbefaling

- Mikrosatelitt instabilitet og/eller immunhistokjemiske undersøkelser bør utføres i svulstvev fra alle pasienter med tykk- og endetarmskreft < 60 år (evidensgrad B)
- Pasienter med holdepunkt for Lynch syndrom bør få tilbud om genetisk veiledning (evidensgrad D).
- Pasienter med Lynch syndrom og påvist genfeil bør koloskoperes hvert annet år fra 25 års alder. Hvis tubulære adenomer påvises, bør det gjøres en ny koloskopi etter ett år, deretter eventuelt tilbake til hvert annet år (evidensgrad D).
- Oppfølging av pasienter med Lynch syndrom og påvist genfeil hos relevant spesialist for Lynch-syndrom assosierte kreftformer baseres på genetikers anbefaling, og organiseres i samråd med pasient og fastlege (evidensgrad C)
- Pasienter med risiko for Familiær adenomatøs polypose bør sigmoidoskoperes fra 10–12 års alder. Dersom man finner polypper i endetarmen, skal pasienten koloskoperes. Øvre endoskopi bør starte ved 25–30 års alder (evidensgrad D).
- Pasienter med Attenuert familiær adenomatøs polypose eller MuTYH assosiert polypose følges opp på samme måte som ved Familiær adenomatøs polypose, men med start ved 18–20 års alder (evidensgrad C).
- Pasienter med familiær tykk- og endetarmskreft og deres førstegradsslektninger bør følges opp med koloskopi hvert 5. år fra fylte 40 år (evidensgrad C).

4.3 Behandling

4.3.1 Lynch syndrom

Tykk- og endetarmskreft hos Lynch syndrom-pasienter behandles vanligvis som sporadisk kreft. Total eller subtotal kolektomi bør gjøres ved synkrone kreftsvulster og/eller multiple polypper (16;22) (evidensgrad D). Dersom man velger segmental tarmreseksjon ved etablert tarmkreft, må man være oppmerksom på risiko for metakron CRC.

Lynch syndrom-pasienter som ikke har fått fjernet tykk- og endetarm, bør overvåkes med koloskopi etter avsluttet kontroll for CRC, ikke sjeldnere enn hvert annet år, etter individuell vurdering, til 70–75 år (16;19) (evidensgrad D).

Påvisning av MSI er av betydning for prognose og valg av behandling. LS-assosierte svulster er rapportert å ha annen effekt av ulike cytostatika enn sporadisk tarmkreft (41). Retningslinjer for behandling er foreløpig lik sporadisk tarmkreft, men med visse muligheter for avvik. Se kapittel 8.6 om adjuvant kjemoterapi ved stadium II tykktarmskreft.

4.3.2 FAP

Dersom grov atypi påvises i polypper er profylaktisk kirurgi aktuelt. Avhengig av utbredelse, størrelse og mengde avgjøres omfanget av kirurgi. Vanligvis er proktokolektomi det som skal gjøres og da med rekonstruktive prosedyrer – dvs reservoar kirurgi (42) (evidensgrad D). Kolektomi med ileorektal anastomose (IRA) kan være aktuelt i spesielle tilfeller der det er få og små adenomer i rektum som kan fjernes og overvåkes inntil kompletterende kirurgi blir nødvendig.

Kirurgisk behandling av FAP skal i utgangspunktet skje ved universitetssykehus.

Behandlerende kirurg må kunne informere pasienten om indikasjoner for kirurgi. Pasientene skal informeres om de ulike kirurgiske alternativer inkludert muligheter for kikkhullstilganger, samt rekonstruktiv kirurgi (reservoirkirurgi) av kompetent kirurg ved et senter som driver med denne type kirurgi. Har man ikke erfaring og slik kompetanse i primærsykehuset, skal pasienten henvises også til informasjon og beslutningstaking ved det sykehuset som skal gjennomføre operasjon og oppfølging.

4.3.3 Primær profylakse ved Lynch syndrom og FAP

Daglig inntak av acetylsalicylsyre ved Lynch syndrom har vist signifikant reduksjon i forekomst av kreft (43) (Evidensgrad A). En pågående studie søker å avklare optimal dose (43). Man avventer resultatene av denne studien før det eventuelt gis anbefalinger til mutasjonsbærere om daglig inntak av acetylsalicylsyre.

Kjemoprevensjon med bruk av COX2-hemmere ved FAP har vist reduksjon av størrelse og antall polypper (44) men er ikke anbefalt på grunn av kardiovaskulære bivirkninger (45).

Duodenalpolypose kan kanskje bremses med potente Cox-2 hemmere, men dette må veies mot bivirkningsprofilene på så vel medikamentene som det operative tiltak og er en spesialistoppgave.

Anbefaling

- Tykk- og endetarmskreft hos pasienter med Lynch syndrom behandles oftest som sporadisk kreft, men subtotal kolektomi eller total kolektomi bør vurderes, spesielt ved synkron kreft eller ved multiple polypper (evidensgrad D).
- Pasienter med Lynch syndrom som har gjenværende tykktarm/endetarm, bør overvåkes med koloskopi etter avsluttet 5 års kontroll ikke sjeldnere enn hvert annet år, etter individuell vurdering til 70–75 år (evidensgrad D).
- Pasienter med FAP bør proktokolektomeres profylaktisk ved 15–25 års alder. Hvis grov atypi påvises tidligere er det absolutt operasjonsindikasjon (evidensgrad D). Ileoanalt reservoir må vurderes.

4.4 Om den genetiske utredning og veiledning

Genetisk veiledning inkluderer vurdering av egen risiko for kreft, tilbud om gentester og informasjon om konsekvensene av testing, samt henvisning til medisinsk oppfølging og risikoreduserende tiltak.

All genetisk utredning og gentesting er underlagt Bioteknologiloven (46) og krever informert samtykke. Diagnostiske tester er testing av affisert individ, og prediktive tester er testing av frisk person. Prediktiv test forutsetter genetisk veiledning, og gentester ved mistanke om arvelig sykdom må i slike tilfeller rekvireres av genetiker.

Prediktiv testing av barn (<16 år) gjøres bare når det er av betydning for behandlingsvalg/profylakse allerede i barnealder.

4.5 Amsterdam II kriteriene og de reviderte Bethesda kriterier for identifikasjon av mulig Lynch syndrom

Reviderte Amsterdamkriterier (Amsterdam II): (23)

- Minst tre slektninger med tykk- og endetarmskreft eller LS relatert kreft*.
- To generasjoner skal være affisert.
- Minst én diagnostisert <50 år. FAP skal være ekskludert. Tykk- og endetarmskreft skal være histologisk verifisert.

* Kreft i endometrium, duodenum, nyrebekken/ureter, ventrikel, lever- og galleganger, bukspyttkjertel, og eggstokker mfl.

Reviderte Bethesda-kriterier: (24)**Kriterier for å selektare tykk- og endetarmskreft for MSI/IHC*-testing.**

(Det er tilstrekkelig at ett av kriteriene er oppfylt)

- Tykk- og endetarmskreft hos pasient <50 år.
- Synkron eller metakron tykk- og endetarmskreft eller andre LS-relaterte svulster, uavhengig av alder.
- Tykk- og endetarmskreft med MSI-H fenotype tumor** hos pasienter < 60 år.
- Tykk- og endetarmskreft diagnostisert hos pasient med én eller flere førstegradsslektninger (foreldre, søsken, barn) med en LS-relatert*** svulst, og hvor én av svulstene er diagnostisert < 50 år.
- Tykk- og endetarmskreft diagnostisert hos pasient med ≥ 2 første- eller andre-(besteforeldre, tanter, onkler, barnebarn) gradsslektninger med LS-relaterte svulster, uavhengig av alder.

* MSI/IHC gjøres på patologisk anatomisk avdeling ved en del større sykehus.

** Histologiske karaktertrekk i tumor: lavt differensiert/udifferensiert karsinom, signetringceller, Crohnlignende lymfocyttagregasjon, slimproduksjon i >50 % av tumorcellene, lymfocyttagregasjon eller kribriformt vekstmønster

**** Kreft i endometrium, duodenum, nyrebekken/ureter, ventrikkel, lever- og galleganger, bukspyttkjertel, og eggstokker mfl.

Tabell 1: Spigelman score for vurdering av duodenalpolypose og dens alvorlighetsgrad (35)

	Poengangivelse		
	1P	2P	3P
Antall polypper	1–4	5–20	>20
Størrelse (mm)	1–4	5–10	>10
Histologi	Tubulær	Tubulovilløs	Villøs
Dysplasi	Mild	Moderate	Grov
Spigelman score og endoskopiintervaller			
Stage			
0	0	4 år	
I	1–4	3 til 4 år	
III	5–6	1 til 3 år	
III	7–8	6 til 12 mnd	
IV	9–12	Hvis ikke duodenektomi, 6 mnd	

5 POLYPPER I TYKK-OG ENDETARM OG DYSPLASI VED ULCERØS KOLITT

5.1 Polypper: typer, morfologi, dysplasi og kreftutvikling

Det er to hovedkategorier av polypper i tykktarmen – adenomer og sagtakkete (engelsk: serrated) lesjoner. Sagtakkete lesjoner deles inn i hyperplastiske polypper (HP), bredbasete sagtakkete polypper med eller uten cytologisk dysplasi, og tradisjonelle sagtakkete adenomer (TSA).

5.1.1 Adenomer

Adenomene er neoplastiske med et potensiale for utvikling til kreft.

De fleste tilfeller av tykk- og endetarmskreft (CRC) utvikles fra adenomer, men de færreste adenomer (<10 %) blir til cancer. 2/3 av adenomene viser tegn til regresjon i løpet av 2–3 år (47–49) og 2–14 % forsvinner fullstendig (50). Inntil 25 % av 50-årige og halvparten av 70-årige nordmenn har adenomer (51). Potensialet for forebygging av CRC ved polypektomi er større i venstre enn i høyre halvdel av tykktarmen. Risikoen for CRC etter polypektomi synes å være avhengig av lesjonens størrelse, vekstmønster og dysplasigrad i tillegg til antall adenomer (52).

Vanlige adenomer inndeles etter vekstmønster i tubulære, villøse og tubulovilløse og graderes etter grad av atypi/dysplasi (se tabell 1)

5.1.2 Hyperplastiske polypper

Hyperplastiske polypper er ikke-neoplastiske og man antar at små (< 5mm) HP i rektum ikke har malignitetspotensiale. Det er usikkert om store (≥10mm) HP kan være forløpere for SSA/P (se 5.1.3) og dermed kan være CRC forløpere (53). Det som tidligere ble omtalt som «Hyperplastisk polyppose syndrom» kalles nå «sagtakket polyppose syndrom» og ansees som et syndrom med mange og/eller store sagtakkede polypper og økt malignitetspotensiale, selv om det er noe uklart om de sagtakkede polypper blir maligne, eller om det er en generell økt risiko for kolorektal kreft for individene med slike polypper (se pkt 4.2.2). I to studier var 5-års risiko for CRC 2–7 % hos pasienter med sagtakket polyppose syndrom som inngikk i et kontrollprogram med koloskopi (54;55).

5.1.3 Bredbasete sagtakke polypper (BSP)

Bredbasete sagtakke polypper er lesjoner med potensiale for utvikling av kreft via den såkalte "serrated pathway" (56). Nomenklaturen kan være noe forvirrende ettersom mange anser sagtakke adenomer og sagtakke polypper til å være synonyme og bruker dette om hverandre, mens andre igjen ønsker at de kalles lesjoner (57;58). Fagmiljøet i Norge har valgt å kalle disse for bredbasete sagtakke polypper med eller uten dysplasi.

BSP er flatt voksende, bredbasete lesjoner, lett å overse ved koloskopi (de fleste er mindre enn 5–10 mm), og det er vanskelig å se tydelig overgang mellom lesjonen og normal slimhinne. De er oftest lokalisert i proksimale del av tykktarmen og kan være vanskelige å fjerne komplett med slyngereksjon (59). Disse viser hypermetylering i genpromotorer som gir hemming av viktige tumor suppressor gener og manglende ekspresjon av DNA-reparasjons gener (mismatch repair gener, MMR), og som kan gi økt utvikling av kreft. Noen BSP vil inneholde dysplastiske foci. De histologiske kriteriene for dysplasi i disse lesjonene er ikke godt beskrevet, men man finner at selv lesjoner med svært liten grad av atypi har molekylære forandringer som kan gi økt risiko for kreftutvikling. Det er noe usikkert om små sagtakke lesjoner gir økt risiko for utvikling av kreft, men større lesjoner (≥ 10 mm) synes ganske sikkert å gi øket risiko for kreft – enten dette skyldes en aktiv rolle i polypp- $\rightarrow$ cancer utviklingen eller om BSP bare er en markør for økt kreftrisiko i det aktuelle tarmsegmentet (57;60).

5.1.4 Tradisjonelt saktakke adenom

Tradisjonelt saktakke adenom: Ser ut som stilket polypp eller litt bredere/høyere (eksofytisk/flliform), men kan også være flate. De er sjeldne, sitter oftest på venstre side / rektum. Videre synes de ikke å progrediere gjennom de samme signalveiene som bredbasete sagtakke polypper, slik at de synes ikke ha like stor sannsynlighet for å utvikle kreft som den bredbaserte varianten (57;61)

Tabell I: Klassifisering av lesjoner

	Betegnelse anbefalt av WHO (62)	Tidligere betegnelse	TNM	Kommentar
A	Adenom med lavgradig intraepitelial neoplasi	Adenom med lett-moderat dysplasi		
B	Adenom med høygradig intraepitelial neoplasi*	Adenom med grov dysplasi/carcinoma in situ	pTis	
D	Adenokarsinom	Adenokarsinom	pT1	Infiltrasjon i submucosa

* Tidligere også kalt intramucosalt karsinom

5.2 IBD og kreft

Utvikling av dysplasi og karsinom kan være en komplikasjon til inflammatorisk tarmsykdom (IBD), med forekomst av CRC ved ulcerøs kolitt (UC) på 2 % etter 10 år, 8 % etter 20 år og hele 18 % etter 30 år (63). Nye populasjonsbaserte studier viser imidlertid lavere forekomst (64-68), til dels ikke signifikant forskjell fra den generelle befolkningen (65;67-69). Crohns sykdom i tykktarm disponerer også for CRC, muligens på lik linje med UC (64;70). Median alder ved diagnosen av CRC-IBD i Norge er 44 år (71)

Følgende faktorer har vært assosiert med økt risiko for CRC ved UC: lang sykdomsvarighet, utbredt sykdom, tidlig debut, høy intensitet av inflammasjon, forekomst av spontan CRC i slekt og samtidig forekomst av primær skleroserende kolangitt (PSC). Besøk hos sykehusspesialist 1–2 ganger per år har vært assosiert med redusert risiko for CRC-IBD (72).

Det er for lite evidens for å kunne anbefale endoskopisk overvåkning av IBD pasienter generellt. Et nyere Cochrane review graderer evidensen til "very low" (73). Imidlertid bør pasienter med risikofaktorer for CRC Crohns totalkolitt samt 10 år sykdomsvarighet fra IBD-diagnosen settes opp til kontroll hos spesialist en gang i året for vurdering av sykdomsaktivitet og om det foreligger klinisk indikasjon for koloskopi. Endoskopisk overvåking bør, hvis mulig, utføres med kromoendoskopi (74).

Pasienter med primær skleroserende kolangitt (PSC) og kolitt har høyere risiko for CRC (75). ESGE anbefaler at PSC-pasienter med påvist kolitt bør følges med kromoendoskopi og målrettede biopsier årlig .

Foci med dysplasi ved UC er ofte vanskelig å erkjenne endoskopisk fordi lesjonene oftest er flate. I tillegg kan tarmslimhinnen være forandret pga. kronisk inflammasjon. Det er derfor viktig å bruke høyoppløselige endoskop ved disse undersøkelsene og, om mulig, tilstrebe å undersøke ved inaktiv sykdom. Tradisjonelt har IBD-pasienter med venstresidig kolitt og totalkolitt blitt fulgt med koloskopi og ikke-målrettede kvadrantbiopsier for hver 10. cm av kolon. Ved en slik tilnærming vil dysplasi kun påvises i om lag 1 av 1000 biopsier (76). I 2015 ble den såkalte SCENIC consensus statement (Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients) publisert (76). Ved bruk av kromendoskopi (farging av slimhinnen) doubles sannsynligheten for å se dysplastiske lesjoner (absolutt risikøkning 6 %), og ekspertgruppen anbefalte derfor at koloskopikontroller utføres som kromendoskopi med målrettede biopsier. Man anslår at ca. 10 % av dysplastiske IBD-lesjoner er "usynlige" ved kromendoskopi og kun kan oppdages ved ikke-målrettede biopsier. Ekspertgruppen klarte ikke å oppnå enighet om det skulle utføres ikke-målrettede biopsier i tillegg til målrettede biopsier ved kromendoskopi.

Morfologisk inndeles dysplastiske IBD-lesjoner i polypoide (Paris klasse I) eller ikke-polypoide (Paris klasse II). I tillegg beskrives hvorvidt lesjonen er skarpt avgrenset mot omgivende flat slimhinne (kriterium for endoskopisk resektabilitet). Det er uklart om de to undertypene har forskjellig malignitetspotensiale. I en metaanalyse av 10 studier der 376 pasienter fikk fjernet

polypoide lesjoner og ble fulgt i 54 måneder med kontrollkoloskopier, var den årlige CRC-risikoen 0,5 % (77). Histopatologisk inndeles dysplasi ved IBD i høygradig og lavgradig. I tillegg kan en bruke betegnelsen uvisst dysplasi («indefinite for dysplasia»), eks. ved mye inflammasjon kan det være vanskelig å skille regenerative forandringer fra premalign dysplasi. Den gamle betegnelsen DALM («dysplasia-associated lesions or mass») er ikke lenger i bruk. Rikelige biopsier rundt lesjonen er nødvendig for å avdekke dysplasi i tilstøtende flat slimhinne. Dysplasidiagnosen bør bekreftes av to patologer.

Kromendoskopi utføres med fargestoff (indigocarmin eller metylenblått) tilsatt saltvann eller vanlig vann. Én ampulle (5ml) indigocarmin (8 mg/ml) eller én ampulle (10ml) metylenblått (5 mg/ml) tilsatt 100 ml vann (hhv. 0,04 % eller 0,05 %) er som regel tilstrekkelig for en orienterende farging av tarmsegmentene. For detaljert inspeksjon av suspekte lesjoner i slimhinnen anbefales det høyere konsentrasjon (tre ampuller indigocarmin eller metylenblått/100ml vann). Fargeløsningen appliseres på slimhinnen med spraykateter eller direkte tilsatt spylevæsken. Det er helt nødvendig med en komplett rengjort tarm for å få til en vellykket kromendoskopi.

5.3 Symptomer

Bortsett fra store, distalt lokaliserte polypper som kan gi synlig blod og/eller slim i avføringen, gir de fleste kolorektale polypper eller dysplasi ved IBD ikke symptomer.

5.4 Diagnostikk

5.4.1 Koloskopi

Koloskopi regnes som gullstandard ved kolorektal diagnostikk og gir mulighet for vevsprøvetaking og terapi, men er avhengig av utøveren, og undersøkelsen kan i mindre grad gjennomgås i ettertid som ved radiologiske metoder.

5.5 Behandling

5.5.1 Benigne polypper (kategori A-C i tabell I)

Behandling av benigne polypper gjøres for å forhindre utvikling av kreftsykdom. En må sikre seg at disse virkelig er benigne. Best grunnlag for dette gis ved fullstendig fjerning i én seanse (en bloc) for å vurdere reseksjonsflate. Alle polypper uavhengig av størrelse bør fjernes. Unntaket er små (<5mm) hyperplastiske polypper i rektum. Overfladiske biopsier underestimerer dysplasi-grad og kan bomme på cancerfoci – spesielt i store polypper (>10mm) hvor polyppektomien er både diagnostisk og terapeutisk (78) (evidensgrad C). Alt polyppev må derfor sendes til histopatologisk undersøkelse. Det er anslått at <1 % av adenomer med diameter <10mm er maligne, 10 % med diameter 10–20mm og 20–50 % med diameter >20mm (79). Perforasjonsfaren ved terapeutisk koloskopi er 0,5–2 per 1000 koloskopier (80). Blødningsfaren ved terapeutisk koloskopi er ca 3 per 1000 polypektomier (81). Perforasjonsfaren er størst ved

store polypper i coecum (80). Polypektomi må veies mot risiko ved inngrepet, alder, komorbiditet og den trusselen lesjonen forventes å utgjøre for resterende forventet levetid. Koloskopikontroller kan være et alternativ – forutsatt at pasienten følger opp kontrollavtaler.

5.5.2 Polypp med karsinomutvikling (T1-cancer i stilket polypp – kategori D i tabell I)

Ved påvist adenokarsinom i stilket polypp skal tumor klassifiseres etter Haggitt's klassifikasjon og eventuell innvekst i blod- og lymfekar samt differensieringsgrad skal angis (82-87).

Slyngereseksjon anses som tilstrekkelig behandling ved karsinom dersom slyngen er lagt på makroskopisk fri stilk og polyppen ble fjernet i ett stykke (ikke stykkevis). I tillegg må infiltrasjonen ikke være dypere enn til Haggitt's nivå 1, 2 (kanskje også 3), og det må være mikroskopisk sikker fri rand (82-87) (evidensgrad C).

Tumor må ikke være lavt differensiert, og det må ikke være påvist infiltrasjon i blod- eller lymfekar (82-87). Er det tvil om reseksjonsranden (ofte ved Haggitt's nivå 3) eller det er sikker infiltrasjon i reseksjonsranden, må mer radikal prosedyre velges. Det samme gjelder ved Haggitt's nivå 4 (82-87).

Flate bredbaserte polypper med tidlig cancer (T1), samt stilkede polypper Haggitt's nivå 4, skal klassifiseres etter sm klassifikasjonen. Sm 1 cancere i endetarmen samt stilkede polypper med usikker reseksjonsrand (Haggitt 3 og 4) kan behandles med lokal fullveggs excisjon (TEM, TAMIS, endoskopisk) og er nærmere omtalt under behandling av endetarmskreft i kapittel 9. Ved lokalisasjon i tykktarm bør det gjøres formell reseksjon i disse situasjonene (88) (evidensgrad D).

Ved lavt differensiert tumor eller sikker infiltrasjon i lymfebaner/kar bør det gjøres formell reseksjon.

5.5.3 Avanserte endoskopiske metoder for polypfjerning

Stilkede polypper og bredbaserte polypper opptil 20 mm diameter kan vanligvis fjernes enkelt ved slyngereseksjon *en bloc* ved endoskopi. Selv om bredbaserte polypper ≤ 3 mm sannsynligvis kan fjernes komplett med stor biopsitang, anbefaler ESGE at alle polypper ≤ 10 mm bør fjernes med kald slyngereseksjon (uten bruk av strøm, evidensgrad D) (89). Det er nylig vist adenomer med diameter mellom 4 og 9 mm kan fjernes trygt og med like stor grad av komplett fjerning som med bruk av strøm (90).

Større, flate polypper fjernes ofte enklest og sikrest ved Endoskopisk mukosa-reseksjon (EMR), der man injiserer saltvann/viskøs væske (for eksempel Voluven) tilsatt fargestoff (indigocarmine) i submukosa og løfter opp mukosa med polyppen. Det gir bedre mulighet for å fjerne hele polypen i ett tak og reduserer risikoen for perforasjon. Dersom polyppen er større enn 20–25 mm vil man sjelden klare å få den ut i ett stykke med EMR, og det blir da en «piecemeal» reseksjon som kan være mindre radikal og gi større usikkerhet vedr. tolkning av patologisvar og alltid usikkerhet om reseksjonskant til siden er fri. For større, bredbaserte polypper gir derfor endoskopisk

submukosa disseksjon (ESD) muligheten til en bloc reseksjon, men på bekostning av en større komplikasjonsrisiko. Man løfter polyppen ved injeksjon i submukosa (med væske som holder «løftet» lenge), og dissekerer med diatermiinstrumenter gjennom koloskopets arbeidskanal – først ned gjennom mukosa, deretter systematisk under polyppen i submukosa-planet.

EMR beherskes av mange endoskopører og kan anses som standard teknikk. EMR bør også vurderes ved fjerning av bredbasete polypper under 20mm størrelse. I en randomisert studie med 358 polypper i størrelsen 6–9 mm, var det 6 ganger høyere risiko (8,5% vs 1,5%) for inklumpett fjerning ved bruk av reseksjon med kald slynge (uten bruk av strøm) sammenlignet med EMR. ESD er teknisk meget krevende og gjøres bare et fåtall steder. I øvede hender regnes ESD av flere som tilstrekkelig radikal for T1-sm1 cancer.

Erfaring med disse metodene bør kunne erstatte TEM-prosedyre hos en del pasienter med «middels» vanskelige / middels store polypper i rektum, og i øvede hender bør de kunne erstatte tykktarmsreseksjon hos noen av pasientene med bredbasert, premalign polypp i tykktarm.

5.5.4 Dysplasi ved IBD

På grunn av manglende kunnskap om den naturlige utviklingen av dysplasi er det usikkerhet omkring hvilken behandlingsstrategi man skal velge ved påvist dysplasi. Det er ikke gjennomført randomiserte, kontrollerte studier der man har sammenlignet kolektomi med endoskopisk fjerning av neoplastiske lesjoner etterfulgt av koloskopikontroller.

Behandlingsstrategi ved påvist dysplasi vil være avhengig av flere faktorer som pasientens holdning til hva som er akseptabel risiko for senere kreft, holdning til kolektomi, sykdomsaktivitet, alder og risiko ved kirurgisk inngrep samt skopørens kompetanse i endoskopisk fjerning av de påviste lesjonene. SCENIC-gruppen anbefaler at påviste dysplastiske lesjoner (både polypoide og ikke-polypoide) fjernes endoskopisk (som regel ved EMR eller ESD) dersom lesjonene fremstår som skarpt avgrenset og det ikke påvises dysplasi i flat slimhinne rundt lesjonen (kriterier for resektabilitet) og at pasienten tilbys et kontrollopplegg med kromoendoskopi (evidensgrad D) (76).

Ved påvist høygradig dysplasi i tilstøtende mukosa eller hvis lesjonen ikke kan fjernes fullstendig, bør (prokto)kolektomi anbefales. Ved lavgradig dysplasi er bildet mer sammensatt og behandlingsstrategien bør diskuteres med pasienten i samråd med multidisiplinært team (76) (Evidensgrad D). Polypper lokalisert proksimalt for betennelsen ved ulcerøs kolitt bør anses som ordinære adenomer og behandles deretter.

Anbefaling

- Slyngereseksjon er anbefalt behandling ved adenokarsinom i stilket polypp forutsatt mikroskopisk fri reseksjonsrand og Haggitt's nivå 1 eller 2 (evidensgrad C).
- Ved tvilsom eller ufri reseksjonsrand i polypstilk eller Haggitts nivå 4 bør det gjøres fullveggs TEM eksisjonsbiopsi i endetarmen, og histologisvaret vil avklare om dette er tilstrekkelig radikalt. I tykktarm bør det utføres formell reseksjon. (evidensgrad D)

- Ved lavt differensiert tumor eller sikker infiltrasjon i blod- eller lymfekar i polyppen bør det gjøres formell reseksjon (evidensgrad D)
- Dysplastiske lesjoner ved inflammatorisk tarmsykdom vurderes fjernet endoskopisk ved EMR eller ESD der dette er mulig, og pasienten bør tilbys oppfølging med kromendoskopi. Alternativt må (prokto)kolektomi vurderes og diskuteres med pasienten (evidensgrad D).

5.6 Oppfølging

5.6.1 Benigne polypper

Antall størrelse, vekstmønster og dysplasi-grad på adenomer og sagtakkete polypper er et pragmatisk akseptabelt grunnlag for risikostratifisering og anbefalt kontroll. Høygradig dysplasi og villøsitet er nært korrelert med polypstørrelse (evidensgrad C). Ved stykkevis fjerning av store adenomer sagtakkete polypper eller ved usikker radikalitet anbefales kontroll etter 3–6 mnd. Det er påvist en residivrate på 16–32 % 3–6 mnd etter polypektomi av adenomer ≥ 20 mm (91;92). I en meta-analyse var residivraten høyere i de studiene der det ble tatt biopsier av polypptomten (selv om denne så makroskopisk normal ut) enn der biopsier ikke ble tatt (19% vs 13%) (93). Det er likevel uklart om informasjonen som man får ved biopsitaking av normalt utseende polypptomt påvirker senere risiko for CRC, og man kan derfor ikke gi noen klar anbefaling om at normalt utseende polypptomt skal biopsieres. Polypptomten etter fjerning av store polypper (≥ 20 mm) eller stykkevis fjerning bør tatoveres for senere identifisering (evidensgrad D).

Gevinsten ved rutinemessig koloskopikontroll etter polypfjerning er høyst usikker, og de valgte tidsintervallene er arbitrære og dårlig dokumentert. Det finnes ingen randomiserte studier som viser at kontroll med koloskopi reduserer forekomst av CRC eller død av CRC, og nylig publiserte observasjonsstudier som viser effekt av koloskopi-kontroller er vanskelige å tolke på grunn av seleksjonsbias (94;95). En stor randomisert europeisk studie (European Polyp Surveillance trial – EPoS) er pågående. Den skal inkludere nesten 30 000 pasienter og vil forhåpentligvis kunne gi oss klarere svar (96). Flere norske sykehus deltar i denne studien.

Adenomer inndeles vanligvis i lav- og høyrisikogruppe etter antall, størrelse, vekstmønster og dysplasi-grad.

Kunnskapen om sagtakkete polypper er ennå ufullstendig, men i følge den Europeiske Endoskopiorganisasjonen (ESGE) medregnes sagtakkete polypper ≥ 10 mm eller med dysplasi i høy risiko gruppen (97).

Det er viktig å være klar over begresningene i inndeling i høy- og lavrisikogruppe: Kontrollanbefalinger baserer seg blant annet på skopørens vurdering av polypstørrelse og antall adenomer samt patologens vurdering av vekstmønster og dysplasi-grad. Kvaliteten på skopører varierer. I en meta-analyse av tandem-koloskopier ble 22% av adenomene ikke oppdaget (98). I den såkalte CARE-studien ble 10% av adenomene ikke komplett fjernet, og risikoen for

inkomplett polypektomi varierte med en faktor på 3 mellom skopørene i studien (59). Vurdering av polypstørrelse er heller ikke standardisert og varierer mellom skopører (52). Endelig er det stor variasjon mellom patologer i vurderingen av villøsitet og dysplasigrad (99).

Usikkerheten ved nytten av kontroll-koloskopier gir seg utslag i svært ulike anbefalinger i internasjonale guidelines. For høyrisikogruppen er man både i Europa og USA havnet på anbefaling om 3-års intervall som også anbefales i Norge (Figur 1, evidensgrad D). I en norsk registerstudie fant man at dødeligheten av CRC var høyere hos individer som hadde > 1 adenom, høygradig dysplasi og villøst vekstmønster sammenlignet med bakgrunnsbefolkningen (SIR 1,16, 95% KI 1,02 – 1,31) (100).

For lavrisikogruppen derimot, varierer anbefalingene fra ingen anbefalt kontroll til 5 eller 10 år. (97;101;102). Lavrisikogruppen utgjør om lag to tredjedeler av alle individer med adenomer (103). Flere observasjonsstudier har vist at personer som har fått fjernet lav-risikoadenomer ikke har høyere risiko for CRC enn bakgrunnsbefolkningen (94;104;105). I en stor norsk registerstudie hadde pasienter som hadde fått fjernet lav-risiko adenomer (definert som 1 tubulært adenom med lavgradig dysplasi) 25% lavere risiko for død av CRC enn bakgrunnsbefolkningen (standard mortalitetsratio 0,75, 95% konfidens intervall [KI] 0,63–0,89) (100). I den perioden som ble analysert i studien (1993–2007), var det ikke anbefalt med koloskopikontroller i lavrisikogruppen (106). I den norske sigmoidoskopiscreening studien NORCCAP var risikoen for utvikling av CRC etter 11 år den samme for individer i lavrisikogruppen som for individer med ingen polypper påvist ved sigmoidoskopi (Hazard ratio 1,1, 95% KI 0,6–1,9) (107). Videre var resultatene fra NORCCAP-studien sammenlignbare med den amerikanske sigmoidoskopiscreening studien PLCO der kontroll-koloskopi var anbefalt etter 5–10 år (108). Det foreligger altså ingen evidens for at individer i lavrisikogruppen har høyere risiko for forekomst eller død av CRC sammenlignet med normalbefolkningene. Det finnes ikke store randomiserte studier med forekomst eller død av CRC som endepunkt, og alle observasjonsstudier har begrenset oppfølgingstid. Evidensgrunnlaget er følgelig for dårlig til å kunne gi noen klar anbefaling om kontrollkoloskopi av lavrisikogruppen i Norge (Figure 1). Andre forhold ved pasienten som forekomst av CRC hos førstegradsslektninger, dårlig tømning, inkomplett undersøkelse og komorbiditet må tas i betraktning. Det finnes heller ikke evidens for hvilken alder kontrollkoloskopier skal avsluttes, og en klar anbefaling kan ikke gis. ESGE anbefaler arbitrært 80 år, men dette må individualiseres.

Da evidensgrunnlaget er dårlig både for kontrollanbefalingene i lav- og høyrisikogruppen er det viktig å delta i og legge til rette for prospektive studier uavhengig av de veiledende tidsintervallene i denne retningslinjen.

Det er en forutsetning for de veiledende kontrollintervallene i figuren under at den initiale koloskopien er av høy kvalitet. En høykvalitets koloskopi defineres som en koloskopi der skopet er ført til cøcum (skoptuppen ført oralt for planet som utgjøres av ileocecalklaffen, med adekvat tømning og med fullstendig fjerning av alle polypper (med unntak av små (<5mm) hyperplastiske polypper i rektum). Kvaliteten på skopier varierer mellom skopører. Studier fra Polen og USA har vist at pasienter som er koloskopert av leger med høy adenom deteksjonsrate

har lavere risiko for senere forekomst og død av CRC sammenlignet med skopører med lav adenom deteksjonsrate (109;110). Det er derfor viktig med utdanning og kvalitetskontroll av leger som utfører koloskopi i Norge (evidensgrad D).

Figur 1: Veiledende kontrollintervall etter fjerning av kolorektale polypper.

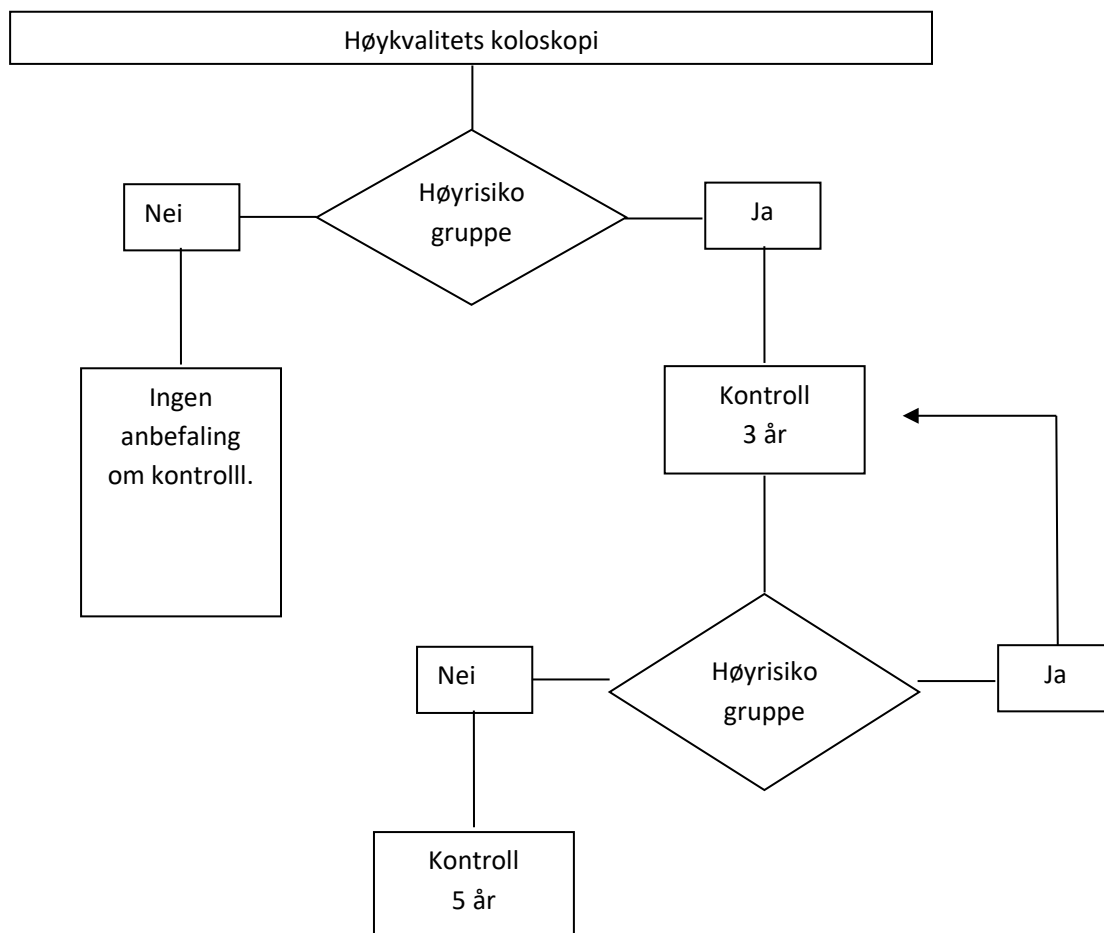
Høyrisikogruppe (minst 1 av følgende): 3 eller flere adenomer, minst ett adenom ≥ 10 mm, adenom med høygradig dysplasi, adenom med villøst eller tubulovilløst vekstmønster, sagtakket polypp med dysplasi, sagtakket polypp ≥ 10 mm.

Lavrisikogruppe: 1–2 tubulære adenomer med lavgradig dysplasi og < 10 mm.

Lav risiko gruppe: 1–2 tubulære adenomer < 10 mm med lavgradig dysplasi.

Høy risiko gruppe: pasienter med enten adenom ≥ 10 mm, høygradig dysplasi, tubulovilløst eller villøs vekstmønster eller ≥ 3 adenomer.

Funn ved første undersøkelse



5.6.2 Polypper med karsinomutveksling

Ved radikal fjerning med vurderbare render bør tomten kontrolleres ved koloskopi 3 måneder inntil tilheling og igjen innen ett år (evidensgrad D).

Anbefaling

- Ved stykkevis fjerning av store adenomer eller ved usikker margin anbefales kontroll innen 6 mnd, deretter følges algoritmen (evidensgrad D).
- Ved radikal fjerning av maligne polypper med vurderbare render bør tomten kontrolleres ved koloskopi innen 3 måneder inntil tilheling og igjen innen ett år (evidensgrad D).

6 DIAGNOSTIKK OG UTREDNING

6.1 Generelt

6.1.1 Symptomer

Symptomer og funn ved tykk- og endetarmskreft avhenger dels av svulstens lokalisering. Ofte vokser svulsten langsomt og vil kunne gi ulike kliniske manifestasjoner (111;112). Tall i parentes angir hyppighet (113).

- Knappt halvparten av pasienter med tykk- og endetarmskreft opplever obstruksjonssymptomer i form av endring av avføringsvaner eller magesmerter. Dette er vanligere ved venstresidig enn høyresidig kreftsykdom (112).
 - Blødning viser seg enten som synlig blod med avføringen eller som anemi med slapphet når blodet blander seg helt i avføringen lenger proksimalt i tykktarmen.
 - Frisk blødning er meget vanlig ved svulster i endetarmen og sigmoideum og avtar jevnt i hyppighet ved svulster i proksimal retning i tykktarmen
 - Anemi er svært hyppig ved svulster proksimalt i tykktarmen og blir mindre hyppig jo mer distalt svulsten er. Det ses hos 75 % ved svulster i cøkum og ascendens mot 30 % ved svulst i rektum (114).
- Allmennsymptomer som asteni ses hos 20%, mens vekttap på diagnostidspunkt foreligger hos under 10%.

Noen pasienter kan ha flere ulike symptomer samtidig. Ingen av symptomene er imidlertid spesifikke for kolorektal kreft og opptrer også ved flere andre tilstander i fordøyelsestraktus (115).

De aller fleste symptomer har lav sensitivitet og spesifisitet for kolorektal kreft (115;116). Unntaket er palpabel tumor og mørk rød rektalblødning (115). Med økende alder øker den prediktive verdien av symptomene (117).

15–25 % av alle med kolorektal kreft debuterer under bilde av akutt abdomen med ileus, større blødninger eller tarmperforasjon (118) (evidensgrad D). Én av fem (113;119) har spredning ved diagnosetidspunktet, hyppigst til intraabdominale lymfeknuter, peritoneum, lever og lunger, og kan ha symptomer fra disse organene (evidensgrad C).

6.1.2 Klinisk undersøkelse

Klinisk undersøkelse og rektaleksplorasjon (eventuelt rektoskopi) bør utføres da inntil 10 % av alle kolorektale svulster kan påvises ved denne enkle undersøkelsen (120) (evidensgrad D).

6.1.3 Laboratorieprøver

Prøve med henblikk på okkult blod i avføring benyttes nå i mange land ved screening for kolorektal kreft. Prøven er imidlertid negativ hos 25 % av pasienter med symptomgivende kolorektal kreft (121) og kan derfor ikke brukes til å avgjøre om videre utredning skal gjøres (122). Imidlertid kan prøven være til hjelp for å bestemme hastegrad for koloskopi om ikke andre kriterier for henvisning til pakkeforløp foreligger (se under).

Anemi er et kardinalfunn ved kreft i tykk- og endetarmsk og forekommer hyppigere jo lenger proksimalt svulsten er lokalisert. Hemoglobin skal tas ved mistanke om kreft i fordøyelsestraktus. Okkult tarmblødning må utelukkes ved tilfeldig påvist jernmangelanemi siden anemi kan være eneste tegn på kreft i tykktarm eller endetarm. CRP og SR kan være normal eller forhøyet, men har ingen plass i primærdiagnostikken. Forhøyet ALP kan skyldes lever- eller skjelettmetastaser. Utredning med leverblodprøver bidrar ikke til å diagnostisere primærtumor, men forhøyet verdier kan tyde på metastasering til lever. CEA er ingen screeningprøve på kolorektal kreft.

6.1.4 Pakkeforløp

Det er begrunnet mistanke om kreft i tykk- og endetarm hos pasienter over 40 år med ett eller flere av følgende symptomer eller funn:

- Uavklart blødning fra tarmen
- Funnt av tumor eller polypp ved ano-/rektoskopi
- Endring av et ellers stabilt avføringsmønster i over fire uker

Hvis et av de aktuelle symptomer eller funn foreligger, skal det sendes en henvisning merket "Pakkeforløp for tykk- og endetarmskreft". Når et helseforetak mottar en henvisning merket "Pakkeforløp tykk- og endetarmskreft" skal det planlegges et utredningsforløp for påvisning av kreft inntil mistanken er bekreftet eller avkreftet.

Pasienter med uspesifikke symptomer uten symptomer fra mage/tarm henvises til *Diagnostisk pakkeforløp* hvis det er begrunnet mistanke om alvorlig sykdom.

For noen pasienter kan det være nødvendig og riktig at utredningen tar noe lenger tid. Pasientens preferanser og valg kan føre til at forløpstidene fravikes. Der alvorlig komorbiditet eller særlige forhold ved tumor må tas hensyn til med tilleggsutredninger eller forbehandling av pasienten, vil også forløpstidene måtte fravikes. Slike forlengede forløpstider vil vanligvis ikke ha noen negativ konsekvens for behandlingsresultat.

6.1.5 Nasjonalt tarmscreeningprogram

Det er besluttet at det skal innføres et nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft i Norge, med oppstart i slutten av 2019. De regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Sør-Øst RHF har fått i oppdrag å implementere det nasjonale screeningprogrammet. Helsedirektoratet overleverte en rapport til Helse- og omsorgsdepartementet 30.juni 2017 og programmet skal etableres i tråd med anbefalingen i denne rapporten. Tarmkreftscreening skal tilbys menn og kvinner det året de fyller 55 år (123). Det er lagt opp til en gradvis innføring av screeningprogrammet over fem år med oppstart i 2019. Standard screeningmetode vil ved oppstart av programmet være iFOBT (FIT), med gradvis overgang til koloskopi som standard screeningmetode når kapasiteten er tilstrekkelig utbygd.

I Helse Sør-Øst har det siden 2012 pågått en pilotstudie for et nasjonalt screeningprogram, der de inviterte randomiseres til enten FIT eller sigmoidoskopi. Inklusjon av nye deltakere avsluttes i 2019. Screeningsentre i piloten er ved Bærum sykehus og Sykehuset Østfold, Moss.

6.2 Tykktarmskreft

6.2.1 Primærdiagnostikk

Koloskopi er primær metode for utredning av mulig tykktarmskreft. Diagnosen stilles ved biopsi. For opptil 10 % av pasientene vil koloskopi være ufullstendig på grunn av dårlig tømning, smertefull prosedyre, obstruksjon av lumen eller vanskelig instrumentering (124).

Bildedagnostiske metoder har fått økende betydning både for primærdiagnostikk og preoperativ kartlegging av erkjent kreft (125-127). CT-kolografi har erstattet røntgen av kolon (128), og er nå blitt etablert som en likeverdig metode som koloskopi for deteksjon av lesjoner ≥ 10 mm (129-131). For små polypper (6–9mm) faller treffsikkerheten, og koloskopi er foreløpig bedre enn CT-kolografi (132). For å sikre høy kvalitet på CT-kolografi er det viktig å etablere nasjonale kurs og standarder (133).

CT-kolografi er ikke bedre tolerert av pasienter sammenlignet med koloskopi (134), og pasienter med alarmsymptomer bør primært undersøkes med koloskopi. Hvis tumor påvises ved CT-kolografi, bør koloskopi med biopsi utføres samme dag på samme tarmtømning. Ved ufullstendig koloskopi, vil CT-kolografi kunne kartlegge proksimale tykktarm. Dette bør tilstrebes utført på samme tarmtømning (135).

Mellom 15- 30 % av pasienter med tykk- og endetarmskreft debuterer med akutte obstruktive symptomer, perforasjon eller blødning (136). CT abdomen med intravenøs kontrast spiller i denne situasjonen en viktig rolle for å bestemme videre valg av behandling.

Røntgen colon med enkelt-/dobbeltkontrast har ikke lenger noen plass i utredningen av tykk- og endetarmskreft.

6.2.2 Preoperativ utredning

Ved mistanke om kreft i tykktarm vil preoperativ utredning med CTthorax abdomen og bekken kartlegge TNM status og relevant karanatomi. CT angiografi anbefales inkludert for å kartlegge relevant karanatomi, hvilket er viktig i kirurgenes forberedelse til eventuell laparoskopisk kirurgi. CT-kolografi *kan* inkluderes for å få et detaljert kart over tumor i tykktarm, med eventuell relasjon til synkron tumor og signifikante polypper før valg av strategi ved laparoskopisk reseksjon (137).

6.2.2.1 Lokal stadieinndeling (T-status)

T-status er en viktig prognostisk faktor (138). CT kan differensiere mellom T1/T2 og T3/T4 svulster, noe som vil kunne få stor betydning hvis neoadjuvant behandling blir etablert praksis (139).

6.2.2.2 Lokoregionale lymfeknuter (N-status)

Den radiologiske vurderingen av lymfeknuter er fortsatt vanskelig. Bruk av størrelseskriterier har vist seg å være usikker (140), men kan, sammen med antall locoregionale lymfeknuter og evt. uregelmessig kontur, være tegn på lymfeknutemetastaser.

6.2.2.3 Kartlegging av metastaser (M-status)

CT har vist stor nøyaktighet for påvising av metastaser (141), der spedning til lever og lunger utgjør de vanligste lokalisasjoner. Spredning til lymfeknuter utenfor reseksjonsområdet, til peritoneum og oment, andre solide organer i abdomen og skjelett inngår i kartleggingen.

Lever: En uavklart leverlesjon vil kunne karakteriseres nærmere med kontrastforsterket ultralyd med iv kontrast hvis de akustiske forholdene er gode. En fordel med ultralydskontrast er at den også kan gis også til pasienter med nyresvikt (142).

Når det forekommer flere uavklarte leverlesjoner, og lesjonene i tillegg er små, er karakteristik og deteksjon med MR med diffusjon og leverspesifikt kontrastmiddel å foretrekke (143). Ved preoperativ planlegging før metastasekirurgi, vil MR være en robust metode for deteksjon av metastaser <1 cm, også ved steatose, som forekommer i stor grad etter kjemoterapi (144).

Lunger: Lungemetastaser kan detekteres med høy sensitivitet med CT Thorax. Selv om spesifisiteten kan være lav (20–74 %), vil en basisundersøkelse være et meget godt grunnlag for videre oppfølging (145).

Anbefaling

- Koloskopi med biopsi er primær metode for diagnostikk av tykktarmskreft
- Ved ufullstendig koloskopi er CT-kolografi indisert som komplementær metode (evidensgrad A)
- CT-thorax, abdomen og bekken er basis for vurdering av TNM-status (evidensgrad D).

6.3 Endetarmskreft

6.3.1 Primærdiagnostikk

Diagnosen stilles som regel ved rektoskopi med biopsi. Svulstens nivå skal anføres med avstand fra svulstens nedre begrensning til ytre analåpning. Radiær utstrekning av svulsten, lengden på svulsten og om den er fiksert eller ikke anføres når dette er mulig. Primærdiagnosen stilles av og til ved bildediagnostiske metoder som CT/MR-bekken, men da oftest som tilfeldig funn. Som for tykktarmskreft er det viktig å sikre histologisk diagnose også hos pasienter som ikke skal opereres, i tilfelle det er aktuelt med onkologisk behandling.

6.3.2 Preoperativ utredning

Nøyaktig preoperativ utredning av endetarmskreft har avgjørende betydning for valg av riktig behandlingsstrategi. For å vurdere overflatiske tumores, T1 versus T2, er endorektal ultralyd fremsdeles ansett som mest nøyaktig. For mer avanserte stadier, er MR førstevalgs metode (evidensgrad A). MR undersøkelsen bør utføres ved sentra som utfører rektumkirurgi og har multidisiplinære team (146) (evidensgrad B). Som minste krav, bør det brukes overflatespole og undersøkelsen bør inneholde 2D T2W i 3 plan *eller* 3D T2W, og høyoppløslig T2W serie vinkelrett på tumoraffiserte tarmavsnitt samt parallelle høyoppløslige snitt ved lave tumores (147) (evidensgrad B). I tillegg anbefales en transversal diffusjonsvektet serie med minst 2 b-fatorer (0-1000).

Målet med undersøkelsen er å identifisere pasienter med økt risiko for lokalt residiv eller metastatisk sykdom, dvs. pasienter med tumor med kort avstand til eller gjennomvekst av den mesorektale fascie (MRF), tumor i nedre rektum, tumor med ekstramural tumordybde > 5mm, tumor med ekstramural vene innvekst, mucinøs tumor, spredning til lymfeknuter særlig utenfor MRF og evt affeksjon av den peritoneale fascie. Utredningen skal munne ut i en radiologisk stadieinndeling i henhold til TNM 7 med samtidig beskrivelse av tilleggs risikofaktorer som nevnt ovenfor.

Det anbefales bruk av strukturert radiologisk rapport da dette har vist mer konsistent beskrivelse av alle aktuelle parametre (124;135;148) (evidensgrad B). Se [vedlegg](#).

Tumors avstand til MRF er en av de viktigste lokale prognostiske faktorer og kan med stor nøyaktighet måles på MR (147;149) (evidensgrad A).. Ved vekst gjennom MRF, skal truede eller affiserte anatomiske strukturer beskrives.

Tumors lokalisasjon i rektum har betydning for valg av kirurgisk metode og for prognose da lave tumores (også T2) har økt risiko for lokalt residiv. MR kan med stor nøyaktighet angi avstand fra tumors nedre begrensning til musculus puborectalis (150). For lave tumores skal evt innvekst i elementene i sphincterapparatet og det intersphincteriske plan angis (150).

Ekstramural tumordybde > 5 mm er en uavhengig prognostisk faktor. Differensiering mellom T2 og tidlig T3 stadium er utfordrende på MR, da det er vanskelig å skille inflammasjon/fibrose fra minimal tumor gjennomvekst. For mer avansert gjennomvekst, har metoden stor nøyaktighet (126) (evidensgrad A). Den ekstramurale tumordybden skal angis hvis mulig. I tillegg kan man benytte en T3 subklassifisering (T3a-d), se vedlegg 2.

Tumor kan inneholde varierende mengder mucin. MR har svært høy deteksjonsevne, langt høyere enn histologisk biopsi, for påvisning av mucin (151). Tumor med over 50 % mucin har dårligere prognose.

Ekstramural vene innvekst (EMVI) er hyppig forekommende og er en prognostisk faktor uavhengig av tumor stadium. EMVI gir økt risiko for lokalt residiv og metastaser (152) og bør beskrives med avstand til MRF. MR har moderat nøyaktighet for å identifisere EMVI (153) (evidensgrad B).

Den radiologiske vurderingen av lymfeknuter er fortsatt vanskelig. Bruk av størrelseskriterier har vist seg å være usikker. Man har oppnådd noe bedre treffsikkerhet ved å bruke morfologiske kriterier (154;155) (evidensgrad B). Pga. usikkerheten ved lymfeknutediagnostikk, kan det være hensiktsmessig å karakterisere lymfeknutene som åpenbart maligne, usikre eller benigne. Lymfeknutespesifikke kontrastmidler er under utforskning, men foreløpig er ingen midler klare for klinisk bruk. Færre enn 4 maligne lymfeknuter (N1) i mesorektum innebærer liten risiko for lokalt residiv. Pga. moderat/lav diagnostisk nøyaktighet bør usikre mesorektale lymfeknuter ikke ha avgjørende betydning ved valg av preoperativ terapi (156). Usikre lymfeknuter utenfor MRF krever derimot ekstra oppmerksomhet da de ikke fjernes ved en standard TME.

Betydningen av MR for responsevaluering er omdiskutert. Det er oppnådd best resultat når undersøkelsen vurderes av erfarne radiologer (157) (evidensgrad B). Undersøkelsen skal gjøres tett opp til kirurgisk behandling som er anbefalt 6–8 uker etter avsluttet radiokjemoterapi. MR har høy negativ prediktiv verdi for affeksjon av MRF etter neoadjuvant behandling (158) (evidensgrad B). Det er imidlertid ikke klart hvordan man best måler respons og nøyaktigheten for bestemmelse av T stadium har vist seg å være begrenset med en tendens til overstaging. MR kan heller ikke påvise mikroskopiske grupper med tumorceller i fibrosen som oppstår etter behandling (159) (evidensgrad B). Primær MR undersøkelse bør derfor hovedsakelig legges til grunn når reseksjon planlegges. Nyere studier har oppnådd bedret nøyaktighet for T stadium, bl.a ved bruk av diffusjonsvektede sekvenser (DWI), som gjør det lettere å vurdere komplett eller nær komplett respons. Bruk av en MR-tilpasset tumor regresjonskala, se [vedlegg](#) har vist god korrelasjon til histologi og overlevelse (158). Det antas at betydningen av responsevaluering kommer til å øke i fremtiden, da det er internasjonale trender mot mer differensiert behandling etter neoadjuvant radiokjemoterapi.

Rektal ultralyd regnes som beste bildemodalitet for å skille mellom premaligne og maligne svulster (160;161), og for stadieinndeling av T1- og T2-svulster (162;163) (evidensgrad B). Overstaging av tumorinnvekst forekommer i 0–12 % av tilfellene, understaging er sjeldnere og skyldes oftest mikroskopisk innvekst i perirektalt vev. Ultralydhode med frekvens på 10MHz gir

mer nøyaktig stadieinndeling enn når lavere frekvenser benyttes (163). Rektal ultralyd er spesielt nyttig i de tilfeller man vurderer å gjøre en lokal reseksjon transanalt. Metoden er også bedre enn MR til evaluering av distale svulster for å avdekke eventuell innvekst i sfinkterapparatet. Metoden har i en meta-analyse vist samme grad av nøyaktighet som MR for vurdering av lymfeknutestatus (162). Metoden er imidlertid svært operatørvhengig, med begrenset mulighet for regranskning om ultralydundersøkelsen ikke er utført med 3-dimensjonal teknikk.

CTbekken er et godt alternativ der MR ikke kan gjennomføres (164-166). For høytsittende tumores har den tilnærmet samme nøyaktighet som MR, men er dårligere for vurdering av infiltrasjon i sphincter ani, levator ani og vesiculae seminales/prostata ved lavtsittende kreft. Hvis det kun er utført CT bekken bør undersøkelsen vurderes av radiolog som er vant til å vurdere MR rektum.

CTthorax og abdomen er et nødvendig supplement til MR bekken for kartlegging av fjernmetastaser. Vurdering som ved tykktarmskreft, se over (kap. 6.2.2).

Anbefaling

- Ano-rektoskopi med biopsi og måling av avstand fra analåpning til nedre kant av tumor skal alltid utføres (evidensgrad D).
- Dedikert høyoppløselig MR-undersøkelse med overflatespole skal utføres i primærutredning av endetarmskreft for TN-stadium (evidensgrad B)
- MR undersøkelsen skal kartlegge tumors lokalisasjon i rektum og tilleggsrisikofaktorer som tumors avstand til MRF, ekstramural tumordybde, EMVI og mucinøs tumor. (evidensgrad B)
- Det anbefales bruk av standardisert, strukturert radiologisk rapport (evidensgrad B)
- Usikre mesorektale lymfeknuter bør ikke tillegges avgjørende betydning ved valg av preoperativ terapi (evidensgrad D)
- På grunn av usikre kriterier for responseevaluering med MR, bør første diagnostiske MR primært legges til grunn for planlegging av reseksjon. (evidensgrad D)
- Rektal ultralyd anbefales ved stadieinndeling av T1 og T2 svulster (evidensgrad B)
- CTthorax, abdomen og bekken anbefales ved utredning av endetarmskreft for M-stadium. (evidensgrad D)
- Utredning og behandling bør organiseres som et kompakt pasientforløp med standardiserte tidsfrister for alle ledd i prosessen

7 PERIOPERATIV BEHANDLING VED KIRURGI FOR KREFT I TYKK- OG ENDETARM

Den perioperative behandlingen skal minimalisere det kirurgisk-anestesiologiske traumet og konsekvensene av dette for å oppnå raskere restitusjon av de ulike fysiologiske prosesser, dvs. en bedret rekonvalesens. Evidensbaserte behandlingsprotokoller har vært tilgjengelige i flere år (167;168), og utvidete og fullstendig oppdaterte revisjoner er utarbeidet i 2012 (169;170).

Disse protokollene oppsummerer beste tilgjengelige evidensgrunnlag og følgende anbefaling for et tyvetalls deler av den perioperative behandlingsprotokollen. Sannsynligvis er ikke alle elementer like avgjørende, men inntil videre er det ikke tilstrekkelig datagrunnlag til å velge ut de mest sentrale. Noen av elementene er tungt dokumenterte generelle rutiner (antibiotikaprofylakse, profylakse mot venøs tromboembolisme), mens andre er basert på svake data og konsensus i såkalte ekspertgrupper. Tilnærmingen bør uansett være multimodal og systematisk

Kapitlet er bygget opp som en fortløpende rekke anbefalinger, og disse blir derfor ikke gjentatt på slutten av kapitlet. For originalreferanser for de enkelte anbefalingene vises i hovedsak til de nyeste anbefalingene fra ERAS-gruppen der dette er systematisk gjennomgått.

Det er en utfordring å innføre evidensbaserte rutiner som ofte bryter med tradisjonell praksis (171). Dette krever en dedikert lokal plan for implementering og monitorering (172).

7.1 Preoperativt

Grundig og spesifikk informasjon er vist å være gunstig for rekonvalesens og smertekontroll, spesielt hos engstelige pasienter. Informasjonen bør detaljert forberede pasienten på det kommende sykehusoppholdet og anskueliggjøre pasientens egen rolle i gjenopptreningen (evidensgrad C).

Tarmtømming skal ikke brukes rutinemessig ved reseksjon av tykktarm (konsistent nivå 1 evidens, evidensgrad A) (173). Tarmtømming er omstridt ved reseksjoner av endetarm (rektum) (nivå 1 evidens, men ikke konsistente funn) (173-175). Det er logisk å benytte tarmtømming der det planlegges reseksjoner av endetarm med avlastende stomi.

Faste kan reduseres til 2 timer for klare væsker og 6 timer for fast føde (nivå 1 evidens, evidensgrad A) (176-178).

Karbohydratrik drikke kan trygt gis i volum på 400 ml (50 gr) inntil 2 timer før innledning av anestesi (179). Dette reduserer preoperativ tørste, sult og engstelse, og den postoperative insulinresistens reduseres (lite, men nivå 2 evidens, evidensgrad B) (179;180). Det må gjøres individuell vurdering av pasienter med obstruksjon i øvre gastrointestinaltraktus eller diabetes. Konsistent reduksjon av komplikasjoner er ikke vist.

Premedikasjon bør bare gis etter individuell vurdering og som kortvirkende angstdempende midler som ikke forlenger rekonvalesens (evidensgrad A) (181). Opiater, samt hypnotika og sedativa med lang virkningstid, reduserer mulighet for tidlig fødeinntak og mobilisering postoperativt (181). Man kan med fordel bruke kortvirkende sedering på operasjonsstuen, for eksempel ved legging av epidural.

Tromboseprofylakse bør gis i form av lav-molekylvekt heparin (LMWH) eller ufraksjonert heparin (UHF) subkutant (evidensgrad A). LMWH er enklere å administrere (1 gang per dag). Varighet av tromboseprofylakse er omdiskutert. Det er dokumentert at forlenget profylakse ut over én uke gir ytterligere redusert tromboserendens (182;183), men med raskere mobilisering og økt bruk av laparoskopisk tilgang er tilgjengelig evidens ikke nødvendigvis fullt gyldig.

Det er uklarhet mtp hvilken risiko LMWH medfører for epidurale hematomer hos pasienter som får analgesi med epiduralkateter. Det bør være et tidsintervall på minst 12 timer mellom siste LMWH-dose og innstikk/seponering av epiduralkateter (184;185).

Antibiotikaprofylakse mot anaerobe og aerobe mikrober reduserer infeksjøs komplikasjoner etter tykk- og endetarmskirurgi (186) og bør gis som en enkelt dose 1 time før knivstart (evidensgrad A) (187). Ved varighet av inngrep > 3 timer bør antibiotika med kort halveringstid administreres på nytt (188). Optimalt regime er ikke etablert, men det er naturlig å velge billigste effektive kombinasjon og å reservere nyere preparater for infeksjøs komplikasjoner. Perorale antibiotika gir sannsynligvis adekvat beskyttelse (187;188).

Forebygging og behandling av postoperativ kvalme (PONV): Man kan identifisere høyrisikopasienter, men det er rasjonelt å gi optimalt tilbud til alle pasienter med tanke på målsetning om rask mobilisering og matinntak. Total intravenøs anestesi samt engangsdose deksametason (8–16mg) og/eller serotoninantagonist reduserer PONV (189).

7.2 Intraoperativt

Anestesiprotokoll: Optimal protokoll er ikke fastlagt. Imidlertid er det holdepunkt for at total intravenøs anestesi (TIVA/TCI) gir oppvåkning og mobiliserbar pasient raskere enn tradisjonell balansert anestesi med gass og fentanyl. Narkose suppleres med epidural som legges midt-torakalt (evidensnivå 1 med en viss inkonsistens, evidensgrad A/B), men dette er basert på serier med åpen kirurgi. Lavdoserte epidurale kombinasjonsregimer med lokalanestesi/opioid gitt peroperativt gir mindre frisetting av stresshormoner og mindre postoperativ insulinresistens (190), men igjen savnes data for laparoskopisk kirurgi og det er sannsynligvis raskt fallende bruk

av epiduralanestesi for denne gruppen. Det er utviklet andre og lovende teknikker for perifer blokada ved bukkirurgi (transverse abdominal plane block) (191).

Nasogastrisk sonde (ventrikkelsonde) skal ikke benyttes rutinemessig ved reseksjoner av tykk- og/eller endetarm (evidensgrad A) (192).

Forebygging av intraoperativ hypotermi: Målsetning er normoterm pasient ved avslutning av inngrepet. Aktiv varming minsker kirurgisk stress, peroperativ blødning og komplikasjoner (evidensgrad A)(193;194).

Perioperativ væskebehandling har tradisjonelt medført en vektøppgang på 3–6 kg ved reseksjoner av tykktarm (195). Dette forlenger postoperativ tarmparalyse (evidensgrad A/B) (195), kan svekke anastomosestyrken og redusere vevsoksygeneringen (196;197). Meta-analyse som sammenligner «restriktive» regimer med «liberale» er vanskelig fordi regimene varierer sterkt lokalt. Tilgjengelig dokumentasjon tilsier et regime som sikter mot uendret kroppsvekt (195;196;198) og «restriksjon» er således et uheldig begrep. Både hypovolemi og overbelastning med væske og salter er uheldig. Intraoperativ målstyrt («goal-directed») væskestyring er vist å være fordelaktig (199;200) og bør vurderes på individuell basis, særlig hos høy-risikopasienter (evidensgrad A), selv om dokumentasjonen i hovedsak er fra lav-risikopasienter (ASA II). Dog er det usikkert hvor mye dette betyr hvis det benyttes en kombinasjon av et standardisert perioperativt regime med stressreduksjon (168) og laparoskopisk tilgang (201). Målstyrt væsketerapi bidrar kun til å avklare om væsketilførsel øker kardialt slagvolum, ikke om pasienten er i behov av forbedret perifer oksygenering. Pasienter bør motiveres til å dekke sitt væskebehov oralt fra første postoperative dag (evidensgrad B). Narkose i kombinasjon med epidural gir hypotensjon. Væske bør i slike situasjoner kun gis i den grad det foreligger hypovolemi og evt kombineres med vasopressor i titrert dose for å opprettholde adekvat blodtrykk (202). Målsetningen bør være uendret kroppsvekt etter operasjonen slik at man unngår ødem, som blant annet påvirker tarmfunksjon postoperativt (196).

7.3 Postoperativt

Bruk av intraabdominale dren ved anastomoser på tykktarm har ikke vist å redusere antall eller alvorlighetsgrad av lekkasjer og bør ikke brukes rutinemessig (evidensgrad A) (203;204). Det finnes holdepunkter for at korttidsbruk av dren til bekkenet kan være gunstig etter lav fremre reseksjon av endetarmen (205).

Suprapubisk urinkateterisering tolereres bedre og gir mindre morbiditet enn transuretralt kateter (206). De fleste studiene er utført på populasjoner med katetertid på 4–7 dager. Det er derfor tvilsomt om det er forskjeller for korttidskateterisering (evidensgrad A). Økende bruk av laparoskopisk teknikk og mindre bruk av epiduralt kateter medfører mindre behov for langvarig kateterisering.

Forebygging av postoperativ tarmparalyse. Det er intet prokinetisk preparat på markedet med dokumentert effekt. Epidural analgesi fremfor intravenøs opiatanalgesi er vist å forebygge

postoperativ ileus (evidensgrad A)(207;208). Overbelastning med salt og væske gir tarmparalyse (se over) og må unngås (evidensgrad A). Oralt magnesiumoksyd er dokumentert å bedre tarmfunksjon etter abdominal hysterektomi og i rapporter fra dedikerte *fast-track* sentra (209) (evidensgrad B). Dette har vært utfordret i nyere studier (210). Laparoskopisk tilgang gir raskere reetablering av tarmfunksjon enn åpen kirurgi (211), men sammenligning er ikke gjort mot åpen kirurgi med optimaliserte perioperative rutiner.

Postoperativ smertebehandling: For åpen kirurgi har epidural smertebehandling 2–3 døgn postoperativt vist å gi optimal virkning ved bruk av lavdosert lokalanestesi/opioid (evidensgrad A/B) (208;212;213). Systemiske opioider gir sedasjon og økt insidens av kvalme. Epidural har gunstige effekter på kirurgisk stressrespons og bedrer tarmperistaltikk postoperativt (207).

Ikke-opioide analgetika (paracetamol) bør utnyttes optimalt. NSAID har vist å gi redusert opioidbehov etter seponering av epidural og kan brukes i denne perioden hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner (214-216). Noen rapporter antyder mulig assosiasjon mellom anastomoselekkasje og bruk av NSAID med overveiende Cox-2 hemmende effekt (217). Det foreligger ikke etablert konsensus om beste regime etter laparoskopisk tilgang, men epiduralanestesi brukes i avtagende grad hos disse pasientene.

Postoperativ ernæringsstøtte: Matinntak uten opphold etter reseksjoner av tykk- og endetarm er trygt (evidensgrad A), reduserer risikoen for infeksjoner og liggetid, og øker ikke risikoen for anastomoselekkasje (218-220). Underernærte pasienter kan gis næringsdrikker i 8 uker postoperativt for å gjenvinne ernæringsstatus, proteinlagre og livskvalitet (evidensgrad A) (221), men dette er sannsynligvis ikke noen stor del av den norske pasientgruppen. Effekten av postoperative næringsdrikker til elektive pasienter som ikke er underernærte, er omstridt (222-224).

Tidlig mobilisering: Sengeleie medfører økt insulinresistens, tap av muskelmasse og muskelstyrke, redusert lungefunksjon og lav oksygenering (225). Sengeleie øker også risikoen for tromboemboliske komplikasjoner. En pleieplan med daglige mål og en pasientdagbok for mobilisering vil være nyttig. Det er viktig at pasienten er i et miljø som oppmuntrer til tidlig mobilisering (mat og TV utenfor pasientrom). Abdominale dren og urinkateter hindrer mobilisering og bør unngås når det er mulig.

Anbefaling

- Perioperativ behandling bør følge retningslinjer foreslått av ERAS-gruppen (168-170) slik de er presentert i dette kapitlet (evidensgrad A)

8 BEHANDLING AV TYKKTARMSKREFT UTEN METASTASER

Kunnskapen om behandling av tykktarmskreft er i hovedsak basert på kohortstudier av varierende kvalitet og det er gjennomført få prospektive randomiserte studier. I tillegg har kirurgisk praksis og kunnskap om tykktarmens kar- og lymfeanatomi ledet fram til den behandlingsteknikk og de anbefalinger vi har i dag (226-230) (evidensgrad D). Høyre kolons krøs har større variasjoner i karanatomi, og den mesokoliske disseksjon er derfor mer krevende enn ved venstresidig tykktarmskreft. Det er også noen holdepunkt for at høyre- og venstresidige svulster i tykktarmen har ulik tumorbiologi.

Dersom preoperativ utredning indikerer kurativt siktemål, må det tilstrebes en onkologisk adekvat kirurgisk prosedyre. Dette innebærer reseksjon av tumorbærende tarmsegment med adekvate marginer og reseksjon av intakt mesokolon med regionale lymfeknuter.

8.1 Generelt om kirurgi

8.1.1 Omfanget av lymfeknutedisseksjon

De regionale lymfeknutene inndeles etter lokalisasjon i tre grupper: Tarmnære (N1), intermediære (N2) og sentrale (N3). Tilsvarende terminologi for å beskrive omfanget av lymfeknutedisseksjon er D1-, D2- og D3-disseksjon («high tie»). Det skal som et minimum utføres en komplett D2-disseksjon ved alle inngrep med kurativt siktemål (evidensgrad D). Det foreligger ingen klar evidens for at D3-disseksjon gir bedre onkologisk resultat enn D2, men det foreligger gode argumenter for at D3-disseksjon kan bidra til et bedre onkologisk resultat:

1. Det er vist at 2–4 % av alle pasienter har sentrale lymfeknutemetastaser uten samtidige fjernmetastaser (226;231) og disse pasientene kan potensielt kureres ved D3-disseksjon
2. Det foreligger flere studier som viser at et høyere antall undersøkte lymfeknuter i preperatet gir bedre prognose (232-235). Selv om dette kan knyttes til flere faktorer, kan det også tas til inntekt for at omfattende lymfeknutedisseksjon er gunstig.
3. Det rapporteres gode onkologiske resultater fra sentra der D3-disseksjon er innført som standard metode (236).

For illustrasjoner av lymfeknutedisseksjon, se [vedlegg](#).

8.1.2 Omfanget av tarmreseksjon

Vanlig praksis har vært å fjerne tumorbærende tarmsegment med 10 cm fri margin oralt og distalt, men 5 cm margin er vurdert å være tilstrekkelig i tykktarm (237) (evidensgrad D), og 5 cm fri distal margin er akseptert som tilstrekkelig ved endetarmskreft. Ut fra onkologiske hensyn anbefales 10 cm fri margin langs tarmrøret og de perikoliske lymfeknuter i alle segmenter av tykktarm, unntatt ved cancer i rektosigmoideovergangen, der 5 cm fri distal margin er tilstrekkelig.

Reseksjonens omfang vil i tillegg være bestemt av karanatomi og sirkulasjonsforholdene i tarmen etter at lymfeknutedisseksjonen og sentral karavsetning er gjennomført. Illustrasjonene i [vedlegget](#) viser standard tarmreseksjon ved tumor i ulike avsnitt. Avvik fra standardreseksjoner bør dokumenteres i operasjonsbeskrivelsen.

8.1.3 Disseksjon rundt primærtumor / mesokolisk plan

I alle tykktarmsavsnitt finnes et definert anatomisk plan retroperitonealt. Dette planet går i et virtuelt hulsrom mellom den viscerale fascien på baksiden av mesokolon og den parietale fascien som avgrenser retroperitoneum. Ved nøyaktig disseksjon kan dette planet følges rundt hele tykktarmens forløp, og når tarmen da er mobilisert fram, vil man ha en intakt mesokolon og tykktarm som inneholder primærtumor, alle lymfekar og lymfeknuter samt blodkarene. Fremre del av et likt kirurgiskeonkologisk preparat er kledd av peritoneum. Denne disseksjonen rundt primærtumor og tilhørende tarmkrøs benevnes komplett mesokolisk eksisjon (complete mesocolic excision, CME), og er beskrevet i detalj av Hohenberger

(236). Han kombinerer CME alltid med D3 disseksjon av lymfeknuter, og har rapportert svært gode resultater. I en sammenlignende studie fant man langt høyere andel av preparater med intakt mesokolon etter operasjon i Erlangen sammenliknet med Leeds (92 % vs 40 %) (238).

Patologisk vurdering av operasjonspreparatet med tanke på kirurgisk kvalitet er imidlertid vanskelig, viser stor variasjon og kan ikke brukes til å sammenlikne ulike sykehus (239).

Dersom tumor infiltrerer i naboorganer, må reseksjonen utføres som *en bloc*-reseksjon som innbefatter både primærtumor og hele eller deler av infiltrerte naboorgan(er) som ett preparat, og uten å blottlegge tumorvev. Ved R0 *en bloc*-reseksjon kan en oppnå tilnærmet samme langtidsresultat som for svulster som ikke infiltrerer i naboorganer (240). Hvis en dissekerer inn i tumorvev, forverres prognosen dramatisk (241). Ved tvil om man har oppnådd frie reseksjonsrender, bør det tas biopsi av gjenværende vev (randbiopsier). Områder med suspekt gjenværende tumorvev som ikke kan fjernes, bør merkes med metall-klips med tanke på eventuell senere strålebehandling.

Iatrogen, tumornær tarmperforasjon forekommer sjeldent ved tykktarmskreft. Det er vanligere at tumor perforerer preoperativt. Perforasjon innebærer dårligere prognose.

Spesielle forhold ved høyresidig tykktarmskreft

Som nevnt over varierer karanatomen til høyre colon vesentlig mer enn til venstre del av tykktarmen. I tillegg er N3-lymfeknuter lokalisert utenfor disseksjonsfeltet som vanligvis er blitt benyttet i Norge. Basert på Hohenbergers beskrivelse av komplett mesokolisk eksisjon og forholdene nevnt under pkt 8.1.1 anbefales at man ved høyre hemikolektomi dissekerer langs vena mesenterica superior (VMS) for sikker identifisering av ileocolica-karene som da kan settes av sentralt på høyre side av VMS, og deretter dissekerer langs venen (VMS) mot kranialt og setter av colica dextra og høyre gren av arteria colica media på nivå med avgangene. På grunn av variasjoner på karanatomen kan preoperativ CT med 3D karrekonstruksjon bidra til optimal kirurgi, noe som undersøkes i pågående studier i Norge.

8.1.4 Operasjonsbeskrivelse

Operasjonsbeskrivelsen bør inneholde detaljerte opplysninger om den onkologiske lymfovaskulære disseksjonen, og en evaluering av operasjonspreparatet før dette fikseres og videresendes patologen.

Følgende punkter bør beskrives:

- Hvilket tarmsegment er fjernet og reseksjonsmarginer langs tarmrøret
- Nivå for karavsetning
- Standard TME eller utvidet / modifisert disseksjon
- Intakt, mindre rifter eller dypere skader på mesokolisk eller mesoraktal fascie

8.1.5 Laparoskopisk kirurgi

Store randomiserte studier har vist at laparoskopisk og åpen tykktarmsreseksjon er likeverdige når det gjelder det onkologiske resultat og komplikasjoner (242-247) (evidensgrad A). En norsk studie viser at laparoskopisk kirurgi ga samme relative overlevelse som åpen tilgang ved elektiv operasjon for svulster i stadium I-III (248). Laparoskopisk kirurgi gir færre sårinfeksjoner og bukveggssbrokk, og også kortere liggetid og raskere rekonvalesens ved åpen prosedyre selv om forskjellen er liten dersom åpen kirurgi blir utført i henhold til for eksempel ERAS [protokoller](#) for akselerert pasientforløp (249).

Anbefaling

- Ved tykktarmskreft anbefales reseksjon av tumorbærende tarmsegment med 10 cm fri margin, men ved tumor i rektosigmoidovergangen er 5 cm distal margin tilstrekkelig (evidensgrad D).
- Tarmreseksjonens omfang vil som regel være bestemt av sirkulasjonsforholdene i tarmen etter gjennomført lymfeknutedisseksjon med tilhørende deling av karene (evidensgrad D).
- Inngrep med kurativt siktemål for tykktarmskreft skal gjøres med minst en komplett D2 reseksjon eller D3 reseksjon (evidensgrad D).

- Disseksjon rundt primærtumor og tilhørende tarmkrøs gjøres nøyaktig og i det mesokoliske plan (evidensgrad D). Dersom planet er brutt av tumorvev, må det utføres utvidet en bloc reseksjon (evidensgrad D).
- Operasjonsbeskrivelsen bør inneholde detaljerte opplysninger om den onkologiske, lymfovaskulære disseksjonen, og en evaluering av operasjonspreparatet før dette fikseres og videresendes patologen

8.2 Akutt presentasjon

Om lag 15–25 % av alle pasienter med tykktarmskreft innlegges akutt på grunn av ileus (flertallet), perforasjon (sjeldnere) eller større blødning (svært sjelden). Mortaliteten er høy (10–25 %), og morbiditet svært høy (> 50 %) ved akutt operasjon, enten det utføres reseksjon eller kun avlastning (250-254). En betydelig del av akutte pasienter har høy alder, komorbiditet og er skrøpelige. Det er viktig å tilpasse behandlingen til pasientens fysiologiske reserver og egne preferanser.

8.2.1 Perforasjon

Perforasjon kan skje til fri bukhole, enten i tumorområdet (sjelden) eller i cøkum pga dilatasjon ved tykktarmsileus. Disse pasientene må opereres straks. Vanligvis gjøres reseksjon av tumorbærende tarmsegment, inkludert sirkulatorisk påvirket tarm uten primær anastomose.

Perforasjon med lokalisert perikolisk abscess kan dreneres radiologisk og evt. opereres sekundært når infeksjonen er sanert.

8.2.2 Intestinal obstruksjon

Ved intestinal obstruksjon må man vurdere hvor mye det haster med avlastning. Obstruksjon utvikler seg gjerne langsomt, og ofte er umiddelbar avlastning ikke nødvendig.

Dersom det er medisinsk forsvarlig å vente, bør man sørge for at kompetent kolorektal kirurg er tilgjengelig ved operasjonen, og det kan være aktuelt å overflytte pasienten til større sykehus med nødvendig kompetanse.

Graden av hast avhenger av hvor dilatert tykktarmen er (CT), om ileocøkkalklaffen tillater dilatasjon av tynntarm (tykktarms-distensjonen skjer da langsomt). Klinisk er allmenntilstand og ømhet over cøkum viktig.

Kontrast pr rektum vil vise om, og hvor det foreligger stenose. Ved mistanke om obstruerende tumor i colon/rectosigmoid overgang anbefales å utføre CT abdomen/bekken med rektal kontrast.

8.2.2.1 Høyresidig tykktarmsileus (tumor i høyre side og transversum)

Pasienten behandles med høyresidig hemikolektomi (evt. utvidet) og primær anastomose. Ileostomi uten anastomsering anlegges om pasientens allmenntilstand og tilleggssykdommer

tilsier dette. Mortalitet anslås til ca. 10 % (255). Eventuelt kan bypass eller ileostomi gjøres dersom reseksjon ikke er mulig.

8.2.2.2 Venstresidig tykktarmsileus

Det er to hovedalternativer for behandling, akutt operasjon eller stenting for dekompresjon av tarmen. Akutt kirurgi medfører øket risiko for komplikasjoner, mens stenting kan ha onkologisk negative effekter.

Hos pasienter i god allmenntilstand anbefales akutt operasjon, hos pasienter i tydelig redusert allmenntilstand og med høy risiko ved akutt operasjon anbefales stenting.

8.2.2.3 Akutt operasjon

Det er tre hovedmetoder:

- Reseksjon med anastomose. Anastomoseproblemer kan reduseres ved å utføre enten
 - subtotal kolektomi med ileosigmoidal/ileorektal anastomose (256). Dette er vanlig metode i Norge og kan anbefales hos pasienter med god allmenntilstand.
- Reseksjon uten anastomose (Hartmanns prosedyre) (257;258). Redusert allmenntilstand, samt forhold som taler for kortere operasjonstid og mot anastomose kan tilsi valg av Hartmann.
- Unntaksvis vil proksimal avlastende stomi eller bypass være eneste alternativ hos skrøpelige pasienter. Det kan for høyrisiko pasienter gjøres i lokal/epidural anestesi.

8.2.2.4 Stenting

Stent kan benyttes som «bro» til senere kirurgi for pasienter med sterkt forhøyet risiko for perioperativ mortalitet knyttet til primær operasjon eller mulige komplikasjoner. Stent anbefales også hos pasienter med metastatisk sykdom der rask oppstart av palliativ kjemoterapi er indisert.

Stenting skal imidlertid kun vurderes når tumors lokalisasjon ut fra CT synes å tillate grei innføring av guidewire og korrekt plassering av stent. Stentprosedyre skal gjøres med største forsiktighet, og blokking av tumorområdet skal aldri gjøres.

Anbefalinger

- Ved perforasjon må pasienter opereres.
- Stent kan benyttes som «bro» til senere kirurgi for pasienter med sterkt forhøyet risiko for perioperativ mortalitet knyttet til primær operasjon eller mulige komplikasjoner

8.3 Palliative tiltak hos pasienter som ikke tåler reseksjon

Ved resektabel primærtumor uten fjernmetastaser, bør pasienter som ikke tåler reseksjon tilbys palliativ behandling avhengig av symptomer. Ved tumorblødning gis transfusjoner ved behov, evt antikoagulasjon må vurderes seponert.

Obstruksjonssymptomer eller begynnende ileus kan forsøkes opphevet med endoskopisk stentinnleggelse (se over), lokal proksimal avlastning (sigmoideostomi, transversostomi, cøkostomi, bøyleileostomi) eller intern bypass.

8.4 Lokalt residiv

Lokalt residiv uten påvist inoperable metastaser, skal vurderes for operasjon, eventuelt etter forutgående onkologisk behandling. Behandling av lokale residiv bør sentraliseres til sykehus med ressurser og erfaring i denne typen behandling.

8.5 Annen lokalisasjon/histologi

8.5.1 Adenokarsinom i appendix vermiformis

Denne sykdommen er meget sjelden, med insidensrate på ca. 1 per 1 million per år (259). Høyresidig hemikolektomi er standard behandling. (evidensgrad C).

Adjuvant behandling følger samme retningslinjer som for tykktarmskreft.

8.5.2 Pseudomyxoma peritonei

Pseudomyxoma peritonei (PMP) er en malign tilstand i appendix vermiformis karakterisert av mucinøs ascites og peritoneale mucinøse implantater. Den forekommer hos 3–4 pasienter/ million/ år i Norge. Tilstanden diagnostiseres dels ved kirurgiske avdelinger og dels ved gynekologiske avdelinger da under bilde av ovarialtumor. Sykdommens naturlige forløp er langsom progresjon til død pga følgetilstander av høyt abdominaltrykk. Tradisjonelt har tilstanden blitt behandlet med repeterte intervall-debulkinger for palliasjon, med økende risiko for komplikasjoner ved hvert påfølgende inngrep og med begrenset mulighet for langtids-overlevelse og uten helbredelse (260). Det finnes ulike klassifiseringssystemer, men en mye brukt klassifikasjon deler sykdommen histologisk inn i disseminert peritoneal adenomucinose (DPAM), peritoneal mucinøs karsinomatose (PMCA) og en intermediær form (261).

Behandling

PMP behandles med maksimal cytoreduktiv kirurgi (CRS) og direkte etterfølgende hyperterm intraabdominal kjemoterapi (HIPEC) med mitomycin C. En bør fjerne appendix og henvise pasientene til vurdering for CRS-HIPEC ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet. Fem-års overlevelse i et stort institusjonsmateriale er 80 % ved adenomucinose (DPAM) og 28 % ved mucinøs karsinomatose (PMCA) (262). I en systematisk review varierer 5-års overlevelsestall for pseudomyxom (52 %–96 %) (263). Ved Radiumhospitalet er 10-års overlevelsen 69 %, og 10-års sykdomsfri overlevelse 47 % (264).

Anbefaling

- Ved adenokarsinom i appendix er høyresidig hemikolektomi standardprosedyre (evidensgrad C).
- Pseudomyxoma peritonei behandles med maksimal cytoreduktiv kirurgi (CRS) og direkte etterfølgende hyperterm intraabdominal kjemoterapi (HIPEC) (evidensgrad C)

8.6 Adjuvant kjemoterapi

8.6.1 Bakgrunn

Hensikten med adjuvant (postoperativ) kjemoterapi er å eliminere mikroskopisk sykdom. Det er godt dokumentert både gjennom randomiserte studier, meta-analyser og systematiske oversikter at 6 måneders postoperativ behandling med 5-fluorouracil (5-FU) i kombinasjon med folinat (leukovorin) bedrer 5-års sykdomsfri overlevelse ved stadium II (2–4 %) og stadium III (10–15 %) tykktarmskreft (265-269). Respektive tall for bedring i total overlevelse etter fem år er ca. 2 % ved stadium II (270) og 7–8 % ved stadium III (271). Dersom man vurderer adjuvant behandling hos pasienter med høyrisiko stadium II, er det ønskelig at tumorvevet vurderes med henblikk på uttrykk av mismatch reparasjonsproteiner (MMR) og/eller mikrosatelitt instabilitet (MSI). Pasienter med svulster som mangler uttrykk av proteinene og/eller er instabile synes ikke å ha effekt av adjuvant 5-FU. Perorale pyrimidiner som kapecitabin og UFT (tegafur/uracil) kombinert med folinat, er vist å være like effektive som intravenøs 5-FU/folinat i adjuvant sammenheng (272;273). I en ny oversikt og meta-analyse av studier fra de siste 10 årene, var det ingen forskjell i sykdomsfri overlevelse i stadium II hos de som fikk adjuvant kjemoterapi eller ikke, mens det var en forskjell på 10 % til fordel for adjuvant kjemoterapi i stadium III (274). Det er nå kommet data som tyder på at det for noen pasienter er tilstrekkelig med 3 måneders adjuvant kjemoterapi (275).

8.6.1.1 Kombinasjonsbehandling

I 2004 ble det vist at ved å legge oksaliplatin til 5-FU/folinat, ble sykdomsfri overlevelse etter tre år bedret fra 73 til 78 % (stadium II og III sett under ett) (MOSAIC- studien) (276).

Overlevelsesh-data etter ti år viser en bedring i totaloverlevelse fra 59 til 67,1 % for stadium III, men ingen effekt for stadium II (79,5 % uten og 78,4 % med oxaliplatin) (277). En tilleggsgevinst ved å legge oksaliplatin til 5-FU/folinat er også bekreftet i en studie der doseringen av 5-FU/folinat og oksaliplatin var noe annerledes (5-års sykdomsfri overlevelse hhv. 80,1 og 82,1 % for stadium II og 57,8 % og 64,4 % i stadium III, videre var det ingen forskjell i overlevelse i stadium II men det var en økning fra 73,8 % til 76,5 % i stadium III) (278). Det er publisert data for at kombinasjonen av kapecitabin tabletter og oxaliplatin (XELOX) bedrer overlevelsen sammenlignet med 5-FU/folinat (279). I en annen studie er det vist at kapecitabin og oxaliplatin (kalt CAPOX) er likverdig med FOLFOX6 regimet (280). Man skal være oppmerksom på at toksisiteten ikke er mindre ved peroral administrering.

8.6.1.2 Behandling hos eldre

Data tyder på at adjuvant oxaliplatin ikke bedrer overlevelse hos pasienter over 70 år (277;278), det anbefales derfor monoterapi med 5FU/kapecitabin. Pasienter over 75 år bør vurderes individuelt med tanke på adjuvant behandling (vurdere funksjonsnivå, allmenntilstand og komorbiditet).

8.6.2 Tidspunkt for oppstart

Det er publisert flere retrospektive analyser som viser at det er viktig at behandlingen starter uten unødige forsinkelser, helst innen 4 – 6 uker etter operasjon og senest innen 8 uker (281-286). I en studie hvor man hos alle ga oxaliplatinbasert behandling fant man imidlertid ingen forskjell om behandlingen startet før eller etter 8 uker (287). Dessverre viser norske data at bare halvparten av pasientene starter behandlingen innen 6 uker (288). Det er holdepunkt for at behandling startet senere enn 12 uker har mindre effekt og derfor bidrar med bivirkninger uten sikker nytteeffekt. En bør tilstrebe å starte kjemoterapi innen 4–6 (–8) uker etter operasjon.

8.6.3 Varighet av behandlingen

Det er ikke vist bedre overlevelse ved lengre behandling enn 6 måneder (289;290). Hvis behandlingen må avbrytes på grunn av neutropeni eller andre bivirkninger tyder en studie på at man ikke har dårligere resultat (291). Hvis oxaliplatin må seponeres på grunn av bivirkninger, fortsetter man med 5FU/folinat eller kapecitabin til man har gitt det planlagte antall kurer.

Det er nylig gjennomført en sammenslåing av resultater fra flere studier som undersøkte 3 versus 6 måneder med FOLFOX eller CAPOX (275). Pasienter med T4 eller N2 sykdom, bør fortsatt vurderes for 6 måneders behandling. For pasienter med T1-3N1 er 3 måneder CAPOX tilstrekkelig. Likeverdige effekt var ikke vist ved FOLFOX.

8.6.4 Gevinsten ved adjuvant behandling ved stadium II er mariginal

I Norge har vi definert høyrisikopasienter i stadium II som pasienter med tumornær perforasjon, pT4 og få undersøkte lymfeknuter (≤ 12) (292-294). Det er ikke endelig avklart hvilke kriterier man ellers skal legge vekt på av andre kjente risikofaktorer som lav differensieringsgrad, karinvekst, perineural invasjon eller klinisk presentasjon med obstruksjon/perforasjon (295) for å tilby adjuvant kjemoterapi.

8.6.5 Pasienter med påvist mikrosatelittinstabilitet (MSI)

Det er nå i flere analyser vist at pasienter med stadium II med mikrosatelitt instabilitet (MSI) har så god prognose at de ikke trenger adjuvant behandling (296-299). Derfor bør bestemmelse av MSI inngå i rutineprøver av pasienter med tykktarmskreft hvor det ikke er påvist lymfeknutemetastaser. Det er heller ikke klart dokumentert at pasienter i stadium II har bedre overlevelse etter behandling med oxaliplatin, behandlingen kan derfor baseres på 5-FU/folinat eller kapecitabin (277;278).

Også for stadium III pasienter er det vist i retrospektive studier at MSI er en prognostisk faktor for bedre overlevelse (296;300-302), men siden mutasjoner i BRAF og KRAS er assosiert med MSI status er det for tidlig å konkludere med hvilken betydning man skal tillegge MSI status (303;304). Det er uklart om 5-FU alene er nyttig ved påvist MSI (med unntak av Lynch syndrom), og hvis man skal gi behandling til MSI positive pasienter i stadium III anbefales oxaliplatin basert kjemoterapi (305).

8.6.6 Behandling som ikke har vist nytte som adjuvant behandling

Irinotekan i tillegg til 5-FU/folinat, en kombinasjon som har vist seg å være effektiv ved metastatisk sykdom, har i flere randomiserte studier vist ikke å bedre resultatene i adjuvant sammenheng (265;306;307). En studie indikerer at MSI-svulster kan ha nytte av irinotekan-basert adjuvant behandling (300), men dette er ikke bekreftet i andre studier.

Det er ikke vist bedre resultater ved å gi bevacizumab i tillegg til en kombinasjon av oxaliplatin, fluorouracil og folinat (mFOLFOX6) (308;309). Behandling med antistoffer i tillegg til konvensjonell kjemoterapi frarådes derfor utenfor kliniske studier.

8.6.7 Bivirkninger og komplikasjoner

Behandling med oksaliplatin bør gis av personell med erfaring med stoffet. Den vanligste dosebegrensende bivirkning ved bruk av oksaliplatin er kumulativ perifer sensorisk nevropati, som ofte utløses eller forverres av kulde. Smerte og/eller funksjonelle utfall bør føre til dosejustering eller avbrudd i behandlingen. Nevropati bedres som oftest med tiden, men kan vare mer enn to år hos over 10 % av pasientene (310). De alvorligste (grad III-IV) forekommer hos <1 % etter 1–2 år. Risiko for persisterende nevropati må vurderes mot pasientens yrkesmessige situasjon. Andre bivirkninger er allergiske reaksjoner, kuldeintoleranse, larynxspasme, diare og hånd-fot syndrom.

8.6.8 Neoadjuvant kjemoterapi – under utprøving

Ved en rekke kreftformer gis kjemoterapi før kirurgi eller stråling. To pilotstudier har vist positive resultater ved lokalavansert kolonkreft definert som primærtumor bedømt med CT til T4 og T3c (gjennomvekst av veggen mer enn 5 mm) (139;311). Det gjennomføres nå to randomiserte fase III studier med FOLFOX eller XELOX kurer før operasjon, versus standard behandling med primær kirurgi. I begge studiene vurderes postoperativ adjuvant kjemoterapi etter etablerte kriterier basert på funn ved undersøkelse av operasjonspreparatet.

Anbefalinger for adjuvant behandling

- Adjuvant kjemoterapi bør starte 4–6 uker postoperativt (evidensgrad D).

Stadium III (Dukes C)

- Pasienter < 75 år med påviste lymfeknutemetastaser (Stadium III) anbefales adjuvant kjemoterapi (evidensgrad A).
- For pasienter < 70 år vurderes kombinasjonsbehandling med 5-FU/folinat eller kapecitabin og oxaliplatin (XELOX, FOLFOX eller FLOX i 6 måneder (evidensgrad A).
 - Ved T1-3N1 adjuvant kjemoterapi med XELOX/CAPOX i 3 mnd.
 - Ved T4 eller N2 vurderes adjuvant kjemoterapi XELOX/CAPOX/FOLFOX/FLOX i 6 mnd
- For pasienter 70–75 år vurderes monoterapi FLv eller kapecitabin i 6 mnd (evidensgrad B).
- For pasienter over 75 år vurderes monoterapi FLv eller kapecitabin i 6 mnd basert på funksjonsnivå, allmenntilstand og komorbiditet (evidensgrad D).

Høyrisiko stadium II (Dukes B)

- Mikrosatelitt status i primærtumor bør avklares (evidensgrad B)
- Pasienter med påvist høy mikrosatelitt instabilitet (MSI) har god prognose og minimal effekt av 5-FU, de trenger ikke adjuvant behandling (evidensnivå A)
- Pasienter <75 år med mikrosatelittstabile (MSS) svulster med ett av de følgende karakteristika skal vurderes for adjuvant kjemoterapi (evidensgrad B/C):
 - pT4 tumor
 - Påvist perforasjon nær tumor (før/under operasjonen)
 - Hvis totalt antall undersøkte lymfeknuter er ≤ 12
- Adjuvant kjemoterapi gis som monoterapi med 5-FU/folinat eller kapecitabin i 6 måneder (evidensgrad B)

9 KIRURGISK BEHANDLING AV ENDETARMSKREFT UTEN FJERNMETASTASER

Kirurgisk er det vanlig å skille mellom sigmoideum og rektum i nivå med promontoriet. For å få en enhetlig definisjon anbefales at tumor med distale begrensning 15 cm eller mindre fra ytre analåpning vurdert med stivt rektoskop, betegnes rektumtumor (312;313). Det er viktig å være oppmerksom på at både fleksibel skopi og avstandsangivelse ved kolografi ofte gir lengre avstander.

Alle pasienter med endetarmskreft skal i utgangspunktet vurderes med tanke på kirurgi i radikal eller palliativ hensikt, med mindre den medisinske tilstanden er slik at pasienten ikke tåler det eller sykdommen er kommet så langt at palliativ kirurgi ikke er hensiktsmessig. Alle pasienter skal vurderes av et tverrfaglig team for å avklare multimodal behandling. Kirurgen må ved preoperativ samtale informere om muligheten for vanlige postoperative komplikasjoner, risiko for anastomosesvikt og forventet funksjonelt resultat ved mulige operasjonsmetoder. Endelig valg av operasjonsmetode må avgjøres i samråd med pasienten ut fra tumors størrelse, lokalisasjon, komorbiditet og pasientens ønsker. Det pålegger den enkelte avdeling å organisere pasientforløpet på en måte hvor pasientens samvalg og informasjon blir ivarettet i møte mellom pasient og lege i god tid før inngrepet.

Pasienter som har vært gjennom preoperativ radiokjemoterapi må gjennom ny respons evaluering inkludert rectoscopi 6–8 uker etter avsluttet radiokjemoterapi. Ved komplett eller nær klinisk komplett respons bør de tilbys inklusjon i NORWAIT (Watch & Wait) studien. Se eget [kapittel om utprøvende behandling](#).

Antibiotika- og tromboseprofylakse skal gis. Det er meget sjelden behov for akutt kirurgi ved endetarmskreft, men Hartmanns operasjon, avlastende sigmoideostomi eller total kolektomi og ileostomi kan være aktuelle behandlingsformer ved stenoserende kreft. Ved stenose i øvre del av endetarmen kan stent være et godt alternativ.

9.1 Kirurgisk teknikk

9.1.1 Mesorektal eksisjon

Total mesorektal eksisjon (TME) er den anbefalte teknikken ved endetarmskreft (314) (evidensgrad C). Det innebærer fjerning av primærtumor sammen med dens lymfatiske

spredningsvei *in toto*, dvs. med disseksjon langs den mesorektale fascie der de autonome nervene til bekkenet ikke skades. Hvis tumor vokser ut over den mesorektale fascie eller inn i andre organer, vil inngrepet måtte utvides med *en bloc*-reseksjon av affiserte organer og/eller bekkenvegg utenfor mesorektum i form av utvidet TME (eTME, extended TME) så langt dette er teknisk og medisinsk forsvarlig. Siktemålet er en radikaloperasjon med makroskopisk og mikroskopisk fri reseksjonskant. Disseksjonsplanet må planlegges ut fra tumors utbredelse ved MR før preoperativ kjemoradioterapi (315). Ved høytsittende tumor kan partiell mesorektal eksisjon (PME) utføres, se under 9.1.3 om reseksjonsmarginer.

9.1.2 Karavsetning

Arteria rektalis superior kan avsettes slik at arteria colica sinistra bibeholdes, da det ikke er dokumentasjon på at mer sentral ligatur vil bedre prognosen, og de funksjonelle resultatene kan også lide ved høy ligatur (316;317). Men sentral karavsetting kan ofte være nødvendig for tilstrekkelig mobilisering av tarmen for anleggelse av anastomose.

9.1.3 Reseksjonsmarginer

Det grunnleggende prinsipp i kirurgisk behandling av endetarmskreft er fjerning av all tumor *en bloc* slik at man oppnår en R0-reseksjon. Det er viktig å oppnå gode marginer både sirkumferensielt og i lengderetning. Perforasjon av tumor eller tumornært tarmsegment gir tre ganger høyere risiko for lokalt residiv og må unngås (318). Spesiell forsiktighet må utvises under perinealdisseksjonen ved rektumamputasjon. Ved tumor i øvre del av rektum kan man unnlate å fjerne hele mesorektum (PME – Partiell Mesorectal Excision), men må da sikre minst 5 cm intakt mesorektum distalt for tumor grunnet mulighet for lymfeknutemetastaser. Der hvor hele mesorektum fjernes ned til bekkenbunnen (TME), kan distal margin på tarmrøret være ned mot 1 cm når dette er nødvendig for anastomosering (319) (evidensgrad B).

Anbefaling

- Total mesorektal eksisjon (TME) er den anbefalte kirurgiske teknikk ved operativ behandling av endetarmskreft (evidensgrad C). Ved tumor i øvre del av rektum er PME likeverdig forutsatt 5 cm reseksjonsmargin i mesorektum distalt for tumor.
- Helt distalt i endetarmen kan en margin ned mot 1 cm være adekvat når dette er nødvendig for anastomosering (evidensgrad B)

9.1.4 Laparoskopisk endetarmskirurgi

Laparoskopisk teknikk ved operasjon for endetarmskreft må følge de samme onkologiske prinsipper som åpen teknikk. Det foreligger en ny systematisk oppsummering fra Cochrane sist oppdatert 2014 som konkluderer med likeverdige onkologiske kort- og langtidsresultater ved laparoskopisk som ved åpen kirurgi (320). I denne oppsummeringen er laparoskopisk teknikk forbundet med kortere liggetid, færre sårinfeksjoner og færre blødningskomplikasjoner, men uten påvist forskjell i postoperativ livskvalitet. Likeverdige langtidsresultater uten forskjell i

overlevelse eller residiv er også beskrevet i nyere studier (321-323). Det er imidlertid bekymringsfullt at nyere studier viser usikkerhet rundt den onkologiske kvaliteten av operasjonspreparatet ved laparoskopisk tilgang (324-326). Selv om laparoskopisk teknikk ved endetarmskreft i økende grad får aksept (327), er det viktig å stille krav til opplæring og kvalitetssikring av prosedyren. Det påhviler derfor det enkelte sykehus som utfører denne typen inngrep, et særlig ansvar for selv å dokumentere kompetanse, sikkerhet og resultater.

Robotassistert endetarmskirurgi vil kunne gi bedre oversikt og instrumenthåndtering i forhold til ordinær laparoskopi, men kunnskapsgrunnlaget er ikke solid nok til å anbefale dette framfor ordinær laparoskopi (328).

9.1.5 Kombinert laparoskopisk og transanal tilgang

Kirurgisk fjernelse av rectum hos pasienter med kreft i endetarmen ved hjelp av transanal total mesorektal excisjon (taTME) i kombinasjon med transabdominal tilgang ble lansert i 2010 som en ny teknikk internasjonalt og i Norge. Hensikten med denne teknikken er blant annet å unngå permanente kolostomier ved å muliggjøre en lav anastomose til analkanalen.

Proseduren ansees som svært kompleks og krever strukturert opplæring og god kvalitetssikring før den kan implementeres i standard pasientbehandling. I en tidligere utgave av nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft (6. utgave) ble det anbefalt at metoden ikke brukes som del av standard pasientbehandling, men kun brukes innen rammen av prospektive kliniske studier (329).

Foreløpige rapporter om bruk av denne teknikken på noen norske sykehus gir grunn til bekymring når det gjelder komplikasjoner og onkologisk resultat (330).

På bakgrunn av dette anbefales ikke bruk av taTME ved kirurgisk behandling av rectumcancer i Norge inntil det foreligger mer kunnskap om denne prosedyren.

9.2 Operasjonstyper

9.2.1 Lav fremre reseksjon

Lav fremre reseksjon bør anvendes ved kreft i øvre og midtre del av endetarm. Ved kreft lokalisert på bekkenbunnen kan lav fremre reseksjon benyttes hvis det vil være mulig å avsette endetarmen nedenfor tumor slik at man får tilstrekkelig fri margin distalt og sirkumferentielt. I slike tilfeller kan det benyttes rette koloanale anastomoser, side-til-ende anastomose, 6 cm lang koloanal J-pouch eller koloplastikk. J-pouch og side-til-ende er i nyere oppsummeringer angitt å gi bedre funksjonelle resultater de første 18 måneder. Ved lave anastomoser bør derfor J-pouch eller side-ende anastomose benyttes. Resultatene kan også gjelde koloplastikk, men evidensen er her mangelfull (331;332).

9.2.1.1 Anastomoseteknikk

Lave anastomoser krever oftest bruk av sirkulær stapler, og trippel-staplingsteknikk har vist gode resultater (333). Ultralave anastomoser kan håndsys nedenfra. Flere enn to avfyringer av

suturmaskin for å lukke rektum ved laparoskopisk kirurgi er vist å øke forekomsten av anastomoselekkasjer og spesiell oppmerksomhet må utvises ved deling. Skylling av endetarmsstumpen før anastomose har vært anbefalt for å unngå tumorceller i tarmlumen og staplerhodet (334) (evidensgrad B).

Nytten av dren til bekkenbunnen er dårlig dokumentert og en ny randomisert studie fra 2017 viser ingen fordel for pasientene (335).

9.2.1.2 Avlastende bøyleileostomi

Anastomoselekkasje er en relativt hyppig (10–13 %) og livstruende komplikasjon til lav fremre reseksjon og en av hovedårsakene til postoperativ død (336). Avlastende stomi ved lave anastomoser er i to nyere meta-analyser (337;338) vist å redusere forekomsten av klinisk anastomoselekkasje (337;338) og behovet for reoperasjon (338) (evidensgrad A). Den skandinaviske tradisjonen har vært å bruke avlastende bøyleileostomi, med små dokumenterte fordeler i forhold til bøyletransversostomi (339). En ny dansk-svensk randomisert studie viser at tidlig lukking av midlertidig ileostomi etter 8–13 dager kan gjøres sikkert og med færre komplikasjoner enn om lukkingen skjer senere enn 3 måneder (340;341).

9.2.2 Hartmanns operasjon

Prosedyren kan benyttes som alternativ til lav fremre reseksjon hos skrøpelige pasienter eller der de lokale forholdene i bekkenet er slik at man ikke vil anlegge en anastomose. Det er imidlertid også morbiditet knyttet til Hartmanns operasjon og strålebehandling øker risikoen for intervensjonskrevende bekkenabscess (342).

9.2.3 Rektumamputasjon

Rektumamputasjon (abdominoperineal reseksjon, APR) (343) benyttes ved kreft i nedre del av endetarm hvor lav fremre reseksjon ikke vil være tilstrekkelig for å oppnå fri reseksjonskant. Det gjelder særlig hvor tumor vokser inn i m. levator ani eller i m. sphincter externus. Sylindrisk APR med vid eksisjon av levator (evt i mageleie) og fokus på sylindrisk reseksjonspreparat anbefales for pasienter med lavtsittende T3 og T4-tumor for å redusere risiko for perforasjon og gi sikrere marginer, men er assosiert med høyere forekomst av sårkomplikasjoner (344;345).

9.2.4 Lokal tumorreseksjon

Lokal tumorreseksjon innebærer et mindre operasjonstraume og er organbevarende. T1-, sm 1 svulster som ikke har høyrisiko patologiske egenskaper, kan resekeres endoskopisk (88;346) (evidensgrad B). Denne strategien krever omhyggelig preoperativ stadievurdering med bla. transrektal ultralyd. Pasient og kirurg må være forberedt på at endetarmsreseksjon kan bli nødvendig innen få uker i tilfelle ikke fri reseksjonskant eller mer avansert stadium. Endoskopisk reseksjon/TEM og etterfølgende «completion surgery» har samme langtidsresultater som primær transabdominal reseksjon (347), men høyere frekvens av APR (348). Reoperasjon ved residiv betegnes som "salvage surgery" og har dårlig onkologisk resultat med høy residivfrekvens

og redusert overlevelse. Postoperativ radio-kjemoterapi ved T1 og T2 karsinom med høy risiko reduserer lokalresidiv, men er med dagens kunnskap ikke kurativ og skal kun brukes til pasienter med høy operasjonsrisiko (349). Pasienter med høy alder eller komorbiditet kan etter nøye vurdering behandles med endoskopisk reseksjon også ved høyere tumorstadier for å redusere per- og postoperativ mortalitet. En individuell strategi må legges sammen med pasienten.

TEM som palliativ prosedyre er ikke evidensbasert, men 5-års overlevelsen etter TEM for T3-kreft < 3 cm er over 50 %.

9.2.5 Metastaser på bekkenveggen

Det er ingen konsensus om hvordan metastasesuspekterte lymfeknuter på bekkenveggen skal behandles. I Asia har tradisjonen vært systematisk lymfeglandeltoilette, mens det i Vesten ikke har vært noen utbredt tradisjon for dette.

Metastaser i laterale lymfeknuter forekommer hos knapt 10 % av pasienter med rektumcancer, men hyppigere (15–20 %) ved lav cancer (< 6 cm) (350-353). Det er velkjent at disse pasientene har langt dårligere prognose enn pasienter uten metastaser i denne lokalisasjon og mange anser derfor lymfeknutemetastaser på bekkenveggen som tegn på systemisk sykdom (354).

I Norge er anbefalingen at pasienter med MR-påviste «sikre» metastaser i laterale lymfeknuter skal ha neoadjuvant behandling, se kapittel [10.1.2](#).

Lokalt residiv i lymfeknuter på bekkenveggen synes ikke å være et stort problem. I The Dutch TME trial (RCT) fikk 1.1 % av pasientene med preoperativ strålebehandling (5x5 Gy) residiv på bekkenveggen, mens 1.9 % av pasientene uten forbehandling fikk slik residiv (355). En sammenlignende studie fra Nederland og Japan som inkluderte pasienter med lav rektumcancer, tydet ikke på at prognosen var bedre ved å fjerne metastatiske lymfeknuter på bekkenveggen enn ved å gi strålebehandling uten eksisjon av lymfeknutene (356).

I en systematisk review fra 2009 (357) som sammenlignet konvensjonell kirurgi med utvidet lymfeknutedisseksjon fant man ingen forskjell i antall lokale residiv, fjerne residiv, 5-års total overlevelse eller 5-års sykdomsfri overlevelse. En metaanalyse fra 2011 kom til samme resultat (358).

Anbefaling

- Skylling av endetarmsstumpen før anastomose anbefales for å unngå anastomoseresidiv (evidensgrad B).
- Bruk av avlastende stomi ved lave anastomoser reduserer forekomsten av klinisk anastomoselekkasje (evidensgrad A).
- T1-, sm 1-cancere som ikke har høyrisiko patologiske egenskaper, kan behandles med endoskopisk reseksjon/TEM (evidensgrad B).

- Pasienter med overveiende sannsynlige lymfeknutemetastaser på bekkenveggen kan tilbys preoperativ strålebehandling, men det er ikke holdepunkter for at kirurgi på bekkenveggen gir bedre lokal kontroll eller overlevelse.

10 ONKOLOGISK BEHANDLING AV ENDETARMSKREFT

10.1 Preoperativ (neoadjuvant) strålebehandling

Strålebehandling av endetarmskreft gis for å redusere risiko for lokalt tilbakefall.

Strålebehandling gir størrelsesreduksjon av svulsten, evt "downstaging", og øker dermed muligheten for å oppnå radikal kirurgi av lokalavanserte svulster. Strålefeltet omfatter svulsten og mesorektum, men også regionale lymfeknuteregioner som ikke blir fjernet ved kirurgi.

Alle pasienter med endetarmskreft blir registrert i Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft, og rapporter derfra viser at andelen pasienter som får strålebehandling økte fra 5% i 1996 til 48% i 2011 (359). De siste årene har andelen ligget mellom 30 % og 40 %. Dette fordi indikasjonen for preoperativ strålebehandling er endret noe i de nasjonale retningslinjene (1).

10.1.1 Primært resektabel endetarmskreft T2–3N0–2

Primært resektabel endetarmskreft er en heterogen gruppe, fra små tidlige svulster til store svulster med høy risiko for residiv. Dette gjør at resultatene i studier varierer mye avhengig av pasientutvalget. Preoperativ strålebehandling av primært resektabel endetarmskreft har vist seg å gi redusert residivrate i store randomiserte studier, spesielt i Sverige og Nederland (360-362).

Det er vist at konvensjonell strålebehandling til 50 Gy gir bedre resultater med samtidig kjemoterapi, 5-FU eller capecitabine, enn strålebehandling alene (363;364) og er assosiert med akseptabel akutt- og sentoksisitet (365-368).

Preoperativ kjemoradioterapi har vist seg å ha bedre effekt og mindre bivirkninger enn postoperativ kjemoradioterapi ved lokalavansert endetarmskreft (369;370). Årsakene kan være forskjeller i tumorcellenes strålefølsomhet og ulikt tynntarmsvolum som bestråles da det etter rektumkirurgi er mer tynntarm i det lille bekken, spesielt etter rektumamputasjon, og tynntarmen er ofte fiksert.

Ved primært operabel svulst er preoperativ strålebehandling med konvensjonell behandlingstid (2 Gy x 25, eventuelt 1,8 Gy x 28) samtidig med cytostatika, eller kort behandlingstid (5 Gy x 5), vist i randomiserte studier og meta-analyser å redusere forekomsten av lokale residiv med cirka 50 %, også ved bruk av TME-kirurgi (362;371;372). Det er store forskjeller i praksis i Europa. I Norge har anbefalingene i stor grad vært basert på risikofaktorer knyttet til reseksjonsmarginen. Studier viser at kort avstand til circumferensiell reseksjonsmargin (CRM) gir økt risiko for lokalt

residiv (373-375), og T4 svulster med organinnvekst (T4b) har høyere risiko for tilbakefall. Avstand til CRM kan predikeres ved avstand til mesorektale fascie (MRF) på MR (147;376). Det anbefales derfor at pasienter med kort avstand til MRF eller med lymfeknuter på bekkenveggen, tilbys preoperativ kjemoradioterapi.

Nye resultater viser at > 2 mm avstand fra tumor/patologisk lymfeknute til MRF er tilstrekkelig for å predikere fri CRM (377-379). Det er grunn til å tro at kort avstand til mistenkt patologisk lymfeknute med intakt kapsel gir mindre risiko for residiv enn kort avstand til primærtumor. Det anbefales preoperativ strålebehandling hvis avstanden fra tumor/satelittumor til MRF er ≤ 2 mm, eller ≤ 1 mm fra patologisk lymfeknute.

I nedre del av rektum der det anatomisk er lite mesorektalt fett og kort avstand til m. levator ani, kan det være vanskelig å avgjøre riktig behandling. Distale svulster har høyere risiko for residiv, men kan ofte opereres med kirurgisk gode marginer. Tilsvarende vil det ofte være kort avstand og lite mesorektalt fett ved svulster an mot nedre fremre rektumvegg, med liten margin mot for eksempel prostata. Dette innebærer at det vil være indikasjon for kjemoradioterapi ved de fleste helt distale svulster med T-stadium > T1. Der en er i tvil om pasienten tåler eller har nytte av kjemoradioterapi, kan dette utelates også ved T2-svulster (380).

I den senere tid er det publisert mange artikler som omhandler MR og betydningen av ytterligere risikofaktorer, både for lokalt og systemisk tilbakefall. Tumors dybdevekst, målt som T3a-b-c-d (381;382) og ekstramural karinnvekst (EMVI) (383) er faktorer som ser ut til å ha stor prognostisk betydning. En kan vurdere preoperativ strålebehandling til pasienter med T3c og T3d tumor.

Neoadjuvant kjemoterapi og/eller intensivert kjemoterapi av de mest lokalavanserte (T3–4, N+, EMVI), men operable svulstene, er undersøkt i en rekke fase II studier med ulike kombinasjoner av cytostatika, før og /eller konkomitant med strålebehandling. Resultatet har vært økt grad av patologisk komplett remisjon og færre lokale residiv, mer bivirkninger, men ikke flere sfinkterbevarende inngrep eller bedret total overlevelse (384-386). Studier, for eksempel RAPIDO studien (387), vil forhåpentligvis kunne gi svar på noen av disse sentrale spørsmålene. En polsk studie, som sammenliknet kjemoradioterapi med 50 Gy vs. 5 Gy x 5 og 3 FOLFOX, fant ingen forskjell i lokal kontroll eller sykdomsfri overlevelse (388). Neoadjuvant kjemoterapi og eventuelt kort strålebehandling kan vurderes i individuelle tilfeller, hvor en anser risiko for fjernmetastaser som spesielt høy.

Ved høytsittende tumores som kun har vokst inn mot, eller inn i peritoneum (T4a), og som kan fjernes kirurgisk med god margin, er det ingen klar evidens vedrørende preoperativ behandling. Enkelte anbefaler direkte kirurgi, andre 5 Gy x 5 eller kjemoradioterapi (389). Generelt anbefales primært ikke preoperativ strålebehandling, men er det innvekst i omslagsfolden eller man er i tvil om primær kirurgi gir god nok margin skal preoperativ kjemoradioterapi vurderes. Ved T4a eller hos stadium III (N+, >8 lymfeknuter identifisert) pasienter som ikke har fått preoperativ stråling bør man vurdere postoperativ kjemoterapi som ved sigmoideumcancer.

10.1.2 Primært ikke-resektabel endetarmskreft

Lokalt avansert svulst forekommer hos ca 10–15 % av pasientene med endetarmskreft. Det vil si at svulsten vokser inn i omgivende organer (T4b) eller helt inn til den mesorektale fascien eller mot bekkenveggen (390). Dersom det er mistanke om innvekst i nærliggende organer som blære, prostata eller gynekologiske organer (T4b), bør pasienten behandles ved sentra med erfaring i multiviscerale reseksjoner. Standardbehandling er preoperativ strålebehandling mot primærsvulst og lymfeknuter med dose til tumor opp til 50–50,4 Gy sammen med 5FU eller kapecitabin (kjemoradioterapi). Studier har vist resektabilitet på opp til 80 %, komplett patologisk respons hos ca. 15–20 %, og blant de opererte, langtidsoverlevelse på 50–65 % (391–393).

10.1.3 Behandling av eldre

Hos pasienter med synkrone metastaser, redusert almenntilstand eller høy alder kan kort strålebehandling med 5 Gy x 5 og kirurgi etter 6–8 uker være et alternativ (394–396). Ved potensielt resektabel tumor hvor kirurgi kan bli aktuelt, vil man ved planlegging av kort strålebehandling definere clinical target volume (CTV) på samme måte som ved ordinær strålebehandling (50 Gy). Den akutte toksisiteten er generelt lav, men sene tilfeller av alvorlig diare kan inntreffe. Innskrenkning av for eksempel øvre og fremre feltgrense kan vurderes ved høy alder, redusert allmenntilstand eller andre risikofaktorer (394).

10.1.4 Synkrone metastaser

Hos pasienter med endetarmskreft og synkrone resektable metastaser, gjøres en individuell vurdering av behandlingsplan i MDT. Ved behov for strålebehandling mot primærtumor bør en overveie om det er tilstrekkelig med kort strålebehandling med 5 Gy x 5 og senere kirurgi (397). Hos disse pasientene bør som regel kjemoterapi og metastasekirurgi prioriteres.

10.1.4.1 Inntegning av strålefelt

GTV (gross tumour volume):

Her tegner man inn kontur av primær tumor, oftest inklusive hele omkretsen av tarmlumen, idet det er vanskelig å skille tumorutbredelsen tydelig fra normal tarmslimhinne ut fra MR og CT.

I tillegg tegnes inn de lymfeknuter eller tumordeposisjoner som oppfattes som malignt vev.

CTV (clinical target volume):

Inntegning av margin rundt GTV med tanke på mikroskopisk sykdom, med de naturlige avgrensninger som vev omkring utgjør, det vil si i hovedsak muskulatur og skjelett strukturer (398;399). "Stort" CTV tar høyde for dekning av de lymfeknutestasjoner som skal inkluderes, mens "boost" CTV legges som margin rundt GTV.

Følgende anbefales inkludert hos alle:

CTV_T_50

- Presacralområdet
- Mesorektum inkludert fascien fra promontoriet/rektalis superior-karene og ned til nivået der m levator ani går inn i rektumveggen. Dette blir vanligvis nedre grense for CTV (bør være minimum 2cm fra GTV). M levator ani inkluderes med noen mm margin.
- Laterale lymfeknuter:
 - Iliaca interna fra promontorienivå/delingen av illiaca communis
 - Obturator-knuter (kan utelates ved T3N0 beliggende over omslagsfold/>10cm fra analåpning)

Inkluderes hos utvalgte pasienter:

- Iliaca eksterna knuter:
 - T4 svulster med klar innvekst i fremre organer
 - ved metastase i lyske
 - ved store metastaser i obturatorgebetet
- Lysker:
 - inkluderes ved innvekst i nedre 1/3 av vagina eller betydelig infiltrasjon i følgende organ: ischiorektalfossa, analkanal eller sfinkterapparatet.

CTV rundt kar tegnes med 7mm margin eller mot begrensende anatomiske strukturer. Ventralt for iliaca externa må margin vurderes opp mot risiko for metastase kontra risiko for tynntarmstoksitet hos den enkelte pasient.

Lave tumores (< 5–6 cm fra analåpningen)

Analkanal og sfinkter inkluderes med 5–10 mm margin. Ved stor tumorinfiltrasjon i fossa ischiorektalis inkluderes dette området i sin helhet.

Kjemoterapi

Kjemoterapi konkomitant med strålebehandling gis i noe reduserte doser for enten kapecitabin eller nordisk FLV, for å redusere toksitet av behandlingen.

Doseringen er kapecitabin 825 mg/m² morgen og kveld dagene for strålebehandling.

Behandlingen kan enten gis med start kvelden før og siste kapsler om morgenen før helg eller helligdag, eventuelt kan man gi kapecitabine morgen og kveld alle dager med strålebehandling.

Alternativt FLV-stråle med 5 FU 400 mg/m² og Leukovorin 100 mg i.v. gitt ca 30–45 min før strålebehandling to påfølgende dager i uke 1, 3 og 5.

Evaluering av respons

Evaluering av responsen av preoperativ strålebehandling gjøres med MR bekken, CT thorax/abdomen og evt rektoskopi 6–8 uker etter avsluttet behandling. Hvis det er progresjon av tumor, må pasienten opereres snarest. Ved respons på strålebehandling planlegges operasjon utført ca 8–12 uker etter fullført strålebehandling. Dersom klinisk komplett respons oppnås, eller ser ut til å oppnås, vurderes pasienten for inklusjon i nasjonal NORWAIT studie, se [Kapittel om utprøvende behandling: kap. 18.1](#).

Anbefaling

- Preoperativ strålebehandling, 2 Gy x 25, med kjemoterapi (kapecitabin eller nordisk FLv i doser tilpasset samtidig strålebehandling) anbefales ved T4-svulst og for svulster uavhengig av T-stadium der avstanden fra mesorektal fascie til tumor/satelittumor er ≤ 2 mm på MR eller patologisk kapselkledd lymfeknute (radiologisk vurdert som sikker malign) er ≤ 1 mm på MR (evidensgrad A).
- Strålebehandling bør tilbys ved sikkert patologiske lymfeknuter utenfor den mesorektale fascie (laterale lymfeknuter, lymfeknuter i lysken) (evidensgrad D).
- Til pasienter >75 år med redusert funksjonsnivå/allmenntilstand og/eller alvorlig komorbiditet og til pasienter i redusert allmenntilstand, eller pasienter med synkrone metastaser, kan preoperativ strålebehandling med 5 Gy x 5 være et alternativ (evidensgrad C).

10.2 Postoperativ (adjuvant) behandling

Positiv margin (R1-reseksjon med histologisk verifisert tumor ≤ 1 mm fra reseksjonskant eller R2-reseksjon) er en betydelig risikofaktor for utvikling av residiv (374;384;400). Perforasjon av tumor eller tumornær tarm gir også økt risiko for tilbakefall (318). Postoperativ strålebehandling reduserer risiko for residiv og øker overlevelsen for pasienter med høy risiko for tilbakefall (401). Det er imidlertid også økt risiko for metastastisk sykdom, og pasientene bør vurderes for adjuvant kjemoterapi.

Postoperativ kjemoradioterapi (2 Gy x 25 med capecitabine eller 5FU)) reduserer risiko for lokalt residiv (401;402) Det er ikke påvist effekt av adjuvant kjemoterapi hos pasienter som har fått preoperativ kjemoradioterapi (403). I en kanadisk meta-analyse fant man effekt av adjuvant kjemoterapi både ved tykk- og endetarmskreft (404). De siste europeiske konsensus retningslinjene (EURECCA) (405) gir noe støtte for behandling av pN+ og andre risikofaktorer som invasjon i kar/lymfekar og uklar reseksjonsmargin, hvis pasienten ikke har fått preoperativ behandling.

Effekten av adjuvant kjemoterapi uten forutgående strålebehandling er ikke avklart. Noen studier har vist effekt, mens i andre studier er det en subgruppe effekt på høye cancere. Den siste oppdateringen av EORTC studien (403) viser imidlertid ikke samme effekt hos de med høye cancere.

Anbefaling

- Pasienter operert for endetarmskreft etter neoadjuvant radiokjemoterapi tilbys ikke adjuvant kjemoterapi som standardbehandling, men kan vurderes individuelt ved risikofaktorer.
- Postoperativ strålebehandling 2Gy x 25 kombinert med kjemoterapi (kapecitabin eller nordisk FLV i doser tilpasset samtidig strålebehandling), kan vurderes ved (evidensgrad A):
 - Mikroskopisk (CRM $\leq$ 1mm) eller makroskopisk ikke-radikal reseksjon (R1 eller R2)
 - Per- eller preoperativ tumornær perforasjon
 - Patologisk oppdaget T4b-tumor som ikke er strålebehandlet preoperativt
- Postoperativ kjemoterapi kan være et alternativ til postoperativ strålebehandling ved høy risiko for lokalt recidiv/metastatisk sykdom

10.3 Palliativ strålebehandling

Tumor i det lille bekken – lokalavansert primærtumor eller residiv – kan gi betydelig morbiditet med smerter, fistler, vannlatings- og avføringsproblemer. Det er derfor av stor verdi å oppnå lokal kontroll også dersom pasienten ikke behandles med kurativ intensjon. Palliativ strålebehandling gir god symptomlindring av symptomer i bekkenet (406). Ulike palliative stråleregimer kan være aktuelle. Behandlingen kan gis med 5 Gy x 5, evt kan også 3 Gy x 10–13, evt 2 Gy x 25 benyttes. Strålefeltet omfatter svulsten med marginer. Pasientens almenntilstand, funksjonsnivå, sykdomsutbredelse, forventet levetid og symptomer vil avgjøre behandlingsvalget.

10.4 Protonbehandling

Det finnes foreløpig svært lite litteratur om bruk av protonterapi ved endetarmskreft.

Gevinsten vil sannsynligvis være god dekning av aktuelle strålevolum med mindre stråledose til normalvev omkring svulsten (tynntarm, urinblære, hofteledd). Kanskje kan også stråledosen økes mot tumor. En antar at protonbehandling vil kunne være gunstig ved rebestråling av endetarmskreft eller andre tilfeller der det er viktig å redusere dose til normalvev.

Studier må avventes før en kan komme med anbefalinger.

11 BEHANDLING AV LOKALT RESIDIV AV ENDETARMSKREFT

Residiv av endetarmskreft kan forårsake betydelig redusert levetid og livskvalitet pga. smerter, blødning, tarmstenoser eller fistler til skjede, tarm eller blære. Ubehandlet er median overlevelse ca. 15 måneder (407), men behandling med kjemoradioterapi og kirurgi kan gi 5-års overlevelse hos 20–35 % (408;409), i selekterte serier opp til 50 % (410). Et godt resultat er avhengig av at disse pasientene behandles ved sentra som har ekspertise og volum for denne typen behandling.

11.1 Preoperativ (neoadjuvant) strålebehandling evt. re-bestråling

Preoperativ strålebehandling bør være standard ved lokalt residiv (411) (evidensgrad C). De fleste lokale residiv av endetarmskreft sitter utenfor tarmveggen, affiserer bekkenveggen og er fikserte når de blir oppdaget. Pasienter med lokalt residiv bør i prinsippet vurderes og behandles på samme måte som pasienter med primært lokalavansert endetarmskreft hvis strålebehandling mot bekkenet ikke er utført tidligere (295). I enkelte tilfeller kan det være indikasjon for re-bestråling hos pasienter som tidligere har fått neoadjuvant eller adjuvant strålebehandling. Ofte brukes hyperfraksjonert teknikk 1,2 Gy 2 ganger daglig til en totaldose på 40,8 Gy, eller 1,5 Gy 2 ganger daglig til totaldose 40–45 Gy, kombinert med kapecitabin (412–415). Målvolumet er tumor med marginer, og en bør vurdere flerfelt strålebehandling eller IMRT for å redusere normalvevstoksisitet. I Norge vil denne behandlingen kun være aktuell for noen få pasienter i året, og den bør derfor sentraliseres og registreres. Ved palliativ intensjon kan det være aktuelt med rebestråling med en fraksjon daglig, for eksempel 2 Gy x 10–15 uten samtidig kjemoterapi (416).

Anbefaling

- Lokalt residiv bør behandles med preoperativ strålebehandling hvis mulig. Re-bestråling kan vurderes hos enkelte pasienter (evidensgrad C).

11.2 Kontraindikasjon for kirurgi

Vanlige kontraindikasjoner for residivkirurgi er: tumor som infiltrerer S1-virvelen, tumorvekst i sakralkanalen, affeksjon av nervene L5 eller S1 eller av vena iliaca communis/externa (417;418). Alder >75 år kombinert med redusert funksjonsnivå og/eller alvorlig komorbiditet, eller betydelig komorbiditet alene, er en relativ kontraindikasjon for større residivkirurgi. Hydronefroser er av

enkelte regnet som kontraindikasjon (419;420), men dette kan ikke vises i en norsk behandlingsserie (421).

11.3 Kirurgisk behandling

Resultatene av residivkirurgi er betydelig bedre om kirurgi og neoadjuvant behandling kombineres (422). Fem års overlevelsen etter R0-reseksjon er nær den samme som etter behandling av lokalavansert endetarmskreft, men R0-status er vanskeligere å oppnå ved residivkirurgi (423). Tumor bør fjernes en bloc, og en bør ha mulighet til å utføre bekkeneksentrasjoner og abdominosakral reseksjon (424), samt ha tilgang til plastikk kirurgisk kompetanse.

Anbefaling

- Kirurgi, eventuelt med preoperativ strålebehandling eller rebestråling, er eneste kurative behandlingsalternativ for lokalt residiv (evidensgrad C).

12 BEHANDLING AV RESEKTABLE OG POTENSIELT RESEKTABLE LEVERMETASTASER

12.1 Forekomst

Årlig diagnostiseres mer enn 4000 nye pasienter med tykk- og endetarmskreft. Omtrent 20 % har synkrone metastaser (425), og senere vil ytterligere 15–20 % av pasientene få diagnostisert levermetastaser. I Norge vil dette si mer enn 1400 pasienter i året. Anslagsvis 20–30% av disse er aktuelle for operativ behandling. Nye pre- og peroperative teknikker og effektiv kjemoterapi har utvidet mulighetene. Det ble gjort ca 550 leverreseksjoner ved fem universitetsklinikkene i 2015.

12.2 Diagnostikk

Preoperativ bildediagnostikk skal innbefatte multidetektor-CT (3-fase) og MR lever med leverspesifikk kontrastmiddel. Ultralyd med kontrast benyttes tidvis til vurdering av leverlesjoner hvor det på CT og/eller MR er tvil om diagnosen. PET-CT kan benyttes ved økt mistanke om ekstrahepatisk sykdom (426-429). Det skal utføres CT-thorax, og eventuell tumor i tykk- eller endetarm må utredes.

12.2.1 Leverbiopsi

Leverbiopsi er kun indisert hvis det ikke foreligger mulighet for reseksjon eller hvis diagnosen ikke er radiologisk sikker. Hvis pasienten planlegges operert for levermetastaser/annen malig leverlesjon, ansees biopsi å utgjøre en risiko for implantasjonsmetastaser (430;431) (evidensgrad C).

12.2.2 Resektabilitets- og operabilitetsvurdering

Det er teknisk resektabel sykdom hvis tilstrekkelig funksjonelt levervev gjenstår. Dette betyr i praksis ca. 30 % fungerende parenkym (høyere ved kjemoterapipreget eller cirrhotisk lever) i minst to sammenhengende leversegmenter og adekvat arteriell og portal inflow, adekvat galledrenasje og adekvat venedrenasje. Ekstrahepatiske metastaser skal i utgangspunktet være resektable. Det diskuteres om pasienter med ikke-resektable lungemetastaser kan ha glede av leverreseksjon. Det gjøres peritonektomi med HIPEC og lungereseksjoner også hos pasienter med levermetastaser, men hovedprinsippet i dag er at leveren skal være «under kontroll». Skillet mellom kurativt og palliativt siktemål er i praksis utvasket: mange pasienter har forlenget

livslengde og livskvalitet selv om de ikke er endelig tumorfrie. En rekke negative prognostiske karakteristika er identifisert: ekstrahepatiske metastaser, høy CEA-verdi etter kjemoterapi, dårlig respons på kjemoterapi, mange metastaser, store metastaser, mutasjon av KRAS eller BRAF genet, maligne lymfeknuter ved primærtumor, raske residiv osv. Selv for pasienter med flere av disse karakteristika er det noen langtidsoverlevende (>5 år). Det påpekes at reseksjon er en fordel, selv ved R1-reseksjon, det vil si «kant i kant» med tumor, spesielt hos pasienter med god respons på preoperativ kjemoterapi. Det er likevel viktig å tilstrebe en sikker tumorfri margin. En viktig begrensning er størrelsen og kvaliteten på den gjenværende delen av leveren. Denne kan imidlertid økes ved volumekspanderende tiltak.

Anbefaling

- Leverbiopsi er kun indisert hvis pasienten ikke skal/kan opereres for levermetastaser eller diagnosen ikke er radiologisk sikker (evidensgrad C).
- Operasjonsindikasjon kan foreligge selv ved ekstrahepatiske manifestasjoner (evidensgrad D).

12.3 Kirurgisk behandling av levermetastaser

Pasienter som kan være kandidat for kirurgisk behandling skal vurderes i tverrfaglig møte før behandlingen bestemmes. Hovedprinsippet er å bevare mest mulig normalt levervev. Synkron reseksjon av levermetastaser og eventuell primærtumor, eller «lever først» kan vurderes.

12.3.1 Leverreseksjon

Ved formelle høyre- eller venstresidige reseksjoner er åpen leverreseksjon fortsatt standard, men erfaringen med laparoskopisk teknikk er økende. Ved lateral venstresidig reseksjon er laparoskopisk teknikk etablert som likeverdig. Det utføres et økende antall lokale reseksjoner, og disse kan utføres laparoskopisk eller åpent. Metodevalg her vil bestemmes av metastasen(e)s beliggenhet og kirurgens preferanser.

12.3.2 Volumekspanderende tiltak

Portveneembolisering anvendes for å øke størrelsen på den planlagte restlever. Operasjon i to seanser er aktuelt der det foreligger uttalt metastasering til begge leverlapper.

Intraoperativ portvenedeling med tillegg av in situ deling av leverparenkym (ALPPS) ser i noen tilfeller ut til å kunne gi ytterligere hypertrofi av fremtidig leverrest (FLR), og kan forsøkes hvis man ikke har oppnådd adekvat størrelse av FLR ved portveneembolisering.

12.3.3 Termisk ablasjon

Termisk ablasjon benyttes som supplement til kirurgi og kan være et alternativ til leverreseksjon. Termisk ablasjon alene kan særlig vurderes ved små (<3 cm) metastaser og hvor det er medisinske kontraindikasjoner til kirurgi (432-435), eller hvor reseksjon vil gi uønsket stort parenkymtap.

12.3.4 Re-reseksjon

Re-reseksjon av nye levermetastaser øker levetiden og kan utføres på visse indikasjoner (143;436-438). En observert gevinst etter re-reseksjon styrker grunnlaget for en strukturert oppfølging av denne pasientgruppen.

Anbefaling

- Pasienter som er aktuelle for leverreseksjon skal vurderes i tverrfaglig team
- Leverreseksjon er eneste kurative mulighet ved levermetastaser, og skal tilbys pasienter som kan få utført radikal reseksjon med adekvat fremtidig leverrest (FLR)
- Leversparende kirurgi gjennomføres hvis mulig, FLR bør være større enn 30 %
- Pasienter som tilbys reseksjon og som har fått neoadjuvant kjemoterapi bør ha respons eller stabil sykdom på kjemoterapi
- Pasienter som vil tåle ytterligere kirurgisk behandling bør være i et strukturert kontrollopplegg etter gjennomgått leverreseksjon

12.4 Kjemoterapi ved primært resektable levermetastaser

Selv om kirurgisk fjerning av levermetastaser er mulig hos en rekke pasienter, er 5-års overlevelse 45–50 % (436) og 70 % av pasientene vil få residiv (436). Man søker derfor tilleggsbehandling som kan redusere residivrisikoen, men nytten er uvis.

Det er manglende dokumentasjon når det gjelder teknisk operable pasienter med flere enn 4 levermetastaser. Det er derfor vanskelig å komme med dokumentasjon for behandlingsvalg hos denne gruppen, men praksis internasjonalt er i stor grad at de får kjemoterapi før leverreseksjon. Ved multiple, synkrone metastaser vil det stort sett bli gitt neoadjuvant, leverrettet kjemoterapi for å få et inntrykk av biologisk aggressivitet.

12.4.1 Perioperativ (neoadjuvant/adjuvant) kjemoterapi

I en EORTC-studie (439) ble 364 pasienter < 75 år med ≤ 4 resektable levermetastaser fra kolorektal kreft randomisert til leverkirurgi med eller uten pre- og postoperativ kjemoterapi (FOLFOX, 6 kurer før og 6 etter kirurgi). Kjemoterapi økte 3-års sykdomsfri overlevelse fra 28 % til 35 % i totalmaterialet og fra 28 % til 36 % blant de som gjennomgikk leverreseksjon. Kun pasienter i god allmenntilstand og med forhøyet CEA (> 5) hadde nytte av behandlingen, uavhengig av antall metastaser (440). Ved preoperativ kjemoterapi, bør det rutinemessig gjøres bildediagnostisk evaluering etter 3.–4. kur. Hos pasienter som da har betydelig regress med lite gjenværende tumorvev, må man vurdere direkte kirurgi og resterende antall kurer (totalt 12 kurer neoadjuvant/adjuvant) gis postoperativt. 5-års overall overlevelse var ikke signifikant forskjellig etter 8,5 år, hhv 51,2 % etter kjemoterapi mot 47,8 % etter kirurgi uten kjemoterapi (441). Det er lite sannsynlig at det vil komme flere store studier med en ubehandlet kontrollarm ved resektable levermetastaser. Tillegg av EGFR-antistoff hos pasienter med primært operable levermetastaser ga i en randomisert studie redusert PFS, og EGFR-antistoff preoperativt anbefales derfor ikke til denne pasientgruppen utenfor studie.

12.4.2 Adjuvant kjemoterapi

Det foreligger en registerstudie etter reseksjoner av levermetastaser fra tykk-og endetarmskreft hos 792 pasienter behandlet med kirurgi alene (442) og 174 behandlet med adjuvant kjemoterapi (443). Det var signifikant bedre overlevelse etter adjuvant 5-FU basert kjemoterapi, men det er mulighet for bias i en slik sammenligning. I en liten randomisert studie ga adjuvant 5 FU en signifikant økt DFS (33,5 vs 26,7 mnd, $p=0,028$), men ingen signifikant overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling etter reseksjon (444). Situasjonen er i dag ikke avklart nasjonalt eller internasjonalt. Det synes fornuftig å tilby adjuvant kjemoterapi til pasienter som hadde god effekt av neoadjuvant kjemoterapi og som har flere negative prognostiske faktorer.

Anbefaling

- Pasienter < 75 år, ECOG 0 og forhøyet CEA, med resektable levermetastaser, bør tilbys perioperativ oxaliplatinbasert kjemoterapi.
- Pasienter med lav CEA, enkelt resektable og metakrone metastaser kan opereres uten preoperativ kjemoterapi. Postoperativ behandling skal vurderes avhengig av ECOG status og eventuelt tidligere behandling.

12.5 Kjemoterapi ved potensielt resektable metastaser

Hensikten er å konvertere primært vanskelig/ikke-resektable levermetastaser til resektable metastaser etter god respons på kjemoterapi (445).) Selv om det er stor enighet vedrørende de absolutt inoperable tilfeller, er det betydelig individuell variasjon mellom kirurgers vurderinger av grensetilfellene. Ved evaluering av behandlingsrespons bør det alltid vurderes om metastasene er blitt resektable. Residivraten etter sekundær leverkirurgi hos denne pasientgruppen er imidlertid høy

I en situasjon hvor det er mulighet for senere kirurgi ved god respons, bør det velges et kjemoterapiregime med høyest mulig responsrate frem til tumor har blitt resektabel (446;447). Dette innebærer kombinasjonsregime med 5FU og oksaliplatin eller irinotecan, eventuelt i, kombinasjon med antistoff, se avsnitt om metastaserende sykdom. Av kombinasjonsregimer med irinotecan har FOLFIRI vist høyere responsrate enn nordisk FLIRI (448), andre alternativ er FOLFOX eller nordisk FLOX (449) Pasienter bør behandles med kombinasjonskjemoterapi, og dersom pasienten er KRAS-villtype, vil tillegg av antistoff kunne øke responsraten ytterligere (450). Kombinasjonen av FOLFOXIRI (eventuelt med bevacizumab) kan gi responsrate over 70 %, men regimet er toksisk og det er derfor bare aktuelt for selekterte pasienter, særlig ved påvist BRAF eller RAS mutasjon (451;452). Pasienter med BRAF mutasjon har svært dårlig prognose. Pasienten bør vurderes for adjuvant kjemoterapi etter en eventuell operasjon. Disse anbefalingene gjelder for pasienter i god allmenntilstand under 75 år.

Anbefaling

- Ved potensielt resektable levermetastaser anbefales et kjemoterapiregime med høyest mulig responsrate frem til eventuell reseksjon (evidensgrad C). Dette innebærer kombinasjonsregime med 5FU og oksaliplatin eller irinotecan, eventuelt i kombinasjon med antistoff.

12.6 Behandlingsrekkefølge ved levermetastaser på diagnosetidspunktet for tykk- eller endetarmskreft

På diagnosetidspunktet for primær kreft i tykktarm/endetarm har ca. 20 % levermetastaser. Pasienter med ikke-stenoserende primærtumor og synkrone levermetastaser bør vurderes i multidisiplinært team før det iverksettes behandling.

Ved symptomer fra primærtumor kan det være aktuelt at primærtumor behandles først og deretter metastasene. Som regel starter man imidlertid med neoadjuvant kjemoterapi, ofte 4–6 kurer før kirurgi fordi det anses viktigst å få kontroll over levermetastasene. Pasienter som oppnår respons vil ofte ha effekt både på levermetastasene og primærtumor i tarm. Pasienter med progresjon på kjemoterapi har ofte så dårlig prognose at kirurgisk behandling av levermetastaser ikke blir aktuelt.

Etter neoadjuvant kjemoterapi vil inngrepets omfang avgjøre om det kan utføres som synkron operasjon. Ved kreft i endetarmen og synkrone levermetastaser er retningslinjene for strålebehandling de samme som ved endetarmskreft alene. Fraksjonering med 5 Gy x 5 bør foretrekkes, dersom det ikke er nødvendig med kjemoradioterapi til 50 Gy for «down-staging» av primærtumor. Det kan være aktuelt med operasjon av levermetastaser i tidsvinduet mellom avsluttet strålebehandling og endetarmskirurgi.

Etter reseksjon av metastaser og primærtumor bør en gi adjuvant kjemoterapi, slik at det totalt blir 6 mnd med kjemoterapi.

12.6.1 Synkrone operasjoner

Dette er nå mulig hos enkelte pasienter. Hos pasienter hvor det planlegges en begrenset leverreseksjon, kan samtidig operasjon av primærtumor i tykktarm vurderes. Økende bruk av laparoskopisk teknikk både for tykktarmskreft og for kilereseksjon i lever gjør at synkron operasjon bør vurderes. Synkron reseksjon er vanligvis ikke aktuelt ved primær endetarmskreft, fordi det operative traumet vurderes som stort og samlet komplikasjonsrate blir for høy.

12.6.2 Leveroperasjon først

Hos pasienter med endetarmskreft som har gjennomført neoadjuvant behandling og har resektabel primærtumor og metastaser, bør det vurderes å gjennomføre leverreseksjonen først (inngrep med lavest komplikasjonsrisiko), deretter reseksjon av primærtumor (453) (evidensgrad D).

12.6.3 Kontroll etter leverreseksjoner

Det anbefales kontroll med CT lever og lunger og måling av CEA hver 6. måned i 5 år. Kontrollene bør samordnes med oppfølging av primærtumor.

Anbefaling

- Man bør vurdere neoadjuvant kjemoterapi før reseksjon av primærtumor og metastaser, etterfulgt av adjuvant kjemoterapi, totalt 6 mnd behandling
- Etter neoadjuvant kjemoterapi med respons eller stabil sykdom bør pasienten vurderes for reseksjon. Man bør starte med den kirurgien som har lavest risiko for komplikasjoner for å sikre at pasienten har størst mulighet til å gjennomføre mest mulig av behandlingen (evidensgrad D).
- Synkrone reseksjoner kan vurderes ved primærtumor i kolon og liten sykdomsutbredelse i lever.
- Endetarmskreft bør vurderes for preoperativ strålebehandling etter vanlige retningslinjer, kort strålebehandling 5 Gy x 5 foretrekkes hvis mulig
- Hos pasienter med endetarmskreft som har gjennomført neoadjuvant behandling og har resektabel primærtumor og metastaser, bør det vurderes å gjennomføre lever-reseksjonen først (minste inngrep), deretter reseksjon av primærtumor (evidensgrad D).

13 RESEKTABLE EKSTRAHEPATISKE METASTASER FRA TYKK- OG ENDETARMSKREFT

13.1 Lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft

Flere andre kreftformer har høyere tendens enn tykk- og endetarmskreft til å metastasere til lunge, men tykk- og endetarmskreft er den nest hyppigste metastase i lunge (454). Av dem som opereres for tykk- og endetarmskreft, utvikler 10 % lungemetastaser etter en observasjonstid på 0–20 år (455).

I 1947 presenterte Alexander og Haigh det første materialet med pasienter operert for lungemetastaser, og de foreslo følgende 3 kriterier for reseksjon:

- Metastasesykdom begrenset til lunge.
- Primærtumor er behandlet definitivt.
- Pasienten må tåle komplett reseksjon av alle lungemetastaser.

Disse kriteriene har ikke blitt vitenskapelig evaluert, men refereres fortsatt.

Til Lungekirurgiregisteret i Norge (www.legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-thoraxkirurgisk-forening/thoraxkirurgiregisteret) blir det årlig rapportert 150–200 operasjoner for lungemetastaser, og dette utgjør om lag 25 % av alle operasjonene for malign tumor i lunge. Det er et inntrykk at metastaser fra tykk- og endetarmskreft utgjør den største andelen av lungemetastaseoperasjonene.

13.1.1 Dokumentasjon for behandling av lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft

Det finnes ingen kontrollerte studier som dokumenterer effekten av kirurgi for lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft. I en spørreundersøkelse blant thoraxkirurger i Europa svarte 99 % at de anså lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft å være indikasjon for lungereseksjon (456). Et materiale har vist 30 % 10-års overlevelse etter lungereseksjon for metastase fra tykk- og endetarmskreft (457). En oversiktsartikkel konkluderer med at 5-års overlevelse ligger mellom 38 % og 64 % (median 53 %) for en «undergruppe med sterkt selekterte pasienter» (458). Utover kriteriene fra 1947 (se over) føyer de til:

- Metastaser må være teknisk resektable.
- Ingen metastaser utenfor thorax er påvist.

Gevinsten av neoadjuvant kjemoterapi ved resektable lungemetastaser er ikke avklart. PET-CT har ingen plass i rutinemessig utredning eller preoperativ avklaring for disse pasientene.

13.1.2 Kombinerte lever- og lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft

Mellom 5 % og 10 % av pasientene med tykk- og endetarmskreft får diagnostisert lever- og lungemetastaser (459). Synkrone lever- og lungemetastaser er et svært dårlig prognostisk tegn, og reseksjon av metastaser vil da kun unntaksvis være indisert. Fjorten arbeider med både lever- og lungereseksjoner hos til sammen 353 pasienter er gjennomgått (460), og median overlevelse etter kirurgi varierer fra 16 til 87 mnd., 5-års overlevelse varierte fra 11 % til 52 %, og et materiale presenterte 10-års overlevelse på 16 %. Det er konkludert med at lever- og lungereseksjon kan forsvares hos sterkt selekterte pasienter (459;460), og det er angitt følgende seleksjonskriterier:

- Ingen tegn til lokalt residiv av primærtumor.
- Ingen påviste metastaser utenom lever og lunge.
- Både lever- og lungemetastaser vurderes resektable med klar margin, samt at det er tilstrekkelig funksjonelt vev igjen.
- Pasienten har tilstrekkelig reservekapasitet i lungene for planlagt reseksjon.
- Pasienten må tåle lang generell anestesi.

13.1.3 Lymfeknutemetastaser/metastaser utenom lever og lunge

Metastaser utenom thorax er omtalt som kontraindikasjon mot operasjon for lungemetastase (458). Likeledes bør lymfeknutemetastaser i lungehilus oppfattes som disseminert sykdom, og annen behandling enn kirurgi bør tilbys.

13.1.4 Tidspunkt for lungereseksjon

1-, 3- og 5-års overlevelse etter reseksjon av lungemetastaser (fra flere typer primærsvulster) på henholdsvis 91 %, 76 % og 76 % er beskrevet (461). Den gruppen som ble raskt operert etter påvisning av lungemetastaser, hadde dårligere overlevelse enn gruppen som ble operert etter en observasjonsperiode på 3 måneder. En slik utsettelse avslører en del pasienter med ikke erkjent disseminert sykdom.

13.1.5 Lungereseksjoner, operativ morbiditet og mortalitet

Nær 80 % av operasjonene for lungemetastaser er sublobare reseksjoner. Resten er lobektomier, noen bilobektomier og kun sjeldent pneumonektomier. Begrensede reseksjoner, samt at den aktuelle pasientgruppen har mindre komorbiditet enn pasienter med primær lungecancer, tilsier at operativ morbiditet og mortalitet vil være lav (459;460). Operativ (30-dagers) mortalitet bør ligge under 1 %.

13.1.6 Andre behandlingsformer for lungemetastaser

Radofrekvensablasjon (RFA) har vært i bruk for svulster i lungene i noen år. I et materiale hvor lungemetastaser ble behandlet med RFA (462) er det vist akseptable resultater.

Stereotaktisk strålebehandling (SBRT) har kommet som et godt supplement til kirurgi for kurering av kreft i lunge. I et ikke-randomisert materiale med pasienter med lungemetastaser var 5-årsoverlevelse etter SABR omtrent som ved kirurgi (463). Også SBRT kritiseres for utilstrekkelig dokumentasjon med tanke på overlevelse (464)

13.1.7 Møter i tverrfaglig team

Gitt den store usikkerhet det er i indikasjon, de komplikasjonspotensialer behandlingen kan ha, samt at det er flere behandlingsmodaliteter, er det nødvendig at pasienter som ønskes vurdert for behandling av lungemetastaser skal diskuteres i tverrfaglig team hvor også thorax –radiolog, -kirurg, samt onkolog deltar. Som omtalt i punkt 1.3 kan møte skje ved videokonferanse.

13.1.8 Prognostiske faktorer

Økende antall lungemetastaser, samt kort tid fra diagnose av primærtumor til påvisning av lungemetastase(r) påvirker prognosen negativt (465;466) Ut over dette er det ikke påvist selvstendige, statistisk signifikante faktorer som predikerte overlevelse (458).

Tom Treasure har foretatt en kritisk vurdering av dokumentasjonen for lungemetastasekirurgi og satt opp prognostiske forhold knyttet til overlevelse etter pulmonal metastasektomi (467):

Forhold som påvirker overlevelse	Fordelaktig	Intermediært	Negativt
Tid siden primær-operasjon	> 36 måneder	12 – 36 måneder	0–12 måneder
Antall metastaser	1	2–5	> 5
Affeksjon av 1 eller 2 lunger	Unilateral	Bilateral	Bilateral
CEA-verdi	< 5	5 – 10	> 10
Levermetastaser	Ingen	Operativt fjernet	Tilstede

Denne oversikten er også i tråd med vår oppfatning av at økende multiplisitet og spredning er uttrykk for dårlig prognose. For ytterligere fordyping anbefales to oversiktsartikler (468;469).

Anbefalinger

- Inntil resultater av kontrollerte undersøkelser foreligger, anbefales det at lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft kan opereres (evidensgrad C).
 - Som hovedregel bør rekkefølgen være at lungemetastaser opereres sist.
 - Forutsetninger for operativ behandling er at:
 - Det ikke foreligger kreftsykdom utenfor lungene.
 - Alle metastaser kan fjernes radikalt.

- Forhold som svekker indikasjon for operasjon for lungemetastase:
 - Kort tid fra behandling av primærtumor til funn av lungemetastase.
 - Flere lungemetastaser.
 - Engasjement av flere lungelapper.
 - Forhøyet CEA.
 - Levermetastaser.
 - Påviste lymfeknutemetastaser i lungehilus.

13.2 Behandling av peritoneale metastaser med maksimal cytoreduktiv kirurgi (CRS) og hyperterm intraperitoneal kjemoterapi (HIPEC)

Behandlingen av peritoneale metastaser (peritoneal karsinomatose) har endret seg fra palliasjon til en aggressiv, aktiv behandling hos selekterte pasienter (470). Maksimal cytoreduktiv kirurgi (CRS) med etterfølgende hyperterm intraperitoneal kjemoterapi (HIPEC) er en lovende behandling for peritoneal karsinomatose og har gitt pasienter med begrenset tumorutbredelse i peritoneum en mulighet for helbredelse. Femårs overlevelsen ved kirurgi for karsinomatose og etterfølgende HIPEC er 35–50 %, selv om en del pasienter får lokalt tilbakefall eller fjernmetastaser i oppfølgingstiden (471). Behandlingen gis i Norge på Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet som har nasjonal behandlingstjeneste fra 2009.

13.2.1 Hyppighet

Cirka 5 % av pasienter med primær tykk- og endetarmskreft har karsinomatose ved diagnosetidspunktet, og ved residiv har 25 % karsinomatose (472;473). Opptil halvparten av pasientene er uten samtidige systemiske metastaser (474). Årlig vurderes nærmere 300 pasienter med tykk- og endetarmskreft i behandlingstjenesten. I 2016 ble det gitt CRS-HIPEC til 83 pasienter ved Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet og 113 ble operert som en del av behandlingsprogrammet. Nær 80 % av pasientene hadde tykk- og endetarmskreft som utgangspunkt, de resterende pseudomyxom og få abdominalt mesoteliom.

13.2.2 Klassifikasjon

Peritoneal cancer indeks (brukes til å beskrive utbredelsen av sykdommen i 9 bukregioner og 4 avsnitt av tynntarm. Den er en viktig prognostisk faktor for komplett cytoreduksjon og prognose. Sykdommen lokaliseres enten til steder for drenasje av ascitesvæske (over lever, i det store oment og mot ventrikkelens majorside) eller der tyngdekraften fører tumorcellene (bekkenet eller parakolisk). Tynntarm er lenge spart på grunn av tarmbevegelse, og karsinomatose her forekommer særlig dersom det foreligger adheransdannelse eller utbredelsen er omfattende.

13.2.3 Dokumentasjon

I en randomisert studie mellom peritonektomi med HIPEC og onkologisk behandling (5FU og Leukoverin) fra 2003 var median overlevelse etter peritonektomi cirka 22 mnd. og ved onkologisk behandling 12 mnd (475) (Evidensgrad A). Moderne systemisk kjemoterapi har bedret overlevelsen, men 5-års overlevelse er sjelden (476). I flere andre rapporter har 5-års overlevelsen ved CRS-HIPEC vært 30–50 % (475;477;478) (Evidensgrad B). Behandlingsresultater fra Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet viser 5-års overlevelse ved peritoneale metastaser fra tykk- og endetarmskreft 36 % og tilsvarende median overlevelse 48 mnd (svulster med utgangspunkt fra appendix ikke medtatt) (471). Tre faktorer er funnet å være viktige for overlevelse: tumor differensiering, PCI og grad av cytoreduksjon (479). Antall organreseksjoner er ikke funnet å bety noe for overlevelse (480). Ved PCI index > 12 er sjansen for lokalt recidiv stor. I et systematisk review av 76 studier fant man mean mortalitet etter CRS-HIPEC til 2,8 %, mean morbiditet til 33 %, og 5-års overlevelse på 34–43 % (481).

13.2.4 Metode

Prinsippet ved maksimal cytoreduktiv kirurgi (CRS) (482) er å fjerne all peritoneum parietale med synlig tumor. På tarmen kan små tumorfoci eventuelt brennes vekk med diatermi eller vaporiseres med plasmjet. Ved større affeksjon må tarmsegmentet fjernes. En opererer i region for region i buken og fjerner alt synlig tumorvev. Normale peritonealflater røres normalt ikke. En starter ofte med omentectomi. Deretter gjøres ofte endelig kirurgi i bekkenet med peritonectomi og reseksjon av rektum og genitalia interna ved behov. Reseksjon av peritoneum parakoliskog behov for tykktarmskirurgi vurderes. Deretter vurderes behovet for reseksjon av peritoneum på diafragmakupler, galleblære og milt. CRS-inngrep tar ofte 6–9 timer før etterfølgende HIPEC som forlenger inngrepet med 3 timer. Reoperasjoner på grunn av infeksjoner, tarmslyng, blødning eller lekkasjer kan bli nødvendig (ca. 10 %). Median liggetid på Radiumhospitalet er 9 dager etter operasjon, men kan være betydelig lenger i noen sentra.

13.2.5 Hyperterm intraperitoneal kjemoterapi (HIPEC)

Dersom en oppnår maksimal cytoreduksjon (CC 0(–1)) gis det påfølgende HIPEC.

Ved å administrere cytostatika intraperitonealt kan konsentrasjonen i skyllevæsken økes betydelig i forhold til om det ble gitt intravenøst. For å forsterke effekten av cytostatika varmes denne opp slik at væsken i bukhulen holder 41–42 °C under hele perfusjonen (90 minutter). Mitomycin C (35 mg/m², maks 70 mg) er den cellegiften som er best dokumentert ved HIPEC og mest brukt internasjonalt. Denne cellegiften har mange gunstige farmakokinetiske egenskaper ved intraperitoneal bruk, hemmer DNA syntesen i kreftcellene og har økt cytotoksisk virkning ved oppvarming (483). En bruker en perfusjonsmaskin til å distribuere cellegiften i bukhulen med stor flow og for å varme opp denne til ønsket temperatur. Det gjøres en stor randomisert studie (Prodige 7) i Europa for å se på verdien av HIPEC behandlingen i tillegg til den maksimalt debulkende kirurgien til CC-0. Preliminære data viser lik perioperativ morbiditet og mortalitet i gruppene med og uten HIPEC. Overlevelsedata vil foreligge i 2018.

13.2.6 Inklusjonskriterier for CRS-Hipec

- Begrenset utbredelse av synkrone eller metakrone peritoneale metastaser fra tykk- og endetarmskreft uten tegn til annen ikke-resektabel systemisk kreftsykdom.
- Mucinøs intraabdominal tumorutbredelse fra appendix vermiformis (pseudomyxoma peritonei (PMP)), uavhengig av tumorutbredelse
- Begrenset utbredelse av abdominalt mesoteliom
- (Vedrørende second-look ved tykk- og endetarmskreft – se pkt 13.2.10)

13.2.7 Eksklusjonskriterier

- Sentrale glandelmetastaser etter utredning ved bruk av CT, MR, evt. PET eller laparoscopi
- Ikke-resektable organmetastaser
- Peritoneale metastaser på større avsnitt av tynntarmen (gjelder ikke ved PMP)
- Peritoneal Cancer Index (PCI) (470) over 22–25 (gjelder ikke v. PMP)
- ECOG performance status $\geq$ 2–3
- Betydelig komorbiditet
- Tegn til tumorprogresjon under pågående kjemoterapi vurdert ved CT eller tumormarkører.
- Utilgjengelig bukhole på grunn av omfattende adheranser
- Signetringcelledifferensiering er en relativ kontraindikasjon

13.2.8 Synkrone peritoneale metastaser

Ved påvisning av peritoneale metastaser under pågående primæroperasjon av tykk- og endetarmskreft på eget sykehus anbefales at primærtumor fjernes, men at det gjøres minst mulig utløsning av carcinomatose. Tumorvev tenderer til å vokse fast i fibrøse adheranser og vanskeliggjør endelig kirurgi. Aktuelle pasienter bør henvises til Oslo universitetssykehus for CRS med HIPEC, og dette kan ofte organiseres innenfor 1–2 uker av primæroperasjonen..

Behandlingen med CRS-HIPEC kan utføres på ulike tidspunkt, ved primærdiagnose eller seinere. A) Primær kirurgi av tumor og peritoneale metastaser i den nasjonale behandlingstjenesten, og HIPEC på slutten av operasjonen; B) Primærbehandling på eget sykehus og overførsel til behandlingstjenesten for CRS-HIPEC innen ca. 2 uker; C) Primærbehandling på eget sykehus og deretter oppstart av systemisk kjemoterapi. Pas. kan da vurderes for CRS-HIPEC i behandlingstjenesten etter noen kurer med systemisk kjemoterapi eller etter 6 måneders behandling.

Ved synkrone, peritoneale metastaser og ubehandlet primær tykk- og endetarmskreft har en lite informasjon om sykdommens utvikling over tid. Primær reseksjon av tumor og peritoneale metastaser kan allikevel i en del situasjoner være aktuelt i den nasjonale behandlingstjenesten. Følgende forhold tas alltid med i vurderingen av tidlig operasjon:

- **Alder:** Hos en ung pasient vil en tøyte inklusjonskriteriene mot mer aggressiv kirurgi, både da omfattende behandling tolereres bedre i ung alder, og da potensiell gevinst er større. Dette kan tale for å forsøke å fjerne peritoneale metastaser i samme seanse. Ved høy alder er det mer naturlig å gjøre primærkirurgien ved eget sykehus først, før CRS-HIPEC vurderes i den nasjonale behandlingstjenesten noe senere.
- **Lymfeknutemetastaser:** Mistanke om mange lymfeknutemetastaser ved CT-utredning taler for primærkirurgi på eget sykehus da prognosen ved samtidig lymfeknutemetastaser er dårlig og dette øker behovet for systemisk kjemoterapi. CRS-HIPEC kan vurderes i den nasjonale behandlingstjenesten på senere tidspunkt (etter systemisk kjemoterapi).
- **Ileus/subileus:** Et akutt passasjehinder i tarm vil ofte nødvendiggjøre snarlig kirurgi på eget sykehus. Vi anbefaler at primærtumor fjernes om mulig, alternativt at tarmen avlastes. Ved begrenset peritoneal sykdom anbefales CRS-HIPEC vurdert i den postoperative fasen.
- **Operable, synkrone lever- eller lungemetastaser:** Peritoneum er her ikke lenger barriere for videre sykdomsspredning, og systemisk behandling må vurderes. Dette vil tale for at primærcanceren behandles ved eget sykehus. Tidspunkt for eventuell håndtering av peritoneal sykdomsutbredelse kan diskuteres med behandlingstjenesten.

13.2.9 Metakrone peritoneale metastaser

Dersom en pasient med tykk- og endetarmskreft utvikler peritoneale metastaser i løpet av kontrolloppfølgingen kan det være aktuelt med CRS-HIPEC i slik metakron setting. Resultatene er best om pasienten henvises når carcinomatosen oppdages, og ikke etter at kjemoterapi har sviktet (477). Se inklusjons- og eksklusjonskriteriene over.

13.2.10 Second-look

Second-look operasjon utføres 9–12 måneder etter primæroperasjonen og bør vurderes hos asymptomatiske pasienter i god almentilstand som primært fikk utført antatt kurativ operasjon, men som man vet har høy risiko for utvikling av peritoneal carcinomatose, nemlig ved (484):

- iatrogen perforasjon i tumorområdet
- opererte metastaser til ovarier
- carcinomatose makroskopisk radikalt fjernet ved primæroperasjon

Eventuell second-look operasjon bør drøftes med Radiumhospitalet; om, når og hvordan slik operasjon skal gjøres. En velger ofte å gi denne gruppen 6 måneder systemisk kjemoterapi etterfulgt av 3 måneder observasjon uten behandling før CRS-HIPEC. Det presiseres at det ved second-look behandling på nevnte indikasjoner er vanlig å gi HIPEC også om tumor ikke lenger kan påvises i bukhulen da ny carcinomatose ellers er vanlig.

13.3 Stereotaktisk strålebehandling av metastaser

Pasienter med kolorektalkreft hvor det foreligger inoperable lever- eller lungemetastaser uten lymfeknute- eller annen fjernspredning, kan være aktuelle for stereotaktisk strålebehandling (485). Det kan også være aktuelt ved få hjernemetastaser.

Det benyttes svært målrettede stråler i meget høye doser fordelt på fraksjonert behandling, for eksempel tre polikliniske behandlingsdager i løpet av én uke. Pasienter med opptil 3–4 lesjoner, av begrenset størrelse, og med egnet beliggenhet kan være aktuelle for slik behandling.

Foreløpig er stereotaktisk strålebehandling ikke sammenlignet med kirurgisk behandling i randomiserte studier. Dette er et relativt nytt behandlingstilbud som er under utvikling.

14 BEHANDLING AV IKKE-KURABLE METASTASER

14.1 Kirurgisk strategi for behandling av primærtumor ved definitivt inoperable metastaser på diagnosetidspunktet

Hvis primærtumor verken gir stenosesymptomer eller betydelig anemi, bør man vurdere palliativ kjemoterapi direkte framfor palliativ reseksjon av primærtumor særlig hvis der foreligger utbredt metastasering (486-489). Ved mindre metastaser og god allmenntilstand, bør man vurdere kirurgi av primærsvulsten (490-493).

14.2 Medikamentell behandlingsstrategi

Medikamentell behandling av ikke-operabel sykdom har som mål forlenget levetid, symptomlindring og opprettholdelse av livskvalitet (494). Median overlevelse har økt fra ca. 6 mnd på 1980-tallet opptil 24 mnd for pasienter som får kombinasjonskjemoterapi (495). Basert på tall fra Kreftregisteret har median overlevelse ved synkron metastatisk sykdom økt fra 5 til 12 mnd, med en større økning i overlevelse for yngre pasienter (496). Dette skyldes sannsynligvis først og fremst mer bruk av effektiv kjemoterapi og metastasekirurgi. Pasienter som er i for dårlig allmenntilstand til å motta kjemoterapi, har svært kort forventet levetid (494). For oversikt over kurer, se [Vedlegg](#).

Behandlingsstrategien vil avhenge av hvorvidt det er ønskelig med rask respons på grunn av symptomer eller tumor-assosierte komplikasjoner (389), eller om behandlingen først og fremst har som mål å hindre videre progresjon og gi forlenget levetid. Der rask respons er ønskelig, anbefales kombinasjonskjemoterapi gitt som infusjonsregimer sammen med antistoff. Ved mindre intensiv behandling kan en starte med monoterapi for senere å gi kombinasjonsbehandling. Oppstart av behandling kan eventuelt avventes hvis sykdommen har lite tumorvolum og langsom vekst, for eksempel ved få og små lungemetastaser.

14.2.1 Molekylær diagnostikk

Molekylærpatologisk undersøkelse er i økende grad avgjørende for valg av behandling, og anbefales utført hos alle pasienter som har utbredt sykdom. Svaret bør foreligge i løpet av 2 uker.

14.2.1.1 RAS mutasjoner

Om lag 50 % av pasienter med metastatisk CRC har mutasjon i tumor RAS gener, enten i KRAS eller NRAS. Disse pasientene har ikke nytte av behandling med epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR)-hemmer (497). Kun pasienter med villtype RAS skal tilbys EGFR-hemmer, og testing av RAS status (KRAS exon 2–4 samt NRAS exon 2–4) skal derfor gjøres før slik behandling vurderes.

14.2.1.2 BRAF mutasjon

Om lag 10–20 % av pasienter med metastatisk CRC har mutasjon i tumor BRAF. Disse pasientene har mye dårligere prognose og oftest kort forventet levetid (449). Kartlegging av BRAF status før oppstart av palliativ behandling skal utføres, da det kan ha betydning for valg av behandlingsstrategi. Disse pasientene bør vurderes for mer intensiv behandling i form av trippel kjemoterapi regime.

14.2.1.3 MSI (498;499)

Om lag 3–5 % av pasienter med metastatisk CRC har en såkalt mikrosatelitt instabil (MSI) tumor på grunn av svikt i reparasjonsgenet (dMMR) (500). Pasienter med metastatisk CRC med MSI har i fase II studier vist å respondere på immunterapi med pembrolizumab og nivolumab (501). I USA har FDA nylig godkjent immunterapi for pasienter med MSI-H svulst som har vært gjennom standard behandling (502), men det er ikke godkjent ennå i Europa. Testing på MSI, enten ved PCR metodikk eller ved immunhistokjemi av «mismatch repair» (MMR) enzymer, antas å ha betydning for terapivalg i nær framtiden og bør utføres.

Anbefaling

- Det anbefales at svar på RAS/BRAF-status (evidensgrad A) og MSI-status (evidensgrad B) foreligger før valg av behandling.

14.2.2 Behandlingspauser

Ved oppnådd god effekt av kjemoterapi kan det være aktuelt å ta behandlingspause med ny CT-evaluering etter 2–3 måneder, for så å gjenoppta kjemoterapi ved progresjon (503). Det ser ikke ut som behandling til progresjon er bedre enn intermitterende behandling (504). Det er vanlig å behandle i minst 4–6 mnd før eventuell behandlingspause. En kan også vurdere vedlikeholdsbehandling med for eksempel 5-FU eller kapecitabin, som alternativ til behandlingspause. Samme behandlingsregime kan gi ny respons selv om det foreligger progresjon allerede etter 2–3 måneder behandlingspause (505-507).

14.2.3 Sekvensiell behandling

Totaloverlevelsen ser ikke ut til å være nevneverdig dårligere om en starter primærbehandling med 5-FU som monoterapi for så ved progresjon å gi dette i kombinasjon med oksaliplatin eller irinotecan istedenfor å starte med kombinasjonsregimer (508-511). En slik sekvensiell behandling kan være et alternativ når responsraten ikke er avgjørende eller når man er usikker på toleransen for kjemoterapi.

14.2.4 Venstresidig vs. høyresidig cancer

Lokalisasjonen av primærtumor synes å ha så vel prognostisk som prediktiv betydning ved kolorektalkreft. Nyere studier har vist at metastatiske høyresidige svulster har dårligere prognose enn venstresidige eller rektale svulster, og undergruppene responderer ulikt på antistoff behandling (512-515). Tillegg av cetuximab til venstresidige svulster gir høyere overlevelse enn ved behandling av høyresidige, og behandling med bevacizumab til høyresidige gir høyere overlevelse enn ved behandling med EGFR hemmer.

14.3 Førstelinjes behandling

5-fluorouracil (5-FU)/kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin eller irinotekan er førstelinjes behandlingsalternativ hos de fleste pasienter (494). Kombinasjonsregimene gir lengre progresjonsfri levetid og nær doblet responsrate sammenlignet med FLv alene (516;517). I Norge brukes som oftest de enkelt administrerbare bolusregimene FLOX eller FLIRI (448;518;519). Internasjonalt brukes som oftest infusjonsregimene FOLFOX og FOLFIRI, der 5-FU gis som kontinuerlig infusjon over 48 timer. Effekten på overlevelse er sammenlignbar mellom bolus vs. infusjonsregimene, men sistnevnte gir høyere responsrate (448;520). 5-FU kan erstattes av peroral kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (CAPOX), som er likestilt med FOLFOX (521). Kombinasjonsregimer av kapecitabin og irinotekan (XELIRI) kan gi økt diare og brukes lite.

Monoterapi med 5-FU/kalsiumfolinat eller kapecitabin gis oftest til biologisk eldre pasienter og pasienter som ikke vil forventes å tåle en mer toksisk kombinasjonsbehandling. Vanlige bivirkninger er rennende øyne og nese, kvalme, tørr hud i hender og føtter, samt hudpigmentering. Kapecitabin kan gi palmoplantart erytem. Redusert nyrefunksjon eller bruk av warfarin er en relativ kontraindikasjon for bruk av kapecitabin, og warfarin behandling bør konverteres til lavmolekylært heparin. Eldre pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0–1) og uten vesentlig komorbiditet synes å tåle kjemoterapi godt (522-524). Overlevelsesgevinsten etter palliativ kjemoterapi ser ut til å være noe mindre hos eldre pasienter i uselekterte populasjoner (494;496).

Oksaliplatin gir nevrologiske symptomer hos inntil 95 % av pasientene. Akutte symptomer i form av forbigående parestesier eller dysestesier begynner vanligvis noen timer etter administrasjon og utløses ofte av kulde. Akutt syndrom av laryngofaryngeal dysestesi forekommer hos anslagsvis 1–2 % av pasientene, og karakteriseres av subjektiv følelse av dysfagi eller dyspné/kvelningsfølelser uten objektive tegn på obstruksjon (cyanose/stridor). Syndromet må skilles fra allergisk reaksjon da førstnevnte ikke krever seponering av behandling. Hvis akutt laryngofaryngeal dysestesi oppstår under eller i løpet av de første timene etter en 2-timersinfusjon, bør neste infusjon gis som en 4–6-timersinfusjon.

Dosebegrensende er imidlertid kumulativ perifer nevropati med etter hvert også motoriske symptomer med funksjonsnedsettelse. Dette gjør behandling utover 6 mnd vanskelig. Nevropatien er som oftest reversibel, men noen pasienter (10–30 %) kan ha betydelige plager

mer enn 1 år etter avsluttet behandling. En del pasienter utvikler feber som går spontant over døgnet etter oksaliplatin behandling. Enkelte pasienter utvikler allergisk reaksjon mot oksaliplatin, ofte etter 8–10 kurer eller ved reintroduksjon, og behandlingen skal da seponeres. Ved reintroduksjon anbefales litt lengre infusjonstid (4 t).

Irinotekan kan gi akutt kolinergt syndrom, diaré og hårtap. Kur hver 2. uke gir mindre bivirkninger enn hver 3. uke og anbefales derfor. Irinotekan anbefales ikke ved nedsatt nyrefunksjon.

Bevacizumab er en angiogenesehemmer, og flere studier har vist at bevacizumab gir en tilleggseffekt til andre kjemoterapiregimer (525-530). Det er ikke vist nytteverdi av å fortsette med bevacizumab som monoterapi i en kjemoterapipause. Bruk av bevacizumab i 2. linje etter progresjon på 1. linje ga en signifikant, men kun liten økning på 1.4 mnd i median overlevelse og dette anbefales derfor ikke (531). Kapecitabin i kombinasjon med bevacizumab ga en signifikant og klinisk meningsfull økt progresjonsfri overlevelse sammenliknet med kapecitabin alene (9,1 vs. 5,2 mnd) i en populasjon av hovedsakelig eldre pasienter (532). Det finnes ingen spesifikk markør som kan predikere effekt av bevacizumab.

De vanligste bivirkninger ved bevacizumab er hypertensjon og proteinuri. Mer alvorlige bivirkninger er økt forekomst av arterielle og venøse tromboembolier (1–2 %; hos eldre 4–5 %) samt perforasjon i GI-tractus (1–2 %), og risiko for blødning og forsinket sårtilheling. Ved opptreden av asymptomatiske lungeembolier under behandling med bevacizumab kan pasienten fortsette behandlingen under dekke av lavmolekylært heparin, eventuelt etter en kort pause fra kjemoterapi på 1–2 uker. Hos pasienter med tidligere arterielle tromboemboliske episoder, vanskelig regulerbar hypertensjon eller inflammatorisk tarmsykdom bør en være tilbakeholden med medikamentet. Forsiktighet skal utvises ved hjernemetastaser. Bevacizumab synes ikke å øke risiko for alvorlige blødninger hos pasienter som får antikoagulasjonsbehandling (533). Medikamentet bør være seponert 4–6 uker før elektiv kirurgi og 1 uke før mindre inngrep som for eksempel innleggelse av veneport og biopsi. Behandling med bevacizumab bør ikke starte før 4 uker etter et større kirurgisk inngrep.

Cetuximab og panitumumab er antistoff som bindes til EGF reseptoren. Behandling med EGFR-hemmer har ikke effekt hos pasienter som har RAS-mutasjoner (KRAS exon 2–4 og NRAS exon 2–4) (497;534-537). Det er fortsatt noe uavklart om pasienter med BRAF mutasjon i tumor har nytte av behandling med EGFR-hemmer (497).

Førstelinjes behandling med EGFR-hemmer hos pasienter med RAS-villtype tumor har vist 10–20 % økning i responsraten sammenliknet med kjemoterapi alene, og i flere studier er det vist økt sykdomsfri overlevelse og total overlevelse (449;538-541). Særlig når utvidet RAS analyse utføres ser man en overlevelsesegevinst ved bruk av EGFR-hemmer i første linje (5 vs. 8 mnd) (537). Behandling med EGFR-hemmer i kombinasjon med irinotekan-basert kjemoterapi har nokså entydig vist økt overlevelse, men når EGFR-hemmer kombineres med en oksaliplatinkombinasjon ser 5-FU regimet ut til å påvirke effekten. EGFR-hemmer i kombinasjon med infusjonsregimet FOLFOX gir en klar overlevelsesegevinst, mens i kombinasjon med bolus 5-

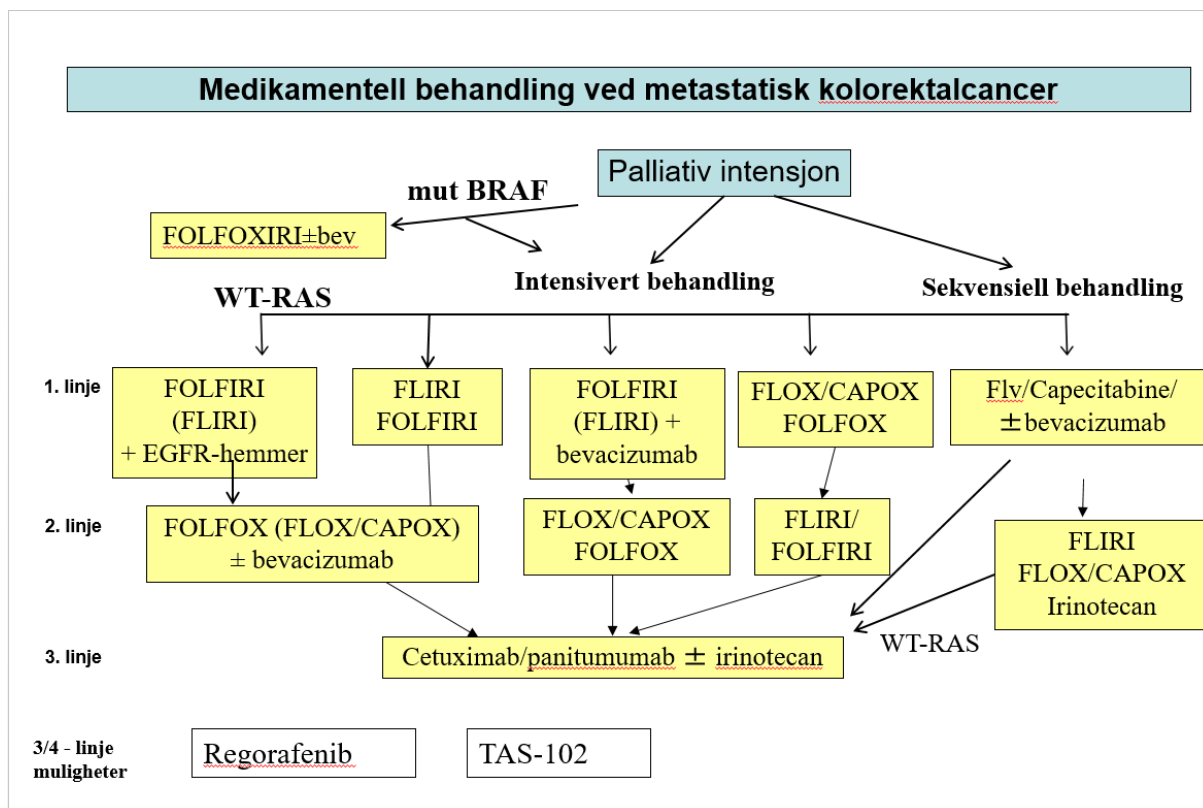
FU (NORDIC 7) (449) eller kapecitabin (COIN) (541) er det ikke påvist effekt (542).

Dokumentasjonen er best for bruk av cetuximab i kombinasjon med et irinotekanholdig infusjonsregime (FOLFIRI), og for panitumumab i kombinasjon med et oksaliplatinholdig infusjonsregime (FOLFOX). For pasienter som ikke er egnet for infusjonsregimet FOLFIRI kan FLIRI med en EGFR-hemmer være en mulighet selv om studiedata mangler.

I henhold til European Medicines Agency er EGFR-hemmer godkjent til bruk ved metastatisk CRC sammen med irinotekan-holdige regimer, men når det kombineres med oksaliplatin er det kun godkjent sammen med infusjonsregimet FOLFOX.

Den vanligste bivirkningen av EGFR-hemmere er akne-liknende hudreaksjoner. Profylaktisk tetracyclinbehandling ser ut til å være gunstig (543). Begynner man tidlig med systemisk antibiotikabehandling blir hudreaksjoner sjelden et stort problem. Alvorlige allergiske reaksjoner er rapportert, men er sjeldne (1–4 %) og forebygges med steroider og antihistamin. Ved tidligere allergisk reaksjon på cetuximab kan man forsøke panitumumab.

Trippel kombinasjonen FOLFOXIRI, evt i kombinasjon med bevacizumab, har gitt høyere responsrater og overlevelse sammenlignet med kombinasjonskjemoterapi (544), og har gitt oppløftende resultater ved BRAF muterte tumores (451). Regimet er dog forbundet med til dels betydelig toksisitet.



Anbefaling

- Behandlingsstrategi avhenger av om det er ønskelig med rask tumorregresjon på grunn av symptomer eller komplikasjoner forårsaket av tumor, eller om behandlingen først og fremst har som mål å hindre videre progresjon og forlenge levetid (evidensgrad A).
- Kjemoterapi anses som den viktigste komponenten av behandlingen.
- 5-FU kombinert med irinotekan eller oksaliplatin anses som likeverdige, og bivirkningsprofilen bør avgjøre hvilket regime som skal velges (evidensgrad A).
- Kjemoterapi gitt som infusjonsregimer kombinert med antistoff synes å gi størst regress (evidensgrad C).
- Dersom tumor er RAS villtype og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) gir 1. linjes behandling med EGFR hemmer kombinert med infusjonsregimene FOLFIRI eller FOLFOX størst tumorregress (evidensgrad C).
- Dersom tumor er RAS mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og tumorregress er ønskelig finnes flere kjemoterapikombinasjoner eventuelt i kombinasjon med bevacizumab (evidensgrad B).
- For pasienter som ikke er velegnet for antistoffbehandling kan FLOX/FLIRI være et alternativ (evidensgrad D)
- Eldre pasienter eller pasienter hvor det ikke er viktig å få tumorregress kan det etter vurdering tilbys kapecitabin, ev. i kombinasjon med bevacizumab, eller nordisk FLv (evidensgrad A).
- Dersom tumor er BRAF mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) bør det i 1. linje vurderes trippelregimet FOLFOXIRI i kombinasjon med bevacizumab (evidensgrad A).

14.4 Andrelinjes behandling

Generelt anbefales at man ved progresjon på irinotekanholdig kombinasjonsbehandling kan skifte til oksaliplatinholdig kombinasjonsbehandling, og vice versa, i annen linje. Det anbefales ikke å fortsette med bevacizumab eller EGFR-hemmer ved progresjon. Ved progresjon på 5-FU/kapecitabin kan kombinasjonsbehandling vurderes i annen linje.

Andrelinjes behandling gir en stabilisering av sykdommen hos 60 % av pasientene, median tid til progresjon 4–5 måneder og median overlevelse 10 måneder (545). Dårlig allmenntilstand er hovedårsak til at pasientene ikke starter andrelinjes behandling, og denne gruppen har meget kort forventet levetid.

Effekten av bevacizumab i 2. linje i kombinasjon med oksaliplatinbasert regime gir økt median overlevelse på 2,1 mnd (546). Bruk av EGFR-hemmer som 2. linjes behandling etter initial kombinasjonskemoterapi har gitt svært liten økt progresjonsfri overlevelse og ingen økning i totaloverlevelse (547;548).

Anbefaling

- Ved svikt på irinotekanholdig regime i 1. linje, bør oksaliplatinholdig regime vurderes i 2. linje (evidensgrad A).

- Ved svikt på oksaliplatinholdig regime i 1. linjes bør irinotekanholdig regime vurderes i 2. linje (evidensgrad A). Et alternativ kan være irinotecan alene.
- Har man valgt å gi 1. linjes behandling med monoterapi 5-FU/kalsiumfolinat/kapecitabin, kan kombinasjonskjemoterapi være aktuelt å gi som 2. linjes behandling hvis pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0–1) (evidensgrad B).

14.5 Tredjelinjes eller senere behandling

Pasienter kan være aktuelle for 3. linjesbehandling etter progresjon på 5-FU, irinotekan- og oksaliplatinholdige regimer. Det er allmenntilstanden som er den viktigste faktoren for om pasienten er aktuell for videre medikamentell behandling.

14.5.1.1 EGFR-hemmer

Cetuximab i kombinasjon med irinotekan gir en overlevelsesgevinst på ca. 4–5 måneder sammenlignet med ingen behandling hos pasienter som har hatt progresjon på 5-FU, oksaliplatin- og irinotekanbehandling, og som ikke tidligere har fått EGFR-hemmer.

Cetuximab monoterapi gitt til pasienter med KRAS-villtype tumor ga overlevelsesgevinst sammenlignet med ingen behandling (549). Panitumumab monoterapi gitt til KRAS-villtype ga en signifikant gevinst i progresjonsfri overlevelse (550).

14.5.1.2 Regorafenib

Multikinase hemmeren regorafenib har i en fase III studie vist å øke median overlevelse med 1,4 mnd sammenlignet med placebo (551) (På bakgrunn av beskjedne overlevelsesgevinst og høy grad av toksisitet anbefales ikke rutinemessig bruk).

14.5.1.3 Trifluridin/tipiracil (TAS-102)

Antimetabolitten trifluridin i kombinasjon med tymidinfosforylase hemmeren tipiracil er i en fase III studie (552) vist å øke median overlevelse fra 5,3 mnd til 7,1 mnd sammenlignet med placebo hos pasienter som tidligere har vært gjennom behandling både med 5-FU, irinotekan, oksaliplatin og antistoffbehandling, eller som ble vurdert ikke å være kandidat for enkelte av disse behandlingene. På bakgrunn av beskjedne overlevelsesgevinst (1,8 mnd) og toksisitet anbefales ikke rutinemessig bruk.

Anbefaling

- Dersom tumor er RAS villtype og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) kan EGFR-hemmer i kombinasjon med irinotekan tilbys pasienter som har progrediert på et irinotekanholdig og oksaliplatinholdig regime og ikke tidligere har fått EGFR-hemmer (evidensgrad A).
- Effekten av monoterapi med EGFR-hemmere synes å være av klinisk nytte og kan være et alternativ til de pasientene som av ulike grunner ikke tåler kjemoterapi (evidensgrad A).

15 PALLIATIV BEHANDLING

For lenke til til «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen» trykk Ctrl og samtidig klikk [her](#).

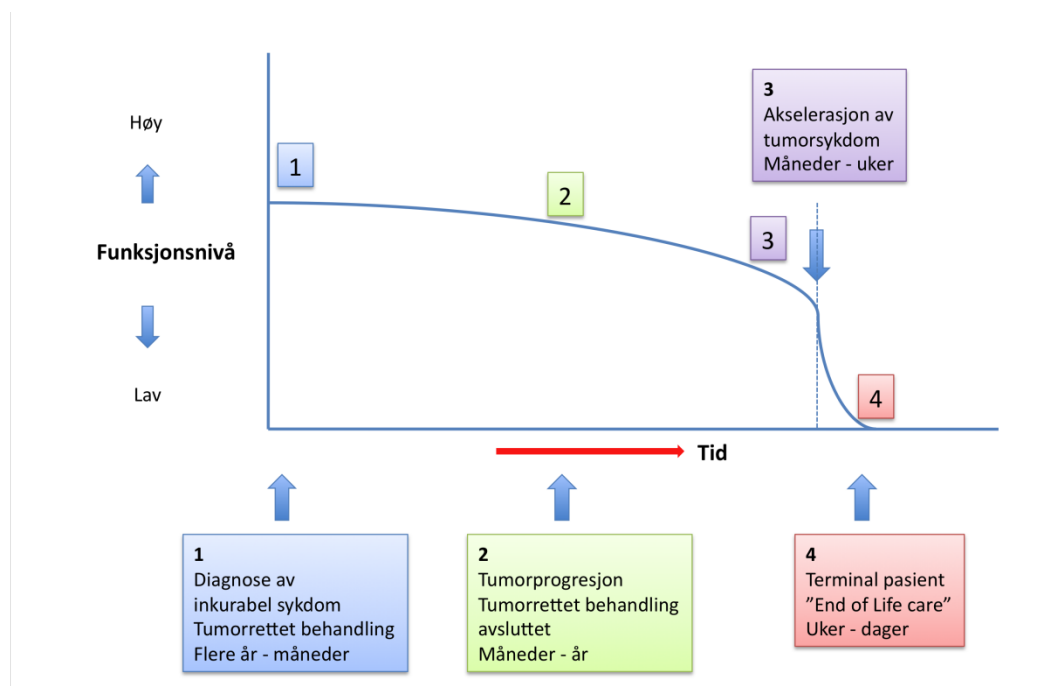
15.1 Innledning

I dette kapittelet omtales prinsippene for palliativ behandling. 25–30 % av pasientene med kolorektalcancer har inkurabel sykdom på diagnosetidspunktet eller er ikke kandidater for kurativ behandling av andre grunner. 30–40 % av alle pasienter som er kurativt behandlet, får senere residiv og/eller metastaser. Flertallet av disse er ikke kurable. Målet med behandling av denne pasientgruppen er å oppnå forlenget levetid samt best mulig symptomlindring og livskvalitet.

15.2 Palliativ behandling – definisjon

WHO definerer palliativ behandling som lindring av symptomer for å oppnå best mulig livskvalitet og eventuelt livsforlengelse for pasienter med inkurabel sykdom. I sin nyeste definisjon legges det vekt på tidlig identifisering av problemstillinger som krever palliativ behandling (553). Palliativ behandling retter seg mot den enkelte pasientens individuelle behandlingsmål som for eksempel livskvalitet, mens ikke-kurativ behandling bare sier noe om en behandlingseffekt på tumorsykdommen målt ved for eksempel overlevelse, komplikasjoner mm. (554). Palliativ behandling kan være tumorrettet eller symptomrettet. Sentralt i valg av behandling er vurdering av hvor langt pasienten har kommet i sykdomsprosessen (Figur 1). Tumorrettet behandling gis ofte i tidlig fase, mens symptomlindring er viktigere senere i forløpet. Dette er spesielt viktig ved vurdering av invasive prosedyrer sent i sykdomsforløpet når forventet levetid er meget kort. Det er viktig å vurdere om og når det palliative teamet skal involveres, både for optimal symptomlindring og for å etablere et nettverk i primærhelsetjenesten (individuell plan).

Figur 1 Sykdomsforløp og behandlingsalternativer hos pasienter med uhelbredelig kreft



15.2.1 ECOG status

Pasientens funksjonsstatus bør beskrives i henhold til ECOG funksjonsstatus:

ECOG 0 – ingen funksjonsbegrensninger

ECOG 1 – kan utføre lettere oppgaver/aktiviteter selv

ECOG 2 – oppegående >50 % av våken tid på døgnet

ECOG 3 – sengeliggende/i stol >50 % av våken tid på døgnet

ECOG 4 – sengeliggende, avhengig av hjelp

15.3 Tidlige integrasjon av palliasjon ved avansert kreftsykdom

Tidlige palliative intervensjoner ved avansert kreftsykdom har blitt et nytt konsept som sikter på å finne den optimale balansen mellom best mulig livskvalitet og lengst mulig liv, med samtidig minst mulig risiko for uønskede hendelser (555-557). Dette innebærer at man vurderer allerede tidlig i et aktivt behandlingsforløp for avansert kreft om det er behov for palliative tiltak, og revurderer behandlingsintensiteten for den enklte pasienten for å unngå eventuell overbehandling.

15.4 Palliative intervensjoner

Palliativ kirurgi er indisert når kliniske problemstillinger krever intervensjon for å lindre symptomer ved uhelbredelig sykdom. Med palliativ kirurgi menes all intervensjonsbasert behandling som har bedring av livskvalitet som hovedmål.

Komplikasjoner ved palliative kirurgiske intervensjoner vil ofte være irreversible. Dette må tas spesielt hensyn til ved indikasjonsstilling for inngrep som skal bedre livskvalitet og hvor en komplikasjon altså kan føre til betydelig forringet livskvalitet. Omfattende kirurgiske inngrep er vanligvis ikke aktuelt når pasienten er i en fase der sykdomsforløpet akselerer og forventet levetid er mindre enn ca. 2 måneder (Figur 1). Et multidisiplinært samarbeid mellom kirurg, endoskopør, intervensjonsradiolog, onkolog og andre involverte spesialister vil vanligvis være en viktig forutsetning for å gjøre riktige behandlingsvalg.

15.5 Minimalt invasive prosedyrer for palliativ behandling

15.5.1 Endoskopi

- Stenter ved maligne obstruksjoner i GI-traktus (558-563), se også «[Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen](#)» (554) Plaststenter (galleveier) – ved malign icterus. Selvekspanderende metallstenter (SEMS) i øsofagus, ventrikkel, duodenum/tynntarm, galleveier, tykk- og endetarm.
- Argon plasmakoagulasjon ved blødning fra tumor eller slimhinneblødninger etter strålebehandling; mest aktuelt i rektosigmoidområdet. Kan også anvendes for tumorreduksjon i spesielle tilfelle (564).
- Perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) som avlastning ved malign tarmobstruksjon (565;566).
- Ulike typer drenasje (abscess, væskelokulamenter, fri væske) ved bruk av endoskopisk ultralyd (EUS)

Selvekspanderende stenter i tykk og endetarm er oftest indisert ved venstresidige obstruksjoner. Komplikasjoner fra kolorektale stenter er perforasjon, migrasjon og stentobstruksjon. Stenoser som lar seg passere uten problemer for et koloskop, skal ikke stentes fordi stenten ofte da migrerer. Stentmigrasjon kan også ses ved tumorregresjon i forbindelse med tumorrettet behandling og ved innvekst av tumor utenfor tykktarmen. Ved obstruksjon i endetarmen kan lavtsittende stenter medføre smerter, blødning og irritasjon eller inkontinens for avføring.

Pasienter med kolorektale stenter bør bruke laksantia som laktulose eller macrogol for å unngå okklusjon av stenten, spesielt ved bruk av opiater. Ved stentokklusjon bør pasienten endoskoperes med tanke på å fjerne fecalia fra stent, eller vurdere innsettelse av en ny stent ved tumorinnvekst.

15.5.2 Intervensjonsradiologi

- Stenter ved maligne obstruksjoner
 - Galleveier via perkutan transhepatisk kolangiografi (PTC), eventuelt kombinert med endoskopi for intern stent (kombinert prosedyre) (567)
 - Ureter via perkutan pyelostomi
 - Vena cava inferior (plagsomme hevelser i underekstremitetene)

- Perkutan drenasje
 - Ventrikkel og tynntarm (perkutan gastrostomi eller jejunostomi) ved malign tarmobstruksjon
 - Galleveier (PTC), oftest temporær med ekstern eller kombinert ekstern/intern drenasje før stenting
 - Perkutan pyelostomi
 - Drenasje av abscesser/væskelokulamenter/fri væske
- Embolisering
 - Blødning fra tarm, lever, galleveier
 - Symptomgivende levertumores – volumreduksjon
- Radiofrekvensablasjon (RFA)
 - I tillegg til kirurgi og kjemoterapi vil RFA (åpen eller perkutan) av levermetastaser kunne være et alternativ for selekterte pasienter med ikke-resektable metastaser, forankret i de multidisiplinære leverteam i påvente av randomiserte studier (568).

15.6 Palliative kirurgiske inngrep

Når det gjelder reseksjon av asymptomatisk primærtumor ved sikkert inoperable fjernmetastaser, se pkt 13.1. Ved symptomgivende stenoser som ikke lar seg behandle med stent, kan bypass eller reseksjon være indisert. Reseksjon kan også være aktuelt hvis primærtumor gir transfusjonskrevende anemi.

15.7 Palliativ strålebehandling av lokalavanserte svulster

Palliativ strålebehandling kan benyttes for å redusere tumorvolum, eller ved symptomer som smerter eller blødning (569). Det er dokumentert god symptomlindring, men det er usikkert hvilken fraksjonering som er best. Ofte benyttes 3 Gy x 10–13, som tolereres godt. 5 Gy x 5 har god effekt i neoadjuvant setting og benyttes mer og mer også i palliativ setting. Store engangsfraksjoner på 8–10 Gy kan være effektive og tolerable for symptomkontroll ved for eksempel blødning eller smerter (570).

Valg av fraksjonering bør gjøres i lys av forventet levetid og komorbiditet (Figur 1).

Konkomitant kjemoterapi vil oftest ikke være formålstjenlig i den palliative situasjonen (391;571).

Anbefaling

- Palliativ strålebehandling bør vurderes ved lokale plager (evidensgrad C).

15.8 Ekstraabdominelle metastaser

Forekomsten av metastaser til skjelett (10 %) og hjerne (3 %) har økt de siste årene og kan være assosiert med bedret systembehandling (572).

15.8.1 Hjernemetastaser

Maksimalt tre metastaser, alle <3 cm ved MR, kan vurderes for nevrokirurgisk ekstirpasjon (solitær metastase) eller stereotaktisk strålebehandling. Ved flere eller større metastaser er standardbehandlingen 3 Gy x 10 mot total hjerne. Median overlevelse etter bestråling mot total hjerne er 4–5 måneder, men gir god symptomlindring (573), og det kan vurderes å gi kun steroidbehandling ved langtkommen sykdom (574).

15.8.2 Medullakompresjon

Ved truende medullakompresjon som er vurdert at ikke skal opereres, gis kortikosteroider og strålebehandling. Oftest har 3 Gy x 10 vært benyttet. Imidlertid er prognosen relativ dårlig ved tykk- og endetarmskreft, og hypofraksjonert behandling bør vurderes som førstevalg (575;576).

15.8.3 Skjelettmetastaser

70 % av pasienter med smertefulle skjelettmetastaser har effekt av strålebehandling med enkeltfraksjon (8 Gy x 1), og dette er like godt som fraksjonert regime (577). Effekten inntrer vanligvis innen 4–6 uker. Ved fortsatt smerter vil de fleste ha nytte av rebestråling med enkeltfraksjon (578). På grunn av dårlig prognose ved skjelettmetastaser og at effekten kun synes å være smertelindring, bør ikke lang fraksjonering benyttes (579).

15.8.4 Levermetastaser

CT doseplanlagt eller stereotaktisk strålebehandling mot levermetastaser kan gi god, men kortvarig symptomlindring ved lokale plager. Strålebehandling av hele leveren kan overveies ved kapselspreng som følge av massiv metastasering (580;581), men er lite brukt.

16 SYSTEMATISK OPPFØLGING ETTER KURATIV BEHANDLING FOR KREFT I TYKK- OG ENDETARM

I Norge har det vært en lang tradisjon for systematisk oppfølging etter kurativ behandling for kreft i tykk- og endetarm. Hensikten var å øke overlevelsen ved å oppdage lokale tilbakefall eller fjernmetastaser på et tidlig og asymptomatisk stadium.

Imidlertid kan nye randomiserte studier (582-584) ikke påvise at systematisk oppfølging bedrer overlevelsen på populasjonsnivå. På bakgrunn av denne informasjonen er det behov for å revurdere de norske retningslinjene for systematisk oppfølging med tanke på riktig bruk av ressurser. NGICG-CR vil starte et arbeid for å definere nye målsettinger som er relevant for pasienter etter til dels omfattende behandling for kreft i tykk- og endetarm, og som er realistisk å oppnå. Inntil dette er på plass gjelder de nåværende oppfølgingsrutiner.

16.1 Hvilke pasienter skal inngå i et systematisk kontrollopplegg

Alle pasienter med stadium II eller III (basert på stadium før evt. preoperativ neoadjuvant behandling for rektumcancer) som er aktuelle for kurativ reseksjon eller onkologisk behandling dersom residiv/metastase påvises (vurdering ut fra alder, allmenntilstand og generell medisinsk tilstand). Pasienter med stadium I (Dukes A) skal som regel ikke følges opp med hensyn til utvikling av fjernmetastaser, men kan vurderes for en ny tykktarmsundersøkelse etter 5–10 år når dette synes hensiktsmessig i forhold til pasientens alder og generelle helsetilstand (kumulativ risiko for metakron tykk- og endetarmskreft ca. 2 % etter 5 år og 3–4 % etter 10 år) (585;586). Kontrollopplegget er vanligvis ikke aktuelt hos pasienter over 75 år ved diagnose, men kan vurderes på individuelt grunnlag opp til 80 år. Hovedkriterium vil være om pasientene vil kunne gjennomgå omfattende kirurgisk og/eller onkologisk behandling. I denne aldersgruppen bør nytten av eventuell oppfølging overveies spesielt nøye. Oppfølgingen bør være tettest de første tre år da 85 % av alle tilbakefall forekommer i dette tidsrommet (587).

16.2 Bildediagnostikk

Bilediagnostikk for mulige metastaser bør være enkelt å gjennomføre, rettet mot de hyppigste lokalisasjoner for metastaser og medføre lite strålebelastning uten å generere tilfeldige funn av usikker betydning. Bilediagnostikken i løpet av kontrollopplegget må ses i sammenheng med bilediagnostikken preoperativt. Derfor er det viktig at den preoperative utredningen er gjort fullstendig. Bilediagnostikken retter seg i hovedsak mot lever og lunger (se vedlegg for lever- og lungemetastaser).

16.3 Kontrollopplegg

Kontrollene gjennomføres hos pasientens fastlege, men den første kontrollen etter operasjon skal foretas av kirurg. Pasienter med endetarmskreft som er operert med lav fremre reseksjon, kontrolleres hos kirurg (evidensgrad D). For kontrollskjema, se [vedlegg](#).

Se [kapittel 4](#) for oppfølging av pasienter med arvelige tilstander.

Ved kontroller vektlegges anamnese (endrede avføringsvaner, rektalblødning, sykdomsfølelse, mage/bekkensmerter, hoste) og målrettet klinisk undersøkelse.

Komplett koloskopi skal gjøres preoperativt eller innen 3 måneder postoperativt.

Det anbefales å utlevere et skjema med kontrollopplegget til pasienten slik at han/hun kan følge med selv. Ved mistanke om tilbakefall henvises pasienten til spesialist, vanligvis kirurg. Det skal gjøres en fullstendig utredning som må innbefatte tykktarmsundersøkelse, CT-undersøkelse av lever, thorax og abdomen/bekken, eller andre undersøkelser ut i fra indikasjon (for eksempel MR, PET-CT). Rutinemessig laparotomi/-skopi er ikke indisert dersom residiv/metastaser ikke kan påvises.

CEA-måling: Den aktuelle CEA-verdien sammenlignes med postoperativ verdi. En stigning med faktor 3 eller mer, også innenfor referanseområde, gir mistanke om residiv eller metastaser, og utredning bør vurderes. Det er ønskelig at pasienter med endetarmskreft som har fått strålebehandling, kontrolleres med hensyn til eventuelle senvirkninger av behandlingen (LARS – Low anterior resection syndrome (588;589)). Om lag halvparten av disse pasientene har inkontinens og/eller tømmingsforstyrrelser.

16.3.1.1 Kontroll etter operasjon for lever- og/eller lungemetastaser

Det anbefales kontroll med CT lever og lunger og måling av CEA hver 6. måned i 5 år. Kontrollene bør samordnes med oppfølging av primærtumor.

16.3.1.2 Anbefalt kontrollskjema for tykktarmskreft (evidensgrad D)

Tabell 1. Anbefalt kontrollopplegg for pasienter behandlet med kurativ intensjon for tykktarmskreft, der kurativ reseksjon av residiv/metastaser kan bli aktuelt.

Måneder postop.	1 ¹	6	12	18	24	30	36	48	60
CEA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
CT-lever*/ CT-abdomen**		• ²							•
UL-lever med kontrast (CEUS) ²			•	•	•	•	•	•	
Lavdose CT-thorax			•		•		•	•	•
Tykktarmsundersøkelse ³									•

¹ Kontroll 1 måned etter operasjon skal foretas av kirurg. Den tar sikte på å dokumentere behandlingsresultatet klinisk og histopatologisk, og å initiere evt. adjuvant onkologisk behandling. Denne kontrollen skal ha funnet sted innen 4 uker for å sikre nok tid til å starte eventuell adjuvant behandling. CEA skal ha normalisert seg dersom den var preoperativt forhøyet.

² Bildediagnostikk etter 6 måneder skal danne utgangspunkt for videre bildemessig oppfølging. Hovedanbefalingen er ultralydundersøkelse med kontrast (CEUS) av lever med standardisert dokumentasjon. Dersom det foreligger uttalt steatose eller cirrhose-forandringer i leveren, anbefales ikke ultralydundersøkelse, men CT for kontroll av leveren. For røntgenavdelinger som ikke utfører CEUS, er CT alternativet. CT lever* betyr opptak i portovenøs fase ved kontroller 12–18–24–30–36–48–60 som alternativ til CEUS
CT abdomen bekken** betyr CT lever i arteriell fase og CT abdomen bekken i portovenøs fase ved 6 måneder kontroll.

³ Koloskopi eller CT-kolografi

16.3.1.3 Anbefalt kontrollskjema for endetarmskreft (evidensgrad D)

Tabell 2. Anbefalt kontrollopplegg for pasienter behandlet med kurativ intensjon for endetarmskreft, der kurativ reseksjon av residiv/metastaser kan bli aktuelt.

Måneder postop.	1 ¹	6	12	18	24	30	36	48	60
CEA	•	•	•	•	•	•	•	•	•
CT-lever* / CT-abdomen bekken** ²		•							•
UL-lever med kontrast (CEUS) ²			•	•	•	•	•	•	
Lavdose CT-thorax			•		•		•	•	•
Tykktarmsundersøkelse ⁴									•
Undersøkelse av rektum/perineum og vurdering av plager relatert til funksjon ^{3,5}		•	•	•	•	•	•	•	•

Ved senkontrollene må legen være oppmerksom på senfølger etter radiokjemoterapi.

¹ Kontroll 1 måned etter operasjon skal foretas av kirurg. Den sikter på å dokumentere behandlingsresultatet klinisk og histopatologisk. Denne kontrollen skal ha funnet sted innen 4 uker for å sikre nok tid til å starte eventuell adjuvant behandling ved affeksjon av sirkumferent reseksjonsmargin. CEA skal ha normalisert seg dersom den var preoperativt forhøyet.

² Bildediagnostikk etter 6 måneder skal danne utgangspunkt for videre billedmessig oppfølging. Hovedanbefalingen er ultralydundersøkelse med kontrast (CEUS) av lever med standardisert dokumentasjon. Dersom det foreligger uttalt steatose eller cirrhose-forandringer i leveren, anbefales ikke ultralydundersøkelse, men CT for kontroll av

leveren. For røntgenavdelinger som ikke utfører CEUS, er CT alternativet. CT lever* betyr opptak i portovenøs fase ved kontroller 12–18–24–30–36–48–60 som alternativ til CEUS.

CT abdomen bekken** betyr CT lever i arteriell fase og CT abdomen bekken i portovenøs fase ved 6 måneder kontroll.

³ Rektoskopi ved lav fremre reseksjon, palpasjon av perineum ved rektumamputasjon eller Hartmann. Mistenkelige funn bør utredes med biopsi, endorektal ultralyd, MR.

⁴ Koloskopi eller CT-kolografi

⁵ Ved klinisk kontroll skal funksjonsforstyrrelser av bekkenorganer vurderes – inkontinens, tømningsforstyrrelser, vannlatingsforstyrrelser, seksuallfunksjon og eventuelt tiltak vurderes.

Anbefaling

- Kontrollene gjennomføres hos pasientens fastlege, men den første kontrollen etter operasjon skal foretas av kirurg. Pasienter med endetarmskreft, som er operert med lav fremre reseksjon, kontrolleres hos kirurg. (evidensgrad D)
- Det anbefales kontroll etter operasjon for lever- og/eller lungemetastaser med CT lever og lunger og måling av CEA hver 4. mnd i ett år og deretter halvårlig i til sammen 5 år.

17 PATOLOGI

Det er ønskelig å ha ensartede besvarelser fra patologiavdelinger i hele landet. Dette vil bidra til å få med alle faktorer som er viktige for stadielinndeling og legger grunnlag for videre behandling. Funn ved preoperativ utredning vil kunne sammenlignes med det endelige operasjonspreparat, og man ønsker dette som nasjonal kvalitetsindikator. På denne bakgrunn anbefales bruk av en felles mal ved besvarelse av reseksjonspreparater med tykk- og endetarmskreft (evidensgrad D)

17.1 Makrohåndtering

Prøver til histologisk undersøkelse fikseres i 10 % nøytral bufret formalin (4 % formaldehyd). En alternativ fikseringsvæske er GEWF løsning (590) for bedre visualisering av lymfeknuter. For små preparater (biopsier) er det viktig at de kommer raskt i fikseringsvæsken og ikke får anledning til å tørke før fiksering. Mengden av fikseringsvæske bør være rikelig (i forholdet 1:10 – vev/formalin). TEM-preparater kan med fordel monteres på en korkflate eller liknende for å gi en bedre orientering. Tarmpreparater åpnes frem til makroskopisk tumorvev og eventuelt innhold skylles ut med saltvann før fiksering. For å oppnå adekvat fiksering kan litt skumgummi legges i lumen av ikke åpnet tarmavsnitt. Biopsier fikseres i 1–2 døgn før de vurderes for evt. beskjæring: Små biopsier, 3–10 mm i største diameter, støpes oftest ubeskåret, mens større biopsier som polypper, beskjæres fortrinnsvis gjennom basis før de støpes inn og prosesseres videre. Resektater fikseres i 3–5 døgn eller til de er fiksert slik at vevet lar seg beskjære. Beskjæringen foretas slik at alle punktene i en evt. mal kan besvares. Frysesnittundersøkelse gjøres etter avtale med den enkelte patologiavdeling. Preparatet bringes da ufiksert til laboratoriet sammen med utfylt histologiremisse.

17.2 Mikrohåndtering

Det lages 3–5 µm tykke snitt fra formalinfiksert vev og farges med standard farging for det enkelte laboratorium. Mikroskoperes og besvares etter mal.

17.3 UICC: TNM-klassifisering og stadielinndeling

International Union against cancer (UICC) har utarbeidet en [TNM-klassifisering](#) som baserer seg på:

- T – Utbredelse av primærtumor
- N – Fravær eller tilstedeværelse av tumorvev i lymfeknuter
- M – Fravær eller tilstedeværelse av fjerne metastaser

I tillegg har man ytterlige deskriptive symboler som angis som prefiks. Disse bør brukes korrekt, og p viser til at klassifikasjonen er etter patologisk vurdering. y brukes som betegnelse der hvor pasienten har mottatt tilleggsbehandling før operasjon. Fra 1. januar 2018 skal 8. utgaven av TNM-klassifikasjonen benyttes, og dette er også i samsvar med Kreftregisterets rutiner (591).

På bakgrunn av TNM-klassifisering foretas en [stadieinndeling](#), som regnes som den mest signifikante faktor med hensyn til prognose. Denne UICC stadieinndelingen gir mer informasjon enn [Dukes' klassifisering](#) og bør erstatte denne (evidensgrad D).

Anbefaling

- UICC stadieinndeling bør erstatte Dukes' klassifikasjon (evidensgrad D)

17.4 Histologisk gradering

[Histologisk gradering](#) er prognostisk viktig ettersom lite differensierte svulster er assosiert med lymfeknutemetastaser, og også med venøs og lokal spredning (62). Svulster med mucinøs eller signetringcelle-differensiering (lavt differensierte svulster) har dårligere prognose enn vanlige adenokarsinomer.

En del andre histopatologiske funn som ikke inngår i standard rapportering, men som man med ganske stor sikkerhet vet er av prognostisk betydning kan med fordel også implementeres i en histopatologisk rapport.

Tumor budding, enkeltceller eller små grupper av tumorceller, i bindevevet i tilslutning til den invasive tumorkomponenten er assosiert med lymfeknutemetastaser i T1-tumorer og overlevelse ved stadium II (592).

Et rikt lymfocytisk infiltrat i forbindelse med tumorvev er oftest en immunrespons som synes å være forbundet med mindre metastatisk vekst og dermed forlenget overlevelse (593;594). Perineural infiltrasjon er tumorvev som ligger i tilslutning til nerver, og det er vist at dette kan være en viktig prognostisk faktor assosiert med høyere forekomst av metastatisk sykdom, residiv og kortere overlevelse (595;596). Tumorrinnvekst i ekstramurale vener er også en prognostisk markør som gir økt risiko for lymfeknute- og fjernmetastaser (597;598).

17.5 Molekylærpatologisk undersøkelse

Molekylærpatologisk undersøkelse er i økende grad viktig for valg av behandling, spesielt kjemo- og immunterapi. Det ville være ønskelig om dette ble utført på alle pasienter som fikk påvist tykk- og endetarmskreft, men det bør i hvert fall undersøkes på alle pasienter med stadium IV sykdom er aktuell for kjemoterapi. Det har også betydning for seleksjon av pasienter til kliniske studier og utprøvende behandling. Det bør etableres rutiner slik at dette helst kan besvares i løpet av 2 uker. ASCO anbefaler at 90 % av rapportene skal være tilgjengelig innen 10 dager fra den dagen henvendelsen ankommer det laboratoriet som utfører molekylær patologi (599). De viktige mutasjonene, RAS og BRAF er tilstede både primærtumor og metastaser og vil være av

betydning for videre kjemoterapi. . Med tanke på immunterapi og også testing for Lynch syndrom er det viktig med testing av tumorvev med tanke på reparasjonsproteiner og/eller mikrosatelitt-instabilitet som også viser stor grad av samsvar mellom primærtumor og metastase.

Det anbefales at mutasjonsanalyse på RAS og BRAF samt undersøkelse på MMR-proteiner og/eller MSI alltid utføres hvor man har utbredt sykdom ved tykk- og endetarmskreft. Se også 14.2.1. For pasienter som kan være aktuelle for immunterapi kan man starte med immunhistokjemisk undersøkelse for å påvise manglende uttrykk av mismatch reparasjonsproteiner (dMMR), eller man kan vurdere tumorvevet med tanke på mikrosatelitt instabilitet (MSI). Denne algoritmen kan man også benytte i første screening-test med tanke på Lynch syndrom (alle pasienter under 60 år med nyoppdaget kreft i tykk- og endetarm), og pasienter i utredning med tanke på genetisk disposisjon. Flytdiagram finnes på [Den Norske Patologforenings nettsider](#). Se også kapittel 4.2.1.

Dersom man vurderer adjuvant behandling hos pasienter med høyrisiko stadium II, er det ønskelig at tumorvevet vurderes med henblikk på uttrykk av mismatch reparasjonsproteiner (MMR) og/eller mikrosatelitt instabilitet (MSI), se kapittel 8.6 om adjuvant behandling.

Anbefaling

- Molekylær patologisk analyse av RAS og BRAF samt undersøkelse av dMMR/MSI utføres ved utbredt sykdom ved tykk- og endetarmskreft (evidensgrad D)
- Ved metastatisk sykdom bør svar på RAS, BRAF, MSI/dMMR foreligge innen 2 uker (evidensgrad D)
- Mikrosatelitt status i primærtumor bør avklares hos pasienter med høyrisiko stadium II som er aktuelle for adjuvant behandling (evidensgrad B)

17.6 Tester for Lynch syndrome

Lynch syndrom skyldes kimbanemutasjoner i mismatch reparasjons- (MMR) genene, og arvegangen er autosomal dominant. Ved testing med tanke på Lynch syndrom undersøkes først *tumorvevet* med tanke på uttrykk av reparasjonsproteiner (MMR) eller funn av mikrosatelitt instabilitet (MSI). Dette regnes som en indirekte test. Dersom man finner molekylære forandringer som kan gi mistanke om Lynch syndrom, må man undersøke *normalvev* (for eksempel blod) fra pasienten for å se etter mutasjoner (direkte test), dvs ligger i kimbanen / er nedarvet.

Testing for MMR gjøres immunhistokjemisk (IHC) og er en relativt robust og enkel undersøkelse mens undersøkelse for MSI er PCR basert undersøkelse og mer tidkrevende. Det er gjennom en rekke undersøkelse funnet høyt samsvar mellom resultat av MMR og MSI. Det anbefales refleksundersøkelse med tanke på Lynch syndrom hos alle pasienter under 60 år uavhengig av familieanamnese.

Se for øvrig pkt 4.1 vedr andre indikasjoner for henvisning til genetiker

Genetiker koordinerer de ulike helsetiltak i familier med påvist eller sannsynlig mutasjon.

17.7 Mal for tykktarmskreft

Ved bruk av [mal](#) sikrer man at forhåndsdefinerte momenter kommer med, og kliniker kan lettere vurdere premissene for blant annet stadieinndeling (600).

Anbefaling

- Det anbefales bruk av mal ved besvarelse av reseksjonspreparater med tykktarmskreft (evidensgrad D)

17.8 Mal for endetarmskreft

[Mal](#) for resektater fra endetarmskreft er svært lik den som anbefales brukt for tykktarmskreft. Svulstens lokalisasjon over eller under omslagsfolden vurderes i tillegg til at det gjøres vurdering av mesorektum. Det synes å være funn av færre lymfeknuter i endetarm enn i tykktarm, som kan være effekt av blant annet stråling (601).

Anbefaling

- Det anbefales bruk av mal ved besvarelse av reseksjonspreparater med endetarmskreft (evidensgrad D)

17.9 Lymfeknuter

Faktorer som er avgjørende for antall lymfeknuter i et resektat er blant annet kvaliteten på kirurgens disseksjon (komplett mesokolisk eksisjon), lengden på preparatet og anatomisk lokalisasjon med sannsynlighet for å finne flest lymfeknuter i nedadgående del av tykktarmen. Dersom det er funnet færre enn 12 lymfeknuter og ingen av disse inneholder tumorvev, bør dette føre til regranskning av prepratet. Dette er fordi færre enn 12 lymfeknuter ikke regnes som adekvat for at man med rimelig sikkerhet kan si at pasienten ikke har lymfeknutemetastaser og dette vil kunne utløse adjuvant kjemoterapi for pasienten. Ekstrakapsulær lymfeknuteinvasjon (ECLNI) betyr at man finner tumorvev i en lymfeknute som bryter kapselen og ut i det omliggende fettvev og kan finnes i opp til 50 % av tilfellene med lymfeknutemetastaser. Slik ekstrakapsulær/perinodal vekst er forbundet med økt antall lymfeknuter med metastaser, dårligere overlevelse og oftere synkrone levermetastaser (602;603).

Noen laboratorier benytter en løsning av etanol, dietyleter, eddiksyre og formalin for å visualisere lymfeknuter bedre (GEWF-løsning) (590;601;604).

17.10 Histopatologisk evaluering av tumorrespons

Grad av tumorregresjon som følge av neoadjuvant terapi ved endetarmskreft kan være et mål på behandlingseffekten og kan scores etter ulike klassifikasjoner. Mye av tumorvevet kan forsvinne slik at det nesten bare er strålefibrose og rester av slimsjøer tilbake. Lymfeknutene forsvinner også ofte. Vurdering av stråleeffekt kan gjøres etter revidert graderingssystem (605). Tabell: Se tabellen "[Tumor regresjonsgrad](#)" i vedlegg.

Dersom man ikke påviser resttumor ved vanlig snittuttak anbefales at hele det makroskopiske området støpes inn. Dersom resttumor fortsatt ikke påvises skjæres 3 dypere snitt i «tumorblokkene» for å utelukke resttumor.

pTNM skal ha prefiks y (ypTNM) og en skal vurdere vitalt tumorvev i T og N vurderingen (606).

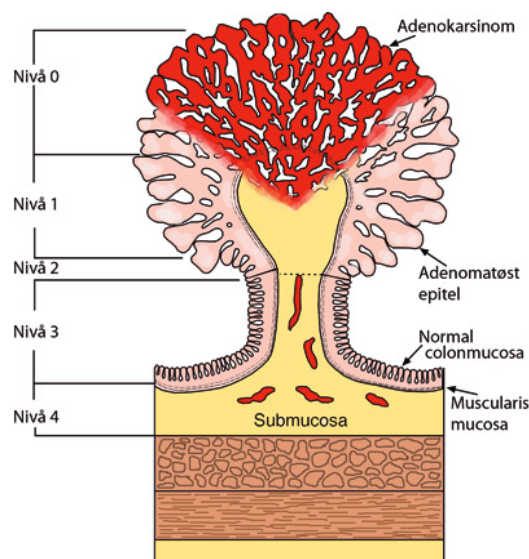
Anbefaling

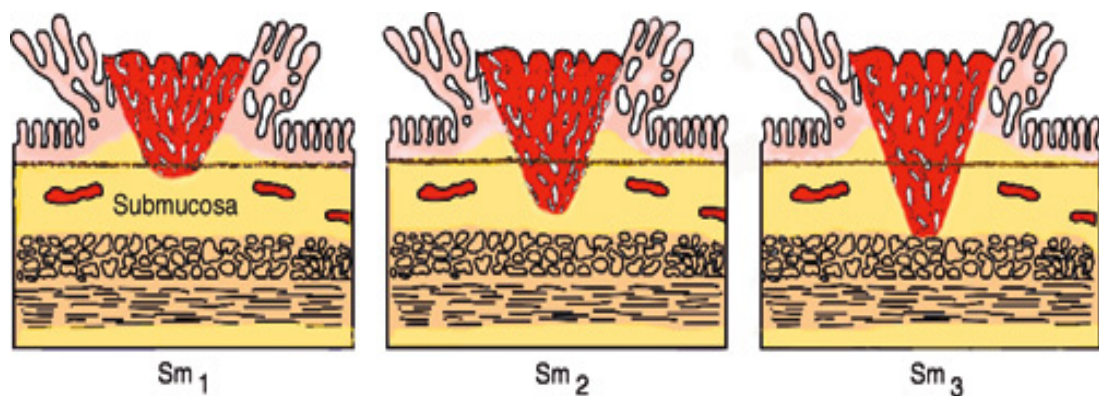
- Det anbefales evaluering av tumorrespons etter neoadjuvant behandling for å vurdere effekt av behandling

17.11 Polypper med adenocarcinom i tykk og endetarm

For å beskrive hvor dypt kreftceller infiltrerer i polyppøse adenomer (T1-svulster), benyttes [to klassifiseringssystemer](#) (evidensgrad D). For stilkede polypper brukes klassifisering etter [Haggitt](#) (nivå 1–4 (84;607)). I tillegg brukes gradering for utbredelse i submucosa ([Sm-gradering](#) 1–3), som er mest aktuell i forhold til bredbaserte polypper. Behandlingen av disse polyppene bestemmes ut fra klassifiseringen (608).

[Mal for polypper](#) med intramucosalt karsinom brukes etter **polypektomier** og på **TEM-preparater** (transanal endoskopisk mikrokirurgi)





Figurene brukes etter tillatelse av Ellinor Moldeklev Hoff

Anbefaling

- Cancerinfiltrasjon i polyppøse adenomer (T1-svulster) bør beskrives i henhold til Haggitt og sm-klassifiseringssystemene (evidensgrad D).

18 AUTPRØVENDE BEHANDLING

Utprøvende behandling er pasientbehandling hvor effekt og bivirkninger av den nye behandlingen ennå ikke er dokumentert, eller ikke er dokumentert hos denne pasientgruppen eller ved dette sykdomsstadiet. Hva som tilbys av utprøvende behandling vil være i stadig endring og vil variere ved sykehusene. Utprøvende behandling tilbys vanligvis innenfor formelt godkjente protokoller hvor det er angitt bestemte kriterier for deltakelse i studien. Slike utprøvende behandlinger med palliative mål i kontrollerte studier, kan forventes utført ved våre større sykehus med multidisiplinære team som har den nødvendige kompetanse til å utføre slike intervensjonsbehandlinger. Et utvalg av utprøvende behandling som pågår i Norge presenteres i dette kapitlet.

18.1 NORWAIT (Norsk Watch & Wait)

Denne studien retter seg mot pasienter som oppnår komplett klinisk respons etter neoadjuvant strålebehandling for endetarmskreft i henhold til nasjonale retningslinjene. Det foreligger dokumentasjon at om lag 2/3 av pasientene har varig effekt av strålebehandlingen, mens 1/3 opplever gjenvekst. Pasienter med komplett klinisk respons, det vil si at tumor har forsvunnet/ingen synlig sårdannelse 6–8 uker etter avsluttet strålebehandling, tilbys inklusjon i studien. Pasienter med nær komplett klinisk respons inkluderes også og evalueres etter 12 uker. Pasientene følges tett med klinisk undersøkelse og MR og blir operert dersom det kommer gjenvekst.

Dette er en nasjonal studie. Alle pasienter bør vurderes for dette etter strålebehandling og aktuelle pasienter henvises til studiesykehusene (UNN, St. Olavs hospital, Haukeland universitetssykehus, Stavanger universitetssykehus, Sørlandet sykehus, OUS og AHUS).

Studien er registrert i www.clinicaltrials.gov (NTC03402477).

18.2 Levertransplantasjon

Det er gjort noen få forsøk med levertransplantasjon for metastatisk tykk- og endetarmskreft med spredning lokalisert til leveren. En pilotstudie fra Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet ga en 5 års overlevelse på 60 % (609). Det pågår utprøvende behandling med levertransplantasjon til selekterte grupper ved OUS-Rikshospitalet. Pasienter med levermetastaser uten ekstrahepatisk sykdom, eller med begrenset ekstrahepatisk sykdom, kan henvises HPB-gruppen for vurdering i studie.

18.3 Hepatisk intravaskulær behandling

Enkelte behandlingsmodaliteter for direkte behandling av levermetastaser er under utprøving. Disse metodene er basert på tradisjonelle intravaskulære teknikker med portal, arteriell eller selektiv arteriell tilførsel av kjemoterapi eller andre stoffer, eventuelt . selektiv intrahepatisk bestråling med 90Y-partikler.

18.4 Kjemoterapi

Utprøving av nye legemidler, enten som enkeltstoff eller i kombinasjon med tradisjonelle kjemoterapiregimer, kan være aktuelt ved adjuvant behandling, sammen med stråleterapi eller ved behandling av metastaserende sykdom. Selv om kliniske studier kan foregå som forskningsprosjekt ved enkeltinstitusjoner, er det vanlig at legemiddelutprøving skjer parallelt ved mange institusjoner (multisenterstudier). Rent formelt inndeles klinisk legemiddelutprøving i fire faser, fase I – fase IV (610;611).

Fase I (Human farmakologi). Studier hvor et nytt medikament eller medikamentkombinasjon benyttes for første gang på mennesker, og det primære formål er å kartlegge medikamentets humane farmakologi. Fase 1-studier er svært ressurskrevende, og det aktuelle pasientantallet er ofte under 50.

Fase II (Terapeutisk eksplorativ). Studier som først og fremst skal kaste lys over den terapeutiske effekt av et medikament eller behandlingsregime hos aktuelle pasienter. Spørsmål rundt ulike kombinasjoner, administrasjon, dose eller behandlingsvarighet blir belyst. Fase II-studier har ofte en design hvor pasientene randomiseres til én av to behandlingsarmer. Vanligvis inkluderes 50 til 200 pasienter.

Fase III (Terapeutisk bekreftende): Dette er store studier (500–5000 pasienter) hvor det primære formål er å bekrefte sikkerhet og effektivitet av et nytt behandlingsregime. Studiene randomiserer vanligvis pasientene til én av to eller flere behandlingsalternativer. En behandlingsarm (kontrollarm) vil vanligvis representere den etablerte behandlingen. Fase III-studier utføres ofte som ledd i å få godkjent et nytt legemiddel.

Fase IV (Terapeutisk bruk): Fase IV-studier foregår etter at et legemiddel er godkjent. Studiene gjøres på godkjent indikasjon og har som sitt primære formål ytterligere dokumentasjon av sikkerhet og effekt. Fase IV-studier gjøres nesten alltid i regi av legemiddelindustrien.

Fase II, III og IV-studier, ofte anbefalt av eller utført i regi av det nasjonale fagmiljøet, vil for enkeltpasienter kunne være et alternativ eller supplement til de etablerte terapianbefalingene. I hovedsak foregår slike studier ved de onkologiske sykehusavdelingene. Pasienter som har gjennomgått de etablerte behandlingslinjene, er motiverte og i god allmenntilstand, kan vurderes for fase I eller tidlige fase II-studier. Disse pasientene kan henvises til Enhet for utprøvende kreftbehandling, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet.

19 METODE OG PROSESS VED UTARBEIDELSE AV RETNINGSLINJENE

19.1 Hva er nasjonale faglige retningslinjer?

I henhold til Nasjonal helseplan (2007–2010) (612) har Helsedirektoratet en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet har en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester (613) § 12-5 fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere på helsetjenesteområdet. De nasjonale faglige retningslinjene inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, brukergrupper eller diagnosegrupper.

Nasjonale faglige retningslinjer inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper eller diagnosegrupper.

Nasjonale faglige retningslinjer er et virkemiddel for å bidra til at helse- og omsorgstjenestene:

- har god kvalitet
- gjør riktige prioriteringer
- ikke har uønsket variasjon i tjenestetilbudet
- løser samhandlingsutfordringer
- tilbyr helhetlige pasientforløp

Nasjonale faglige retningslinjer gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet. Sentrale fagmiljøer og tjenestemottakere er aktivt involvert i utarbeidelsen.

Helsepersonell og alle deler av helse- og omsorgstjenesten er forpliktet til å yte forsvarlig helsehjelp. Retningslinjer, anerkjent fagkunnskap og allmenngyldige samfunnsetiske normer inngår som aksepterte grunnlag for vurdering av hva som er faglig forsvarlig. Retningslinjer er ment som et hjelpemiddel ved avveiningene tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlig og god kvalitet i tjenesten. De er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser

fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten på utgivelsestidspunktet. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient for å ta hensyn til individuelle behov. Dersom helsepersonell eller institusjoner velger å fravike anbefalinger i en retningslinje, skal dette dokumenteres og begrunnes.

Helsetjenestens eiere og ledelse har ansvar for tilrettelegging av virksomheten slik at anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer kan følges.

19.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstiller krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre liknende organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med de nasjonale handlingsprogrammene med retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeidet faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke hadde gjort med å lage behandlingsveiledere.

I de første utgavene av dette nasjonale handlingsprogrammet har Helsedirektoratet, arbeidsgruppen og Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene:

I en tidlig fase av arbeidet avklarte arbeidsgruppen og direktoratet hva retningslinjene skulle omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging.

Kunnskapssenteret (senere Folkehelseinstituttet) har i samarbeid med arbeidsgruppen gjennomgått de faglige anbefalinger med hensyn til metode og hvilket kunnskapsgrunnlag de er basert på.

Arbeidsgruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret vurdert om det har vært behov for utredning av kunnskapsgrunnlaget for enkelte problemstillinger.

Kunnskapssenteret har identifisert og formidlet kunnskapsbaserte internasjonale retningslinjer og systematiske oversikter til arbeidsgruppen, ved søk på følgende nettsteder:

Søk etter retningslinjer:

Guidelines international network: <http://www.g-i-n.net/>

NICE, UK: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=home>

SIGN, Scotland: <http://www.sign.ac.uk/>

AHRQ, US: <http://www.guideline.gov/>

Cancer care Ontario: <http://www.cancercare.on.ca/>

Søk etter systematiske oversikter:

CRD-databasene: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>

Cochrane Library: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_search_fs.html

Clinical evidence: <http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp>

Det er gjort litteratursøk etter primærstudier i PubMed og Medline.

Kunnskapssenteret har støttet faggruppen når det gjelder gradering av kunnskapsgrunnlaget.

19.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I denne retningslinjen har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå (Evidensgrad)
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede, ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case-studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komitéer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er graderingen av anbefalingene kun basert på hvilket kunnskapsnivå (evidensnivå) som ligger bak den enkelte anbefaling.

19.4 Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av første utgave publisert 20.04.2010

Utvikling av de nasjonale handlingsprogrammene for kreftbehandling er et viktig tiltak under *Nasjonal strategi for kreftområdet (2006–2009)*. Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet.

Nasjonale faggrupper tilsluttet Onkologisk Forum har i en årrekke arbeidet med og utviklet behandlingsveiledere og handlingsprogram for ulike krefttyper. Helsedirektoratet ønsket i arbeidet med nasjonale handlingsprogrammer, som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet, å

ta utgangspunkt i og bygge på dette arbeidet. Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) fikk 03.12.08 oppdrag fra Helsedirektoratet om å utarbeide et nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft. Det ble bedt om at alle nødvendige faggrupper skulle være representert og at gruppen skulle bestå av fagfolk fra alle helseregioner. RHFene har medvirket i arbeidet gjennom representasjon i prosjektets styrings- og referansegruppe, samt ved mulighet til å gi tilbakemelding på arbeidsgruppenes sammensetning. RHFene ble også bedt om at fagfolk innenfor rammen av sin arbeidstid ble fristilt til retningslinjearbeidet, jf. Oppdragsdokumentet fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Kolorektalgruppen (NGICG-CR) under NGICG ble gitt ansvar for arbeidet med handlingsplanen, og opprettet 08.12–08 en redaksjonskomité med følgende mandat:

- Avklare mandat og oppdrag fra Helsedirektoratet
- Foreslå representative og kompetente fagfolk til nødvendige faggrupper for å kunne gjennomføre oppdraget.
- Koordinere arbeidet og påse at handlingsplanen leveres oppdragsgiver innen den tidsfrist man blir enig om.

29.01.09 arrangerte Helsedirektoratet et innledende informasjonsmøte med Kunnskapssenteret og redaksjonskomiteen. Det ble enighet om at de enkelte kapitlene i handlingsplanen skulle utarbeides av faggrupper som ble oppnevnt av Helsedirektoratet. Følgende prosess for opprettelse av arbeidsgrupper ble vedtatt:

- Redaksjonskomitéen foreslår kapitteinndeling/arbeidsgrupper og personer som skal inngå i arbeidsgruppene.
- Forslaget oversendes NGICG-CR som presenterer endelig forslag for Helsedirektoratet.
- Redaksjonskomité og faggrupper oppnevnes formelt av Helsedirektoratet gjennom RHF-systemet til de berørte avdelinger.
- Det arrangeres en felles startkonferanse for alle arbeidsgruppene for å samordne arbeidet og gi den enkelte faggruppe anledning til å planlegge videre arbeid.

Det ble etablert faggrupper med ansvar for følgende områder:

1. Epidemiologi
2. Genetikk/arvelig kreft
3. Kolorektale polypper
4. Symptomer, diagnostikk og utredning
5. ERAS-forberedelse til kirurgi
6. Behandling av tykktarmskreft uten fjernmetastaser
7. Behandling av endetarmskreft uten fjernmetastaser
8. Behandling av kolorektalkreft med fjernmetastaser på diagnosetidspunkt
9. Behandling av sykdom som har metastasert etter primærbehandling
10. Oppfølging og etterkontroll etter avsluttet kurativ behandling av tykk- og endetarmskreft
11. Dokumentasjon og rapportering
12. Patologi
13. Eksperimentell behandling

Arbeidet i faggruppene begynte med startkonferansen 17.03.09. Sommeren 2009 ble det oppnevnt en faggruppe med ansvar for palliativ behandling. Dette bidraget ferdigstilles derfor noe senere enn resten av planen. Under arbeidet med planen er kapittelinnstillingen endret av praktiske årsaker, og punkt 11 (Dokumentasjon og rapportering) er tatt ut.

Faggrupper og medlemmer

Faggrupper/medlemmer	Kapittel i Handlingsprogrammet
Redaksjonskomiteen Barthold Vonen, Gastrokir. avd, UNN/Kirurgisk Klinikk, Helse Førde HF (leder) Marianne Guren, Avd. for kreftbeh., Oslo universitetssykehus, Ullevål Tom-Harald Edna, Kir. avd., Sykehuset Levanger Liv Marit Rønning Dørum, Colorectalcancerregisteret/Kreftregisteret	1. Innledning
Epidemiologi Bjørn Møller, Kreftregisteret (leder) Freddie Bray, Kreftregisteret Lars Vatten, NTNU	2. Epidemiologi
Arvelig kreft Gerd Tranø, Kir. avd., Sykehuset Levanger (leder) Astrid Stormorken, Genetisk avd, Oslo universitetssykehus, Ullevål	3. Arvelig kreft
Kolorektale polypper inklusiv dysplasi ved ulcerøs kolitt Geir Hoff, Kreftregisteret/Med. avd, Skien (leder) Arne Færden, Kir. avd, Akershus universitetssykehus Kristin Mellingen, Radiol. avd., Oslo universitetssykehus, Ullevål Else-Marit Løberg, Avd. for patol., Oslo universitetssykehus, Ullevål	4. Kolorektale polypper inklusiv dysplasi ved ulcerøs kolitt
Symptomer, diagnostikk og utredning og utredning Stig Norderval, Gastrokir. avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge (leder) Jan Magnus Kvamme, Med. avd, Universitetssykehuset i Nord-Norge Åse Kjellmo, Radiol. avd., St. Olavs hospital Reidun Fougner, Radiol. Avd., St. Olavs hospital Pål Kristensen, Ranheim legesenter, Trondheim	5. Symptomer, diagnostikk og utredning og utredning
Perioperativ behandling Kristoffer Lassen, Gastrokir. Avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge (leder), Gunnar Engesnes, Anestesiavd., Sykehuset Levanger Kirsti Fosland, Gastrokir. avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge	6. Perioperativ behandling

Tyktarmskreft Rolv-Ole Lindsetmo, Gastrokir. avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge (leder) Nils Sletteskog, Kir. avd., Helse Førde, Førde sentralsjukehus Eva Hofslie, Kreft avd., St. Olavs hospital Ragnhild Størksson, Kir. avd., Oslo universitetssykehus, Aker	7. Tyktarmskreft uten metastaser
Endetarmskreft Morten Tandberg Eriksen, Oslo universitetssykehus, Ullevål (leder) Arne Wibe, St. Olavs hospital Stein Larsen, Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet Gunnar Baatrup, Helse-Bergen, Haukeland universitetssykehus Morten Brændengen, Onkol. avd., Oslo universitetssykehus, Ullevål Åse Kjellmo, Radiol. avd., St. Olavs hospital Gunilla Frykholm, Kreftavd, St. Olavs hospital	8. Kirurgisk behandling av endetarmskreft uten metastaser 9. Onkologisk behandling av endetarmskreft 10. Behandling av lokalt residiv av endetarmskreft
Metastatisk sykdom Bjørn-Atle Bjørnbeth, Gastrokir. avd. Oslo universitetssykehus, Ullevål (leder) Arne Færden, Kir. avd. Akershus universitetssykehus, Morten Tandberg Eriksen, Gastrokir. avd. Oslo universitetssykehus, Ullevål Svein Dueland, Onkol. avd., Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet Halvdan Sørbye, Onkol. avd., Helse-Bergen, Haukeland universitetssykehus Steinar Solberg, Kir. avd. A, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet Arild Horn, Haukeland universitetssykehus	11. Behandling av resektable og potensielt resektable metastaser 12. Behandling av ikke kurable levermetastaser 13. Lungemetastaser fra tykk- og endetarmskreft
Palliativ behandling Hartwig Kørner, Kir. avd. Stavanger universitetssykehus (leder) Anders Drolsum, Sentralradiol. Seksj., Bilde- og intervensjonsklinikk, Oslo universitetssykehus, Ullevål Truls Hauge, Gastromed. avd., Oslo universitetssykehus, Ullevål Christian Kersten, Onkol. avd., Sørlandet Sykehus	14. Palliativ behandling
Oppfølging Hartwig Kørner, Kir. avd., Stavanger universitetssykehus (leder) Knut Magne Augestad, Kir. avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge Anders Drolsum, Rtg. avd., Oslo universitetssykehus, Ullevål Kjersti Bruheim, Onkol. avd., Oslo universitetssykehus, Ullevål Elke Birkemeyer, Onkol. avd., Stavanger universitetssykehus Torkil Pettersen, Kir. avd., Sykehuset i Østfold	15. Systematisk oppfølging etter avsluttet kurativ behandling for tykk- og endetarmskreft
Patologi Sonja E. Steigen, Patol. avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge (leder) Kjetil Søreide, Kir. avd., SUS	16. Patologi

Eksperimentell behandling

Stein Larsen, Kir. avd. Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet
(leder)

Svein Dueland, Onkol. avd., Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Tormod Guren, Onkol. avd., Oslo universitetssykehus, Ullevål

Kristoffer Lassen, Gastrokir. avd., Universitetssykehuset i Nord-Norge

**17. Eksperimentell
behandling**

Faggruppene kommuniserte dels på e-post og hadde dels samlinger. Redaksjonskomitéen hadde 6 møter over 1–2 dager og 12 telefonmøter. Redaksjonskomitéen ga visse føringer for faggruppene. Kapitlene skulle være oversiktlige og relativt korte, hvor mer omfattende og detaljert informasjon og dokumentasjon kunne tas med i vedlegg. Kunnskapsgrunnlaget for anbefalinger skulle evidensgraderes. Rettskrivingsnormen i Tidsskrift for den Norske legeforening ble lagt til grunn. Etter tilbakemeldinger fra redaksjonskomitéen har faggruppene revidert kapittelutkastene. 16.10.09 behandlet NGICG-CR et samlet utkast til handlingsplan og 20.10.09 behandlet NGICG-HPB kapitlet om levermetastaser. NGICG-CR bestemte at kapitlet om dokumentasjon skulle utgå og innholdet tas med andre steder i handlingsplanen. Redaksjonskomitéen og enkelte faggrupper har inkorporert kommentarer og endringsforslag fra møtene i NGICG-CR og NGICG-HPB. Et revidert utkast ble så vedtatt på styremøte i NGICG den 19.11.09 etter forslag til mindre justeringer. Redaksjonskomitéen bearbeidet deretter planutkastet, som ble oversendt Helsedirektoratet og Kunnskapssenteret for foreløpig faglig gjennomgang samt revisjon av layout og referanseoppsett 04.12.09. Handlingsprogrammet ble ferdigstilt våren 2010 og publisert 20.04.10.

**19.5 Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse første oppdatering av
handlingsprogrammet publisert 28.06.2012**

Ansvarsfordelingen ved den første revisjonen av handlingsprogrammet vises i tabellen nedenfor.

Ansvarlig for revisjon av kapitlene	Kapittel i Handlingsprogrammet
Redaksjonskomiteen Barthold Vonen, Nordlandssykehuset (leder) Marianne Guren, Oslo universitetssykehus Tom-Harald Edna, Sykehuset Levanger Liv Marit Rønning Dørum, Colorectalancerregisteret/Kreftregisteret	1. Innledning
Bjørn Møller, Kreftregisteret	2. Epidemiologi
Redaksjonskomiteen	3. Arvelig tykk- og endetarmskreft

Arne Færden, Akershus universitetssykehus	4. Kolorektale polypper inklusiv dysplasi ved ulcerøs kolitt
Anders Drolsum, Oslo universitetssykehus	5. Diagnostikk og utredning
Redaksjonskomiteen	6. Perioperativ behandling ved kirurgi for tykk- og endetarmskreft
Arild Nesbakken, Oslo universitetssykehus	7. Tykktarmskreft uten metastaser
Morten Tandberg Eriksen, Oslo universitetssykehus	8. 8. Kirurgisk behandling av endetarmskreft uten metastaser
Linn Åsli, Oslo universitetssykehus	9. Onkologisk behandling av endetarmskreft
Arne Wibe, St. Olavs hospital.	10. Behandling av lokalt residiv av endetarmskreft
Frank Pfeffer, Haukeland universitetssykehus Olav Dahl, Haukeland universitetssykehus	11. Behandling av resektable og potensielt resektable metastaser
Eva Hofslis, St. Olavs hospital	12. Behandling av ikke kurable levermetastaser
Stein Larsen, Oslo universitetssykehus	13. Resektabel ekstrahepatiske metastaser fra tykk- og endetarmskreft
Hartwig Kørner, Stavanger universitetssykehus	14. Palliativ behandling
Hartwig Kørner, Stavanger universitetssykehus	15. Systematisk oppfølging etter avsluttet kurativ behandling for tykk- og endetarmskreft
Sonja E. Steigen, Universitetssykehuset i Nord-Norge	16. Patologi
Stein Larsen, Oslo universitetssykehus	17. Eksperimentell behandling

Redaksjonskomiteen hadde 3 møter over 1–2 dager og 3 telefonmøter. NGICG-CR behandlet konkrete forslag til endringer på møtene 9.12.2010 og 4.2.2011. Et revidert utkast ble behandlet på møte i NGICG-CR 28.4.2011, og sendt på høring til NGICG-HPB. Et endelig utkast ble deretter

vedtatt av NGICG. Redaksjonskomiteén oversendte planutkastet til Helsedirektoratet/Kunnskapssenteret i juni 2011, for foreløpig faglig gjennomgang samt revisjon av layout og referanseoppsett. Etter tilbakemelding fra direktoratet ferdigstilte redaksjonsgruppen høsten 2011/våren 2012 utkast til revidert handlingsprogram. I samarbeid med redaksjonsgruppen ferdigstilte direktoratet forsommeren 2012 handlingsprogrammet. Den første revisjonen av handlingsprogrammet ble publisert 28. juni 2012 (1. revisjon).

19.6 Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse andre oppdatering av handlingsprogrammet publisert 15.07.2013

Første og andre revisjon av retningslinjene er utarbeidet etter samme prosess. Hvert kapittel har hatt en hovedansvarlig som er medlem av NGICG-CR. Ved behov har disse kontaktet medlemmer i de opprinnelige faggruppene eller andre relevante fagpersoner.

Redaksjonskomiteen for revidert handlingsprogram publisert 15. juli 2013 (2. revisjon) har bestått av følgende personer:

- Medisinsk direktør, professor Barthold Vonen, Nordlandssykehuset HF Bodø/Helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø (Leder av komiteen)
- Overlege dr. med. Marianne Grønlie Guren, Avdeling for Kreftbehandling, Oslo universitetssykehus, Ullevål
- Avdelingsleder, førsteamanuensis dr. med. Tom-Harald Edna, Kirurgisk Avdeling, Sykehuset Levanger
- Rådgiver, siv. ing. Liv Marit Rønning Dørum, NGICG-CR/Kreftregisteret
- Marianne Klemp, forskningsleder, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, har bistått arbeidsutvalget med kunnskapssøk og gradering av kunnskapsgrunnlaget.
- Retningslinjene har vært til behandling i tre styringsgrupper innen Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG), hhv. NGICG-CR, NIGCG-HPB og NGICG.
- Brukerorganisasjoner under Kreftforeningen har vært høringsinstanser.
- Retningslinjene har vært forelagt de regionale helseforetakene.
- Retningslinjene har vært til uttalelse hos Den norske legeforening.

Innholdet i Nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm skal videre vurderes årlig og blir om nødvendig oppdatert. Oppdateringen koordineres av en redaksjonskomité fra NGICG-CR, støttet av Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenester og Helsedirektoratet.

19.7 Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av tredje oppdatering publisert februar 2015 (fjerde utgave av handlingsprogrammet)

19.8 Arbeidsgruppe

Det ble etablert en redaksjonsgruppe. Medlemmene i redaksjonsgruppen har alle ansvar for revisjon av ett eller flere kapitler i Handlingsprogrammet. Med ansvar for revisjon av et kapittel menes:

- Å holde seg orienterte innen dette kapitlets fagområde.
- Å innhente bidrag fra relevante fagpersoner som støtte for arbeidet. Disse kan være i eller utenfor NGICG-CR.
- Å sende skriftlig utkast til endringer til redaksjonskomiteen.

Kapitlet om resektable og potensielt resektable metastaser er utarbeidet i samarbeid med NGICG-HPB.

Redaksjonskomiteen for revidert handlingsprogram, publisert februar 2015, har bestått av

- Marianne Guren Grønlie (leder)
- Barthold Vonen
- Tom-Harald Edna
- Hartwig Kørner
- Liv Marit Dørum

Redaksjonskomiteén har hatt 1 lunsj-til-lunsj-møte. NGICG-CR behandlet konkrete forslag til endringer på møtet 22.5.2014. Handlingsprogrammets kapittel om resektable og potensielt resektable levermetastaser ble diskutert i møte i NGICG-HPB 5.6.2014. Et endelig utkast ble deretter vedtatt av NGICG. Redaksjonskomiteén oversendte planutkastet til Helsedirektoratet/Kunnskapssenteret i september 2014, for foreløpig faglig gjennomgang samt revisjon av layout og referanseoppsett. I samarbeid med redaksjonsgruppen ferdigstilte Helsedirektoratet høsten 2014/vinteren 2015 handlingsprogrammet.

19.9 Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av fjerde oppdatering publisert juni 2017 (femte utgave av handlingsprogrammet)

Femte utgave av handlingsprogrammet ble publisert 20. juni 2017.

Redaksjonskomité

Redaksjonskomiteen for revidert handlingsprogram, publisert juni 2017, har bestått av:

Marianne Guren, OUS (leder)

Tom-Harald Edna, Levanger sykehus

Barthold Vonen, SKDE

Hartwig Kørner, Stavanger universitetssjukehus

Liv Marit Dørum, Kreftregisteret

Handlingsprogrammet har vært behandlet i NGICG før utkast ble ferdigstilt i samarbeid mellom Helsedirektoratet og redaksjonskomiteén.

19.10 Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av femte oppdatering publisert april 2019 (sjette utgave av handlingsprogrammet)

Arbeidsgruppe

Ansvarsfordelingen vises i tabellen, i tillegg til ressurspersoner som har bidratt i vesentlig grad.

Ansvarlig for revisjon av kapitlene	Kapittel i Handlingsprogrammet
Redaksjonskomiteen Marianne Guren, Oslo universitetssykehus (leder) Tom-Harald Edna, Sykehuset Levanger Hartwig Kørner, Stavanger universitetssjukehus Liv Marit Rønning Dørum, Kreftregisteret	1. Innledning
Bjørn Møller, Kreftregisteret Inger Kristin Larsen, Kreftregisteret	2. Epidemiologi
Helsedirektoratet	3. Forløpstider
Hans Wamuth, St. Olavs hospital Øyvind Holme, Pilotprosjektet for tarmscreening, Kreftregisteret Astrid Stormorken, Oslo universitetssykehus (faglig ressursperson) Nettverksgruppe for arvelig kreft i Helsedirektoratet	4. Arvelig tykk- og endetarmskreft
Øyvind Holme, Pilotprosjektet for tarmscreening, Kreftregisteret Arne Færden, Akershus universitetssykehus Sonja E. Steigen, Universitetssykehuset i Nord-Norge	5. Kolorektale polypper og dysplasi ved ulcerøs kolitt
Stig Norderval, Universitetssykehuset Nord Norge Marianne Sande, Stavanger universitetssjukehus Øyvind Holme, Pilotprosjektet for tarmscreening, Kreftregisteret	6. Diagnostikk og utredning
Gro Wiedswang, Oslo universitetssykehus	7. Perioperativ behandling ved kirurgi for tykk- og endetarmskreft
Stig Norderval, Universitetssykehuset i Nord-Norge Ole Sjø, Oslo universitetssykehus (faglig ressursperson) Olav Dahl, Haukeland universitetssykehus	8. Tykktarmskreft uten metastaser

Morten Tandberg Eriksen, Oslo universitetssykehus Frank Pfeffer, Haukeland universitetssykehus Arne Færden, Akershus universitetssykehus	9. Kirurgisk behandling av endetarmskreft uten metastaser
Morten Brændengen, Oslo universitetssykehus Frank Pfeffer, Haukeland universitetssykehus Stein Larsen, Oslo universitetssykehus Olav Dahl, Haukeland universitetssykehus	10. Onkologisk behandling av endetarmskreft
Arne Wibe, St. Olavs hospital. Stein Larsen, Oslo universitetssykehus	11. Behandling av lokalt residiv av endetarmskreft
Redaksjonskomiteen i samarbeid med NGICG-HPB	12. Behandling av resektable og potensielt resektable metastaser
Eva Hofslie, St. Olavs hospital Marianne Grønlie Guren, Oslo universitetssykehus Magnar Johansen, Universitetssykehuset i Nord-Norge Morten Brændengen, Oslo universitetssykehus Halfdan Sørbye, Haukeland universitetssykehus (faglig ressursperson)	13. Behandling av ikke kurable levermetastaser
Stein Larsen, Oslo universitetssykehus Steinar Solberg, Oslo universitetssykehus (faglig ressursperson) Morten Brændengen, Oslo universitetssykehus	14. Resektable ekstrahepatiske metastaser fra tykk- og endetarmskreft
Hartwig Kørner, Stavanger universitetssykehus Magnar Johansen, Universitetssykehuset i Nord-Norge	15. Palliativ behandling
Hartwig Kørner, Stavanger universitetssykehus Tom-Harald Edna, Sykehuset Levanger	16. Systematisk oppfølging etter avsluttet kurativ behandling for tykk- og endetarmskreft
Sonja E. Steigen, Universitetssykehuset i Nord-Norge	17. Patologi
Stein Larsen, Oslo universitetssykehus Redaksjonskomiteen	18. Eksperimentell behandling
Fastleger som har bidratt i arbeidet: Karin Frydenberg Knut Arne Wensaas	

19.11 Bakgrunn og arbeidsprosess ved utarbeidelse av sjette oppdatering publisert september 2019 (syvende utgave av handlingsprogrammet)

På bakgrunn av rapporter om økte komplikasjoner og uheldige onkologiske resultater knyttet til prosedyren taTME henvende NGICG-CR seg til Helsedirektoratet og arbeidsgruppen utarbeidet endringer av handlingsprogrammet i kapittel 9 om kombinert laparoskopisk og transanal tilgang. Bruk av taTME anbefales ikke ved kirurgisk behandling av rectumcancer i Norge inntil det foreligger mer kunnskap om prosedyren. Øvrige deler av handlingsprogrammet er uforandret.

19.12 Oppdatering av handlingsprogrammet

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet er rask. Det er derfor behov for å endre retningslinjene relativt ofte.

Det er etablert en redaksjonskomité med medlemmer som er oppnevnt via de regionale helseforetakene.

Redaksjonskomitéen organiserer oppdateringsarbeidet med forankring i fagmiljøet og i samarbeid med Helsedirektoratet og representant for Folkehelseinstituttet som bistår gruppen med metode støtte og litteratursøk. (tidligere var dette en representant fra Kunnskapssenteret). Forslag til endringer behandles i NGICG-CR og NGICG før oversending til Helsedirektoratet.

20 VEDLEGG

20.1 Vedlegg til kapittel 6.3.2 Preoperativ utredning

Kommentarer til strukturert rapport

Det anbefales å bruke strukturert rapport ved beskrivelse av MR rektum da studier har vist at man ved dette oppnår en mer fullstendig vurdering. Vi har ikke tatt utfordringen med å utforme et skjema som kan legges inn i de forskjellige tekstbehandlingssystemer. Vedlagte skjema må derfor lokalt konverteres til eget RIS. I enkleste form, kan det brukes som en huskeliste ved diktering.

Funn eller situasjoner som ikke dekkes i skjemaet, bør kommenteres i fri tekst. En kort beskrivelse i fri tekst kan også gi et bedre generelt inntrykk av tumor, f.eks: Stor, aggressivt utseende tumor med invasjon i levator ani.

Primær TNM klassifikasjon

For beskrivelse ved primær utredning, skal alle punkter på skjemaet besvares så langt det er aktuelt eller mulig.

Responsevaluering

Når det gjelder responsevaluering etter neoadjuvant behandling, er situasjonen mer komplisert med mange uavklarte punkter. Blant annet er det ikke bestemt hvordan man best måler respons. Det vedlagte skjemaet er en oversikt over punkter som er vanlig å vurdere, uten at den eksakte nytteverdien for alle punktene er avklart. Det er allikevel et par punkter som skal besvares:

1. Har behandlingen endret på tumorutbredelse slik at MRF eller andre organer nå ikke er affisert? MR har høy negativ prediktiv verdi for affeksjon av MRF etter neoadjuvant behandling.
2. Har tumor vist respons?
 - a. Enten angitt ved en omtrentlig vurdering av volumendring, ingen/liten/stor. Alternativt kan man gjøre en enkel volumberegning (bredde x dybde x lengde) før og etter behandling og angi volumendring i %. Bredde og dybde måles da i et enkelt snitt hvor tumorutbredelse er størst og tumorlengde tilsvarer tumors utbredelse i tarmens lengdeakse.
 - b. Fibrosedannelse? Angis som ja/nei eller ved MR tumor regressjonsgrad, mrTRG. Se vedlegg 3.

TNM klassifikasjon etter neoadjuvant behandling er spesielt vanskelig og har i studier vist lav til moderat treffsikkerhet, og det er usikkert i hvilken grad det er hensiktsmessig å utføre. Det er

internasjonalt ikke enighet om man ved TNM klassifikasjon ved responseevaluering kun skal vurdere fortsatt tumorsuspekterte områder, eller om man også skal inkludere den oppståtte fibrosen i tumorvolumet. Om man velger den ene eller andre metoden, vil man enten over- eller underklassifisere tumor.

MR tumor regresjonsgrad mrTRG

- mrTRG 1 (bare fibrose, ikke synlig tumor signal)
- mrTRG 2 (>75 % fibrose, lite synlig tumor signal)
- mrTRG 3 (50 % tumor signal og 50 % fibrose)
- mrTRG 4 (<25 % fibrose, tumor signal dominerer)
- mrTRG 5 (ikke synlig fibrose, uendret eller økt tumor signal)

Mengde angivelsene av tumor og fibrose er omtrentlige.

Mucin

I skjemaet er mucin ikke omhandlet, fordi mucin er en a-cellulær masse som ikke nødvendigvis reagerer på neo-adjuvant behandling. Manglende volumreduksjon av mucin betyr derfor ikke at tumor ikke har respondert på behandling. Under neo-adjuvant behandling kan det også tilkomme slimsjøer som antakelig er en del av behandlingseffekt.

MR rektum, primær TNM klassifikasjon av ca rekti

Billedkvalitet (god/ suboptimal,/ ikke diagnostisk) :

Tumors lokalisasjon

Avstand tumor – m Puborektalis :

Tumors lengde i anal-oral retning :

Sirkumferensiell utbredelse :

T- stadium

☐ T1 eller T2

☐ T2/T3a

☐ T3a-d ekstramural tumor dybe :

☐ T3/mulig T4, mulig innvekst i :

☐ T4a

☐ T4b, innvekst i :

Mucin (nei / ja < 50 % / ja > 50 %) :

Affeksjon av anus

☐ Innvekst i submucosa

☐ Innvekst i interne sphinkter

☐ Innvekst i intersphinkteriske spalte

- ☐ Innvekst i eksterne sphinkter
- ☐ Gjennomvekst av eksterne sphinkter

EMVI (ekstramural vene innvekst) (nei/ ja/usikker) :

Lymfeknuter (LK) og tumordeposisjoner :

- ☐ N1 1–3 LK (malignt utseende) Antall :
- ☐ N2 > 3 LK (malignt utseende) Antall :
- ☐ LK utenfor MRF (malignt utseende) Lokalisasjon :
- ☐ usikre LK Lokalisasjon :

MRF (Avstand og klokkeslett)

Tumor – MRF :

Malign lymfeknute – MRF :

EMVI- MRF :

«Stranding» (tumor eller fibrose?) – MRF :

Fjernmetastaser eller ascites :

Tentativt TNM stadium :

Fri tekst:

T3 subklassifisering

T3a – ekstramural tumor dybde < 1mm

T3b – ekstramural tumordybde 1–5 mm

T3c – ekstramural tumordybde > 6–15 mm

T3d – ekstramural tumordybde >15 mm

En T3 tumor vokser gjennom m propria og ut i perirektalt fett. Dette er en heterogen gruppe med svært varierende prognose som ikke gjenspeiles i TNM systemet. Det er derfor utviklet en T3 subklassifisering. T3a vil ha nærmest samme prognose som en T2 tumor mens T3c-d vil ha en lavere 5 års overlevelse.

MR rektum, responsevaluering ca rekti

Tidligere MR : Radiokjemoterapi : Billedkvalitet :

Tumors lokalisasjon

Avstand tumor/fibrose – m Puborektalis :

Sirkumferensiell utbredelse tumor/fibrose :

Tumor størrelse

Tumor/fibrose lengde i anal-oral retning :
Volumreduksjon av tumor (ingen/liten/stor) :

T-stadium

Uendret T stadium (ja/nei) :
Åpenbart endret T-stadium (fra T ... – til T ...) :
Ikke lenger affeksjon av :

Affeksjon av anus (tumor/fibrose)

☐ Uendret sphincter affeksjon
☐ Endret sphincter affeksjon, ikke lenger affeksjon av :

Lymfeknuter (LK) og tumordeposisjoner

☐ Uendret N- stadium
☐ Ikke lenger malignt utseende LK
☐ Fortsatt malignt utseende LK lokalisasjon :
☐ Usikre LK lokalisasjon :

MRF (avstand og klokkeslett)

Tumor/fibrose – MRF :
Malign lymfeknute/fibrose – MRF :
«Stranding» – MRF :

MR tumor regressjons grad mrTRG

☐ mrTRG 1 (bare fibrose, ikke synlig tumor signal)
☐ mrTRG 2 (>75 % fibrose, lite synlig tumor signal)
☐ mrTRG 3 (50 % tumor signal og 50 % fibrose)
☐ mrTRG 4 (<25 % fibrose, tumor signal dominerer)
☐ mrTRG 5 (ikke fibrose, uendret eller økt tumor signal)

DWI Tumor suspekt signal (høyt signal ved høy b-verdi)
(Uendret/mindre/ikke tilstede) :

Fjernmetastaser eller ascites :

Resyme:

Behandlingsrepons (ja/nei) :
Endret relasjon til MRF (ja/nei) :

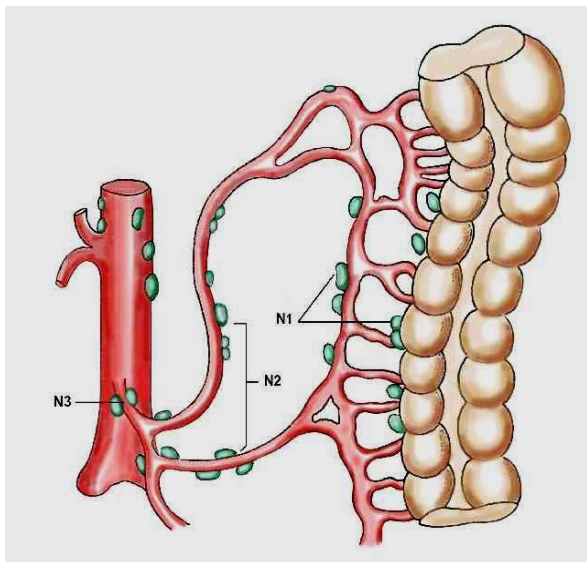
Fri tekst:

20.2 Vedlegg til kapittel 8 – Tykktarmskreft uten metastaser

Figurer

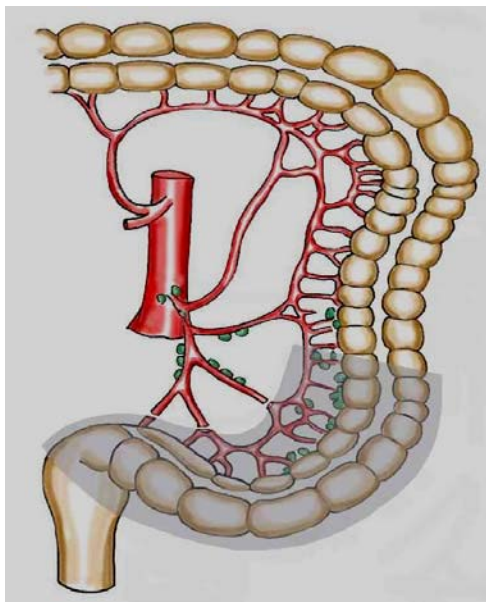
Tatt fra tidligere kapittel i www.ngicg.no samt (118).

Lymfeknutelokalisasjon N1-N3 for tykktarm

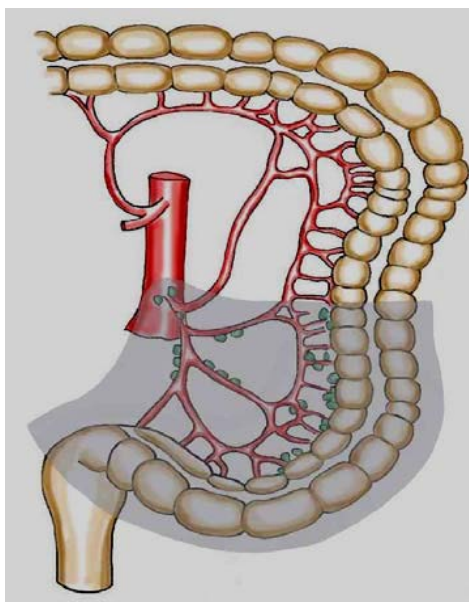


Disseksjon av lymfeknuter

D1 disseksjon

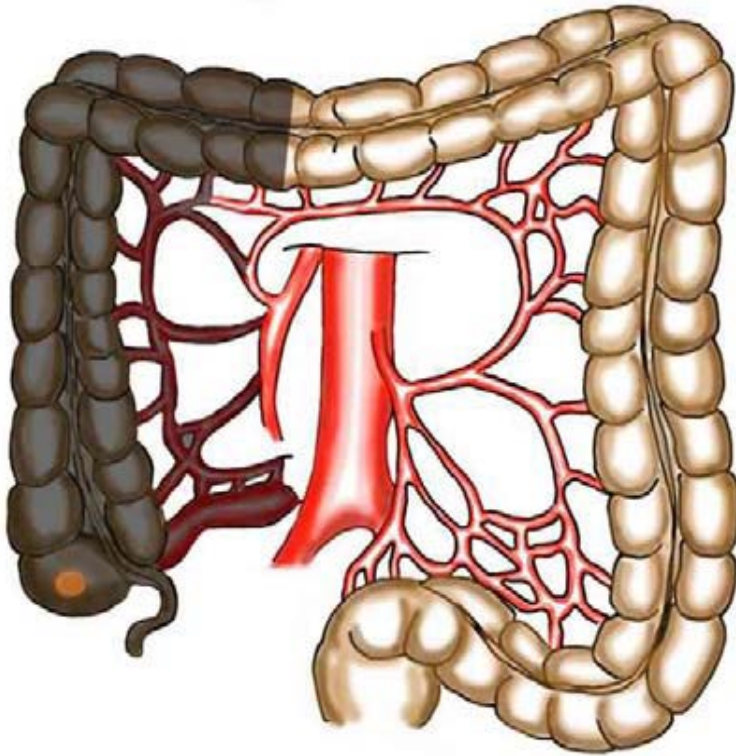


D3 disseksjon

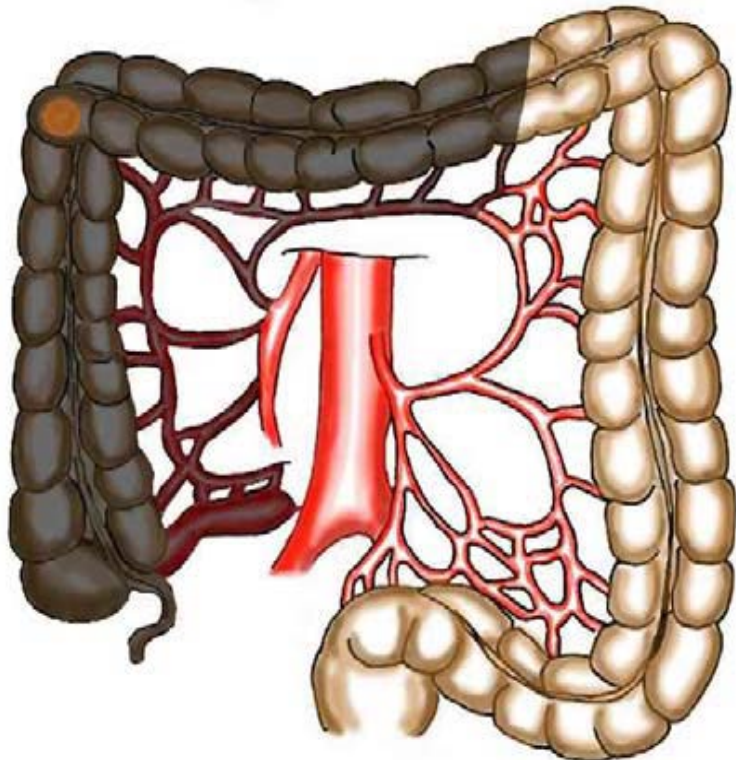


Tumor lokalisasjon – Type reseksjon:

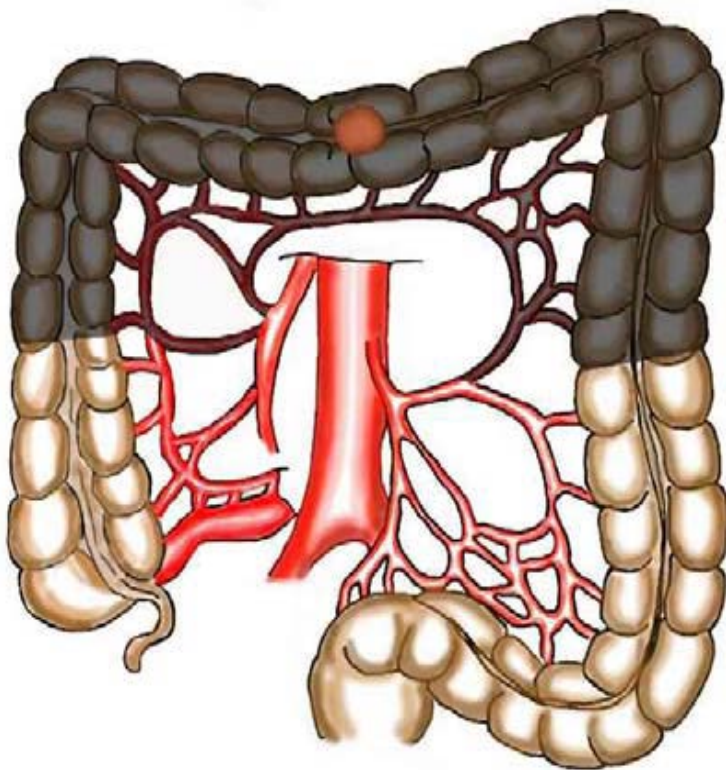
Cancer i cøkum/ascendens: Høyresidig hemicolectomi.



Cancer i høyre flexur: Utvidet høyresidig hemicolectomi



Cancer i transversum: Transversum-reseksjon inkl. begge flexurer inkludert hele eller deler av hø.tykkarm.

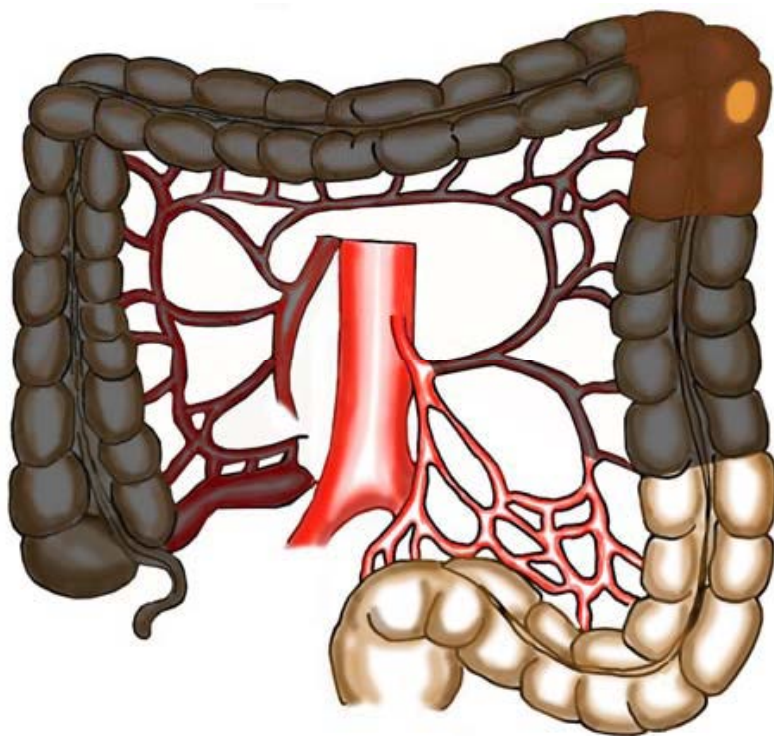


Cancer i venstre flexur: Subtotal colectomi

(evt spare cøcum-ascendens, og sigmoid, obs sirkulasjon)

Sentralt på a. colica media (inntil mes. sup)!

Sentralt på a. colica sinistra, men bevare a. mesenterica. inf. med sigmoid. art.

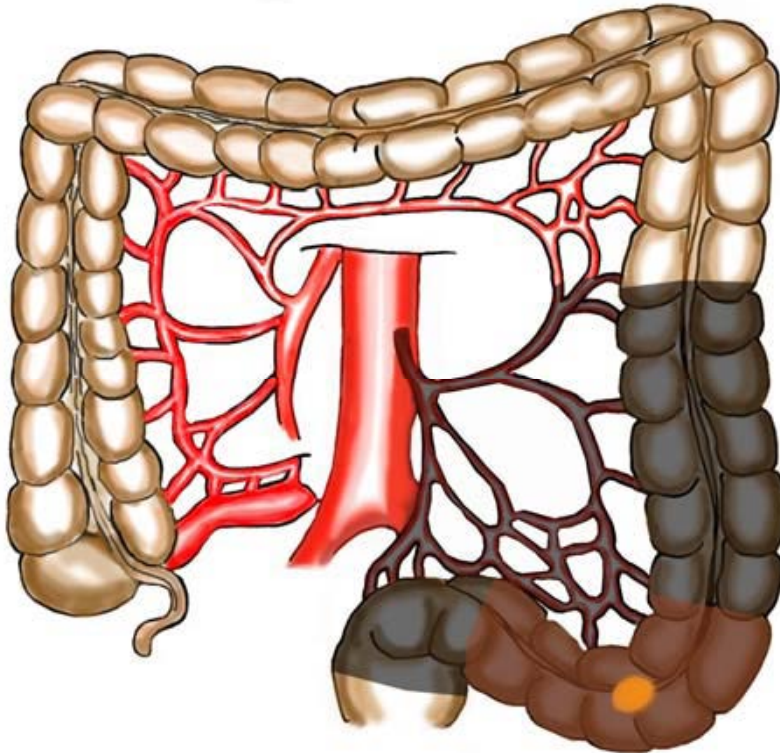


Cancer i descendens: Venstresidig hemicolectomi

Cancer i sigmoideum: Sigmoidum-reseksjon

(Evt venstresidig hemicolectomi hvis dårlig sirkulasjon i kolon descendens)

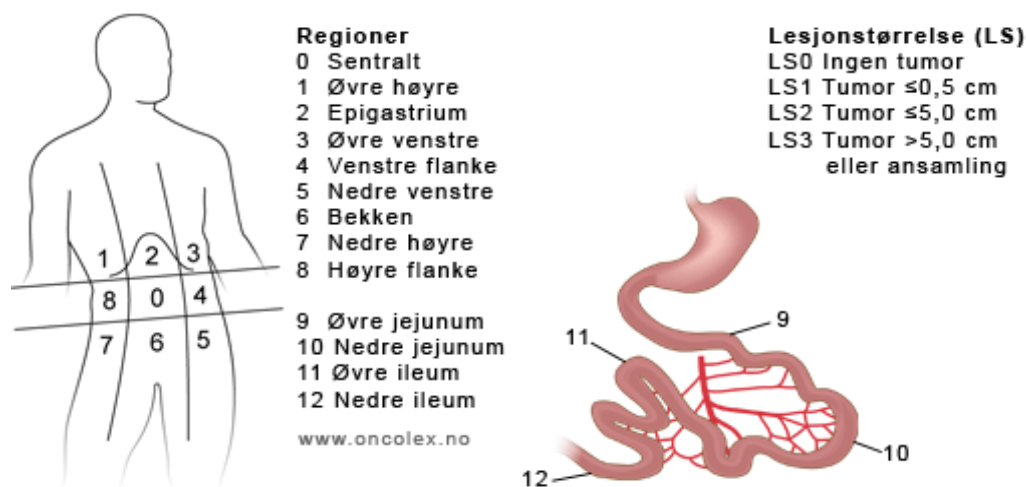
Distal sigmoidcancer/rektosigmoidcancer: D3 + rektum ned mot omslagsfold



20.3 Vedlegg til kapittel 13 – Resektable ekstrahepatiske metastaser fra tykk- og endetarmskreft

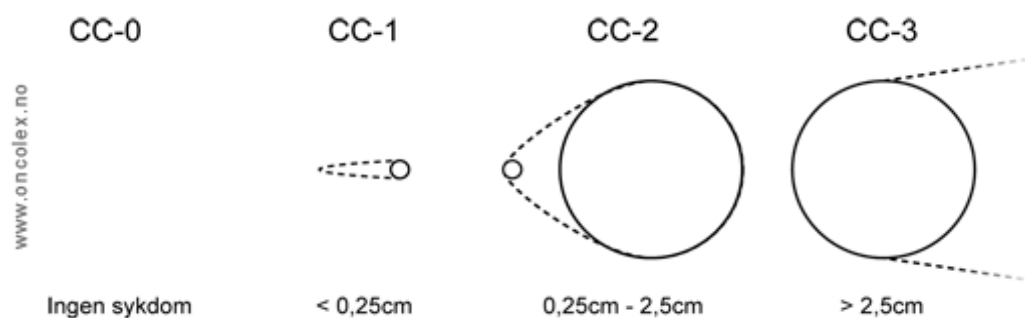
Peritoneal karsinomatose indeks (PCI)

Peritoneal karsinomatose kan variere fra nærmest mikroskopisk til store mengder mucinøst, interperitonealt tumorvev. Etter Sugarbaker (482) inndeles buken i 9 regioner og tynntarmen opp i 4. I hvert av de 13 områdene anføres lesjonsstørrelser i en tallskala fra 0 til 3. Det regnes ut en Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) som er summen av lesjonsstørrelsene fra alle områder (0–39).



Regioner og score til bruk ved utregning av Peritoneal Carcinomatosis Index.

Cytoreduksjon etter kirurgi



Klassifiseringssystem for cytoreduksjon etter kirurgi (CC score).

20.4 Vedlegg til kapittel 14 Behandling av ikke-kurable metastaser

20.4.1 Kjemoterapiregimer

Kurnavn	5 fu	Kalsiumfolinat	Oksaliplatin	Irinotecan	Syklus
Nordisk Flv (614;615)	500mg/m ² dag 1–2	100mg eller 60mg/m ² dag 1–2			2 uker
FLOX (519)	Som over	Som over	85 mg/m ² dag 1		2 uker
FLIRI (448;518)	Som over	Som over		180 mg/m ² dag 1	2 uker
FOLFOX4 (516;520;521;616)	400 mg/m ² bolus dag 1–2 + 600 mg/m ² over 22 timer dag 1–2	200 mg/m ² dag 1–2	85 mg/m ² dag 1		2 uker
FOLFIRI (517)	400 mg/m ² dag 1 + 2400 mg/m ² dag 1 på 46 timer	400 mg/m ² dag 1		180 mg/m ² dag 1	2 uker
XELOX (521)	Kapecitabin 1000 mg/m ² x2 dag 1–14		130 mg/m ² dag 1		3 uker
Irinotecan – mono (545)				350 mg/m ² dag 1	3 uker
Irinotecan – mono				180 mg/m ² dag 1	2 uker

Kapecitabin monoterapi: 1250 mg/m² dag 1–14, deretter 7 dagers opphold.

Bevacizumab: 5mg/kg dag 1 hver 2. uke eller 7.5 mg dag 1 hver 3. uke

Cetuximab: Initialdose 400 mg/mg². Påfølgende ukentlige dose 250mg/m².

Panitumumab: 6 mg/kg dag 1 hver 14 dag

20.5 Vedlegg til kapittel 16 – Systematisk oppfølging etter kurativ behandling for kreft i tykk- og endetarm

20.5.1 Skjema for pasientoppfølging

Oppfølgings skjema		Navn:
		Personnr.
Diagnose:		
Diagnose tidspunkt:		Operert sted/dato:
TNM:		Metode:
Histologi:		
Andre sykdommer		

	Adjuvant Kjemoterapi:	Konkomitant Kjemoterapi:	Preoperativ stråleterapi:
Start:			
Slutt:			
Regime:			

Mnd. postop.	CEA	CT-lever/ abd.	UL-lever m.kontr.	Lavdose-CT- Lunger	Rekto- skopi*	Kolo- skopi.	Dato	Lege
1	☐							
6	☐	☐			☐			
12	☐		☐	☐	☐			
18	☐		☐		☐			
24	☐		☐	☐	☐			
30	☐		☐		☐			
36	☐		☐	☐	☐			
48	☐		☐	☐				
54	☐							
60	☐	☐		☐		☐		

* Rectoskopi gjelder kun for pasienter med lav fremre. For pasienter med amputasjon gjelder palpasjon av arr i perineum.

20.6 Vedlegg til kapittel 17 – Patologi

20.6.1 pTNM-klassifikasjon 7. utgave (617)

pT Tykktarmskreft:

pTx	Tumor, ingen informasjon.
pT0	Tumor ikke påvist.
pTis	Carcinoma in situ.
pT1	Tumor vokser inn i submucosa.
pT2	Tumor vokser inn i muscularis propria.
pT3	Tumor vokser inn subserosa eller ikke-peritonealisert pericolisk vev.
pT4a	Tumor perforerer viscerele peritoneum
pT4b	Tumor vokser direkte inn i andre organer eller strukturer

pN Regionale lymfeknuter:

pNx	Ingen informasjon.
pN0	Metastaser ikke påvist.
pN1a	Metastase til 1 regional lymfeknute.
pN1b	Metastaser til 2–3 regionale lymfeknuter
pN1c	Tumorknute(r) (satelitt(er)) i subserosa eller i ikke-peritonealisert pericolisk bløtvev uten regionale lymfeknutemetastaser.
pN2a	Metastaser til 4–6 regionale lymfeknuter.
pN2b	Metastaser til ≥7 regionale lymfeknuter.

Isolerte tumorknuter i mesokolon uten sikker lymfeknuteopprinnelse (ujevne eller infiltrative ytre begrensninger) kan representere diskontinuerlig spredning, venøs invasjon med ekstavaskulær spredning (V1/2) eller en totalt reorganisert lymfeknute (N1/2). I T1 eller T2 lesjoner defineres disse som N1c. Dersom man er sikker på at det er en lymfeknute klassifiseres den som dette og antall lymfeknuter beregnes ut fra dette.

20.6.2 Stadieinndeling

Stadium 0	Tis	N0	M0	–
Stadium I	T1, T2	N0	M0	Dukes A
Stadium IIA	T3	N0	M0	Dukes B
IIB	T4	N0	M0	–
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0	Dukes C
IIIB	T3, T4	N1	M0	–
IIIC	T uansett	N2	M0	–
Stadium IV	T uansett	N uansett	M1	–

20.6.3 Dukes' klassifisering

A: Tumor uten gjennomvekst av muscularis propria, ingen lymfeknutemetastaser

B: Tumor med gjennomvekst av muscularis propria, ingen lymfeknutemetastaser

C: Tumor med lymfeknutemetastaser

20.6.4 Histologisk gradering og typing

Differensieringsgrad	Definisjon	Direkteplasserte cancere
I) Høyt differensiert	>95 % er kjertelstrukturer	
II) Middels høyt differensiert	50–95 % er kjertelstrukturer	
III) Lite differensiert	5–50 % er kjertelstrukturer	Mucinøst adenokarsinom Signetringcellecarcinom
IV) Udifferensiert	<5 % er kjertelstrukturer	Medullært karsinom med MSI-H

20.6.5 Mal tykktarmskreft

Veiledning diagnose:

Preparatets art og hoveddiagnose med histologisk type, for eksempel:

Tykktarmsresektat med ulcererende og strikturerende tumor.

Middels høyt differensiert adenokarsinom, TNM/stadie

Andre funn	Veiledning
Tumors største diameter:	Angi i mm
Tumors lokalisasjon:	Sigmoideum, venstre fleksur etc.
Histologisk grad (I–IV):	Angi grad, vedlegg 4
Dypeste infiltrasjon:	I submucosa, muscularis propria, perikolisk fett, til serosaoverflaten, i tilstøtende strukturer
Minste avstand fra tumor til reseksjonsflate:	Angi i mm
Endereseksjonsrender:	Frie/ikke frie
Antall lymfeknuter undersøkt:	Antall
Antall lymfeknuter med tumorvev:	Antall + antall med ekstrakapsulær vekst
Tumorfiltasjon i ekstramurale vener:	Påvist/ikke påvist
pTNM-klassifikasjon:	Vedlegg 1
UICC stadieinndeling:	Vedlegg 2
Annen patologi:	Adenomer, divertikler etc.

GEWF-løsning ved søk etter lymfeknuter

Absolutt alkohol (C ₂ H ₅ OH)	625 ml	3125 ml	10 000 ml
Konsentrert fomaldehyd	100 ml	500 ml	3400 ml
Destillert vann	212 ml	1062 ml	1600 ml
Konsentrert eddiksyre (CH ₃ COOH)	63 ml	313 ml	1000 ml
Total mengde	1000 ml	5000 ml	16 000 ml

20.6.6 Mal endetarmskreft

Veiledning diagnose:

Preparatets art og hoveddiagnose med histologisk type, for eksempel:

Rektosigmoidalt resektat med ulcerovegeterende tumor i endetarmen.

Middels høyt differensiert adenokarsinom

Funn	Veiledning
Tumors største diameter:	mm
Tumors lokalisasjon:	Distalt for/proksimalt for/på begge sider av peritoneums omslagsfold
Histologisk grad (I–IV):	Angi grad, pkt 12.3
Dypeste infiltrasjon:	I submucosa, muscularis propria, perirektalt fett, til serosaoverflaten, i tilstøtende strukturer.
Minste avstand fra tumor til sirkumferent reseksjonsflate:	mm
Mesorektum:	Dette gjøres makroskopisk (komplett, nesten komplett og inkomplett). Se vedlegg 7
Endereseksjonsrender:	Frie/ikke frie
Antall lymfeknuter undersøkt:	Antall
Antall lymfeknuter med tumorvev:	Antall + antall med ekstrakapsulær vekst
Tumordinfiltrasjon i ekstramurale vener:	Påvist/ikke påvist
pTNM-klassifikasjon:	Vedlegg 1
UICC stadieinndeling:	Vedlegg 2
Dukes' stadium:	Vedlegg 3 (kan med fordel erstattes med UICCs stadieinndeling)
Annen patologi:	Adenomer, divertikler etc.

Vurdering av mesorektum (618)

Komplett	Mesorektum Defekter «Coning» CRM	Intakt, glatt Ikke dypere enn 5 mm Ingen Glatt og jevn
Nesten komplett	Mesorektum Defekter «Coning» CRM	Moderat bulk, irregulær Ingen synlig muscularis propria Moderat Irregulær
Inkomplett	Mesorektum Defekter Coning CRM	Lite bulk Inn til muscularis propria Ja Irregulær

Tumor Regresjonsgrad (TRG)

TRG 1	Ikke påvist carcinomceller eller mindre kun mindre foci av carcinomceller i <5 % av tumorområdet. Mucinsjøer kan sees, men mangler carcionomceller
TRG 2	Kombinasjon av carcinomceller og fibrose der carcinomcellene utgjør 5–50 % av tumorområdet
TRG 3	Carcinomcellene utgjør >50 % av tumorområdet. Noe fibrose kan sees, men kan være vanskelig å skjelne fra desmoplastisk respons.

20.6.7 Haggitt- og Sm-klassifikasjon

T1	Haggitt 1 – i polypphodet	
T1	Haggitt 2 – i polypphalsen	
T1	Haggitt 3 – i polyppstilken	
T1	Haggitt 4 – i polyppbasis	Sm 1 – øvre 1/3 av submucosa
T1	Haggitt 4	Sm 2 – midtre 1/3 av submucosa
T1	Haggitt 4	Sm 3 – nedre del av submucosa

20.6.8 Mal for polypper med infiltrerende karsinom

Veiledning diagnose:

Preparatets art og hoveddiagnose med histologisk type, for eksempel:

Tubulovilløst (tubulært/villøst) stillet/flatt adenom med høygradig dysplasi med adenokarsinom i stilken.

Andre funn	Veiledning
Tumors lokalisasjon:	sigmoideum, venstre fleksur etc
Karsinomets histologiske grad:	Vedlegg 4
Dypeste infiltrasjon:	I hodet, hals, stilk, basis og i forhold til submucosa (øvre/midtre/nedre tredjedel)
Haggitts nivå:	1–4 (se pkt. 2)
Sm-nivå:	1–3 (se pkt. 3)
Minste avstand til reseksjonsrand:	Fri/ikke fri for polypper. Antall mm til siden og i dypet for TEM-preparat (transanal endoskopisk mikrokirurgi).
Antall lymfeknuter:	Antall
Antall lymfeknuter med tumorvev:	Antall, antall med perinodal vekst angis også.
Tumorfiltasjon i lymfe- eller blodkar:	Påvist/ikke påvist
pTNM-klassifikasjon:	pT1

21 REFERANSER

1. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Årsrapport 2016: med resultater og forbedringstiltak. Oslo: Kreftregisteret; 2017. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2017/arsrapport-2016_tykk-og-endetarmskreft.pdf
2. Guren MG, Kørner H, Pfeffer F, Myklebust TÅ, Eriksen MT, Edna TH, et al. Nationwide improvement of rectal cancer treatment outcomes in Norway, 1993-2010. *Acta Oncol* 2015;54(10):1714-22.
3. Dørum LM, Larsen IK, Kndusen KO, Aaserud S, Vonen B, Møller B. Evaluering av datakvaliteten i Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Oslo: Kreftregisteret; 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/andre-publikasjoner/rapport-kvalitetssikringsprosjekt-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk--og-endetarmskreft.pdf>
4. Gaard M, Tveit KM, Hafstad A. Kreftkirurgi i Norge. Oslo: Helsedirektoratet; 2015. IS-2284. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Documents/Nyheter/IS-2284%20Rapport%20om%20kreftkirurgi%20i%20Norge.pdf>
5. MacDermid E, Hooton G, MacDonald M, McKay G, Grose D, Mohammed N, et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Colorectal Dis* 2009;11(3):291-5.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. CancerBase No. 11, version 1.0 [nettdokument]. Lyon: IARC Press [oppdatert 2013; lest 12.05.2014]. Tilgjengelig fra: <http://globocan.iarc.fr>
7. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2016: cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
8. Bray F, Wibe A, Dørum LMR, Møller B. Tykktarms- og endetarmskreft i Norge – epidemiologi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127(20):2682-7.
9. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, Bray F., red. Cancer Today [database]. Lyon: IARC [oppdatert 2016; lest 27. november 2017]. Tilgjengelig fra: <http://gco.iarc.fr/today>
10. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 [nettdokument]. København: Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society [oppdatert 8. juli 2016; lest 27. november 2017]. Tilgjengelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/NO/frame.asp>
11. Nordpred software package [dataprogram]. Oslo: Cancer registry of Norway [oppdatert 2016; lest 27. november 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/en/Research/Projects/Nordpred/Nordpred-software/>
12. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research; 2007. Tilgjengelig fra: <http://wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup/second-expert-report>
13. Colorectal Cancer 2011 Report: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. Washington DC: World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research; 2011. Tilgjengelig fra: <http://wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf>
14. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, Bretthauer M, Hernán MA, Aas E, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(6):606-15.
15. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006;59(2):114-24.

16. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62(6):812-23.
17. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59(7):975-86.
18. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52(5):742-6.
19. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59(5):666-89.
20. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(2):88-97.
21. Tranø G, Wasmuth H, Sjursen W, Vatten L. Patient and tumor characteristics may raise clinicians' awareness of familial colorectal cancer: a Norwegian population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(10):1236-42.
22. Møller P, Stormorken A, Apold J. Arvelig tarmkreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006;126(15):1937-9.
23. 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(6):1453-6.
24. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la CA, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-8.
25. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44(6):353-62.
26. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57(5):704-13.
27. Hansen MF, Johansen J, Bjørnevoll I, Sylvander AE, Steinsbekk KS, Sætrum P, et al. A novel POLE mutation associated with cancers of colon, pancreas, ovaries and small intestine. *Fam Cancer* 2015;14(3):437-48.
28. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851-60.
29. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(3):464-72.
30. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305(22):2304-10.
31. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM, van der Klift HM, Velthuizen ME, Bernstein I, et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33(4):319-25.
32. De Jong AE, Morreau H, Van Puijenbroek M, Eilers PH, Wijnen J, Nagengast FM, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126(1):42-8.
33. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118(5):829-34.
34. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, Mangold E, Pagenstecher C, Propping P, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* 2004;12(1):52-8.
35. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2(8666):783-5.
36. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;71(5):427-33.
37. Al Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30(2):227-32.

38. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Munoz J, Gisbert JP, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(3):379-87.
39. de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4(10):769-80.
40. Mesher D, Dove-Edwin I, Sasieni P, Vasen H, Bernstein I, Royer-Pokora B, et al. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014;134(4):939-47.
41. Jacob S, Aguado M, Fallik D, Praz F. The role of the DNA mismatch repair system in the cytotoxicity of the topoisomerase inhibitors camptothecin and etoposide to human colorectal cancer cells. *Cancer Res* 2001;61(17):6555-62.
42. Aziz O, Athanasiou T, Fazio VW, Nicholls RJ, Darzi AW, Church J, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006;93(4):407-17.
43. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378(9809):2081-7.
44. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, 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(6):857-60.
45. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation* 2008;117(16):2104-13.
46. Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven). LOV-2003-12-05-100. Tilgjengelig fra: <http://lovdata.no/all/hl-20031205-100.html>
47. Hoff G, Foerster A, Vatn MH, Sauar J, Larsen S. Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986;21(7):853-62.
48. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S, et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996;39(3):449-56.
49. Loeve F, Boer R, Zauber AG, Van Ballegooijen M, Van Oortmarssen GJ, Winawer SJ, et al. National Polyp Study data: evidence for regression of adenomas. *Int J Cancer* 2004;111(4):633-9.
50. Vleugels JLA, Hazewinkel Y, Fockens P, Dekker E. Natural history of diminutive and small colorectal polyps: a systematic literature review. *Gastrointest Endosc* 2017;85(6):1169-76.e1.
51. Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer* 1982;49(4):819-25.
52. Calderwood AH, Lasser KE, Roy HK. Colon adenoma features and their impact on risk of future advanced adenomas and colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2016;8(12):826-34.
53. Dekker E, JEG JJ. Serrated pathway: a paradigm shift in CRC prevention. *Gut* 2018;67(10):1751-2.
54. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, van Leerdam M, van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut* 2010;59(8):1094-100.
55. Carballal S, Rodríguez-Alcalde D, Moreira L, Hernández L, Rodríguez L, Rodríguez-Moranta F, et al. Colorectal cancer risk factors in patients with serrated polyposis syndrome: a large multicentre study. *Gut* 2016;65(11):1829-37.
56. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138(6):2088-100.
57. East JE, Atkin WS, Bateman AC, Clark SK, Dolwani S, Ket SN, et al. British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. *Gut* 2017;66(7):1181-96.
58. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, red. WHO Classification Tumours of the Digestive system. 4. utg. Lyon: IARC; 2010. WHO Classification of Tumours, Volume 3.
59. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013;144(1):74-80.e1.

60. Liu C, Walker NI, Leggett BA, Whitehall VL, Bettington ML, Rosty C. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2017;30(12):1728-38.
61. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107(9):1315-29; quiz 4, 30.
62. Hamilton SR, Aaltonen LA, red. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. World Health Organization classification of tumours 2. Tilgjengelig fra: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/index.php>
63. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48(4):526-35.
64. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91(4):854-62.
65. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130(4):1039-46.
66. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(3):205-11.
67. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119(3):647-53.
68. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(12):1088-95.
69. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143(2):375-81.e1; quiz e13-4.
70. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001;120(4):820-6.
71. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OP, Aadland E, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(1):46-55.
72. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(2):145-53.
73. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD000279.
74. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145(1):166-75.e8.
75. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49(6):588-608.
76. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81(3):489-501.e26.
77. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, Bassett P, Travis SP, East JE. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(5):756-64.
78. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia. *Endoscopy* 2005;37(12):1193-7.
79. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Isaacson PG, red. Gastrointestinal pathology: an atlas and text. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. s. 961.
80. Rutter MD, Nickerson C, Rees CJ, Patnick J, Blanks RG. Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2014;46(2):90-7.

81. Derbyshire E, Hungin P, Nickerson C, Rutter MD. Post-polypectomy bleeding in the English National Health Service Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2017;49(9):899-908.
82. Netzer P, Forster C, Biral R, Ruchti C, Neuweiler J, Stauffer E, et al. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 1998;43(5):669-74.
83. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Brautigam T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47(11):1789-96.
84. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89(2):328-36.
85. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(2):183-8.
86. Hassan C, Zullo A, Winn S, Eramo A, Tomao S, Rossini FP, et al. The colorectal malignant polyp: scoping a dilemma. *Dig Liver Dis* 2007;39(1):92-100.
87. Muto T, Sawada T, Sugihara K. Treatment of carcinoma in adenomas. *World J Surg* 1991;15(1):35-40.
88. Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V, Kjellmo A, Tveit KM, Nesbakken A. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2009;48(3):328-42.
89. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49(3):270-97.
90. Kawamura T, Takeuchi Y, Asai S, Yokota I, Akamine E, Kato M, et al. A comparison of the resection rate for cold and hot snare polypectomy for 4-9 mm colorectal polyps: a multicentre randomised controlled trial (CRESCENT study). *Gut* 2018;67(11):1950-7.
91. Knabe M, Pohl J, Gerges C, Ell C, Neuhaus H, Schumacher B. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol* 2014;109(2):183-9.
92. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015;64(1):57-65.
93. Hassan C, Repici A, Sharma P, Correale L, Zullo A, Bretthauer M, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of large colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2016;65(5):806-20.
94. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier AM, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012;61(8):1180-6.
95. Atkin W, Wooldrage K, Brenner A, Martin J, Shah U, Perera S, et al. Adenoma surveillance and colorectal cancer incidence: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):823-34.
96. Jover R, Bretthauer M, Dekker E, Holme Ø, Kaminski MF, Løberg M, et al. Rationale and design of the European Polyp Surveillance (EPoS) trials. *Endoscopy* 2016;48(6):571-8.
97. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013;45(10):842-51.
98. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):343-50.
99. Lasisi F, Mouchli A, Riddell R, Goldblum JR, Cummings OW, Ulbright TM, et al. Agreement in interpreting villous elements and dysplasia in adenomas less than one centimetre in size. *Dig Liver Dis* 2013;45(12):1049-55.
100. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Hoff G, Adami HO, Bretthauer M. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med* 2014;371(9):799-807.
101. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143(3):844-57.
102. Thorlacius H, Björk J, Öst A, Toth E. Riktlinjer for endoskopisk kontroll efter kolorektal polypektomi. *Läkartidningen* 2017;114:p11: EHD6.

103. Bretthauer M, Kaminski MF, Løberg M, Zauber AG, Regula J, Kuipers EJ, et al. Population-Based Colonoscopy Screening for Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2016;176(7):894-902.
104. Brenner H, Chang-Claude J, Rickert A, Seiler CM, Hoffmeister M. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2969-76.
105. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326(10):658-62.
106. Hoff G, Sauar J, Hofstad B, Vatn MH. The Norwegian guidelines for surveillance after polypectomy: 10-year intervals. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(9):834-6.
107. Holme Ø, Bretthauer M, Eide TJ, Løberg EM, Grzyb K, Løberg M, et al. Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut* 2015;64(6):929-36.
108. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366(25):2345-57.
109. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;362(19):1795-803.
110. Corley DA, Levin TR, Doubeni CA. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 2014;370(26):2541.
111. Bloom S, Webster GD. *Oxford handbook of gastroenterology and hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
112. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999;94(10):3039-45.
113. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986;57(9):1866-70.
114. Edna TH, Karlsen V, Jullumstro E, Lydersen S. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology* 2012;59(115):713-6.
115. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57(11):1545-53.
116. Bjerregaard NC, Tottrup A, Sorensen HT, Laurberg S. Diagnostic value of self-reported symptoms in Danish outpatients referred with symptoms consistent with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9(5):443-51.
117. Hamilton W, Lancashire R, Sharp D, Peters TJ, Cheng K, Marshall T. The risk of colorectal cancer with symptoms at different ages and between the sexes: a case-control study. *BMC Med* 2009;7:17.
118. Nesbakken A, Gaard M. Kirurgisk behandling av tykktarmskreft (Surgical treatment of colon cancer). *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127(22):2942-5.
119. Kreftregisteret [nettside]. Oslo: Kreftregisteret [oppdatert 07.12.2009; lest 03.11.2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.kreftregisteret.no/>
120. Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale CJ, red. *Gastroenterological endoscopy*. Stuttgart; New York: Thieme; 2002.
121. Dybdahl JH, Daae LN, Larsen S, Myren J. Occult faecal blood loss determined by a 51Cr method and chemical tests in patients referred for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(2):245-54.
122. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, McGill DB, Loprinzi CL, O'Connell MJ, et al. Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. A prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. *JAMA* 1993;269(10):1262-7.
123. Nasjonalt screeningprogram mot tarmkreft: status og anbefalinger. Oslo: Helsedirektoratet; 2017. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/Documents/Rapport%20om%20et%20Nasjonalt%20screeningprogram%20mot%20tarmkreft.pdf>
124. Rabeneck L, Rumble RB, Axler J, Smith A, Armstrong D, Vinden C, et al. Cancer Care Ontario Colonoscopy Standards: standards and evidentiary base. *Can J Gastroenterol* 2007;21 Suppl D:5d-24d.
125. Dewhurst C, Rosen MP, Blake MA, Baker ME, Cash BD, Fidler JL, et al. ACR Appropriateness Criteria pretreatment staging of colorectal cancer. *J Am Coll Radiol* 2012;9(11):775-81.
126. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RG, Boelens PG, Valentini V, van de Velde CJ, et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):469-75.

127. Smith NJ, Bees N, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Brown G. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96(7):1030-6.
128. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2013;381(9873):1194-202.
129. Neri E, Halligan S, Hellstrom M, Lefere P, Mang T, Regge D, et al. The second ESGAR consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2013;23(3):720-9.
130. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259(2):393-405.
131. Burling D. CT colonography standards. *Clin Radiol* 2010;65(6):474-80.
132. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology* 2005;237(3):893-904.
133. radfag.no [nettside]. Oslo: Norsk Radiografforbund [oppdatert 2014; lest 17.11.2014]. Tilgjengelig fra: www.radfag.no
134. de Wijkerslooth TR, de Haan MC, Stoop EM, Bossuyt PM, Thomeer M, Essink-Bot ML, et al. Burden of colonoscopy compared to non-cathartic CT-colonography in a colorectal cancer screening programme: randomised controlled trial. *Gut* 2012;61(11):1552-9.
135. Hansmann A, Burling D. Essential requirements of a CT colonography service. *Eur J Radiol* 2013;82(8):1187-91.
136. Kolfschoten NE, Wouters MW, Gooiker GA, Eddes EH, Kievit J, Tollenaar RA, et al. Nonelective colon cancer resections in elderly patients: results from the dutch surgical colorectal audit. *Dig Surg* 2012;29(5):412-9.
137. Gaard M, Drolsum A, Vikil E, V. Y. CT kolografi (CTK) i utredningen av pasienter med koloncancer. *Kirurgien* 2014;(1):9-11.
138. Dighe S, Blake H, Koh MD, Swift I, Arnaout A, Temple L, et al. Accuracy of multidetector computed tomography in identifying poor prognostic factors in colonic cancer. *Br J Surg* 2010;97(9):1407-15.
139. Foxtrot Collaborative G. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152-60.
140. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, Tekkis PP, Darzi A, A'Hern R, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2010;65(9):708-19.
141. Leufkens AM, van den Bosch MA, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(7-8):887-94.
142. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17(16):1-243.
143. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Nakajima H, Sano K, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(2):326-35.
144. Lafaro KJ, Roumanis P, Demirjian AN, Lall C, Imagawa DK. Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI for Detection of Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Surgeon's Perspective! *Int J Hepatol* 2013;2013:572307.
145. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis* 2012;14(6):660-70.
146. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* 2006;94(3):351-7.
147. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333(7572):779.
148. Pendse DA, Taylor SA. Complications of CT colonography: a review. *Eur J Radiol* 2013;82(8):1159-65.

149. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor JC, Schmock S, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2212-23.
150. Shihab OC, Moran BJ, Heald RJ, Quirke P, Brown G. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol* 2009;19(3):643-50.
151. Yu SK, Chand M, Tait DM, Brown G. Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer* 2014;50(5):920-7.
152. van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, Coebergh JW, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* 2014;50(1):1.e1-1.e34.
153. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Abulafi AM, Brown G. Prognostic significance of magnetic resonance imaging-detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(2):229-36.
154. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227(2):371-7.
155. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52(1):78-83.
156. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME [corrected] surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(3):359-68.
157. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, Stoker J, Bipat S. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269(1):101-12.
158. Patel UB, Brown G. MRI-based assessment of tumor regression in rectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2013;9(2):136-45.
159. Hole KH, Larsen SG, Groholt KK, Giercksky KE, Ree AH. Magnetic resonance-guided histopathology for improved accuracy of tumor response evaluation of neoadjuvant treatment in organ-infiltrating rectal cancer. *Radiother Oncol* 2013;107(2):178-83.
160. Akasu T, Kondo H, Moriya Y, Sugihara K, Gotoda T, Fujita S, et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg* 2000;24(9):1061-8.
161. Starck M, Bohe M, Simanaitis M, Valentin L. Rectal endosonography can distinguish benign rectal lesions from invasive early rectal cancers. *Colorectal Dis* 2003;5(3):246-50.
162. 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(3):773-83.
163. Kauer WK, Prantl L, Dittler HJ, Siewert JR. The value of endosonographic rectal carcinoma staging in routine diagnostics: a 10-year analysis. *Surg Endosc* 2004;18(7):1075-8.
164. Recommendations for cross-sectional imaging in cancer management: computed tomography-CT, magnetic resonance imaging-MRI, positron emission tomography-PET-CT. London: The Royal College of Radiologists; 2006. Tilgjengelig fra: http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/Cross_Sectional_Imaging_12.pdf
165. Dietrich CF, Kratzer W, Strobe D, Danse E, Fessl R, Bunk A, et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006;12(11):1699-705.
166. Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. *Clin Radiol* 2008;63(12):1372-9.
167. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24(3):466-77.
168. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144(10):961-9.

169. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37(2):259-84.
170. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012;31(6):801-16.
171. Lassen K, Hannemann P, Ljungqvist O, Fearon K, Dejong CH, von Meyenfeldt MF, et al. Patterns in current perioperative practice: survey of colorectal surgeons in five northern European countries. *BMJ* 2005;330(7505):1420-1.
172. Maessen J, Dejong CH, Hausel J, Nygren J, Lassen K, Andersen J, et al. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg* 2007;94(2):224-31.
173. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD001544.
174. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg* 2010;252(5):863-8.
175. Platell C, Barwood N, Makin G. Randomized clinical trial of bowel preparation with a single phosphate enema or polyethylene glycol before elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006;93(4):427-33.
176. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004423.
177. Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, Eriksson H, Henneberg SW, Sandin R, et al. Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(8):1041-7.
178. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(8):556-69.
179. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280(4):E576-E83.
180. Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellstrom PM, Hammarqvist F, Almstrom C, et al. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001;93(5):1344-50.
181. Walker KJ, Smith AF. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD002192.
182. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346(13):975-80.
183. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004318.
184. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79(6):1165-77.
185. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost* 1993;19(Suppl 1):147-51.
186. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD001181.
187. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1706-15.
188. Song F, Glenny AM. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg* 1998;85(9):1232-41.
189. Kranke P, Eberhart LH. Possibilities and limitations in the pharmacological management of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(11):758-65.
190. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988;75(6):557-62.
191. Abdallah FW, Chan VW, Brull R. Transversus abdominis plane block: a systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37(2):193-209.

192. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004929.
193. Mahoney CB, Odom J. Maintaining intraoperative normothermia: a meta-analysis of outcomes with costs. *AANA J* 1999;67(2):155-63.
194. De Witte JL, Demeyer C, Vandemaele E. Resistive-heating or forced-air warming for the prevention of redistribution hypothermia. *Anesth Analg* 2010;110(3):829-33.
195. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9320):1812-8.
196. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238(5):641-8.
197. Tambyraja AL, Sengupta F, MacGregor AB, Bartolo DC, Fearon KC. Patterns and clinical outcomes associated with routine intravenous sodium and fluid administration after colorectal resection. *World J Surg* 2004;28(10):1046-51.
198. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009;96(4):331-41.
199. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006;93(9):1069-76.
200. Walsh SR, Tang T, Bass S, Gaunt ME. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2008;62(3):466-70.
201. Senagore AJ, Emery T, Luchtefeld M, Kim D, Dujovny N, Hoedema R. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum* 2009;52(12):1935-40.
202. Holte K, Foss NB, Svensen C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. *Anesthesiology* 2004;100(2):281-6.
203. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8(4):259-65.
204. Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah AN. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002100.
205. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein KE, Steup WH, Wiggers T, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92(2):211-6.
206. McPhail MJ, Abu-Hilal M, Johnson CD. A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery. *Br J Surg* 2006;93(9):1038-44.
207. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001893.
208. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg* 2007;94(6):665-73.
209. Basse L, Madsen JL, Kehlet H. Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg* 2001;88(11):1498-500.
210. Andersen J, Christensen H, Pachler JH, Hallin M, Thaysen HV, Kehlet H. Effect of the laxative magnesium oxide on gastrointestinal functional recovery in fast-track colonic resection: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Colorectal Dis* 2012;14(6):776-82.
211. Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006;8(5):375-88.
212. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Jr., Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(18):2455-63.
213. Zutshi M, Delaney CP, Senagore AJ, Mekhail N, Lewis B, Connor JT, et al. Randomized controlled trial comparing the controlled rehabilitation with early ambulation and diet pathway versus the controlled rehabilitation with early ambulation and diet with preemptive epidural anesthesia/analgesia after laparotomy and intestinal resection. *Am J Surg* 2005;189(3):268-72.

214. Basse L, Hjort JD, Billesbolle P, Werner M, Kehlet H. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000;232(1):51-7.
215. Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, Diaz A, Silva C, Morales O. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology* 2005;103(6):1225-32.
216. Andersen J, Hjort-Jakobsen D, Christiansen PS, Kehlet H. Readmission rates after a planned hospital stay of 2 versus 3 days in fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 2007;94(7):890-3.
217. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KW, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99(5):721-7.
218. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004080.
219. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding versus "nil by mouth" after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323(7316):773-6.
220. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, Lim A, Brouwer KJ, Jeekel J. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 2007;94(5):555-61.
221. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000;46(6):813-8.
222. Keele AM, Bray MJ, Emery PW, Duncan HD, Silk DB. Two phase randomised controlled clinical trial of postoperative oral dietary supplements in surgical patients. *Gut* 1997;40(3):393-9.
223. Hyltander A, Bosaeus I, Svedlund J, Liedman B, Hugosson I, Wallengren O, et al. Supportive nutrition on recovery of metabolism, nutritional state, health-related quality of life, and exercise capacity after major surgery: a randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(5):466-74.
224. 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(8):983-90.
225. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630-41.
226. Improving outcomes in colorectal cancers: research evidence for the manual update. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
227. Nationella riktlinjer för kolorektalcancersjukvård: medicinskt och hälsoekonomiskt faktdokument. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007. Tilgjengelig fra: http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8944/2007-102-3_20071024.pdf
228. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network [oppdatert 2009; lest 2009]. Tilgjengelig fra: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (krever registrering)
229. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47(8):1269-84.
230. Hohenberger W, Reingruber B, Merkel S. Surgery for colon cancer. *Scand J Surg* 2003;92(1):45-52.
231. Kim JC, Lee KH, Yu CS, Kim HC, Kim JR, Chang HM, et al. The clinicopathological significance of inferior mesenteric lymph node metastasis in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(3):271-9.
232. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8706-12.
233. Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, et al. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands. *Dis Colon Rectum* 2009;52(2):260-7.
234. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2912-9.
235. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008;248(6):968-78.

236. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354-64.
237. Smith AJ, Driman DK, Spithoff K, Hunter A, McLeod RS, Simunovic M, et al. Guideline for optimization of colorectal cancer surgery and pathology. *J Surg Oncol* 2010;101(5):12.
238. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28(2):272-8.
239. Munkedal DL, Laurberg S, Hagemann-Madsen R, Stribolt KJ, Krag SR, Quirke P, et al. Significant Individual Variation Between Pathologists in the Evaluation of Colon Cancer Specimens After Complete Mesocolic Excision. *Dis Colon Rectum* 2016;59(10):953-61.
240. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2009;52(8):1381-6.
241. Hunter JA, Ryan JA, Jr., Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg* 1987;154(1):67-71.
242. Guillaou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9472):1718-26.
243. Hazebroek EJ. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc* 2002;16(6):949-53.
244. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglund E, Hop WC, Veldkamp R, Cuesta MA, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19(5):687-92.
245. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Jr., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246(4):655-62; discussion 62-4.
246. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):44-52.
247. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillaou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97(11):1638-45.
248. Stormark K, Søreide K, Søreide JA, Kvaløy JT, Pfeffer F, Eriksen MT, et al. Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer: short-term outcomes and long-term survival in a population-based cohort. *Surg Endosc* 2016;30(11):4853-64.
249. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003432.
250. Jestin P, Nilsson J, Heurgren M, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Emergency surgery for colonic cancer in a defined population. *Br J Surg* 2005;92(1):94-100.
251. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg* 2004;91(5):605-9.
252. Phillips RK, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 1985;72(4):296-302.
253. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis* 2009;11(7):733-9.
254. Umpleby HC, Williamson RC. Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984;27(5):299-304.
255. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am Coll Surg* 2001;192(6):719-25.
256. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, et al. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc* 2007;21(2):225-33.
257. Koruth NM, Hunter DC, Krukowski ZH, Matheson NA. Immediate resection in emergency large bowel surgery: a 7 year audit. *Br J Surg* 1985;72(9):703-7.

258. Single-stage treatment for malignant left-sided colonic obstruction: a prospective randomized clinical trial comparing subtotal colectomy with segmental resection following intraoperative irrigation. The SCOTIA Study Group. Subtotal Colectomy versus On-table Irrigation and Anastomosis. *Br J Surg* 1995;82(12):1622-7.
259. McGory ML, Maggard MA, Kang H, O'Connell JB, Ko CY. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2264-71.
260. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008;98(4):277-82.
261. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001;92(1):85-91.
262. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):727-31.
263. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):484-92.
264. Sørensen O, Flatmark K, Reed W, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE, et al. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in Pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(10):969-76.
265. Dahl O. Adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127(23):3094-6.
266. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106(4):899-906.
267. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H, et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* 2005;44(8):904-12.
268. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345(8955):939-44.
269. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):246-50.
270. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3395-407.
271. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, 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(10):1797-806.
272. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2059-64.
273. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, III, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-704.
274. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015;54(1):5-16.
275. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(13):1177-88.
276. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343-51.
277. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176-87.

278. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3768-74.
279. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3733-40.
280. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC cancer* 2015;15:384.
281. Berglund A, Cedermark B, Glimelius B. Is it deleterious to delay the start of adjuvant chemotherapy in colon cancer stage III? *Ann Oncol* 2008;19(2):400-2.
282. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(22):2335-42.
283. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1049-55.
284. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* 2006;107(11):2581-8.
285. Sun Z, Adam MA, Kim J, Nussbaum DP, Benrashid E, Mantyh CR, et al. Determining the Optimal Timing for Initiation of Adjuvant Chemotherapy After Resection for Stage II and III Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2016;59(2):87-93.
286. Yu S, Shabihkhani M, Yang D, Thara E, Senagore A, Lenz HJ, et al. Timeliness of adjuvant chemotherapy for stage III adenocarcinoma of the colon: a measure of quality of care. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12(4):275-9.
287. Peixoto RD, Kumar A, Speers C, Renouf D, Kennecke HF, Lim HJ, et al. Effect of delay in adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(1):25-30.
288. Olsen F, Uleberg B, Jacobsen BK, Balteskard L. Norske pasienter med tykktarmskreft kommer for sent i gang med tilleggsbehandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016;136(1):27-31.
289. Neugut AI, Matasar M, Wang X, McBride R, Jacobson JS, Tsai WY, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2368-75.
290. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007046.
291. Kumar A, Peixoto RD, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, et al. Effect of Adjuvant FOLFOX Chemotherapy Duration on Outcomes of Patients With Stage III Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14(4):262-8.e1.
292. Kim MJ, Jeong SY, Choi SJ, Ryoo SB, Park JW, Park KJ, et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(2):505-12.
293. Edler D, Ohrling K, Hallstrom M, Karlberg M, Ragnhammar P. The number of analyzed lymph nodes - a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007;46(7):975-81.
294. Zhang CD, Wang JN, Sui BQ, Zeng YJ, Chen JQ, Dai DQ. Prognostic and Predictive Model for Stage II Colon Cancer Patients With Nonemergent Surgery: Who Should Receive Adjuvant Chemotherapy? *Medicine* 2016;95(1):e2190.
295. Glimelius B, Tiet E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi81-8.
296. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, 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(3):247-57.
297. Church DN, Midgley R, Kerr DJ. Stage II colon cancer. *Chin Clin Oncol* 2013;2(2):16.
298. Merok MA, Ahlquist T, Royrvik EC, Tufteland KF, Hektoen M, Sjo OH, et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Ann Oncol* 2013;24(5):1274-82.
299. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients. *J Clin Oncol* 2015;33(16):1787-96.

300. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1814-21.
301. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 2012;18(23):6531-41.
302. Zaanan A, Flejou JF, Emile JF, Des GG, Cuilliere-Dartigues P, Malka D, et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17(23):7470-8.
303. Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, de Gramont A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol* 2010;21(4):772-80.
304. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1261-70.
305. Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, Dieumegard B, Mitry E, Lievre A. Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Dig Liver Dis* 2013;45(6):441-9.
306. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3456-61.
307. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3117-25.
308. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(3):359-64.
309. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012;307(13):1383-93.
310. Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand HS, Colangelo LH, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2205-11.
311. Jakobsen A, Andersen F, Fischer A, Jensen LH, Jorgensen JC, Larsen O, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol* 2015;54(10):1747-53.
312. Guidelines for the management of colorectal cancer. London: The Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland; 2007.
313. Danish Colorectal Cancer Group. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer: Kirurgisk behandling af cancer recti [nettdokument]. København: Dansk kirurgisk selskab [opdateret 2010; lest 31.05.2013]. Tilgjengelig fra: <http://www.dccg.dk/retningslinjer/index.html>
314. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613-6.
315. Larsen SG, Wiig JN, Emblemvaag HL, Groholt KK, Hole KH, Bentsen A, et al. Extended total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer (T4a) and the clinical role of MRI-evaluated neo-adjuvant downstaging. *Colorectal Dis* 2009;11(7):759-67.
316. Lange MM, Buunen M, van de Velde CJ, Lange JF. Level of arterial ligation in rectal cancer surgery: low tie preferred over high tie. A review. *Dis Colon Rectum* 2008;51(7):1139-45.
317. 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(53):1381-4.
318. Eriksen MT, Wibe A, Syse A, Haffner J, Wiig JN. Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway. *Br J Surg* 2004;91(2):210-6.
319. Tjandra JJ, Kilkenny JW, Buie WD, Hyman N, Simmang C, Anthony T, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 2005;48(3):411-23.
320. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets GL, Pierie JP, Wiggers T, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD005200.

321. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MH, de Lange-de Klerk ES, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(14):1324-32.
322. Ng SS, Lee JF, Yiu RY, Li JC, Hon SS, Mak TW, et al. Long-term Oncologic Outcomes of Laparoscopic Versus Open Surgery for Rectal Cancer: A Pooled Analysis of 3 Randomized Controlled Trials. *Ann Surg* 2014;259(1):139-47.
323. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):767-74.
324. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(13):1346-55.
325. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(13):1356-63.
326. Martinez-Perez A, Carra MC, Brunetti F, de'Angelis N. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA surgery* 2017;152(4):e165665.
327. Martel G, Crawford A, Barkun JS, Boushey RP, Ramsay CR, Fergusson DA. Expert opinion on laparoscopic surgery for colorectal cancer parallels evidence from a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(4):e35292.
328. Diana M, Marescaux J. Robotic surgery. *Br J Surg* 2015;102(2):e15-28.
329. Nasjonalt handlingsprogram for diagnosikk og behandling av kreft i tykk- og endetarm. Oslo: Helsedirektoratet; 2019. IS-2790. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-i-tykktarm-og-endetarm>
330. Larsen SG, Pfeffer F, Kørner H. Norwegian moratorium on transanal total mesorectal excision. *Br J Surg* 2019;106(9):1120-1.
331. Brown CJ, Fenech DS, McLeod RS. Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006040.
332. Ooi BS, Lai JH. Colonic J-Pouch, Colooplasty, Side-to-End Anastomosis: Meta-Analysis and Comparison of Outcomes. *Seminars in Colon and Rectal Surgery* 2009;20(2):69-72.
333. Edwards DP, Sexton R, Heald RJ, Moran BJ. Long-term results show triple stapling facilitates safe low colorectal and coloanal anastomosis and is associated with low rates of local recurrence after anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2007;11(1):17-21.
334. Terzi C, Unek T, Sagol O, Yilmaz T, Fuzun M, Sokmen S, et al. Is rectal washout necessary in anterior resection for rectal cancer? A prospective clinical study. *World J Surg* 2006;30(2):233-41.
335. Denost Q, Rouanet P, Faucheron JL, Panis Y, Meunier B, Cotte E, et al. To Drain or Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer: The GRECCAR 5 Randomized Trial. *Ann Surg* 2017;265(3):474-80.
336. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Sjodahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after anterior resection of the rectum. *Br J Surg* 2006;93(4):498-503.
337. Huser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248(1):52-60.
338. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(5):462-72.
339. Chen J, Zhang Y, Jiang C, Yu H, Zhang K, Zhang M, et al. Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: evidence from 12 studies. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(5):556-62.
340. Danielsen AK, Park J, Jansen JE, Bock D, Skullman S, Wedin A, et al. Early Closure of a Temporary Ileostomy in Patients With Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2017;265(2):284-90.
341. Jafari MD, Halabi WJ, Jafari F, Nguyen VQ, Stamos MJ, Carmichael JC, et al. Morbidity of diverting ileostomy for rectal cancer: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Am Surg* 2013;79(10):1034-9.
342. Jonker FH, Tanis PJ, Coene PP, van der Harst E. Impact of Neoadjuvant Radiotherapy on Complications After Hartmann Procedure for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(10):931-7.

343. Mandava N, Kumar S, Pizzi WF, Aprile JJ. Perforated colorectal carcinomas. *Am J Surg* 1996;172(3):236-8.
344. Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94(2):232-8.
345. Prytz M, Angenete E, Ekelund J, Haglind E. Extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) for rectal cancer--short-term results from the Swedish Colorectal Cancer Registry. Selective use of ELAPE warranted. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(8):981-7.
346. Tytherleigh MG, Warren BF, Mortensen NJ. Management of early rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(4):409-23.
347. Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The influence of histopathologic criteria on the long-term prognosis of locally excised pT1 rectal carcinomas: results of local excision (transanal endoscopic microsurgery) and immediate reoperation. *Dis Colon Rectum* 2006;49(10):1492-506.
348. Morino M, Allaix ME, Arolfo S, Arezzo A. Previous transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer represents a risk factor for an increased abdominoperineal resection rate. *Surg Endosc* 2013;27(9):3315-21.
349. Lee S, Woo CG, Lee HJ, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, et al. Effectiveness of adjuvant radiotherapy after local excision of rectal cancer with deep submucosal invasion: a single-hospital, case-control analysis. *Surg Endosc* 2015;29(11):3231-8.
350. Yano H, Moran BJ. The incidence of lateral pelvic side-wall nodal involvement in low rectal cancer may be similar in Japan and the West. *Br J Surg* 2008;95(1):33-49.
351. Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989;32(4):307-15.
352. Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(11):1663-72.
353. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43(10 Suppl):S59-S68.
354. Shihab OC, Taylor F, Bees N, Blake H, Jeyadevan N, Bleehen R, et al. Relevance of magnetic resonance imaging-detected pelvic sidewall lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 2011;98(12):1798-804.
355. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(5):470-6.
356. Kusters M, Beets GL, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Marijnen CA, Rutten HJ, et al. A comparison between the treatment of low rectal cancer in Japan and the Netherlands, focusing on the patterns of local recurrence. *Ann Surg* 2009;249(2):229-35.
357. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, Antoniou A, Brown G, Nicholls RJ, et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10(11):1053-62.
358. Cheng H, Deng Z, Wang ZJ, Zhang W, Su JT. Lateral lymph node dissection with radical surgery versus single radical surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(10):2517-21.
359. Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Årsrapport 2015. Oslo: Kreftregisteret; 2016. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2016/arsrapport-2015-tykk-og-endetarmskreft.pdf>
360. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-46.
361. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7.
362. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575-82.
363. Brændengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687-94.
364. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):476-92.

365. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - a systematic overview. *Acta Oncol* 2007;46(4):504-16.
366. Bruheim K, Guren MG, Skovlund E, Hjermstad MJ, Dahl O, Frykholm G, et al. Late Side Effects and Quality of Life After Radiotherapy for Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1005-11.
367. Pietrzak L, Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, Oledzki J, Rutkowski A, et al. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2007;84(3):217-25.
368. Brændengen M, Tveit KM, Bruheim K, Cvancarova M, Berglund A, Glimelius B. Late patient-reported toxicity after preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer: results from a randomized Phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):1017-24.
369. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811-20.
370. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926-33.
371. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009;92(2):148-63.
372. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336-46.
373. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(2):303-12.
374. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(3):327-34.
375. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. Improved local control of rectal cancer reduces distant metastases. *Colorectal Dis* 2012;14(10):e668-78.
376. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357(9255):497-504.
377. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg* 2011;98(6):872-9.
378. Bernstein TE, Endreseth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(11):1348-57.
379. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):350-7.
380. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, Arber N, Bosset JF, Cunningham D, et al. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 6):vi1-vi8.
381. Patel JD, Galsky MD, Chagpar AB, Pyle D, Loehrer PJ, Sr. Role of American Society of Clinical Oncology in low- and middle-income countries. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3097-102.
382. Taylor FG, Swift RI, Blomqvist L, Brown G. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(6):1827-35.
383. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1721-6.
384. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(12):2966-72.

385. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668-74.
386. Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C, Wenz F, Kraus-Tiefenbacher U, Kahler G, et al. Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(5):1384-90.
387. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pahlman L, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer--the RAPIDO trial. *BMC cancer* 2013;13:279.
388. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27(5):834-42.
389. Schmoll HJ, Van CE, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479-516.
390. Bjerkeset T, Morild I, Mørk S, Søreide O. Tumor characteristics in colorectal cancer and their relationship to treatment and prognosis. *Dis Colon Rectum* 1987;30(12):934-8.
391. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):427-34.
392. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620-5.
393. Rominger CJ, Gunderson LL, Gelber RD, Conner N. Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrence following colorectal surgery. Radiation Therapy Oncology Group study (76-16). *Am J Clin Oncol* 1985;8(2):118-27.
394. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B. Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008;87(3):343-9.
395. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, Cooper R, Melcher A, Crellin A, et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol* 2009;92(2):210-4.
396. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(7):1762-9.
397. van Gijn W, van Stiphout RG, van de Velde CJ, Valentini V, Lammering G, Gambacorta MA, et al. Nomograms to predict survival and the risk for developing local or distant recurrence in patients with rectal cancer treated with optional short-term radiotherapy. *Ann Oncol* 2015;26(5):928-35.
398. Joye I, Haustermans K. Clinical target volume delineation for rectal cancer radiation therapy: time for updated guidelines? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4):690-1.
399. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):1129-42.
400. Dahl O, Horn A, Morild I, Halvorsen JF, Odland G, Reinertsen S, et al. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer. Results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990;66(11):2286-94.
401. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84(8):1130-5.
402. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324(11):709-15.
403. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):184-90.

404. Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997;40(1):35-41.
405. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Marijnen CA, Rodel C, Gambacorta MA, et al. EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol* 2014;110(1):195-8.
406. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, Fossa S, Guren MG. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable rectal cancer - a systematic review. *Acta Oncol* 2014;53(2):164-73.
407. Nielsen M, Rasmussen P, Pedersen B, Hagemann-Madsen R, Lindegaard J, Laurberg S. Early and Late Outcomes of Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer: A Prospective 10-Year Study in the Total Mesorectal Excision Era. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2677-84.
408. Gunderson LL, Haddock MG, Nelson H, Cha S, Devine RM, Fieck JM, et al. Locally recurrent colorectal cancer: IOERT and EBRT +/-5-FU and maximal resection. *Front Radiat Ther Oncol* 1997;31:224-8.
409. Troja A, El-Sourani N, Abdou A, Antolovic D, Raab HR. Surgical options for locally recurrent rectal cancer--review and update. *Int J Colorectal Dis* 2015;30(9):1157-63.
410. You YN, Skibber JM, Hu CY, Crane CH, Das P, Kopetz ES, et al. Impact of multimodal therapy in locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 2016;103(6):753-62.
411. Hansen MH, Balteskard L, Dørum LMR, Eriksen MT, Vonen B, Group NCC. Locally recurrent rectal cancer in Norway. *Br J Surg* 2009;96(10):1176-82.
412. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):1144-50.
413. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1129-39.
414. Das P, Delclos ME, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):60-5.
415. Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, Brændengen M, Dueland S, Spindler KL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113(2):151-7.
416. Ng MK, Leong T, Heriot AG, Ngan SY. Once-daily reirradiation for rectal cancer in patients who have received previous pelvic radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57(4):512-8.
417. Lee DJ, Sagar PM, Sadadcharam G, Tan KY. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come? *World J Gastroenterol* 2017;23(23):4170-80.
418. Milne T, Solomon MJ, Lee P, Young JM, Stalley P, Harrison JD. Assessing the impact of a sacral resection on morbidity and survival after extended radical surgery for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2013;258(6):1007-13.
419. Lev-Chelouche D, Keidar A, Rub R, Matzkin H, Gutman M. Hydronephrosis associated with colorectal carcinoma: treatment and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(5):482-6.
420. Lopez MJ, Kraybill WG, Downey RS, Johnston WD, Bricker EM. Exenterative surgery for locally advanced rectosigmoid cancers. Is it worthwhile? *Surgery* 1987;102(4):644-51.
421. Larsen SG, Wiig JN, Giercksky KE. Hydronephrosis as a prognostic factor in pelvic recurrence from rectal and colon carcinomas. *Am J Surg* 2005;190(1):55-60.
422. Tanis PJ, Doeksen A, van Lanschot JJ. Intentionally curative treatment of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Can J Surg* 2013;56(2):135-44.
423. Wiig JN, Larsen SG, Dueland S, Giercksky KE. Preoperative irradiation and surgery for local recurrence of rectal and rectosigmoid cancer. Prognostic factors with regard to survival and further local recurrence. *Colorectal Dis* 2008;10(1):48-57.
424. Wanebo HJ, Gaker DL, Whitehill R, Morgan RF, Constable WC. Pelvic recurrence of rectal cancer. Options for curative resection. *Ann Surg* 1987;205(5):482-95.
425. Søreide JA, Eiriksson K, Sandvik O, Viste A, Horn A, Johnsen G, et al. Kirurgisk behandling av levermetastaser fra kolorektal kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008;128(1):50-3.
426. Bonanni L, De'liguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, et al. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(5):545-50.
427. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2014;259(5):861-72.

428. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P, McCormack L, Kadry Z, Clavien PA. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004;240(6):1027-34.
429. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005;104(12):2658-70.
430. Group. CCC. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291-304.
431. Jones OM, Rees M, John TG, Bygrave S, Plant G. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005;92(9):1165-8.
432. Higgins H, Berger DL. RFA for liver tumors: does it really work? *Oncologist* 2006;11(7):801-8.
433. Ko S, Jo H, Yun S, Park E, Kim S, Seo HI. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014;20(2):525-31.
434. Stoltz A, Gagniere J, Dupre A, Rivoire M. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *J Visc Surg* 2014;151 Suppl 1:S33-44.
435. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014;50(5):912-9.
436. Brudvik KW, Bains SJ, Seeberg LT, Labori KJ, Waage A, Taskén K, et al. Aggressive treatment of patients with metastatic colorectal cancer increases survival: a scandinavian single-center experience. *HPB Surg* 2013;2013:727095.
437. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg* 2013;100(6):808-18.
438. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Schumacher G, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(3):324-8.
439. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16.
440. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg* 2012;255(3):534-9.
441. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15.
442. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol* 2009;18(1):15-24.
443. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007;204(5):753-61.
444. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976-82.
445. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644-57.
446. Cartwright TH. Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(3):155-66.
447. Jones RP, Hamann S, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Folprecht G. Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver limited metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50(9):1590-601.

448. Glimelius B, Sorbye H, Balteskard L, Bystrom P, Pfeiffer P, Tveit K, et al. A randomized phase III multicenter trial comparing irinotecan in combination with the Nordic bolus 5-FU and folinic acid schedule or the bolus/infused de Gramont schedule (Lv5FU2) in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19(5):909-14.
449. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1755-62.
450. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25(5):1018-25.
451. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371(17):1609-18.
452. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Fornaro L, Cremolini C, Cupini S, et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(9):845-52.
453. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2007;94(2):129-31.
454. Corrin B, Nicholson AG. Pathology of the lungs. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006.
455. Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A, Nagamatsu Y, Kakegawa T. Surgical treatment for patients with pulmonary metastases after resection of primary colorectal carcinoma. *Cancer* 1995;76(3):393-8.
456. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008;3(11):1257-66.
457. McCormack PM, Burt ME, Bains MS, Martini N, Rusch VW, Ginsberg RJ. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992;127(12):1403-6.
458. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007;84(1):324-38.
459. Avital I, DeMatteo R. Combined resection of liver and lung metastases for colorectal cancer. *Thorac Surg Clin* 2006;16(2):145-55, vi.
460. Barlow AD, Nakas A, Pattenden C, Martin-Ucar AE, Dennison AR, Berry DP, et al. Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(3):307-12.
461. Tanaka Y, Maniwa Y, Nishio W, Yoshimura M, Okita Y. The optimal timing to resect pulmonary metastasis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(6):1135-8.
462. Fanucchi O, Ambroggi MC, Aprile V, Cioni R, Cappelli C, Melfi F, et al. Long-term results of percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases: a single institution experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;23(1):57-64.
463. Lodeweges JE, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Groen HJM, Langendijk JA, Widder J. Long-term Outcome of Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Lung Oligometastases. *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1442-5.
464. Macbeth F, Treasure T. Stereotactic Ablative Radiotherapy for 'Oligometastases': a Treatment in Search of Evidence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(8):501-2.
465. Blackmon SH, Stephens EH, Correa AM, Hofstetter W, Kim MP, Mehran RJ, et al. Predictors of recurrent pulmonary metastases and survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;94(6):1802-9.
466. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20(2):572-9.
467. Treasure T, Fallowfield L, Farewell V, Ferry D, Lees B, Leonard P, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: time for a trial. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(7):686-9.
468. Chua TC, Morris DL. Therapeutic potential of surgery for metastatic colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(3):258-68.
469. Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, Gervaz P. Colorectal cancer and thoracic surgeons: close encounters of the third kind. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(4):495-503.
470. Sugarbaker PH. Carcinomatosis--is cure an option? *J Clin Oncol* 2003;21(5):762-4.

471. Frøysnes IS, Larsen SG, Spasojevic M, Dueland S, Flatmark K. Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: Prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *J Surg Oncol* 2016;114(2):222-7.
472. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):65-71.
473. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, Rutten HJ, Coebergh JW, de Hingh IH. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int J Cancer* 2011;128(11):2717-25.
474. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(12):1545-50.
475. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2426-32.
476. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27(5):681-5.
477. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goere D, Rouquie D, Ciuchendea R, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(10):1200-4.
478. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De SM, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3284-92.
479. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg* 2008;248(5):829-35.
480. Franko J, Gusani NJ, Holtzman MP, Ahrendt SA, Jones HL, Zeh HJ, III, et al. Multivisceral resection does not affect morbidity and survival after cytoreductive surgery and chemoperfusion for carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3065-72.
481. Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget* 2017;8(33):55657-83.
482. Sugarbaker PH. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2010;101(8):713-24.
483. van Ruth S, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pharmacokinetics of intraperitoneal mitomycin C. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(3):771-80.
484. Elias D, Goere D, Di Pietrantonio D, Boige V, Malka D, Kohnen-Shahri N, et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2008;247(3):445-50.
485. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1579-84.
486. Bajwa A, Blunt N, Vyas S, Suliman I, Bridgewater J, Hochhauser D, et al. Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(2):164-7.
487. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997.
488. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3379-84.
489. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, Ride E, Guillou PJ, O'Riordain DS. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(10):1352-6.
490. Faron M, Pignon JP, Malka D, Bourredjem A, Douillard JY, Adenis A, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer* 2015;51(2):166-76.

491. Wilkinson KJ, Chua W, Ng W, Roohullah A. Management of asymptomatic primary tumours in stage IV colorectal cancer: Review of outcomes. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(12):513-23.
492. Maroney S, de Paz CC, Reeves ME, Garberoglio C, Raskin E, Senthil M, et al. Benefit of Surgical Resection of the Primary Tumor in Patients Undergoing Chemotherapy for Stage IV Colorectal Cancer with Unresected Metastasis. *J Gastrointest Surg* 2018;22(3):460-6.
493. Nitsche U, Stöß C, Stecher L, Wilhelm D, Friess H, Ceyhan GO. Meta-analysis of outcomes following resection of the primary tumour in patients presenting with metastatic colorectal cancer. *Br J Surg* 2018;105(7):784-96.
494. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Bjorkman N, Qvortrup C, Holsen MH, Wentzel-Larsen T, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer* 2009;115(20):4679-87.
495. Glimelius B, Cavalli-Bjorkman N. Metastatic colorectal cancer: current treatment and future options for improved survival. Medical approach--present status. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(3):296-314.
496. Sorbye H, Cvancarova M, Qvortrup C, Pfeiffer P, Glimelius B. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013;24(9):2354-60.
497. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):618-25.
498. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91.
499. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8):773-9.
500. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100(2):266-73.
501. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
502. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med* 2017;377(15):1409-12.
503. Sørbye H, Brændengen M, Balteskard L. Palliativ kjemoterapi og strålebehandling ved metastatisk kolorektal cancer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008;128(2):194-7.
504. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour MT, Topham C, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361(9356):457-64.
505. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33.
506. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, Burzykowski T, Quinaux E, Cervantes A, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3224-9.
507. Grothey A. Reintroduction of oxaliplatin: a viable approach to the long-term management of metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2010;79(5-6):389-99.
508. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1032-44.
509. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):135-42.
510. Gramont Lesparre AH, Chibaudel B, Bourges O, Perez-Staub N, Tournigand C, Maindrault-Goebel F, et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. [Foredrag på 2009 ASCO Annual Meeting]. *J Clin Oncol* 2009;27(15 Suppl):4024.

511. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):143-52.
512. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):3504.
513. Schrag D, Weng S, Brooks G, Meyerhardt JA, Venook AP. The relationship between primary tumor sidedness and prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):3505.
514. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015;51(11):1405-14.
515. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA oncology* 2016;Oct 10 [Epub ahead of print].
516. 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(16):2938-47.
517. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-7.
518. Glimelius B, Ristamaki R, Kjaer M, Pfeiffer P, Skovsgaard T, Tveit KM, et al. Irinotecan combined with bolus 5-fluorouracil and folinic acid Nordic schedule as first-line therapy in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2002;13(12):1868-73.
519. Sorbye H, Glimelius B, Berglund A, Fokstuen T, Tveit KM, Braendengen M, et al. Multicenter phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):31-8.
520. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-37.
521. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2006-12.
522. Leo S, Accettura C, Gnoni A, Licchetta A, Giampaglia M, Mauro A, et al. Systemic treatment of gastrointestinal cancer in elderly patients. *J Gastrointest Cancer* 2013;44(1):22-32.
523. Audisio RA, Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(12):716-25.
524. Venderbosch S, Doornebal J, Teerenstra S, Lemmens W, Punt CJ, Koopman M. Outcome of first line systemic treatment in elderly compared to younger patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the CAIRO and CAIRO2 studies of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *Acta Oncol* 2012;51(7):831-9.
525. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4779-86.
526. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
527. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3706-12.
528. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnar FF, Purdie DM, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009;14(9):862-70.

529. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9.
530. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20(11):1842-7.
531. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van CE, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37.
532. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077-85.
533. Leighl NB, Bennouna J, Yi J, Moore N, Hambleton J, Hurwitz H. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer* 2011;104(3):413-8.
534. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.
535. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26(3):374-9.
536. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.
537. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-34.
538. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de BF, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-46.
539. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
540. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-705.
541. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-14.
542. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G, Jr. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70(2):231-8.
543. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5390-6.
544. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013;24(8):2062-7.
545. Sorbye H, Berglund A, Tveit KM, Ogreid D, Wanderas EH, Wentzel-Larsen T, et al. Secondary treatment and predictive factors for second-line chemotherapy after first-line oxaliplatin-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007;46(7):982-8.

546. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
547. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-13.
548. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9.
549. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-65.
550. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6):569-79.
551. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.
552. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(20):1909-19.
553. WHO Definition of Palliative Care [nettdokument]. Geneva: World Health Organization [oppdatert 2010; lest 16.12.2009]. Tilgjengelig fra: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
554. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for palliasjon i kreftomsorgen. rev utg. Oslo: Helsedirektoratet; 2013. IS-2101. Tilgjengelig fra: <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-for-palliasjon-i-kreftomsorgen.pdf>
555. Hannon B, Zimmermann C. Early palliative care: moving from 'why' to 'how'. *Oncology (Williston Park, NY)* 2013;27(1).
556. Howie L, Peppercorn J. Early palliative care in cancer treatment: rationale, evidence and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5(6):318-23.
557. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383(9930):1721-30.
558. Breitenstein S, Rickenbacher A, Berdajs D, Puhan M, Clavien PA, Demartines N. Systematic evaluation of surgical strategies for acute malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg* 2007;94(12):1451-60.
559. Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk LA. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004;36(6):543-50.
560. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, van Eijck CH, Kuipers EJ, Siersema PD. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007;96(5):389-96.
561. Moss AC, Morris E, Mac MP. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004200.
562. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):2051-7.
563. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007;246(1):24-30.
564. Spinelli P, Calarco G, Mancini A, Ni XG. Operative colonoscopy in cancer patients. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006;15(6):339-47.
565. Meyer L, Pothuri B. Decompressive percutaneous gastrostomy tube use in gynecologic malignancies. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7(2):111-20.
566. Pothuri B, Montemarano M, Gerardi M, Shike M, Ben-Porat L, Sabbatini P, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):330-4.
567. van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008;18(3):448-56.

568. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1748-56.
569. Cameron MG, Kersten C, Vistad I, van Helvoirt R, Weyde K, Undseth C, et al. Palliative pelvic radiotherapy for symptomatic rectal cancer - a prospective multicenter study. *Acta Oncol* 2016;55(12):1400-7.
570. Spanos WJJ, Wasserman T, Meoz R, Sala J, Kong J, Stetz J. Palliation of advanced pelvic malignant disease with large fraction pelvic radiation and misonidazole: final report of RTOG phase I/II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(10):1479-82.
571. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006041.
572. Sundermeyer ML, Meropol NJ, Rogatko A, Wang H, Cohen SJ. Changing patterns of bone and brain metastases in patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(2):108-13.
573. Silva IL, Iskandarani M, Hotouras A, Murphy J, Bhan C, Adada B, et al. A systematic review to assess the management of patients with cerebral metastases secondary to colorectal cancer. *Tech Coloproctol* 2017;21(11):847-52.
574. Nieder C, Pawinski A, Balteskard L. Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome. *Oncology* 2009;76(5):369-74.
575. Rades D, Dahm-Daphi J, Rudat V, Schulte R, Stalpers LJ, Veninga T, et al. Is short-course radiotherapy with high doses per fraction the appropriate regimen for metastatic spinal cord compression in colorectal cancer patients? *Strahlenther Onkol* 2006;182(12):708-12.
576. Hoskin P, Misra V, Hopkins K, Holt T, Brown G, Arnott S, et al. SCORAD III: Randomized noninferiority phase III trial of single-dose radiotherapy (RT) compared to multifraction RT in patients (pts) with metastatic spinal canal compression (SCC). *J Clin Oncol* 2017;35(18 suppl):LBA10004.
577. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(2):112-24.
578. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):164-71.
579. Bostel T, Förster R, Schlamp I, Sprave T, Bruckner T, Nicolay NH, et al. Spinal bone metastases in colorectal cancer: a retrospective analysis of stability, prognostic factors and survival after palliative radiotherapy. *Radiation oncology (London, England)* 2017;12(1):115.
580. Russell AH, Clyde C, Wasserman TH, Turner SS, Rotman M. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1):117-23.
581. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(5):587-91.
582. Rosati G, Ambrosini G, Barni S, Andreoni B, Corradini G, Luchena G, et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27(2):274-80.
583. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(3):263-70.
584. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(20):2095-103.
585. Bouvier AM, Latournerie M, Jooste V, Lepage C, Cottet V, Faivre J. The lifelong risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer* 2008;44(4):522-7.
586. 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(4):388-93.
587. Norum J, Gerner T, Bergan A, Lange O. Kontrollopplegg etter potensiell kurativ operasjon for kolorektalcancer. Anbefaling fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997;117(20):2965-8.

588. Bregendahl S, Emmertsen KJ, Lous J, Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1130-9.
589. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 2012;255(5):922-8.
590. Newell KJ, Sawka BW, Rudrick BF, Driman DK. GEWF solution. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(5):642-5.
591. Sobin LH, Wittekind C, Gospodarwicz MK, red. *TNM : classification of malignant tumours*. 7 utg. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
592. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol* 2017;30(9):1299-311.
593. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960-4.
594. Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353(25):2654-66.
595. Bentzen SM, Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg PS, Hanberg-Sorensen F, Bone J, et al. Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br J Cancer* 1992;65(1):102-7.
596. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012;118(3):628-38.
597. Gibson KM, Chan C, Chapuis PH, Dent OF, Bokey L. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57(8):916-26.
598. McClelland D, Murray GI. A Comprehensive Study of Extramural Venous Invasion in Colorectal Cancer. *PLoS One* 2015;10(12):e0144987.
599. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline Summary From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Journal of oncology practice* 2017;13(5):333-7.
600. Haugland HK, Casati B, Dorum LM, Bjugn R. Template reporting matters--a nationwide study on histopathology reporting on colorectal carcinoma resections. *Hum Pathol* 2011;42(1):36-40.
601. Koren R, Siegal A, Klein B, Halpern M, Kyzer S, Veltman V, et al. Lymph node-revealing solution: simple new method for detecting minute lymph nodes in colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40(4):407-10.
602. Al Sahaf O, Myers E, Jawad M, Browne TJ, Winter DC, Redmond HP. The prognostic significance of extramural deposits and extracapsular lymph node invasion in colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54(8):982-8.
603. Suzuki H, Fujii T, Asao T, Tsutsumi S, Wada S, Araki K, et al. Extracapsular lymph node involvement is associated with colorectal liver metastases and impact outcome after hepatectomy for colorectal metastases. *World J Surg* 2014;38(8):2079-88.
604. Bjugn R, Dirdal HU. Kolorektalcancer--erfaringer med bruk av maler for rapportering av patologisk-anatomiske data. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121(14):1697-701.
605. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy--how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54(6):713-21.
606. *Veileder i biopsibesvarelse av maligne svulster*. 2 utg. Oslo: Den norske legeforening; 2012. Skriftserie for leger: Utdanning og kvalitetsutvikling.
607. Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Management of cancer in a polyp. I: Saltz LB, red. *Colorectal cancer: multimodality management*. Totowa, N.J.: Humana; 2002. s. 325-35.
608. Premaligne polypper og tidlig-cancer i rektum [nettside]. Norwegian Gastrointestinal Cancer Group [oppdatert 11.04.2011; lest 01.08.2011]. Tilgjengelig fra: http://ngicg.no/wp/?page_id=45
609. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257(5):800-6.

610. Generelt om klinisk utprøving av legemidler Oslo: Legemiddelverket [oppdatert 2009; lest 09.12.2009]. Tilgjengelig fra: www.legemiddelverket.no
611. Stein GE. Regulated drug development and usage. I: Brody TM, Larner J, Wecker L, Minneman KP, red. Brody's human pharmacology: molecular to clinical. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. s. 71-5.
612. Nasjonal helseplan (2007-2010). Særtrykk av St.prp. nr.1 (2006-2007) kapittel 6. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2009. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf
613. Lov om kommunale helse- og omsorgstjenester m.m. (helse- og omsorgstjenesteloven). LOV-2011-06-24-30.
614. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W, Berglund A, Gadeberg C, Hansen P, et al. Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Eur J Cancer 1998;34(5):674-8.
615. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1992;10(6):904-11.
616. Andre T, Tournigand C, Mineur L, Fellague-Chebra R, Flesch M, Mabro M, et al. Phase II study of an optimized 5-fluorouracil-oxaliplatin strategy (OPTIMOX2) with celecoxib in metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. Ann Oncol 2007;18(1):77-81.
617. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C, red. TNM: classification of malignant tumors. 7 utg. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
618. Nagtegaal ID, van Krieken JH. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview. Eur J Cancer 2002;38(7):964-72.



Postadresse: Helsedirektoratet
Postboks 220 Skøyen, 0213 Oslo
Telefon: 47472020
E-post: postmottak@helsedir.no

www.helsedirektoratet.no