Region Stockholm

14

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för tjock- och ändtarmscancer från RCC i samverkan

VKN 2020-0200

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-01-07

VKN 2020-0200

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat vårdprogram för tjock- och ändtarmscancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för tjock- och ändtarmscancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remissversion av nationellt vårdprogram för tjock och ändtarmscancer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Vårdprogrammet i tjock- och ändtarmscancer berör omkring 6.000 nya patienter årligen, och ungefär 45.000 patienter beräknas leva med sjukdomen i Sverige.

Överväganden
Det reviderade vårdprogrammet har en generellt dålig presentation av evidensgradering, grade-systemet frångås delvis vilket försvårar bedömningen av föreslagna åtgärder.
I vårdprogrammet rekommenderas utökad utredning med datortomografi (DT) och viss förändrad strål- och kemoterapi. I Stockholm genomgår ca 250 patienter operation för rektalcancer respektive 620 för koloncancer per år, varav drygt hälften får strålbehandling innan kirurgi. Den föreslagna utökade utredningen för dottertumörer inför operation innebär omkring 200 fler DT undersökningar i regionen. Ökningen uppfattas inte ge påtagliga undanträngningseffekter, men en ökad kostnad motsvarande undersökningskostnaden.
Vårdprogrammet föreslår också att en metastasutredning med magnetresonanstomografi (MRT) kontroll ska göras efter strålbehandling. Konsekvensbeskrivningen inkluderar inget underlag gällande effekt/kostnadseffektivitet för detta. Konsekvensbeskrivningen kan därför inte användas som underlag till en regional konsekvensbeskrivning för ett möjligt införande.
De föreslagna förändringarna av strål- och kemoterapin innebär att färre patienter behöver en operation. Påverkan på onkologisk respektive strålverksamhet bedöms försumbara. Överlag noteras att ett mer diversifierat utbud av terapier innebär bättre möjligheter att erbjuda en individuellt anpassad behandling vilket regionen välkomnar.
Region Stockholm vill återföra vikten av att stringent följa rekommendationerna kring evidensgradering av metoder samt att inkludera tillförlitliga underlag om effekt/kostnadseffektivitet.

Ekonomiska konsekvenser
Att införa det reviderade nationella vårdprogrammet i tjock- och ändtarmscancer kommer innebära en viss utökad kostnad samt belastning med radiologiska undersökningar. En komplett regional konsekvensbedömning kan inte göras på det givna underlaget.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-01-07

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för tjock- och ändtarmscancer

Den nationella vårdprogramgruppen för tjock- och ändtarmscancer har reviderat det nationella vårdprogrammet. Vi emotser nu tacksamt synpunkter på innehållet.

Remissvar skickas **senast 15 februari 2021** till **rccnorr.nvp@regionvasterbotten.se**
(förlängd svarstid efter beslut 24 november)

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, till exempel om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, till exempel rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat i denna mindre revision och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Bärbel Jung

Ordförande, vårdprogramgruppen för tjock- och ändtarmscancer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram för kolorektalcancer

Datum: 2020-11-02

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Incidens för adenocarcinom i kolon är drygt 4000 nya fall årligen. Motsvarande siffra för rektum är ca 2000. Incidensen visar sedan många år stigande tendens. Prevalensen är i dagsläget knappt 45 000 individer. Pga stigande incidens och förbättrad cancerrelaterad överlevnad förväntas denna siffra öka.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Antal patienter med adenocarcinom där kirurgisk behandling är aktuell bedöms årligen vara ca 4900 baserat på senaste kvalitetsregisterdata.

I dagsläget utgörs 230 av dessa endoskopiska lokala resektioner utan senare resektionskirurgi. Denna siffra kommer sannolikt att öka inom de närmaste åren.

Strålbehandling utan kirurgi eller enbart cytostatikabehandling är aktuellt för 150 respektive 110 patienter. Denna andel av totalantalet har visat en klart ökande tendens under den senaste 5-årsperioden.

Strålbehandling inför kirurgi ges idag för ca 60% av patienter som planeras för kirurgi. Enligt riktlinjerna i denna version av VP beräknas denna siffra sjunka till ca 50%.

Enligt kvalitetsregisterdata startar drygt 1000 patienter postoperativ cytostaikabehandling.

Enligt vårdprogrammet sker uppföljning i tre år och består av två kliniska och radiologiska kontroller (vid 1 och 3 år) efter kurativt syftande kirurgi stadium II-III. Därtill kommer tätare kontroller för de individer som genomgått kurativt syftande metastasbehandling.

Ca 380–400 patienter behandlas med metastaskirurgi (250 lever och 130 lunga), varav ca 20% genomgår flera operationer.

Antalet patienter som erhåller palliativ onkologisk behandling är svårbedömt utifrån registerdata pga hög andel saknade registreringar

Huvudsakliga förändringar

I denna mindre uppdatering av vårdprogrammet har tillkommit metastasutredning vid radiologisk (MRT) kontroll efter radioterapi (5x5 Gy) eller radioterapi (5x5 Gy) följt av cytostatika.

Fraktionerad radioterapi kombinerad med capecitabin rekommenderas inte längre utan ersätts med 5x5Gy kombinerat med cytostatika. Detta baserat på resultat av RAPIDO-studien. I VP föreslår man dock (baserat på två studier samt erfarenhet av LARCTUS-protokollet) att ge 4 cykler cytostatika istället för 6.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Förändringar av verksamhet och organisation

Ökat behov av radiologiska undersökningar.

Viss minskning av resektionskirurgi fa för rektalcancer pga förväntad ökad andel complete response efter att fraktionerad RT kombinerat med capecitabin ersätts med RT+cytostatika enligt LARCTUS.

Centralisering och decentralisering

Uppföljningsprogram för rektalcancer som följs efter onkologisk behandling med total regress har centraliserats till ett sjukhus per region.

Ökade kostnader

Ökade kostnader för DT thorax/buk vid metastaskontroll vid ett tillfälle för ca 50% av de som planeras för resektion.

Ökade kostnader för cytostatika för 10–20 patienter.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

10–20 patienter som får kort strålbehandling (1vecka istället för drygt 5 veckor) vilket sparar resurser inom radioterapin.

Etiska aspekter

Ökat antal behandlingsmöjligheter vilket ger bättre möjlighet att erbjuda bästa behandling på individnivå.

Uppdatering av vårdprogrammet innebär inga etiska problem.

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Tjock- och ändtarmscancer

Nationellt vårdprogram

2020-11-02 Version: 3.0

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2016-02-24	Version 1.0 fastställd
2020-03-25	Version 2.0 fastställd
2020-11-16	Remissrunda version 3.0

Remissversion

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2020-03-25.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Norr
Nationellt vårdprogram tjocktarms- och ändtarmscancer
xx-xx-xx

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **10**
Sammanfattning **10**

Kapitel 2 ..... **11**
Inledning **11**

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 11
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 11
2.3 Standardiserat vårdförlopp 12
2.4 Lagstöd 12
2.5 Evidensgradering 12

Kapitel 3 ..... **14**
Mål med vårdprogrammet **14**

Kapitel 4 ..... **15**
Bakgrund och orsaker **15**

4.1 Epidemiologi 15
4.1.1 Incidens 15
4.1.2 Dödlighet 16
4.1.3 Överlevnad 17
4.1.4 Prevalens 18
4.2 Etiologi 18
4.2.1 Genes 18
4.2.2 Riskfaktorer 19

Kapitel 5 ..... **22**
Primär prevention **22**

Kapitel 6 ..... **23**
Screening för kolorektalcancer **23**

6.1 Bakgrund 23
6.2 Adenom-cancer sekvensen 24
6.3 Screeningtekniker 24
6.4 Internationella och svenska perspektiv 24
6.5 Screeningprogrammens effekt 25
6.6 Aktuellt läge i Sverige 26
6.7 Kolorektalcancerscreening i Stockholm-Gotland 26
6.8 Litteratur 26

Kapitel 7 ..... **27**
Ärftlig kolorektal cancer **27**

7.1 Ärftliga tillstånd 27
7.1.1 Bakgrund 27
7.1.2 Lynchs syndrom 28
7.1.3 Familjär kolonpolypos, FAP 28
7.1.4 MUTYH-associerad polypos (MAP) 29

Remissversion

7.1.5 Övriga syndrom med ökad risk för kolorektal cancer 29
7.2 Utredning och screening för ärftliga tillstånd 29
7.2.1 Remisskriterier för genetisk utredning 29
7.2.2 Testning för dMMR vid kolorektalcancer-diagnos 30
7.3 Uppföljning av symtomfria individer med ärftligt förhöjd risk 30
7.3.1 Lynchs syndrom 30
7.3.2 Polypossyndrom 31
7.3.3 Familjär kolorektal cancer 32
7.4 Särskilda aspekter på behandling av personer med ärftlig kolorektalcancer 32
7.4.1 Lynch-associerad kolorektal cancer 32
7.4.2 Familjär kolorektal cancer 33

Kapitel 8 34
Symtom 34

8.1 Typer av symtom 34
8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF) 35
8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke 36

Kapitel 9 37
Utredning 37

9.1 Initial utredning med koloskopi 37
9.2 Bilddiagnostik 38
9.2.1 Preoperativ utredning av primär koloncancer 38
9.2.2 Preoperativ utredning av primär rektalcancer 38
9.2.3 Preoperativ metastasutredning 38
9.2.4 Särskilda situationer 38
9.2.5 Bilddiagnostik efter preoperativ behandling 39
9.2.6 Bilddiagnostik vid misstänkt återfall 40
9.3 Diagnosbesked 40

Kapitel 10 42
Kategorisering av tumören 42

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen 42
10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 42
10.3 Anamnestisk remissinformation 43
10.4 Patologens hantering 43
10.4.1 Polypektomipreparat, mukosaresektat och TEM-preparat 43
10.4.2 Biopsier 43
10.4.3 Tarmresektat 44
10.4.4 Färska operationspreparat 44
10.4.5 Fixerade operationspreparat 45
10.5 Lymfkörtelstatus 45
10.6 Bedömning av primärtumör 46
10.6.1 Peritonealiserad tarmyta 46
10.6.2 Icke peritonealiserad resektionsyta (CRM) 46
10.6.3 Kärlinvasion 46
10.6.4 Nervinvasion 47
10.7 Tumörkrympning efter preoperativ behandling 47
10.8 Klassificering av tumören med TNM 47
10.9 Molekylärpatologiska analyser 51
10.10 Standardiserad svarsmall 52

Kapitel 11 53

Remissversion

Multidisciplinär konferens **53**

Kapitel 12 ..... **55**
Neoadjuvant/preoperativ behandling av koloncancer **55**

12.1 Cytostatikabehandling 55
12.2 Strålbehandling 55

Kapitel 13 ..... **56**
Neoadjuvant/preoperativ behandling av rektalcancer **56**

13.1 Studier av strålbehandling vid rektalcancer 57
13.1.1 Preoperativ sekventiell strålbehandling och cytostatika 58
13.1.2 Hur stor andel bör få preoperativ strålbehandling? 58
13.2 Behandlingsrekommendationer 58
13.2.1 Standardbehandling – rekommendationer 59
13.2.2 Lathund strålbehandling 61
13.3 Alternativa strategier/situationer 64
13.3.1 Preoperativ cytostatika 64
13.3.2 Strålbehandling vid synkron fjärrmetastasering 64
13.3.3 Organbevarande behandling 64
13.3.4 Rebestrålning 65
13.3.5 Postoperativ strålbehandling 67
13.4 Alternativa stråltekniker 67
13.4.1 Brachyterapi 67
13.4.2 Protonterapi 68
13.5 Biverkningar av strålbehandling 68
13.5.1 Akuta biverkningar 69
13.5.2 Senbiverkningar 69
13.6 Strålbehandlingens genomförande 70
13.6.1 Specifikt vid kort strålbehandling 5x5 Gy 72
13.6.2 Specifikt vid lång kemoradioterapi (CRT) 72
13.6.3 Specifikt vid kort preoperativ strålbehandling 5x5 Gy med fördröjd kirurgi eller vid metastaserad sjukdom 73

Kapitel 14 ..... **75**
Kirurgi **75**

14.1 Koloncancer 75
14.1.1 Allmänna principer 75
14.1.2 Högersidig hemikolektomi 76
14.1.3 Vänstersidig hemikolektomi 77
14.1.4 Transversumresektion 77
14.1.5 Sigmoideumresektion 77
14.1.6 Kolektomi 78
14.1.7 Lokal excision av maligna polyper 78
14.1.8 Anastomosteknik 78
14.2 Appendixcancer 79
14.3 Rektalcancer 80
14.3.1 Främre resektion 80
14.3.2 Hartmanns operation 81
14.3.3 Abdominoperineal excision (APE) 82
14.3.4 Intersfinkterisk APE 83
14.3.5 Transanal TME (TaTME) 84
14.3.6 Överväxt på bäckenvägg och sacrum 85
14.3.7 Behandling av tidig rektalcancer 85
14.3.8 Anastomosteknik 87

Remissversion

14.4 Laparoskopisk operation ... 87
14.4.1 Bakgrund ... 87
14.4.2 Laparoskopi vid resektion för rektal cancer ... 88
14.4.3 Postoperativ ileus och bukväggsmorbiditet ... 89
14.4.4 Konvertering till öppen kirurgi ... 89
14.4.5 Laparoskopins plats i svensk rutinsjukvård 2019 ... 89
14.5 Akut insjuknande ... 90
14.5.1 Bakgrund ... 91
14.5.2 Utredning ... 91
14.5.3 Operation ... 91
14.5.4 Stent ... 92
14.6 Palliativ kirurgi ... 93

Kapitel 15 ... 95
Adjuvant cytostatikabehandling ... 95

15.1 Behandlingens syfte ... 96
15.2 Bedömning av risk för recidiv ... 96
15.3 Ålder ... 99
15.4 Tidpunkt för start av behandling ... 99
15.5 Koloncancer ... 100
15.5.1 Behandlingstid ... 100
15.5.2 Regimval ... 101
15.6 Rektalcancer ... 103
15.6.1 Evidensläge ... 103
15.6.2 Behandlingstid ... 104
15.6.3 Efter preoperativ behandling ... 104
15.6.4 Regimval ... 105
15.7 Biverkningar ... 105

Kapitel 16 ... 107
Behandling av metastaserad sjukdom ... 107

16.1 Utredning och val av behandling ... 107
16.2 Kirurgi vid metastaserad sjukdom ... 107
16.2.1 Levermetastaser (se bilaga 2) ... 107
16.2.2 Lungmetastaser ... 108
16.2.3 Laterala körtlar i bäckenväggen vid rektalcancer ... 108
16.2.4 Lymfkörtelspridning paraaortalt ... 110
16.2.5 Peritoneal carcinos ... 111
16.2.6 Övriga metastaser ... 112
16.3 Antitumoral läkemedelsbehandling vid metastaserad kolorektalcancer (mCRC) ... 113
16.3.1 Bakgrund ... 113
16.3.2 Mål med läkemedelsbehandlingen ... 114
16.3.3 Utvärdering av behandlingseffekt, behandlingspaus, underhållsbehandling ... 115
16.3.4 Val av läkemedel ... 116
16.3.5 Cytostatika ... 117
16.3.6 Målinriktade läkemedel ... 118
16.3.7 Behandlingsprediktiva faktorer ... 119
16.3.8 Immunterapi ... 120

Kapitel 17 ... 121
Understödjande vård, omvårdnad och rehabilitering ... 121

17.1 Kontaktsjuksköterska ... 121
17.2 Psykosocialt stöd ... 122

Remissversion

17.3 Min vårdplan 122
17.4 Symtomkontroll 122
17.5 Aktiva överlämningar 122
17.6 Löpande cancerrehabilitering 123
17.6.1 Rehabiliteringsplan 123
17.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering 123
17.7 Hälsosamtal 124
17.7.1 Alkohol 124
17.7.2 Rökning 124
17.8 Fertilitetsbevarande åtgärder 124
17.9 Perioperativt omhändertagande och omvårdnad 125
17.9.1 Tid till behandling 125
17.9.2 Förberedelser och information inför operation 125
17.9.3 Prehabilitering 126
17.9.4 Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) 126
17.9.5 Trombosprofylax 127
17.9.6 Antibiotikaprofylax 127
17.9.7 Preoperativ laxering 128
17.9.8 Specifika postoperativa komplikationer 128
17.9.9 Utskrivning 128
17.10 Omvårdnad vid onkologisk behandling 129
17.10.1 Information vid start av onkologisk behandling 129
17.10.2 Symtomkontroll vid behandling 129
17.10.3 Infart och extravasering 129
17.11 Biverkningar 130
17.11.1 Akuta biverkningar vid cytostatika- och strålbehandling 130
17.11.2 Fördröjda, senare biverkningar 130
17.11.3 Behandling av biverkningar 131
17.12 Stomi 137
17.12.1 Preoperativ information 138
17.12.2 Stomimarkering 138
17.12.3 Postoperativ omvårdnad 138
17.12.4 Nutrition 139
17.12.5 Stomiflöden 139
17.12.6 Stomirelaterade komplikationer 139
17.13 Nutrition 141
17.13.1 Nutritionsbedömning av patienter 141
17.13.2 Åtgärder vid undernäring eller risk för undernäring 141
17.13.3 Kosttillägg 142

Kapitel 18 143
Palliativ vård och insatser 143

Kapitel 19 144
Uppföljning 144

19.1 Mål med uppföljningen 144
19.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering 144
19.3 Kontroll av återfall 144
19.3.1 Sammanfattning/vetenskapligt underlag 145
19.4 Självrapportering av symtom 146
19.5 Förslag till uppföljningsintervall 146
19.5.1 Efter behandling av levermetastaser 147
19.5.2 Efter behandling av lungmetastaser 147
19.5.3 Efter behandling av peritoneal carcinos 148

Remissversion

19.5.4 Ansvar ... 148
19.5.5 Avslut av uppföljning ... 148
19.5.6 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning ... 148

Kapitel 20 ... 150
Underlag för nivåstrukturering ... 150

20.1 Behovs– och kompetensstyrd regional nivåstrukturering ... 151
20.2 Nationell nivåstrukturering ... 151

Kapitel 21 ... 152
Kvalitetsregister ... 152

21.1 Registrering och rapportering ... 152
21.2 Årsrapporter ... 152
21.3 Syfte ... 153
21.4 Cancerregistret ... 153

Kapitel 22 ... 154
Kvalitetsindikatorer och målnivåer ... 154

Kapitel 23 ... 159
Referenser ... 159

Kapitel 24 ... 195
Vårdprogramgruppen ... 195

24.1 Vårdprogramgruppens medlemmar ... 195
24.2 Författare ... 195
24.3 Jäv och andra bindningar ... 197

Bilaga 1 ... 198
Kvalitetsdokument för patologi ... 198

Bilaga 2 ... 199
Behandling av kolorektala levermetastaser ... 199

Bakgrund ... 199
Multidisciplinär terapikonferens (MDK) ... 200
Teamets sammansättning ... 200
Prognostiska faktorer ... 200
Patientens allmäntillstånd ... 200
Leverfunktion ... 201
Preoperativ diagnostisk utredning ... 201
Perioperativ cytostatikabehandling och målinriktade läkemedel ... 201
Tidsplanering för operation och neoadjuvant/adjuvant behandling ... 201
Operationsteknik ... 201
Lokal ablativ behandling ... 201
Downsizing och tvåstegsoperation med portavensembolisering inkl. ALPPS ... 201
Transarteriell lokoregional behandling och stereotaktisk strålbehandling eller cytostatika ... 202
Referenser ... 202
Patologi – Histopatologisk och cytologisk diagnos av kolorektala levermetastaser ... 203
Uppgifter på remissen och preparathantering ... 204
Innehåll i PAD-utlåtandet ... 204
Referenser ... 204
Radiologi – Bilddiagnostik av kolorektala levermetastaser ... 205
DT- och MRT-protokoll ... 207
Referenser ... 208
Preoperativ cytostatika ... 210
Referenser ... 210

remissversion

Cytostatikabehandlingspaus inför leverkirurgi 211
Referenser 211
Indikationer för kirurgi 212
Vad är resektabelt? 213
Referenser 214
Val av kirurgisk strategi – sekvens 215
Referenser 216
Laparoskopisk teknik 217
Referenser 218
Lokalablativ behandling 218
Referenser 219
Portavensembolisering 220
Referenser 220
Reresektion 220
Referenser 221
Metastaser som försvinner efter cytostatikabehandling 221
Referenser 221
Leverresektion hos patienter med extrahepatisk sjukdom 222
Referenser 222
Levertransplantation vid kolorektal levermetastasering 224
Referenser 224
Komplikationer vid kirurgisk behandling av kolorektala levermetastaser 224
Referenser 225
Uppföljning av patienter som genomgått leverresektion eller ablation 226
Bakgrund 226
Uppföljningsintervall 226
Referenser 226
Omvårdnad hos patienter behandlade för kolorektala levermetastaser 226
Bakgrund 227
Multidisciplinärt team 227
Patientinformation 227
Hälsorelaterad livskvalitet och patientrapporterade mått 227
Patientupplevelser 228
Kvalitetsindikatorer för leverregistret 228
Referenser 228
Författare till leverbilagan 229

Bilaga 3 230
Definition av targetvolymer vid strålbehandling av rektalcancer 230

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

Kolorektalcancer är globalt sett den tredje vanligaste cancerformen och incidensen ökar i Sverige (idag ca 6000 fall/år). Handläggningen av kolorektalcancer är idag uttalat multidisciplinärt orienterad där primärvård, radiologi, endoskopi, patologi, kirurgi och onkologi bidrar till bästa möjlighet till behandling för varje enskild patient. Den multidisciplinära konferensen (MDK) är central i detta arbete. Beslut om att införa screening med faecesprov har tagits nationellt och implementering av screening pågår för närvarande (2019) i samtliga regioner/landsting. Standardiserat vårdförlopp (SVF) är infört med standardiserad utredning vid välgrundad misstanke om kolorektalcancer.

Idag behandlas drygt hälften av rektalcancerpatienterna med cytostatika och/eller strålbehandling preoperativt för bättre onkologiskt resultat, vilket är en stor ökning jämfört med praxis på 80-talet. Det är troligt att andelen koloncancerpatienter som behandlas onkologiskt innan kirurgi också kommer att öka, ett antagande som baseras på ny forskning.

Den kirurgiska tekniken har sedan under de senaste drygt 20 åren standardiserats vilket tillsammans med utvecklingen inom medicinsk onkologisk behandling har bidragit till förbättrat onkologiskt resultat.

Adjuvant cytostatika minskar risken för metastasering efter behandling av primärtumör. Balansen mellan risk/nytta av denna tilläggsbehandling diskuteras på MDK baserat på operationsfynd (patolog) samt verksamhetens kunskap om patientens möjlighet att tolerera cytostatika.

Ca 50 % av patienterna utvecklar metastaser någon gång. Metastasbehandling onkologiskt och/eller kirurgiskt ger möjlighet till förlängd överlevnad och i vissa fall bot och patienter som bedöms lämpliga för behandling bör diskuteras på MDK med närvaro av organspecialister (leverkirurg, thoraxkirurg) och onkologer.

Vid palliativ situation bör patienten vid behov diskuteras på MDK vid förändring av klinik eller tumörstatus där annan behandling kan övervägas (tex rebestrålning eller kirurgi).

Omvårdnad och cancerrehabilitering är prioriterade områden och är en förutsättning för att våra patienter mår väl under och efter behandlingen.

Kvalitetsregistret för kolorektalcancer är en förutsättning för bedömningen av att arbetet med att utveckla vården för kolorektalcancerpatienterna är framgångsrikt. Resultaten följs både på lokal och nationell nivå och visar på eventuella brister som kräver ett förbättringsarbete.

Remissversion

KAPITEL 2
Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal som möter patienter med kolorektalcancer före, under och efter behandling.

Med kolorektalcancer avses tumörer med patologisk diagnos adenocarcinom inom kolon (från caekum till och med sigmoideum) och rektum (inom 15 cm från analöppningen). Vårdprogrammet omfattar inte tumörer med annan morfologisk diagnos inom kolon och rektum.

Aktuella ICD-diagnoser är C18.0-C20.9.

Den första versionen av vårdprogrammet skrevs med utgångspunkt i Socialstyrelsens riktlinjer från 2014. Riktlinjerna kommer dock inte att uppdateras. Detta innebär att det i denna version av vårdprogrammet kan finnas skillnader mellan vårdprogrammets rekommendationer och Socialstyrens riktlinjer. I de fallen är det vårdprogrammets rekommendationer som bör följas.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Adjuvant cytostatikabehandling i 3 i stället för 6 månader för många patienter där risken för återfall inte är så hög.

Färre patienter med rektalcancer kommer att rekommenderas preoperativ strålbehandling. Patienter med lokalt avancerad rektalcancer erbjuds lång radiokemoterapi endast om riskfaktorer talar för låg risk för metastasering, övriga erbjuds 5X5 Gy följt av cytostatika.

Patienter med rektalcancer som erhållit preoperativ onkologisk behandling och uppvisar total tumörregress kan erbjudas uppföljning med MRT och endoskopi med täta intervaller inom ramen för nationell studie (watch&wait).

Ökad molekylärpatologisk testning för behandlingsprediktion och onkogenetisk bedömning.

Uppdatering till TNM 8.

FDG-PET-DT är ej obligat vid utredning inför kurativt syftande metastaskirurgi.

Samtliga patienter som är aktuella för kurativt syftande leverkirurgi pga metastaser skall bedömas på MDK med deltagande av leverkirurg.

Uppdatering hösten 2020

Kapitlet som berör onkologisk behandling av rektalcancer preoperativt har uppdaterats baserat resultat av RAPIDO-studien.

Tillägg av metastasutredning vid kontroll MRT efter onkologisk behandling följt av lång väntan.

Remissversion

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För kolorektalcancer finns ett standardiserat vårdförlopp. Det reviderades under 2018 och den aktuella versionen gäller från och med 2019.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också läsas i sin helhet i Kunskapsbanken.

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i **hälso- och sjukvårdslagen** (HSL 82:763). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. **patientrörlighetsdirektivet** ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt **vårdgarantin** (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Remissversion

- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (++)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om systemet här.

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Detta är det tredje nationella vårdprogrammet för kolorektalcancer och innebär en uppdatering både vad gäller medicinskt innehåll och vårdprogrammets struktur.

Målet med vårdprogrammet är att uppnå en jämlik vård av hög kvalitet i hela landet oavsett bostadsort, kön eller socioekonomiskt status. Detta innebär att samtliga patienter med kolorektalcancer bör få vård som ger bästa möjlighet till bot när detta är möjligt samt god palliativ vård när bot inte är möjlig. Vårdprogrammet ska vara ett stöd för hälso-och sjukvårdspersonal i strävan att uppnå dessa mål.

Rapporterna (årsrapporter samt onlinerapporter) från kolorektalcancerregistret ger en indikation på hur väl dessa mål uppnås i olika delar av landet.

Remissversion

KAPITEL 4

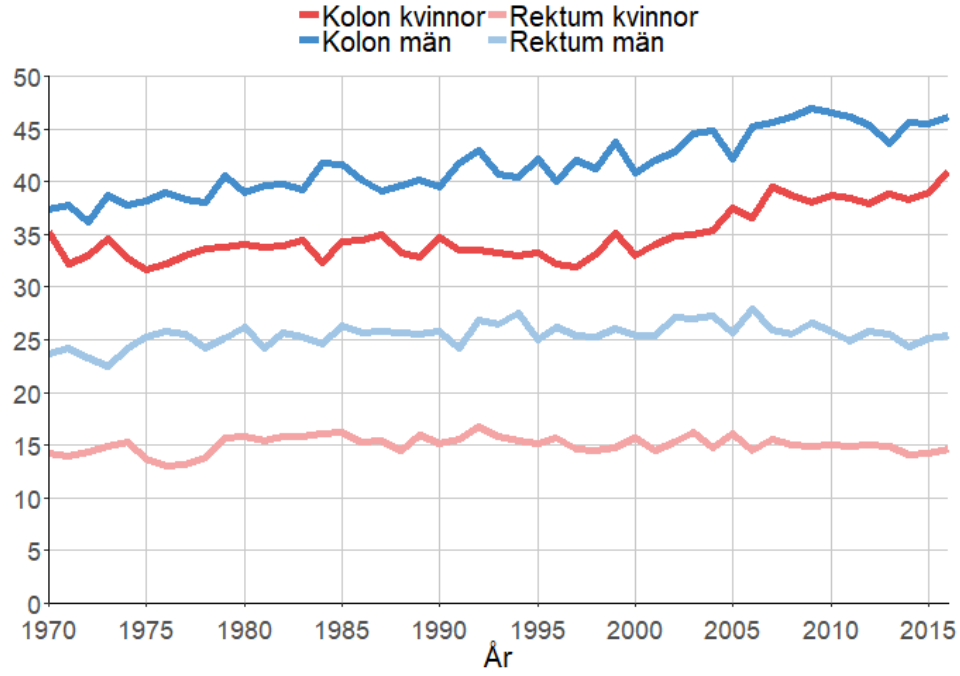
Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

4.1.1 Incidens

Kolorektalcancer är den tredje vanligaste cancerformen globalt sett, efter lung- och bröstcancer, med 1,2 miljoner nya fall per år. Incidensen varierar kraftigt (10-faldigt) mellan olika delar av världen. Högst incidens ses i Australien, Nya Zeeland och Västeuropa medan Afrika har lägst incidens. Under senare årtionden har incidensen ökat bland annat i Norge medan den har minskat i USA.

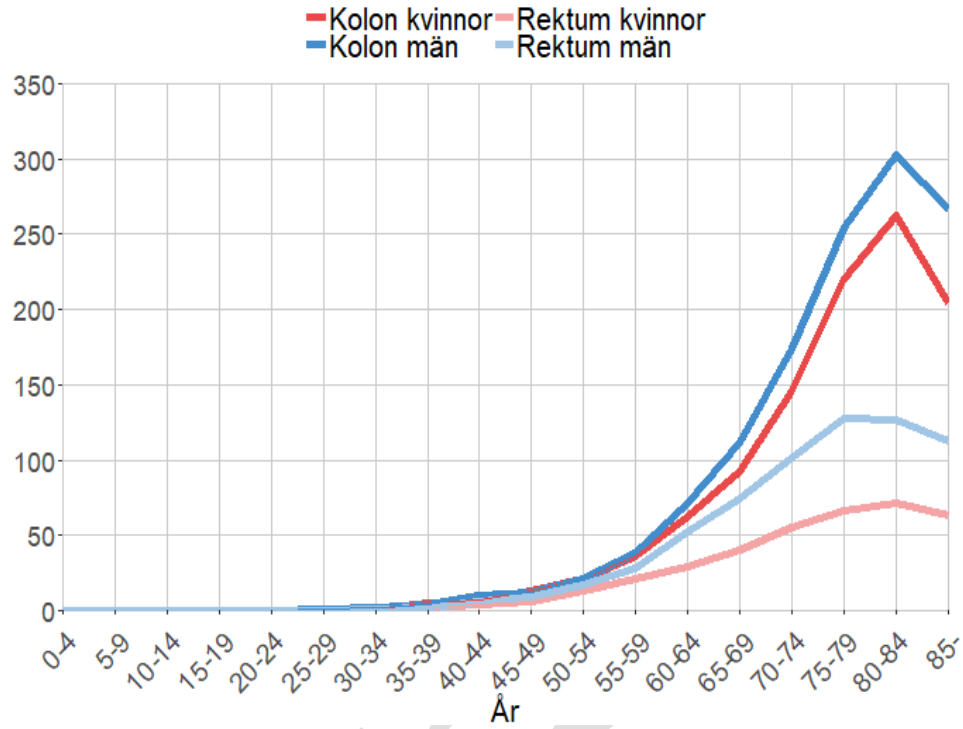
I Sverige har den åldersstandardiserade incidensen av koloncancer successivt ökat under de senaste årtiondena, medan rektalcancer har haft en närmast oförändrad incidens (Figur 1). Under perioden 2012–2016 var antalet nya fall av koloncancer bland både män och kvinnor 43/100 000 (icke åldersstandardiserat), vilket motsvarar över 4 000 nya fall av koloncancer årligen. Incidensen av rektalcancer 2012–2016 var 25/100 000 bland män och 17/100 000 bland kvinnor, vilket innebär att ca 1 200 män och 800 kvinnor diagnostiseras med rektalcancer varje år. Sammanlagt är kolorektalcancer den tredje vanligaste cancerformen i Sverige, efter prostata- och bröstcancer. Var nionde patient i Sverige med nydiagnostiserad malignitet har en kolorektal cancer.



Figur 1. Åldersstandardiserad incidens per 100 000 för kolon- och rektalcancer, Sverige 1970–2016

Svensk version

Den åldersspecifika incidensen uppvisar ett karaktäristiskt och likartat mönster vid både kolon- och rektalcancer (figur 2). Det innebär att kolorektalcancer är en ovanlig sjukdom bland unga. Under 2012–2016 diagnostiserades 4 % av all koloncancer och 5 % av all rektalcancer hos patienter yngre än 50 år. Samtidigt var 29 % av patienterna med koloncancer och 21 % av patienterna med rektalcancer 80 år eller äldre vid diagnos.



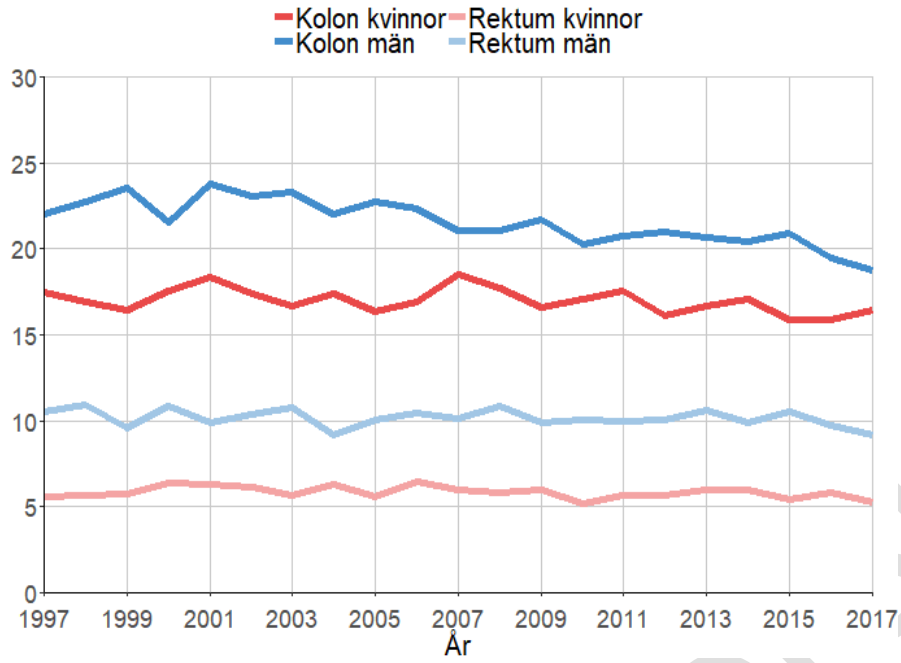
Figur 2. Åldersstandardspecifik incidens per 100 000 för kolon- och rektalcancer i Sverige 2006–2016

4.1.2 Dödlighet

Årligen beräknas 880 000 individer i världen avlida på grund av kolorektalcancer, vilket motsvarar drygt 9 % av all cancerorsakad död och gör sjukdomen till den fjärde vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i Sverige [1].

I Sverige minskade den åldersstandardiserade dödligheten (mortaliteten) för kolorektal cancer under 1970- och 80-talen men under de senaste tio åren har den legat tämligen konstant (Figur 3). Under åren 2013–2017 var den årliga dödligheten för koloncancer 19/100 000 bland män och 20/100 000 bland kvinnor, vilket motsvarar att ca 1 900 personer avlider på grund av koloncancer varje år. Dödligheten för rektalcancer var 9/100 000 bland män och 7/100 000 bland kvinnor, vilket motsvarar att 800 personer avlider årligen på grund av rektalcancer. Under perioden 2013–2017 utgjorde registrerade dödsfall i kolorektal cancer 12 % av all cancerorsakad död.

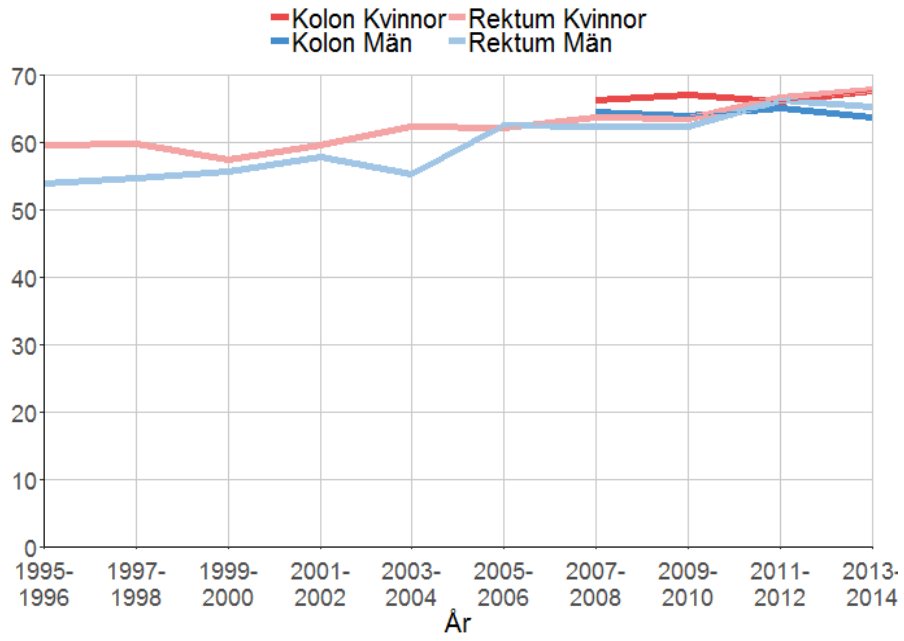
Remiss



Figur 3. Åldersstandardiserad dödlighet per 100 000 för kolon- och rektalcancer i Sverige 1997–2017

4.1.3 Överlevnad

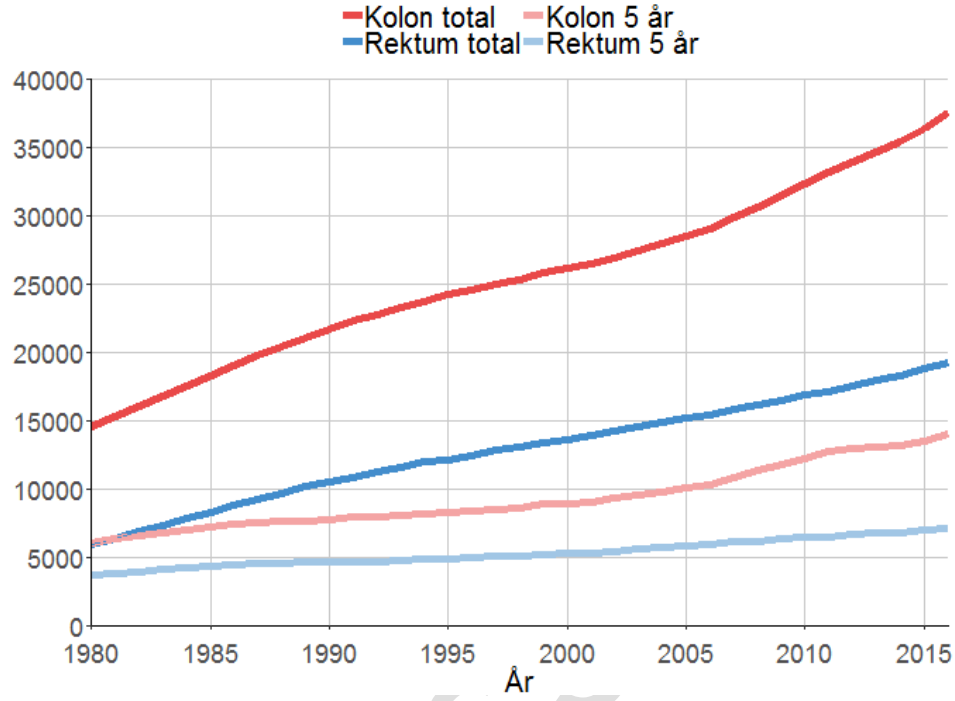
Den relativa 5-årsöverlevnaden har förbättrats för både kolon- och rektalcancer under de senaste decennierna (Figur 4). I aktuella svenska data från 2018 var 5-årsöverlevnaden vid diagnostiserad koloncancer 64 % för män och 68 % för kvinnor. För rektalcancer var 5-årsöverlevnaden 66 % för både män och kvinnor.



Figur 4. Relativ 5-årsöverlevnad för kolon- och rektalcancer i Sverige 1995–2014

4.1.4 Prevalens

Eftersom både incidens och överlevnad av kolorektalcancer har ökat under de senaste årtiondena har också antalet individer som blivit behandlade för sjukdomen ökat allt mer (Figur 5). År 2016 var den totala prevalensen för kolorektalcancer nästan 53 000, motsvarande 516/100 000 män och 538/100 000 kvinnor.



Figur 5. Total- och 5-årsprevalens av kolorektal cancer i Sverige 1980–2016

4.2 Etiologi

4.2.1 Genes

Enligt dagens paradigm uppkommer de flesta fall av kolorektalcancer ur ett adenom (en neoplastisk polyp), en utveckling som beräknas ta 10–15 år i anspråk. Den exakta incidensen respektive prevalensen av adenom är dock okänd och dylika studier låter sig av metodologiska skäl inte göras, eftersom det förutsätter att en normalpopulation i önskat åldersintervall till närmare 100 % lät sig koloskoperas och dessutom följas över tid med nya koloskopier [2].

Dock finns en del prevalensstudier av selekterade patientmaterial. En av världens största prevalensundersökningar från Tyskland omfattar närmare 3,6 miljoner screeningkoloskoperade personer (således bias genom att den endast omfattar dem som tackat ja). Resultaten framgår av tabell 1.

Remiss

Tabell 1. Prevalens av adenom [3]

Ålder	Vanliga adenom	Avancerade adenom
55–59 år	Män: 16 % Kvinnor: 9,6 %	Män: 6,6 % Kvinnor: 3,5 %
75–79 år	Män: 18,2 % Kvinnor: 12,8 %	Män: 10,4 % Kvinnor: 6,8 %

Man beräknade också den kumulativa transitionsfrekvensen för vanliga adenom till cancer, se tabell 2.

Tabell 2. Kumulativ transformationsfrekvens

Ålder	Adenom till cancer	Avancerade adenom till cancer
60–75 år	22 %	58 %
75–80 år	1,9 %	24 %

Livsrisken att utveckla kolorektalcancer är cirka 5 % i Sverige, således betydligt lägre än vad den uppskattade prevalensen adenom anger. Det innebär att de flesta adenom är statiska eller till och med antas kunna tillbakabildas. Som synes ökar antalet adenom med åldern och är vanligare bland män.

Risken för höggradig dysplasi respektive cancer i ett adenom är associerad med dess storlek. Flera studier anger skiftande cancerfrekvens för polyper: 0–1,5 % för polyper < 10 mm och 2,4–10,2 % för polyper > 10 mm [4].

Det är sedan länge känt att polypektomi minskar incidensen av kolorektalcancer, vilket ytterligare bekräftar adenom–carcinomsekvensen. Reviderade riktlinjer för koloskopikontroll efter exstirpation av olika polypformer publicerades senast 2017 [5].

Redan på 1980-talet kunde olika stadier i denna utveckling av fenotypen associeras med en tilltagande ackumulering av mutationer. Senare molekylärbiologisk forskning har visat på en mer komplex och heterogen bild. I en typisk cancer beräknas ett 80-tal gener vara muterade, varav dock endast en liten andel återfinns hos merparten och de flesta muterade gener vid kolorektalcancer förekommer i låg frekvens.

4.2.2 Riskfaktorer

Såväl ärftlighet och samsjuklighet som livsstilsrelaterade faktorer kan innebära en ökad risk för att insjukna i kolorektal cancer, se även kapitel 7 Ärftlig kolorektal cancer. För rekommendationer kring prevention utifrån riskfaktorer, se kapitel 5 Primär prevention.

4.2.2.1 Rött och processat kött

Ett flertal studier har kunnat visa på samband mellan köttkonsumtion och kolorektal cancer.

World Cancer Research Fund (WCRF) har gått igenom litteraturen kring kolorektal cancer och livsstilsrelaterade riskfaktorer. Resultaten publicerades första gången 2007, med uppdateringar 2011 och 2018. Den senaste rapporten inkluderar 99 studier från hela världen och konkluderar att det finns stark evidens för att klassificera processat kött som en tydlig riskfaktor för kolorektal

Remissversion

cancer [6]. En metaanalys av 10 studier från 1999–2012 omfattande 10 738 fall visade ett signifikant dos-responssamband mellan intag av 50 gram processat kött per dag och kolorektal cancer (RR 1,16; 95 % CI 1,08–1,26). Med processat kött menas charkuteriprodukter, alltså kött som har konserverats genom till exempel nitritsaltning, rökning eller torkning.

Det finns ett svagt dos-responssamband mellan intag av icke-processat rött kött och kolorektal cancer. WCRF:s metaanalys av 8 studier från 1999–2012 omfattade 6 662 fall med avseende på konsumtion av 100 gram rött kött per dag och gav RR 1,12 (95 % CI 1,00–1,25). Med rött kött avses nötkött, griskött, lammkött och getkött från tamboskap. WCRF gör bedömningen att rött viltkött (t.ex. älg, hjort och rådjur) kan antas innebära samma riskfaktor som konsumtion av annat rött kött, men eftersom det ännu inte finns några studier på konsumtion av viltkött inkluderas det inte i WCRF:s rekommendationer, se kapitel 5 Primär prevention.

Mekanismen bakom den ökade risken för kolorektal cancer vid köttkonsumtion är ännu oklar. En teori är att både rött och processat kött innehåller rikligt med mättade fetter, hemjärn och heterocykliska aminer som kan verka carcinogent. Även tillagningsmetoden tycks viktig. Kött som tillagas under hög temperatur under lång tid ger till exempel en högre halt av heterocykliska aminosyror [7].

4.2.2.2 Alkohol och rökning

Alkoholkonsumtion har ett signifikant dos-responssamband för kolorektal cancer. I WCRF:s metaanalys inkluderades 16 studier omfattande 15 896 fall där man såg en signifikant ökad risk vid intag av 30 g alkohol eller mer per dag, medan ingen signifikant riskökning sågs vid intag under 20 g per dag. Riskökningen var 7 % per 10 gram alkohol per dag (RR 1,07; 95 % CI 1,05–1,08).

Rökning har ett känt samband med kolorektal cancer där risken ökar i proportion till paketår och antal cigaretter/dag. Risken är också ökad för de som börjar röka tidigt i livet. Rökare har även signifikant högre stadierelaterad cancerdödlighet jämfört med icke-rökare. Även dödligheten är dos-responsberoende för både paketår och antal cigaretter. Jämfört med icke-rökare har rökare en riskökning på 17 % för att insjukna i kolorektal cancer och 40 % högre dödlighet i kolorektal cancer. Hos storrökare (≥ 40 cigaretter per dag) dubblas både riskökningen för insjuknande och dödlighet i kolorektal cancer (38 % respektive 98 %) [8].

4.2.2.3 Längd och vikt

WCRF:s metaanalys av 13 studier omfattande 65 880 fall visade ett dos-responssamband mellan en persons längd och risk för kolorektal cancer, med en riskökning med 5 % per 5 cm (RR 1,05; 95 % CI 1,02–1,07) [6]. En möjlig mekanism kan vara att längre personer är utsatta för en högre andel tillväxtfaktorer tidigt i livet. Längre personer har även fler celler vilket kan innebära ökad risk för att det sker en mutation i någon cell. De har också längre tarmar vilket kan innebära ökad exponering för cancerogena faktorer i tarmen.

WCRF:s metaanalys fann ett signifikant dos-responssamband mellan body mass index (BMI) och riskökning för kolorektal cancer där associationen är starkare vid BMI över 27 (RR 1,15; 95 % CI 1,13-1,18).

Remissversion

4.2.2.4 Ulcerös kolit

Långvarig och utbredd ulcerös kolit innebär en ökad risk för kolorektal cancer, som ökar ytterligare i kombination med ärftlighet för sjukdomen eller vid skleroserande cholangit. I en svensk studie på 3 117 patienter med diagnosen ulcerös kolit under åren 1922–1983 sågs en 6-faldig riskökning för kolorektal cancer (SRI 5,7; 95 % CI 4,6–7,0). Överrisken kan dock ha minskat över tid, möjligen tack vare ändrade behandlingsregimer. En senare dansk kohortstudie av patienter som fått sin diagnos mellan 1979 och 2008 (n = 32 911) visade en relativ risk för kolorektal cancer vid ulcerös kolit på 1,07 (95 % CI 0,95–1,21) [9]. För patienter som fått diagnos senare ses en lägre risk för kolorektalcancer.

För de patienter som kolektomeras kan det kvarstå en överrisk att insjukna i rektalcancer beropende på val av operationsmetod. En kohortstudie av alla svenska patienter som kolektomerats för ulcerös kolit mellan 1964 och 2019 (n = 7 889) visade att risken för rektalcancer var närmast eliminerad för patienter som rekonstruerats med bäckenreservoar (ileal pouch-anal anastomosis; IPAA) (SIR 0,4; 95 % CI 0,0–2,5; n = 1796 patienter). Patienter som opererats med ileorektal anastomos (IRA) hade däremot en 9-faldigt högre risk för rektalcancer jämfört med normalpopulationen i Sverige (SIR 8,7; 95 % CI 5,6–13,4; n = 1112). Även de patienter som hade kvar sin rektalstump hade en ökad risk för rektalcancer, men inte lika hög som patienter som opererats med IRA (SIR 3,8; 95 % CI 2,6–5,7; n = 4358) [10].

4.2.2.5 Crohns sjukdom

Patienter med Crohns sjukdom har en ökad risk att insjukna i kolorektal cancer, men sambandet är inte lika tydligt som för ulcerös kolit. En svensk kohortstudie av 1 655 patienter med diagnosen Crohns sjukdom visade en överrisk för kolorektal cancer på 2,5 jämfört med normalpopulationen [11]. I en dansk kohortstudie med 14 463 patienter med Crohns sjukdom såg man en relativ risk på 0,85 (95 % CI 0,67 - 1,07). Man kunde däremot inte påvisa någon minskad risk över tid som i fallet med ulcerös kolit [9].

4.2.2.6 Diabetes

Diabetes tycks utgöra en oberoende riskfaktor för insjuknande i kolorektalcancer. En metaanalys från 2011 visade en riskökning på över 30 % för både kolon- och rektalcancer även då man justerade för kända störfaktorer (confounders) såsom rökning, fysisk inaktivitet och fetma [12].

4.2.2.7 Övrigt

På senare år har forskningen börjat studera tarmflorans inverkan på risken för att utveckla kolorektal cancer. Infektion med vissa bakterier såsom Fusobacterium tycks innebära en ökad risk för att utveckla kolorektal cancer. Hur orsakssambandet ser ut är ännu okänt [13].

Remissversion

KAPITEL 5

Primär prevention

Rekommendationer

Undvik
- Mer än 30 g alkohol/dag
- Processat kött
- Övervikt
- Rökning

Uppmuntra till
- All form av fysisk aktivitet
- Fullkorn, fiber och mejeriprodukter
- C-vitaminrik mat, fisk och vitamin D

Remissversion

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor och arbetet bör bygga på Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder för levnadsvanor. Detta material bör användas av primärvården för att underlätta för riskgrupper att göra livsstilsförändringar.

Faktorer som i epidemiologiska studier har visats ge ökad risk för insjuknande i kolorektalcancer är övervikt, hög konsumtion av rött och processat kött, hög alkoholkonsumtion och tobaksbruk [14].

Det är svårt att säkerställa enskilda faktorers specifika inverkan på risken att insjukna i kolorektalcancer, men de ovan rekommenderade faktorerna har en tydlig epidemiologisk koppling till cancer i allmänhet och kolorektalcancer i synnerhet och bör därför avrådas från i primärpreventivt syfte.

WHO (Världshälsoorganisationen) uppskattar att 30–50 % av all cancer kan förebyggas genom att minska tobaksbruk, förbättra matvanorna, minska alkoholkonsumtionen samt öka den fysiska aktiviteten i ett befolkningsperspektiv [15]. I Storbritannien har man beräknat att 18–31 % av all kolorektal cancer skulle kunna förhindras genom ändrade kost- och levnadsvanor. För danska förhållanden har man uppskattat att följsamhet till fem rekommendationer kring livsstil (fysisk aktivitet, midjemått, rökning, alkohol och kost) skulle kunna minska antalet fall av kolorektal cancer med 23 %. WCRF rekommenderar en konsumtion av rött kött på mindre än 500 g i veckan. Livsmedelsverket håller WCRF:s linje och rekommendationer för att minska risken för cancer [16], se avsnitt 4.2.2 Riskfaktorer.

KAPITEL 6

Screening för kolorektalcancer

Screening för kolorektal cancer är under införande i Sverige. Information och rekommendationer om screeningens genomförande finns på RCC:s webbplats. Detta kapitel ger en bakgrund till screeningen.

6.1 Bakgrund

Screening, oavsett sjukdom, baseras på vissa förutsättningar, av vilka WHO redan 1968 fastslog 10 premisser som fortfarande är giltiga, vilka listas i tabell 3 [17].

Tabell 3. Screeningkriterier enligt WHO [17].

Sjukdomen är ett viktigt hälsoproblem
Effektiv och accepterad terapi finns
Resurser för diagnostik och terapi finns tillgängliga
Identifierbart latent eller tidigsymptomatiskt stadium föreligger
Adekvat testmetod är tillgänglig
Testmetoden är acceptabel för testpopulationen
Naturalförloppet är känt för sjukdomen
Accepterad policy för vilka som skall behandlas finns
Kostnad-nytto-balans skall råda
Kontinuerlig screeningprocess skall kunna etableras

Kolorektalcancer uppfyller som synes samtliga dessa kriterier. Det är viktigt att klargöra, att screening avser personer med genomsnittlig risk för en definierad sjukdom men utan symtom på densamma och alltså inte rör tidig diagnostik. Sistnämnda bygger på att allmänheten är välinformerad om vilka symtom i det här fallet kolorektal cancer kan ge och att sjukvården kan erbjuda omgående diagnostik. En särskild grupp utgörs av personer med ärftlighet för kolorektalcancer, vilka skall ingå i speciella kontrollprogram och inte omfattas av allmän screening.

Screening kan generellt indelas i populationsbaserad, organiserad dito respektive opportunistisk. Organiserad, allmän screening innebär att samhället aktivt genom kallelse erbjuder enskilda medborgare undersökning för att diagnostisera förstadier till eller fulminant men icke-symptomgivande sjukdom. Syftet är främst att reducera incidensen och därmed både morbiditet och mortalitet i sjukdomen. Samhällsperspektivet dominerar därmed och målet är att på gruppnivå reducera antalet individer som insjuknar och att de frigjorda sjukvårdsresurserna kan användas för andra angelägna ändamål [18].

Opportunistisk screening innebär däremot att sjukvården tillhandahåller möjligheter för symtomfria medborgare som önskar att bli undersökta för en definierad sjukdom, genom att

Remiss version

individen själv kontaktar sjukvården eller via till exempel sin distriktsläkare. Syftet här är istället främst att konfirmera friskhet hos individen, vilket följaktligen inte ger så stora övergripande positiva samhällseffekter. En psykologisk fördel med opportunistisk screening kan vara att ansvaret för hälsan i större utsträckning vilar på den egna individen. Opportunistisk screening är dock mycket svår att överblicka, styra och kontrollera vad gäller evidens för effekt och kostnadseffektivitet och bör därför inte finansieras av allmänna sjukvårdsmedel. Bland övriga nackdelar kan nämnas att psykosociala faktorer (bland annat utbildningsnivå, ekonomi och ålder) har visats innebära att individer med låg risk för sjukdomen överutnyttjar möjligheten att bli hälsoundersökta. Samhällets samlade sjukvårdsresurser utnyttjas därmed inte rationellt. Ytterligare en nackdel är att opportunistisk screening kan missbrukas för kommersiella syften.

6.2 Adenom-cancer sekvensen

Förutsättningarna för framgångsrik screeningeffekt specifikt vid kolorektalcancer bygger på att cirka 25 % av västerländsk befolkning i åldersintervallet 50–79 år har polyper i kolon och rektum, att cancerомvandlingen tar 10–15 år, att den har hög incidens med cirka 6 500 nyinsjuknande årligen i Sverige och att den är potentiellt botbar i tidiga stadier. Screeningen syftar således dels till att detektera förstadier (polyper) och exstirpera dessa, dels att diagnostisera icke-symtomgivande tidig cancer och därmed förskjuta stadiefördelningen till en större andel patienter med tidigt, kurativt stadium.

6.3 Screeningtekniker

Screeningmetoderna för kolorektalcancer kan indelas i indirekta eller faecesbaserade respektive direkta eller strukturella. De faecesbaserade detekterar förekomst av mikroskopiskt blod, DNA-markörer eller andra biokemiska produkter från neoplasier i tarmen, varvid personer med positivt test erbjudes kompletterande koloskopi. De strukturella testerna utgöres av endoskopi (sigmoideoskopi, koloskopi eller kapselkoloskopi) respektive röntgen (DT-kolografi). Avgjort mest evidens föreligger för f-Hb-tester och sigmoideo- och koloskopier, medan övriga metoder fortfarande är på forskningsstadiet och inte är tillräckligt evaluerade i populationsstudier.

6.4 Internationella och svenska perspektiv

Majoriteten av västländer har etablerade screeningprogram för kolorektalcancer, liksom ett flertal länder i Östeuropa och Asien samt i tilltagande frekvens även i Sydamerika och Mellersta östern men endast enstaka afrikanska länder [19]. Utformningen skiftar, företrädesvis relaterat till respektive lands sjukvårdssystem och tillgängliga resurser. En aktuell översikt identifierade 15 heltäckande riktlinjer från Nordamerika, Västeuropa, Asien och Saudiarabien, där majoriteten rekommenderar f-Hb-test företrädesvis FIT (Fecal Immunochemical Test, som identifierar globindelen i Hb-molekylen) årligen till vartannat år i åldersintervallen 50 – 74 år med uppföljande koloskopi av personer med positiva test [20].

EU rekommenderade redan 2003 att screening skulle införas som ett led i preventionen av kolorektalcancer. Successivt har därefter detaljerade rekommendationer och riktlinjer för hela screeningkedjan utarbetats [21]. EU-rekommendationen omfattar åldersgrupperna 50 – 74 år och de enskilda länderna kan välja förstahandsmetod (f-Hb, sigmoideoskopi, koloskopi eller kombinationer av dessa). I rekommendationerna ingår också 13 väl definierade kvalitetsparametrar. En välfungerande screeningorganisation måste kontinuerligt säkra kvaliteten

Remissversion

och logistiken i alla led, vilka kan sammanfattas med målpopulation, dokumentation, kallelsesystem, laboratorieanalys av f-Hb, provsvarsinformation till deltagarna, koloskopiuppföljning, kvalitetsregisteruppgifter samt forskning och utveckling. En aktuell sammanställning har också publicerats av International Agency for Research on Cancer [22].

Socialstyrelsen har utrett screeningfrågan ytterligare i svenskt perspektiv och adderade bl.a. 5 kriterier till WHO:s lista för en anpassning till det svenska sjukvårdssystemet, liksom frågor som rör framför allt etik och kostnadseffektivitet. Socialstyrelsen rekommenderar införandet av populationsbaserad screening för kolorektal cancer av åldersgruppen 60–74 år med immunologiskt faeces Hb-test (FIT) följt av koloskopi för dem med positivt testresultat [23, 24].

Den vetenskapliga basen för Socialstyrelsens rekommendation är fyra populationsbaserade randomiserade studier (USA, England, Danmark och i Göteborg) med f-Hb, där skiftande uppföljningstid har visat en minskning av dödligheten i kolorektal cancer med 9 - 32 %.

Våren 2018 fastställde RCC i samverkan en rapport framtagen av en nationell arbetsgrupp, i vilken man rekommenderar införandet av screening för kolorektal cancer med f-Hb-test (FIT) vartannat år i åldersgruppen 60 – 74 år [24].

6.5 Screeningprogrammens effekt

Effekten av de olika screeningprogrammen beror givetvis på flera faktorer, såsom vald metod, hur frekvent testning sker, vilken målpopulation som inbjudes, hur många av de inbjudna som deltar initialt och vid följande inbjudningar, hur uppföljningen sker och hur länge, vilka effektparametrar som redovisas, om ”intention to treat” eller ”per protocol” mätes etc. De väsentliga effektmåtten är givetvis reducerad mortalitet i respektive incidens av kolorektalcancer. Redovisningarna i den vetenskapliga litteraturen är dock ganska heterogena och därmed svårjämförbara, även om förslag till standardiserade protokoll finns.

Generellt visar dock samtliga studier att screening för kolorektalcancer oavsett programuppläggning är bättre än ingen screening, mätt såsom mortalitet och incidens. Socialstyrelsen beräknar att mortaliteten reduceras med cirka 300 personer årligen i Sverige vid fullt genomförd screening med f-Hb vartannat år i åldersintervallet 60–74 år. I litteraturen redovisas minskad mortalitet med 9–59 % för f-Hb-baserad screening, 22–79 % för sigmoideoskopi respektive 31–90 % för koloskopi. En stadieförskjutning till tidigare stadier (I-II) ses också, även om inte alla studier redovisar den parametern. För f-Hb-baserad screening beskrives ökning av stadium I-II med 6–27 % i absoluta tal och motsvarande minskning av stadium III-IV med 5–23 %.

Det skall också noteras, att sigmoideoskopiscreening har redovisat fyra randomiserade studier (RCT) och ett flertal fall-kontroll respektive kohortstudier av god kvalitet. Beträffande koloskopivarianten saknas ännu slutresultat från RCT (fyra stycken pågår i olika faser, varav en svensk – Screescostudien, som var fullinkluderad hösten 2019), men flera välgjorda fall-kontrollstudier och kohortstudier visar entydiga, positiva resultat. Generellt betraktas koloskopi som referensmetoden.

Deltagandefrekvensen är avgörande för ett screeningprograms resultat. Flera faktorer påverkar givetvis antalet deltagare, såsom populationsbaserat eller opportunistiskt screeningprogram, inbjudans utformning, sjukvårdssystem, screeningmetod etc. Sistnämnda faktorn varierar relativt stort i studierna, men generellt är deltagandet högre för icke-invasiva metoder, d.v.s. faecestestning, med t.ex. vid meta-analys vägt deltagande på 47 %, för sigmoideoskopi 35 % och

Remissversion

koloskopi 28 %. Stockholm-Gotland anger ett deltagande på cirka 68 % i sitt faecesbaserade program.

I åtminstone tidigare debatt har ibland framhållits att screening för kolorektalcancer inte sänker den totala mortaliteten. Detta är troligen en missuppfattning av screeningens intention liksom de statistiska förutsättningarna. Enkelt uttryckt utgör inte mortaliteten i någon cancerform en så stor andel av den totala dödligheten att de reduktioner som screening bidrar med skulle kunna minska det totala dödstalet. Syftet är istället att minska den cancerspecifika dödligheten. Dessutom överstiger ofta de naturliga svängningarna i den totala mortaliteten respektive för olika större diagnosgrupper den proportion som även vanliga dödsorsaker utgör av hela dödstalet.

6.6 Aktuellt läge i Sverige

Den nationella arbetsgruppen, med representation från varje sjukvårdsregion, har fortsatt sitt uppdrag för att underlätta och synkronisera införandet av populationsbaserad screening för kolorektalcancer i Sverige. Bland annat har förslag till riktlinjer för ackreditering av koloskopiverksamhet tagits fram, medverkan skett vid utarbetandet av ett kvalitetsregister (SveREKKS, Svenskt Register för Koloskopi och Kolorektalcancerscreening) och arbete inletts med ett nationellt vårdprogram för kolorektalcancerscreening (beräknas klart 2020–21). Kring årsskiftet 2019–20 var regionerna Dalarna, Skåne och Blekinge förberedda för screeningstart, förutom pågående program i Stockholm-Gotland.

6.7 Kolorektalcancerscreening i Stockholm-Gotland

Populationsbaserad screening med f-Hb för kolorektalcancer infördes i Stockholm 2008 och Gotland 2009. Man har där hunnit samla mycket erfarenhet i ett svenskt perspektiv [25]. Screeningen har omfattat åldersgruppen 60–69 år med stegvis, randomiserad implementering av en till två födelsekohorter årligen för möjlighet till effektutvärdering. Testmetoden var först guaiac f-Hb (Hemoccult®), som 2015 byttes till fekalt immunologiskt test (FIT). Kallelsesystemet är centraliserat och automatiserat med ett IT-stöd (GAS, Gemensamt Administrativt System, nationellt tillgängligt), som också används för att skicka ut testkit, registrera analysresultat, skicka svarsbrev till personer med normalt testresultat, elektroniskt remittera för koloskopi, web-registrering av koloskopiresultat samt länkning mot kvalitetsregistren för kolorektalcancer i INCA. Uppföljande koloskopier registreras i det nystartade SveREKKS (se ovan). Till screeningorganisationen är kopplat dels ett kvalitetsråd för kontinuerlig uppföljning, dels en FoU-organisation.

6.8 Litteratur

Förutom specificerade referenser ovan finns också en aktuell sammanställning från Läkartidningen 2018 och en rapport från RCC Syd 2017, vilka fördjupat refererar evidensläget och diskuterar screening för kolorektalcancer [26, 27]. Där annat ej anges i ovanstående text, återfinnes originalreferenser i dessa arbeten.

Remissversion

KAPITEL 7

Ärftlig kolorektal cancer

Rekommendationer

- Ärftlighet för cancer bör alltid efterfrågas vid kolorektalcancer-diagnos
- Testning för defekt mismatch repair (dMMR) med MSI eller IHC i tumörvävnad bör göras vid diagnos av kolorektal cancer (se 10.9)

Individer med påvisat förhöjd risk:

- Lynchs syndrom: koloskopi-kontroller från 20–25 års ålder med 2 års intervall (+++)
- Samtliga polyposyndrom:
  - årlig koloskopi från ca 12–15 års ålder
  - profylaktisk kolektomi rekommenderas alla bärare när polypantalet blir svåröverskådligt (++++ för FAP)

Individer med ärftligt ökad risk utan påvisad patogen variant rekommenderas koloskopikontroller (+++) enligt:

- 1 förstagradssläkting med kolorektalcancer <50 år: engångskoloskopi vid 55 års ålder
- 1 förstagradssläkting med kolorektalcancer ≥ 50 år: ingen koloskopi
- Barn/syskon/förälder till kluster av 2 förstagradssläktingar med kolorektalcancer: engångskoloskopi vid 55 års ålder
- Barn/syskon/förälder till kluster av 3 förstagradssläktingar med kolorektalcancer: koloskopi vart 5:e år med start 5 år innan yngsta fall

7.1 Ärftliga tillstånd

7.1.1 Bakgrund

Ärftliga faktorer beräknas ligga bakom 20–25 % av all kolorektal cancer. I 2–4 % kan hela riskökningen knytas till en bakomliggande monogen orsak, d.v.s. en patogen variant (mutation) i ett enskilt arvsanlag/gen. Vid handläggning av patienter med kolorektal cancer är det viktigt att fråga om det finns andra cancerinsjuknanden i släkten.

En enkel ärftlighetsanamnes inkluderar:

- typ av cancer
- insjuknandeålder
- hur de som insjuknat är släkt

Nedan beskrivs kortfattat de ärftliga tillstånden Lynchs syndrom (tidigare kallat HNPCC – hereditär nonpolyposis kolorektal cancer), familjär adenomatös polypos (FAP) och MUTYH–

Remissversion

associerad polypos. Familjär kolorektal cancer är en benämning för de fall där en ärftligt ökad risk finns utan att en bakomliggande patogen variant kan påvisas.

Syftet med att identifiera ett ärftlig insjuknande i kolorektal cancer är att denna information kan ge information om prognos och vara behandlingsstyrande. Det ger också information om hur patient skall följas upp utifrån den upprepade risken för nytt primärt insjuknande i kolorektal cancer samt tydligt ökad risk för cancersjukdom i andra organ, till exempel livmoderkroppscancer hos kvinnor vid Lynchs syndrom. När en ärftlig patogen variant (mutation) har identifierats så finns möjligheten för patient att dela denna information med sina släktingar som i sin tur kan erhålla genetisk vägledning och genomgå genetisk analys om man så önskar. Är man bärare av mutationen så är det viktigt att kunna erbjudas kontrollprogram för att förhindra insjuknande i cancer. Uppföljning av personer med påvisad ärftlighet för Lynchs syndrom bör följas av specialist med god kännedom om den kliniska bilden vid detta syndrom och att förutsättningarna finns för ett multiprofessionellt omhändertagande. Vid de ovanliga ärftliga syndromen med påvisad mutation med polypbildning och/eller koloncancer är detta än mer viktig. Det är också angeläget att det finns en kontaktperson/enhet som patient är hänvisad till om symtom eller frågor skulle uppstå mellan kontrollerna.

7.1.2 Lynchs syndrom

Lynchs syndrom är ett multitumörsyndrom med särskilt höga risker för bland annat kolorektal cancer [28]. Syndromet orsakas av mutationer i DNA–reparationsgenerna MLH1, MSH2, MSH6 och till del PMS2 som är ansvariga för mismatch repair (MMR). Histopatologiska karaktärsdrag för de kolorektala tumörerna är att de ofta är högersidiga, mucinösa och lågt differentierade samt att det finns tumör-infiltrerande lymfocyter [28-31]. Defekt *mismatch repair* (dMMR) föreligger oftast vid Lynchs syndrom och kan påvisas med MSI-analys (mikrosatellitinstabilitet, MSI-H) eller genom bortfall av MMR-proteiner vid immunhistokemisk analys (IHC) av tumörvävnad [32]. Lynchs syndrom orsakar cirka 1–3 % av all kolorektal cancer. Det ärvs autosomalt dominant, vilket innebär att barn till anlagsbärare löper 50 procents risk att ha ärvt det sjukdomsorsakande anlaget. Förekomsten i befolkningen beräknas vara runt 2–4 promille [33] och syndromet ska misstänkas vid ung insjuknandeålder eller om flera släktingar har insjuknat i Lynch-associerade tumörsjukdomar. I Sverige i dag känner vi till närmare 400 familjer med Lynchs syndrom men det är sannolikt underdiagnostiserat [34].

Livstidsrisken för cancer vid Lynchs syndrom varierar med bakomliggande gen, kön och familjehistoria men uppskattas till 30–70 % för kolorektal cancer och livmoderkroppscancer. Riskerna är också förhöjda för äggstockscancer (5–10 %), cancer i urinvägarna (5–20 %) och cancer i magsäcken (2–18 %) samt i viss mån för tunntarmscancer och hjärntumörer [35, 36].

Som ett stöd för att bedöma den enskilda risken att insjukna i Lynch-associerade tumörer utifrån kön, ålder och mutation finns en beräkningsmodell framtagen.

7.1.3 Familjär kolonpolypos, FAP

FAP kännetecknas av ett stort antal (100–1 000) polyper i framför allt duodenum, kolon och rektum. I 90 % av fallen finns en mutation i APC-genen och nedärvningsmönstret är autosomalt dominant (barn till anlagsbärare löper 50 procents risk att ha ärvt anlaget). Prevalensen är ca 35 per miljon och i Sverige finns ca 200 familjer med FAP. I ca 20 % av fallen föreligger en nymutation och familjehistoria saknas.

Remissversion

Polyputvecklingen sker successivt och vid 40 års ålder räknar man med att alla anlagsbärare har utvecklat polypos. Om förebyggande operation inte görs utvecklar närmare 100 % av alla bärare kolorektal cancer med en medianålder för insjuknande vid 40 år. Merparten (70–80 %) av tumörerna är belägna i vänsterkolon och rektum. Andra vanliga fynd är polyper i magsäck och duodenum som utvecklas till adenom och cancer i duodenum/periampullärt hos 4–12 % av bärarna.

Övriga tumörtyper som associerats med FAP är desmoider, osteom i käken, papillär sköldkörtelcancer (1–12 %) och hepatoblastom hos barn. Den kliniska bilden är ofta typisk men ibland ses en mildare fenotyp, s.k. attenuerad FAP (AFAP) där polyputvecklingen inte är lika uttalad.

7.1.4 MUTYH-associerad polypos (MAP)

MAP är ett ärftligt polypsyndrom där man kan påvisa patogena varianter i genen MUTYH (tidigare MYH). Syndromet kännetecknas av adenomatösa tjocktarmspolyper, främst i högerkolon. Patogena varianter/mutationer i MUTYH–genen ses hos 17–24 % av individer med klinisk bild som vid FAP/AFAP där ingen APC-mutation påvisats [37] och ger över livet en kraftigt ökad risk för kolorektal cancer men inte för andra cancerformer.

MUTYH nedärvs autosomalt recessivt vilket innebär att risken för ett helsyskon att också drabbas är 25 %. Knappt 1 % av normalpopulationen är heterozygota (friska) bärare av MAP [38, 39].

7.1.5 Övriga syndrom med ökad risk för kolorektal cancer

Utöver ovanstående finns del andra ovanligare syndrom med en ökad risk för kolorektal cancer: Peutz-Jeghers syndrom, Cowdens syndrom (PTEN, hamartomatöst tumörsyndrom) och Juvenil polypos. Dessa syndrom kännetecknas framförallt av polyper i magtarm-kanalen men har även en del andra typiska signum. För utförlig information kring dessa, se riktlinjer via www.insight-group.org.

7.2 Utredning och screening för ärftliga tillstånd

Vid misstanke om ärftligt orsakad kolorektal cancer bör remiss ställas till en onkogenetisk mottagning för bedömning och utredning. Molekylärgenetisk testning görs i första hand med blodprov från en individ som själv insjuknat i cancer. Det är därför av stort värde att säkra blodprov i sent palliativa skeden vid misstanke ärftlighet, exempelvis vid ungt insjuknande. Finns det inte någon levande person i släkten kan motsvarande analys eventuellt göras på DNA från arkiverad vävnad från avliden person med cancerdiagnos.

7.2.1 Remisskriterier för genetisk utredning

- Individ/familj där någon insjuknat i kolorektal cancer eller livmoderkroppscancer före 50 års ålder
- Individ/familj med två eller flera personer med kolorektal cancer i samma släktgren, varav en insjuknat före 60 års ålder
- Individ/familj med två eller flera personer med maligna tumörer associerade till ärftlig kolorektal cancer* i samma släktgren varav en insjuknat före 60 års ålder
- Individ med metakron/synkron tumör associerad till ärftlig kolorektal cancer*

Remissversion

- Misstanke om ärftligt polypossyndrom
- Påvisad dMMR (MSI/IHC) utan BRAF-mutation i tumörvävnad oavsett familjehistoria

* Kolorektal cancer samt cancer i livmoderkropp, äggstockar, tunntarm, magsäck eller urinvägar.

7.2.2 Testning för dMMR vid kolorektalcancer-diagnos

Vid insjuknande i kolorektal cancer bör man göra analys avseende dMMR med antingen MSI eller immunhistokemi (IHC) på tumörvävnad. Mikrosatellitinstabilitet-hög (MSI-H) eller bortfall av MMR-proteiner på IHC kan indirekt tala för bakomliggande mutation i MMR-generna. Mer än 90 % av all kolorektalcancer som orsakas av Lynchs syndrom uppvisar MSI-H men det kan även förekomma vid sporadisk kolorektalcancer [32], framför allt om MLH-1-bortfall påvisas. Sporadiska dMMR-tumörer beror oftast på metylering av MLH1 och uppvisar i regel BRAF-mutation vilket ses i färre än 1% av kolorektal cancer vid Lynchs syndrom [40].

Det finns hälsoekonomiska genomgångar som visar att det är kostnadseffektivt att genomföra testning för Lynchs syndrom med MSI/IHC vid samtliga fall av kolorektalcancer och livmoderkroppscancer och i flera länder rekommenderas detta rutinmässigt [41, 42], bl.a. i Danmark där man över de senaste tio åren har identifierat dubbelt så många anlagsbärare sett till befolkningen jämfört med Sverige. Rekommendationer från National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England 2017 anger dMMR-analys av tumör för samtliga personer med primärinsjuknande i kolorektal cancer. En utvärdering av dessa riktlinjer visar positiva resultat av att identifiera personer med Lynchs syndrom och möjliggör bla en individualiserad behandling av dessa patienter [43, 44].

Skulle dMMR utan BRAF-mutation påvisas i en tumör ska Lynchs syndrom uteslutas, detta gäller även vid primärtumör i övre urinvägar eller livmoderkropp.

Vid misstanke om polypossyndrom bör molekylärgenetisk testning göras för att bekräfta diagnosen.

Vid påvisad sjukdomsorsakande variant i någon av kolorektalcancer-generna finns möjlighet till anlagsbärartest för friska släktingar. Cancergenetisk vägledning och ett uppföljningsprogram skall erbjudas anlagsbärare.

7.3 Uppföljning av symtomfria individer med ärftligt förhöjd risk

7.3.1 Lynchs syndrom

Kontrollprogram för friska anlagsbärare:

Det finns flera rapporter som visar en minskning av risken att insjukna i kolorektal cancer vid Lynchs syndrom på 50–60 % vid regelbunden koloskopi. Rekommendation om optimalt intervall har ändrat sig genom åren men i dag rekommenderas koloskopi-kontroller från 20–25 års ålder med 2 års intervall då man vid längre intervall sett ökad förekomst av intervallcancer [45-47]. Vid patogen variant i PMS2 är riskerna för cancer inte lika höga som för övriga gener och kontroller kan startas vid 35–40 års ålder om inte släktanamnes skulle indikera kontroller innan dess.

ASA kan vara av värde i kemopreventivt syfte och har i studier visat en riskreduktion på 50 % för kolorektal cancer vid Lynchs syndrom [48]. Den optimala dosen och behandlingstiden är inte

Remissversion

fastställd så behandling rekommenderas främst inom ramen för studier, men NICE förväntas under början av 2020 utfärda rekommendation kring behandling vid Lynchs syndrom.

Anlagsbärare bör informeras om alarmsymtom och livsstilsfaktorer knutna till ökad risk för kolorektal cancer. Både rökning och övervikt är kopplade till ökad cancerrisk bland mutationsbärare [45, 46, 49].

Utöver kontroller för kolorektalcancer erbjuds kontakt med gynekolog för ställningstagande till profylaktisk salpingoofohysterektomi samt urologiska kontroller vid konstaterad MSH2-variant. Övriga kontroller bedöms utifrån förekomst av annan cancer i släkten.

Koloskopi bör ske upp till 70–75 års ålder och eventuellt längre. Innan fortsatt koloskopi görs en sammantagen klinisk bedömning. Hänsyn tas då till allmänt hälsotillstånd, tidigare fynd vid koloskopier samt patientens egen motivation.

7.3.2 Polypossyndrom

7.3.2.1 FAP

Vid verifierad FAP rekommenderas en första koloskopi vid ca 12–15 års ålder och sedan regelbundet (vanligtvis årligen) fram till dess att adenomantalet börjar bli stort vilken vanligen innebär kolektomi i 20-årsåldern. Det finns ingen farmakologisk behandling som kan ersätta kirurgi vid FAP. NSAID (vanligen COX-II hämmare) har visat sig minska såväl storleken som antalet kolorektala adenom, men det saknas belägg för att cancerrisken minskar [47]. Personer med många rektala polyper eller bristande koloskopiföljsamhet bör rekommenderas proktokolektomi med bäckenreservoar alternativt permanent ileostomi på grund av den kvarstående risken för rektalcancer. Individer med få rektala adenom och god följsamhet kan erbjudas kolektomi med ileorektal anastomos (IRA) eftersom de funktionella resultaten är bättre och risken för en senare rektalcancer är lägre. Kolektomi med IRA blir ofta förstahandsvalet för yngre kvinnor med önskan om framtida graviditet eftersom bäckenreservoarkirurgi inverkar negativt på möjligheten till lyckad befruktning.

Efter kolorektal kirurgi ska individer med bäckenreservoar, kontinent ileumreservoar ad modum Kock eller IRA följas upp regelbundet med skopi vartannat år respektive var 6:e månad p.g.a. cancerrisk i reservoaren eller i rektum.

Vid AFAP är utbredningen av polyper mildare och profylaktisk kirurgi är inte alltid nödvändig om polyputbredningen är överskådlig och patienten har god följsamhet till undersökningar.

Endoskopisk uppföljning av ventrikel/duodenum rekommenderas med start i 20–25-årsåldern, intervallet bestäms utifrån fynd av polyper utifrån Spigelmanklassifikationen. Vid flertalet negativt prognostiska undersökningsfynd (antal, storlek, histologi, grad av dysplasi) kan profylaktisk kirurgi diskuteras.

Inga övriga kontroller rekommenderas rutinmässigt.

7.3.2.2 MAP

Vid MUTYH-associerad polypos är polyperna färre till antalet än vid FAP och i större utsträckning belägna i högerkolon. Homozygota anlagsbärare rekommenderas kontroller på samma sätt som vid FAP. I dagsläget rekommenderas inga utökade kontroller för heterozygota anlagsbärare.

Remissversion

7.3.2.3 Övriga polypossyndrom

För Juvenil polypos, Peutz-Jeghers syndrom och Cowdens syndrom hänvisas till särskilda kontrollprogram. Kontakt kan tas med onkogenetiska mottagningar för diskussion.

7.3.3 Familjär kolorektal cancer

Om man på goda grunder har uteslutit bakomliggande patogen variant och det anses finnas en ärftligt ökad risk brukar man definiera det som familjär kolorektal cancer. En genomgång av evidens och rekommendationer gällande kontrollprogram vid familjär kolorektal cancer har nyligen publicerats i brittiska riktlinjer [50]. Kontroller rekommenderas enligt nedan:

- 1 förstagradssläkting med kolorektalcancer <50 år: engångskoloskopi vid 55 års ålder
- 1 förstagradssläkting med kolorektalcancer ≥50 år: ingen koloskopi
- Barn/förälder/syskon till kluster av 2 förstagradssläktingar med kolorektalcancer: engångskoloskopi vid 55 års ålder
- Barn/förälder/syskon till kluster av 3 förstagradssläktingar med kolorektalcancer: koloskopi vart 5:e år med start 5 år innan yngsta fall

Vid normalfynd vid engångskoloskopi rekommenderas fortsatta kontroller inom allmän screening för kolorektal cancer. Vid fynd av polyper/adenom rekommenderas uppföljning enligt polypuppföljningsprogram.

7.4 Särskilda aspekter på behandling av personer med ärftlig kolorektalcancer

7.4.1 Lynch-associerad kolorektal cancer

Lynchs syndrom medför ännu inte några säkra onkologiska behandlingsprediktiva rekommendationer men en del data talar för minskad nytta av adjuvant cytostatika vid stadium II-tumörer samt respons på immunterapi vid metastaserad sjukdom om dMMR föreligger.

För individer med Lynchs syndrom bedöms risken för metakron kolorektal cancer vara betydande. Den kirurgiska behandlingen av koloncancer bör därför följa en av två möjliga strategier:

- Kolektomi med ileorektal anastomos (proktokolektomi med bäckenreservoar alternativt permanent ileostomi om tumören är belägen i rektum). Jämfört med segmentresektion har kolektomi visats minska risken för nya cancerinsjuknanden, särskilt hos unga. Risken för ny kolorektalcancer hos individer som genomgått segmentresektion är 20–60 % [51, 52].
- Resektion enligt vedertagna onkologiska principer vid kolorektal cancer, det vill säga segmentresektion. Denna behandling lämpar sig bäst för äldre individer och förutsätter fortsatta kontroller p.g.a. risken för metakron cancer.

Vid rektalcancer samt misstänkt men inte säkerställt Lynchs syndrom bör alternativ 2 väljas.

Hos kvinnor med Lynchs syndrom som opereras för kolorektal cancer kan/bör samtidig resektion av livmoder/äggstockar övervägas.

Remissversion

Postoperativ uppföljning avseende metastasering hos individer med Lynchs syndrom som opererats för kolorektal cancer ska följa de generella riktlinjerna. Koloskopiuppföljningen hos dessa individer ska dock följa intervallen för Lynchs syndrom.

7.4.2 Familjär kolorektal cancer

Familjär kolorektal cancer handläggs kirurgiskt som sporadisk.

Remissversion

KAPITEL 8
Symtom

8.1 Typer av symtom

Diagnostik av kolorektal cancer är en utmaning för primärvården då sjukdomen kan presentera sig i ett brett spektrum av olika symtom med varierande allvarlighetsgrad.

Grovt räknat kan symtombilden delas in i fyra undergrupper:

- Tarmfunktionsrubbningar (förstoppning, tenesmer, diarré, ändrade avföringsvanor)
- Smärtproblematik (buksmärta, uppkördhet, flatulens)
- Blödningsanamnes (rektal blödning, järnbristanemi)
- Systemisk presentation (viktnedgång, tromboembolier)

Eftersom många av dessa symtom ses vid andra och ofta godartade sjukdomar är det positiva predikativa värdet (PPV) för varje enskilt symtom lågt. Rekommendationerna för remisskriterier måste väga risken för att undersöka en stor grupp friska patienter mot risken att missa patienter med faktisk cancersjukdom.

För att få en bild av vad som är hög- respektive lågrisksymtom kan PPV för respektive symtom ställas i relation till PPV för test inom ramen för screeningprogram för kolorektal cancer. I Sverige rekommenderar Socialstyrelsen att screening ska göras med fekalt immunologiskt test, FIT. Detta test har ett PPV på omkring 7 % för fynd av cancer. Symtom med samma eller högre PPV än detta skulle kunna betraktas som högrisksymtom [53].

Metaanalyser av primärvårdsdata från Storbritannien och Kanada visar att de symtom som har högst predikativt värde är rektal blödning i kombination med viktnedgång (13 %), järnbristanemi (11 %), blod i avföringen (11 %), rektal blödning utan andra anala symtom (10,8 %), rektal blödning och ändrade avföringsvanor (10,5 %) och enbart ändrade avföringsvanor (7,5 %). Palpabel resistens i rektum eller buk har i ett par mindre retrospektiva studier visat relativt högt värde (16,7–44 %) medan buksmärta eller viktnedgång tycks vara lågrisksymtom (4,9 % respektive 2,1 %). Kombination av flera symtom, ålder över 50 år och manligt kön ökar risken ytterligare, liksom förekomst av högrisksymtom i kombination med obesitas och/eller diabetes [54]. En fall-kontroll studie från svensk primärvård på patienter med icke-metastaserad kolorektal cancer visade att patienter som sökt för kombinationen av blod i avföringen och ändrade avföringsvanor hade ökad risk för fynd av cancer (PPV 13,7 %). Även kombinationen blod i avföringen och buksmärta hade en klart ökad risk (PPV 12,2 %) [54].

Den prognostiska effekten av tidig klinisk diagnostik har varit svår att fastställa på grund av variation i biologisk aggressivitet och svårigheter att datera symtomdebut. Det kan dock inte tolkas som att tidsaspekten är oviktig. Ett flertal arbeten har visat att fördröjning till diagnos under den symtomgivande perioden påverkar överlevnaden, framför allt vid rektalcancer [55-58].

SBU har nyligen i en systematisk litteraturöversikt undersökt om det finns metoder att snabbare komma till diagnos efter att en person har noterat ett första symtom som kan vara tecken på cancer [59]. Sammanfattningsvis konstaterades stora kunskapsluckor, både vad gäller förekomsten av signalsymtom i befolkningen, hur många som utreds på grund av misstänkt

Remissversion

cancer, tidsfördröjning till diagnos och långtidseffekter av informations- och utbildningsinsatser för patienter och personal. För att uppnå kortare väntetider och jämlik cancervård infördes så kallade standardiserade vårdförlopp i Sverige 2015. Modellen är inspirerad av den danska motsvarigheten pakkeforløp. Standardiserade vårdförlopp för tjock- och ändtarmscancer startade våren 2016 och uppdaterades 2018. Det saknas ännu långtidsdata på effekter och konsekvenser av standardiserade vårdförlopp.

8.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp (SVF)

Det standardiserade vårdförloppet anger att följande ger välgrundad misstanke:

- synligt blod i avföringen där rektalpalpation och rektoskopi inte visar annan uppenbar blödningskälla (eller där blödningen kvarstår efter 4 veckor trots adekvat behandling av annan blödningskälla)
- blödningsanemi utan annan uppenbar orsak
- fynd vid rektoskopi eller rektalpalpation som inger misstanke om kolorektalcancer.
- fynd vid bild- eller vävnadsdiagnostik eller koloskopi som inger misstanke om kolorektalcancer.

Vid välgrundad misstanke bör patienten remitteras till koloskopi. För remissinnehåll och patientinformation, se det standardiserade vårdförloppet.

Kriterierna för välgrundad misstanke är formulerade för att fånga högrisksymtomen enligt ovan utan att skapa en för svårhanterlig algoritm. Kriterierna förutsätter att primärvårdsläkarna gör en egen utredning innan remitteringen.

Följande symtom ger ”misstanke”:

- Blod i avföringen
- Misstänkt anemi
- Ändring av annars stabila avföringsvanor i> 4 veckor utan annan förklaring hos patienter över 50 år.

Vid misstanke ska följande utföras inom 10 dagar:

- anamnes inklusive IBD och ärftlighet
- rektalpalpation
- rektoskopi
- vid anemi: anemiutredning
- om man vid rektalpalpation eller rektoskopi hittar en annan blödningskälla ska patienten få behandling för denna, med uppföljning efter 4 veckor för att säkertställa att blödningen upphört.

Ovanstående innebär att ändrade avföringsvanor eller positivt F-Hb som enda symtom inte ger välgrundad misstanke.

Remissversion

8.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

När en patient har symtom som inger misstanke om kolorektalcancer utan att kriterierna för välgrundad misstanke är uppfyllda ska patienten remitteras till utredning, men inte i det snabbspår som det standardiserade vårdförloppet innebär [60-68].

Remissversion

KAPITEL 9

Utredning

Rekommendationer

- Rektalpalpation och rektoskopi, med nivåangivelse av tumören, bör utföras vid symtom på kolorektal neoplasi
- Koloskopi är förstahandsmetod för detektion av kolonneoplasi, och möjliggör (till skillnad från DT kolon) histopatologisk verifiering
- DT thorax-buk bör utföras som metastasutredning vid kolorektal cancer
- MRT av lilla bäckenet bör utföras vid rektalcancer för bedömning av tumörens lokala utbredning.
- FDG-PET-DT bör utföras för bedömning av om situationen är potentiellt kurativ eller endast palliativ i situationer när det är oklart efter standardutredning
- Vid samtliga bilddiagnostiska undersökningar före behandling bör man använda mallen för standardiserad bedömning och utlåtande enligt det nationella kvalitetsregistret
- Enligt SVF får tiden från välgrundad misstanke till start av behandling uppgå till högst 53 kalenderdagar vid utökad utredning
- Efter preoperativ behandling av rektalcancer inför planerad fördröjd kirurgi bör rektoskopi och MRT av lilla bäckenet upprepas för att bedöma behandlingsrespons.

9.1 Initial utredning med koloskopi

Om ett eller flera kriterier för välgrundad misstanke är uppfyllda startar det standardiserade vårdförloppet och patienten remitteras för koloskopi.

Koloskopi har fördelen att möjliggöra vävnadsprov (biopsi) vid fynd av tumör, och avlägsnande av eventuella polyper (upptäckta som bifynd) i samma seans. Endoskopisk kolmarkering rekommenderas för att underlätta senare identifiering av polyp, tumör eller tagställe vid reskopi.

Vid ofullständig koloskopi (pga trånga förhållanden, smärtor osv. kan utredningen kompletteras med DT-kolografi. Vid DT-kolografi upptäcks tumörer och polyper över 10 mm med samma diagnostiska säkerhet som vid koloskopi [69]. DT kolon har dock något lägre diagnostisk säkerhet för polyper 6–9 mm. Hos symtomatiska patienter är detta av mindre betydelse eftersom polyper under 9 mm mycket sällan är symtomatiska och därför är en osannolik orsak till de symtom som patienten söker för.

För fördjupande läsning se kapitel 23 [69-71].

Remissversion

9.2 Bilddiagnostik

9.2.1 Preoperativ utredning av primär koloncancer

DT buk utförs preoperativt för att bedöma primärtumören. MRT för bedömning av den lokala tumören används endast i utvalda fall där DT inger misstanke om lokalt avancerad sjukdom eller där bedömningen i förhållande till närliggande organ kan underlättas med MRT.

9.2.2 Preoperativ utredning av primär rektalcancer

Vid rektalcancer innefattar preoperativ bilddiagnostik MRT av lilla bäckenet för kartläggning av lokal tumörutbredning.

Transrektalt ultraljud kan ge tilläggsinformation, särskilt vid riktade frågeställningar avseende överväxt vid låga rektala tumörer samt vid bedömning av ytliga tumörer. Undersökningen är att betrakta som ett möjligt komplement till MRT vid rektalcancer.

MRT av lilla bäckenet ger underlag för förslag till behandling. Var god se tabell 11.

9.2.3 Preoperativ metastasutredning

DT thorax-buk bör utföras för bedömning av förekomst av fjärrmetastaser till lever, lungor, peritoneum eller lymfkörtlar utanför bäckenet.

Datortomografi med positronemissionstomografi (FDG-PET-DT) kan ge ytterligare information i utvalda fall. FDG-PET-DT utförs för bedömning av om situationen är potentiellt kurativ eller endast palliativ när detta är oklart efter utredning med DT och MRT, framför allt gällande spridning utanför lilla bäckenet.

DT vid FDG-PET-DT bör om möjligt göras med intravenöst kontrastmedel och ordinär stråldos och kan då ersätta en separat DT-undersökning.

Vid förekomst av levermetastaser bör även MRT med leverspecifikt kontrastmedel i kombination med diffusionsviktade sekvenser utföras på alla patienter som kan komma i fråga för kurativt syftande behandling. MRT ska vara gjord före MDK, och är den modalitet som har högst sensitivitet för detektion av levermetastaser preoperativt (+++).

När levermetastaser har diagnostiserats ska förekomst av extrahepatisk spridning bedömas, i första hand med DT men FDG-PET-DT kan i dessa fall övervägas.

9.2.4 Särskilda situationer

9.2.4.1 Vid radiologiskt klar cancer

I dessa fall kan patienter i undantagsfall opereras utan föregående verifikation med koloskopi. Intraoperativ koloskopi kan övervägas men som regel görs clean colon koloskopi postoperativt. Om tumör påvisats vid DT-kolografi handläggs patienten som vid koloskopidiagnostiserad tumör.

Remissversion

9.2.4.2 Vid kliniskt klar cancer (oftast endoskopiskt) men med negativa biopsier

I dessa fall genomförs bilddiagnostisk undersökning på samma sätt som vid sedvanlig preoperativ utredning inför multidisciplinär konferens. Det innebär att diagnostiken inte fördröjs. Den preoperativa utredningen kan även ge vägledning kring om det rör sig om cancer och varifrån eventuella förnyade biopsier kan ge diagnos.

9.2.4.3 Vid kontraindikationer mot MRT

I dessa fall används DT för att bedöma tumörer i mellersta och övre rektum. Vid låga tumörer i rektum kompletteras DT om möjligt med transrektalt ultraljud för bedömning av tumörens relation till bäckenbotten, sfinktrar och närliggande organ.

9.2.4.4 Vid kliniskt avancerad sjukdom med nedsatt allmäntillstånd

Dessa patienter utreds lämpligen med DT thorax-buk. Om spridd sjukdom diagnostiseras kan DT vara vägledande för behov av ytterligare preoperativ utredning. Detta utredningsförfarande används också vid utredning av patienter som söker för akuta buksmärtor eller symtom på tarmhinder.

9.2.4.5 Utredning av cancer i den pelvint belägna delen av kolon sigmoideum

Hos patienter med koloncancer belägen nedom promontoriehöjd är MRT ofta av värde, särskilt när det gäller att preoperativt kartlägga lokalt avancerad sjukdom med bedömning av tumörens relation i förhållande till bäckenväggar, urinvägar och genitalia.

9.2.4.6 Bedömning av preoperativa bilddiagnostiska undersökningar

Vid samtliga bilddiagnostiska undersökningar före behandling bör man använda mallen för standardiserad bedömning och utlåtande enligt det nationella kvalitetsregistret. En standardiserad bedömningsmall säkerställer att all medicinskt relevant information finns med i utlåtandet. För varje patient ska följande dokumenteras inför multidisciplinär konferens, oavsett kvaliteten på den preoperativa bilddiagnostiska utredningen:

- Tumör, lymfkörtel (*node)* och metastas (TNM)-stadium
- En bedömning av tumörens relation till mesorektal/mesokolisk gräns
- Förekomst av extramural kärlinvasion.

När det gäller bedömning av N-status har meta-analyser från populationsbaserade studier visat att klinisk N-stadieindelning är otillförlitlig. Till dess bättre metoder och resultat avseende N-stadieindelning finns rekommenderas att använda N-stadium med försiktighet som enda kriterium för preoperativ behandling, utom möjligen för laterala lymfkörtlar i lilla bäckenet. 2017 publicerades rekommendationer från European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology som bland annat givit rekommendationer för bedömning av lymfkörtlar som innebär att morfologiska kriterier vägs samman med storlek på lymfkörtel vid bedömning med MRT [72].

9.2.5 Bilddiagnostik efter preoperativ behandling

När patienter genomgår preoperativ strålbehandling och/eller cytostatikabehandling och fördröjd kirurgi planeras bör förnyad rektoskopi och MRT av lilla bäckenet (rektalcancer) samt DT

Remissversion

thorax+buk (kolon- och rektalcancer) genomföras cirka sex veckor efter avslutad strålbehandling eller två veckor efter avslutad cytostatikabehandling så att patienten kan opereras inom stipulerad tid om det visar sig att tumören inte svarat bra på strålbehandling.

9.2.6 Bilddiagnostik vid misstänkt återfall

Vid misstänkt lokalt återfall i lilla bäckenet görs i första hand MRT för diagnostik och kartläggning av lokal tumörutbredning. Inför behandlingsplanering av verifierat lokalt återfall samt vid oklar diagnos efter MRT bör FDG-PET-DT-undersökning med intravenöst kontrastmedel övervägas.

Misstänkt återfall av koloncancer diagnostiseras med DT buk.

Postoperativa förändringar kan försvåra bedömningen och diagnostiken av små peritoneala metastaser är osäker. Vid stigande S- carcinoembryonalt antigen (CEA) och oklar tumörlokalisation kan FDG-PET-DT göras utan föregående DT. Återfallen kan vara lokala eller ses som tumörspridning till peritoneum eller lymfkörtlar. Även små peritoneala tumörer har ofta höggradigt ökad metabolism och kan därför lokaliseras med FDG-PET-DT. När det finns misstanke om begränsat lokalt återfall eller metastasering som man överväger att behandla med kirurgi bör FDG-PET-DT övervägas inför kirurgi.

9.3 Diagnosbesked

Rekommendation

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett välgrundat ställningstagande till den behandling som erbjuds
- Vid annat hemspråk bör tolk alltid erbjudas. Observera också att olika etniska grupper uppfattar och hanterar cancer på olika sätt
- Patienter bör erbjudas ett eller flera uppföljande samtal (efter 3–5 dagar) som upprepar och kompletterar informationen från diagnosbeskedet
- Då patienten får sitt cancerbesked på specialistklinik bör kontaktsjuksköterska vara närvarande för att kunna ge ett tidigt psykosocialt stöd till patient och eventuell närstående. Även närstående kan behöva samtalsstöd för egen del
- Förmedla vid behov kontakt med andra professioner (kurator, dietist etc.)
- I den information som lämnas till patienter bör det tydligt framgå hur kuratorn utöver att vara ett samtalsstöd kan vara ett stöd i frågor av juridisk och ekonomisk art, till exempel vid kontakt med sociala myndigheter.

Vid diagnosbeskedet bör patienterna få individuellt anpassad saklig information. Det är viktigt att patienterna är välinformerade så att de har möjlighet att ta ställning till de behandlingsalternativ som erbjuds.

Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro. Trots kunskapen om värdet av information visar studier att många patienter inte får den information de efterfrågar.

Remissversion

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta Min vårdplan i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.
- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, till exempel vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud patienten kontakt med kurator.
- Bekräfta känslor. Känslor som att ”detta är inte sant” och ”det händer inte mig” bör bekräftas under samtalet.
- Vid krisreaktion: Hjälp patienten att uttrycka sina känslor, oavsett vilka de är, genom att finnas till hands och lyssna. Kontakta kurator vid behov.
- Var uppmärksam på självmordstankar. Inom en vecka från diagnosbeskedet löper cancerpatienter en högre risk för självmord än normalbefolkningen. Sjukvårdspersonal kan felaktigt tro att det är riskabelt att ta upp tankar om självmord, medan patienterna ofta uppfattar det som en lättnad att få prata om det.
- Vid uppföljande samtal: Komplettera informationen från diagnosbeskedet. Be patienten att själv berätta vad han eller hon vet om diagnos och planerad behandling. Komplettera därefter med ytterligare information.

För fördjupande läsning, se kapitel 23 [73-76].

Remissversion

KAPITEL 10

Kategorisering av tumören

Rekommendationer

- Preoperativt bör PAD eftersträvas
- Operationspreparatet bör helst sändas färskt till patolog för makroskopisk bedömning. Om detta inte är möjligt bör resektionsytor färgmarkeras enligt överenskommelse med respektive patologavdelning.
- Tumören bör klassificeras enligt senaste WHO/TNM utgåvan.

För detaljerad information hänvisas till Patologföreningens KVAST-dokument.

10.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Syftet med det histopatologiska utlåtandet är att ge behandlande läkare den information som behövs för optimal behandling och prognosbedömning av patientens malignitet. Diagnostiskt material inkommer ofta först som biopsier från misstänkt adenocarcinom. Om primär kirurgisk resektion utförs inkommer sedan ett operationsresektat. Om neoadjuvant behandling planeras krävs säkerställt adenocarcinom före behandlingsstart och förnyad biopsi är då aktuell. Även fjärrmetastaser, framför allt lever- och lungmetastaser, opereras och blir då föremål för diagnostik. Diagnostik baserad på ljusmikroskopisk vävnadsanalys av kolorektala tumörer är avgörande för beslut om endoskopisk/kirurgisk åtgärd och för beslut om preoperativ/adjuvant behandling. Återkoppling ges till MDK-teamet avseende radiologisk cTNM-bedömning, kirurgisk kvalitet och onkologiska behandlingsresultat.

10.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Kirurgklinik och patologilaboratorium bör enas om formerna för omhändertagande av preparat inklusive eventuell biobanking. Två principiella alternativ kan väljas:

- Färskt preparat sänds rengjort till patologen utan fördröjning för att minimera autolys. Viktiga strukturer markeras.
- Preparatet formalinfixeras i burk anpassad till preparatets form och man rekommenderar att mängden formalin ska uppgå till minst 6–10 gånger preparatets volym. Fixeringstid 24–48 timmar.

Biopsier från tumören läggs omedelbart i formalin och skickas till patologavdelningen. Ju större och mer centrala, djupare vävnadsbitar som tas, desto större är chansen att erhålla diagnostiskt material för cancerdiagnos. Malignitetskriteriet för carcinom i kolon/rektum är tumörinfiltration genom muscularis mucosae, varför denna struktur och delar av submukosan måste kunna identifieras i biopsierna. Lamina propria är normalt 1–2 mm tjock och i fall av tumöromvandling betydligt tjockare.

Remissversion

Biopsimaterial från polyper är ofta starkt termiskt artefaktpräglade och ger dessutom sällan en representativ bild av hela polypen, varför polypexcision rekommenderas för adekvat diagnostik.

Om det operativa ingreppet avser kolektomi med koloncancer så klipps tarmen upp fram till ca 1 cm proximalt och distalt om tumörområdet men ej igenom detta, för att på ett optimalt sätt kunna bedöma serosaytan och avstånd till resektionsytan i mesokolon. Vid rektalcancer lämnas alltid mesorektum intakt för optimal bedömning av den cirkumferentiella resektionsytan (CRM). En grovt perforerad plastslang eller skumgummitampong inläggs i lumen i tumörområdet för att underlätta fixering och motverka autolys av tumören.

10.3 Anamnestisk remissinformation

Insändaren bör ange indikation för provtagning (anamnes inklusive symtom och sjukdomsduration, diagnos, typ av behandling och frågeställning). Endoskopiska fynd och bedömning bör anges. Om biopsier tas från olika delar av tarmen bör tagställen noggrant anges. För operationspreparat bör typ av operation anges. Dessutom bör eventuell preoperativ behandling tydligt anges då detta påverkar bedömningen, eventuella tilläggsanalyser och svarsutformning.

10.4 Patologens hantering

10.4.1 Polypektomipreparat, mukosaresektat och TEM-preparat

Vid hantering av polypektomipreparat, mukosaresektat och TEM-preparat på patologavdelningen ska om möjligt resektionsytan identifieras och eventuellt tuschas. Polyper skärs i tunna skivor parallella med stjälken och bäddas i sin helhet. Mukosaresektat och TEM-preparat skivas i tunna skivor och bäddas i sin helhet. Om marginalen är mindre än 3 mm åt något håll bör man ta en bred skiva som i sin tur skivas vinkelrätt mot föregående snitt så att radikaliteten kan bedömas.

Vid adenocarcinom i polypektomipreparat, mukosaresektat eller TEM-preparat anges cancertyp enligt WHO 2010. Invasionsdjupet ska bedömas histopatologiskt för stjälkade polyper enligt Haggitts 4-gradiga nivåskala [77] och för bredbasiga polyper istället enligt Kikuchi-klassifikationen [78], Sm1–3 för infiltrationsdjup i submukosa, eftersom eventuell ytterligare kirurgisk åtgärd kan komma att vidtas beroende på invasionsdjupet. De två systemen är delvis överlappande. Haggitts nivå 1–3 motsvarar Sm1. Nivå 4 kan representera såväl Sm1 som till och med Sm3. Om muscularis propria inte finns representerad i materialet kan Sm-subklassificering inte göras. För adenocarcinom anges om tumören är låg- eller höggradig och om ev. lymfovaskulär invasion ses. Radikalitetsbedömning görs med angivande av minsta avstånd mellan tumör och sido- respektive djup resektionsyta.

10.4.2 Biopsier

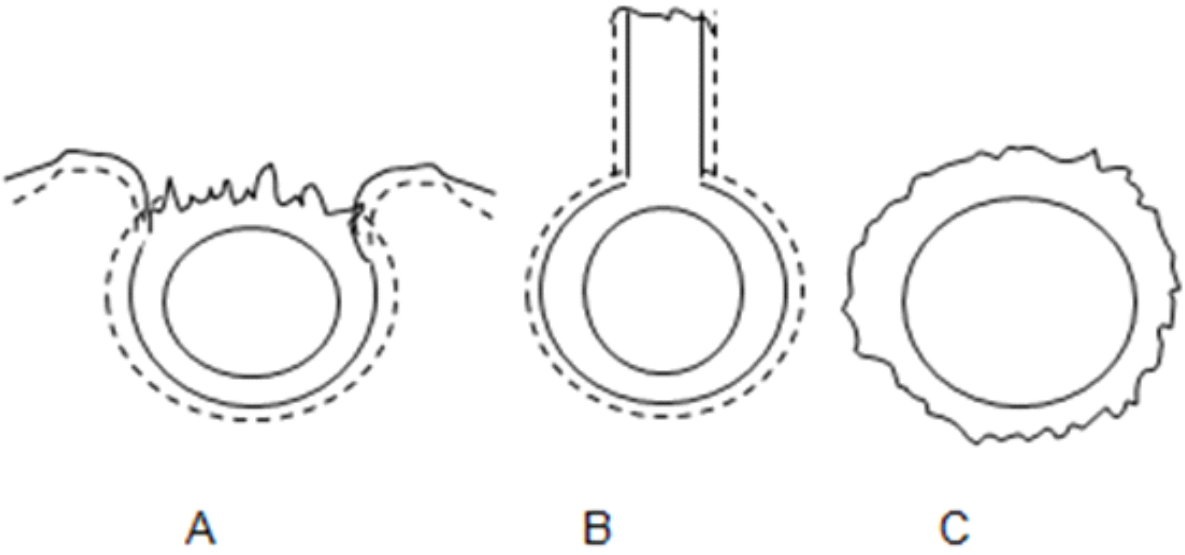
PAD ska innehålla uppgifter om eventuell dysplasigrad/cancer-förekomst och polyptyp/cancertyp enligt WHO 2019 med förbehåll för tumörheterogenitet. Optimalt är uppgifter om biopsiernas antal, storlek och grad av tumörengagemang och eventuell lymfovaskulär invasion.

Remissversion

10.4.3 Tarmresektat

Tarmresektat vid kolorektal cancer utgörs av ett flertal preparattyper såsom högersidiga kolektomier, delar av vänsterkolon, rektumresektat och rektumamputat samt en-bloc preparat som ibland innefattar bäckenets alla organ inklusive vidhängande tunntarmsslyngor och korsbenet. Här ges rekommendationer för hanteringen av högersidigt kolonresektat och rektumresektat, men anvisningarna kan med fördel appliceras även på övriga preparattyper.

Bedömning och adekvat sampling av de kirurgiska resektionsytorna är olika för de olika preparattyperna beroende på den varierande graden av serosatäckning respektive retroperitoneal anläggningsyta i kolorektums olika segment. I figur 6 nedan representerar A förhållandena i kolon ascendens och descendens, B proximala sigmoideum och transversum, C extraperitoneala rektum.



Figur 6. Schematisk presentation av serosatäckning (streckad linje) respektive retroperitoneal yta (heldragen linje) i kolon ascendens och descendens (A), proximala sigmoideum och colon transversum (B) samt extraperitoneala rektum (C).

10.4.4 Färska operationspreparat

Färska preparat bör makrofotograferas för dokumentation av kirurgisk kvalitet och visning på multidisciplinär konferens (MDK). TME-preparat bedöms avseende form och yta. Om biobanking ska ske så öppnas tarmlumen någon cm proximalt om tumören, och tumören tillvaratas så att radikalitetsbedömningen inte äventyras. I övrig hanteras preparatet enligt ovan.

Makroskopisk bedömning av total mesorektal excisions(TME)- preparat enligt nedan är optimalt och ger information om kvaliteten på den kirurgiska tekniken och har visat sig ge prognostisk information om lokalrecidiv och fjärrmetastasering. Mesorektal gradering är lättare att utföra på färskt material. Den kan utföras även på fixerade preparat, men detta ska då anges i svaret. Vid bedömningen av rektumamputat exkluderas sfinkterområdet från bedömningen.

Tabell 4. Makroskopisk gradering av preparatets kvalitet [79, 80].

Komplett	Intakt mesorektum med endast mindre oregelbundenheter i den glatta mesorektala ytan. Ingen ytdefekt större än 5 mm. Ingen konform/avsmalning mot distala kanten av preparatet. Vid transversell snittning ses en jämn cirkumferentiell resektionsyta.
Nästan komplett	Måttlig bulk av mesorektum och oregelbundenheter i den mesorektala ytan. Måttlig konform/avsmalning distalt är tillåten. Tarmens muskelvägg är inte synlig undantaget levator-musklernas infästning. Rifter/ytdefekter större än 5 mm ses.
Inkomplett	Liten bulk av mesorektum med defekter nående ner till muscularis propria som är synlig och/eller mycket oregelbunden cirkumferentiell resektionsyta.

10.4.5 Fixerade operationspreparat

Sedvanlig dokumentation avseende preparattyp, preparatmått, tumörmått, makroskopisk bedömning av resektionsytor. Icke peritonealiserade resektionsytor tuschas med fördel.

Vid rektalcancer skivas rektum från distal riktning i 4–5 mm tjocka transversella skivor fram till någon centimeter proximalt om tumören. Vid koloncancer skivas tumörområdet i 4–5 mm tjocka transversella skivor. Om tumörområdet är litet kan central transversell skiva och korssnitt mot normal slemhinna vara lämpligt. Skivorna bör läggas på en bricka och makrofotograferas för visning på MDK.

Den eller de skivor där tumören har maximalt infiltrationsdjup och/eller växer med minst marginal mot icke peritonealiserad resektionsyta, mesorektal eller mesokolisk resektionsyta, tillvaratas för storsnitt.

För att säkerställa representativitet avseende kärlinvasion och perineural tumörväxt samt för eventuella behov av tilläggsanalyser behöver ytterligare tumörsnitt tas i standardkassetter. I den bit som är tänkt för tilläggsanalyser bör hög tumörcellshalt eftersträvas. Ta alltid minst en standardkassett från tumören när storsnitt används. För bedömning av serosa där misstanke om genomväxt föreligger bör minst två standardkassetter bäddas från detta område. Minst material motsvarande fyra standardkassetter bör bäddas från tumören. Om tumören är ytligt växande (T1 till T2) bör hela tumörområdet bäddas för att inte missa eventuell inväxt eller genomväxt av m. propria. Lymfkörtlar framdissekeras. Utskärningsförfarandet dokumenteras noggrant och glaslista upprättas där det tydligt framgår vad det bäddade materialet representerar.

Det finns ingen internationell konsensus inom området men ett fåtal studier har utförts där bäddning av hela lymfkörtlar respektive nivåsnittning i efterhand på stora material inte medfört ändrad stadieindelning för enskilda patienter när övriga prognostiska faktorer inkluderats. Många patologavdelningar har prövat att delegera utskärningen av det fridissekerade tarmfettet från kolorektala tumörpreparat till specialutbildade biomedicinska analytiker, vilket har gett goda resultat avseende lymfkörtelskörd samt inneburit en avsevärt minskad åtgång av läkararbetstid.

10.5 Lymfkörtelstatus

Antalet undersökta körtlar är av största vikt för korrekt stadieindelning och lymfkörtelstatus är det enskilt viktigaste underlaget inför beslut om adjuvant behandling samt är en god indikator på utskärningskvaliteten [81-83]. Fynd av minst 12 negativa regionala lymfkörtlar är prediktivt för lymfkörtelnegativitet, pN0. Alla lymfkörtlar som återfinns i resektatet ska undersökas histologiskt.

Remissversion

En lymfkörtel skiljs från ett lymfatiskt plaque genom att lymfkörteln har ett perifert sinus. Flertalet lymfkörtlar med metastaser är mindre än 0,5 cm i diameter. Fynd av isolerade tumörceller (ITC) <0,2 mm ändrar inte N-klass. Fynd av mikrometastas (>0,2 mm men <2,0 mm) ska klassificeras som N1(mic). För närvarande rekommenderas internationellt varken nivåer eller specialtekniker för den rutinmässiga histopatologiska analysen.

10.6 Bedömning av primärtumör

Tumören klassificeras som ovan beskrivet enligt TNM.

Prognostiska riskfaktorer bör särskilt beaktas.

10.6.1 Peritonealiserad tarmyta

Diagnosen mikroskopisk perforation av viscerala peritoneum klassificeras T4a och kräver histologisk identifiering av tumör subserosalt med utväxt på peritoneala ytan. Tumör nära serosaytan med lokaliserad inflammation eller mesotelcellsproliferation bör snittas i flera nivåer för bedömning av serosaengagemang. Om mesotelet saknas och endast inflammation skiljer tumören från serosaytan kan detta betraktas som infiltration och pT4a. Direkt överväxt på annat organ klassificeras som pT4b, medan kontinuerlig longitudinell växt till annan del av tarmen, exempelvis tumör i caekum som växer in i terminala ileum, inte påverkar T-stadiet. Peritoneala tumörknottror som är skilda från primärtumören är att betrakta som metastas och klassificeras då som pM1. Viktigt är att serosaengagemang inte ska klassificeras som icke radikal resektion. Värdet av att mäta avstånd till serosaytan från närmaste tumörväxt är omdiskuterat [84].

10.6.2 Icke peritonealiserad resektionsyta (CRM)

Icke peritonealiserade resektionsytor i kolon är svåra att identifiera på färska preparat och synnerligen svåra att identifiera på fixerade preparat. Caekum, transversum och sigmoideum är oftast helt täckta av peritoneum och där utgörs cirkumferentiell resektionsmarginal (CRM) av den mesenteriella resektionsytan. Växt genom peritonealbeklädd yta ska inte anges som icke-radikal resektion, vilket utgörs av tumörväxt i kirurgisk resektionsrand.

Minsta avstånd mellan CRM och tumör uppmäts på glas och anges i millimeter med en decimal. Patologen ger med detta mått underlag för radikalitetsbedömning. Om tumörväxt ses i kirurgisk resektionsyta ska det anges som mikroskopiskt icke-radikal resektion.

10.6.3 Kärlinvasion

För T1-tumörer med lokal excision ska förekomst av lymfovaskulär och eller intramural venös invasion (i submucosa och muskularis propria) bedömas. Lymfatisk invasion (L) kan särskiljas från retraktionsfenomen med immunhistokemisk färgning, D2-40 (endotelceller i lymfkärl) och CD 34 (endotelceller både i lymfkärl och i vener). Venös invasion (V) är tumör i ett endotelklätt hålrum med röda blodkroppar omgivande muskelstråk. Elastinfärgning eller immunhistokemisk färgning för kärlendotel kan underlätta bedömningen av kärlinvasion. Som riktmärke kan man ha att laboratorier bör detektera venös kärlinväxt i minst ca 30 % av alla fall av kolorektal cancer [85, 86]. Typ av kärlinvasion ska anges där så är möjligt, L0/1 alt V0/1. Om man inte kan avgöra kärlets typ anges förekomst av kärlinvasion som L/V0/1.

Remissversion

För större resektat ska förekomst av extramural venös invasion (EMVI) bedömas. EMVI är en oberoende prognostisk faktor och förekomst av detta ska negeras eller bejakas. Vid rundade eller avlånga tungor av tumör som inte är i direkt kontakt med tumörinfiltrationsfronten och där dessa ligger i närheten av artär utan medföljande ven talar detta starkt för invasion trots avsaknad av endotelceller. En positiv elastinfärgning runt dessa kan ytterligare ge stöd för bedömningen att venös kärlinvasion föreligger (EMVI).

10.6.4 Nervinvasion

Med perineural växt avses tumörväxt i någon av nervskidans lager (epi-, peri- eller endoneurium) eller tumörfokus utanför nerven som är i kontakt med mer än 33 % av nervens omkrets.

10.7 Tumörkrympning efter preoperativ behandling

Tumörkrympning (regression) ska bedömas och anges enligt den 4-gradiga skala som AJCC anger med stöd av College of American Pathologists (CAP):

Tabell 5. Grad av tumörkrympning

0	Komplett respons	Inga viabla cancerceller
1	Måttlig respons	Enstaka eller små grupper av tumörceller
2	Minimal respons	Kvarvarande cancer överskuggas av fibros
3	Dålig respons	Minimal eller ingen påverkan på tumören

Bedömningen behöver inte utföras på rektalcancer som fått kort strålbehandling (5x5 Gy) med direktoperation då denna behandling inte syftar till tumörkrympning.

Det saknas internationell konsensus avseende preparathantering vid ypT0 (ingen kvarvarande primärtumör efter preoperativ behandling). Ändå är det av största vikt att hanteringen är enhetlig för att säkra optimalt underlag för studier och nationella behandlingsjämförelser. Om ingen tumör hittas rekommenderas därför att hela tumörområdet bäddas och om möjligt också snittas ned.

10.8 Klassificering av tumören med TNM

Patologen ska grunda sin bedömning på WHO Classification of Tumours of the Digestive System 2019, 5th edition och 8:e utgåvan av UICC TNM Classification of Malignant Tumours [87, 88]. För att säkra nationell enhetlighet och kvalitet bör hanteringen av preparat ske enligt de rekommendationer som anges i detta vårdprogram och PAD bör utformas enligt den strukturerade svarsmall som beskrivs nedan.

Adenocarcinom, NOS, graderas i låggradig och höggradig istället för den tidigare använda differentieringsgraderingen så att högt och medelhögt differentierad cancer inkluderas i kategorin låggradig (50% körtelformationer eller mer), medan lågt differentierad blir höggradig (<50% körtelformationer).

Cancer i kolon och rektum kan subklassificeras i flera olika undergrupper, där mer än 90 % av de kolorektala cancertumörerna utgörs av konventionellt adenocarcinom. Mucinös cancer är en slembildande variant av adenocarcinom där> 50 % av tumören utgörs av

Remissversion

tumörepitelinnehållande slemsjöar. Enligt senaste versionen av WHO Classification of Tumours of the Digestive System (5th Ed., 2019) skall dessa graderas i låggradiga och högradiga på samma sätt som konventionella adenocarcinom, huvudsakligen på basen av graden av körtelrörsbildning och cellulär mognadsgrad. Signetringcells-carcinom är också en variant av adenocarcinom där> 50 % av tumörcellerna utgörs av signetringceller och dessa graderas som höggradiga. MSI/MMR-status påverkar inte längre graderingen i låggradig respektive höggradig.

Tabell 6. Primärtumör - klassifikation enligt TNM 8

TX	Tumörens utbredning kan inte bedömas	
T0	Inga tecken till primärtumör	
Tis	Carcinoma in situ: Intraepitelial eller invasion i lamina propria	
T1	Tumören invaderar submukosan	
	Subklassifikation T1	
	Sm1	Invasion av den ytligaste 1/3 av submukosan
	Sm2	Invasion ner i 2/3 av submukosan
	Sm3	Invasion ner i djupaste delen, 3/3 av submukosan
T2	Tumören invaderar m. propria	
T3	Tumören invaderar genom m. propria ut i perikolorektal vävnad	
	*Subklassifikation T3**	
	T3a	minimal invasion, <1 mm utanför m. proprias gräns
	T3b	lätt invasion, 1–5 mm invasion utanför m. proprias gräns
	T3c	måttlig invasion,> 5–15 mm utanför m. proprias gräns
	T3d	extensiv invasion,> 15 mm utanför m. proprias gräns
T4a	Tumören penetrerar viscerala peritoneums yta	
T4b	Tumören invaderar andra organ eller strukturer	
* Djupet av infiltration har rapporterats påverka prognosen oavsett om det finns lymfkörtelmetastaser. Subklassifikation av T3 ingår inte i TNM men kan betraktas som optimal tilläggsinformation.		
Prefix c: klinisk klassifikation p: histopatologisk klassifikation y: klassifikation efter preoperativ behandling r: recidiv efter tumörfritt intervall.		

Remissversion

Tabell 7. Regionala lymfkörtlar (N)

Nx	Nodalt status inte känt/regionala lymfkörtlar kan inte bedömas
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
N1	Metastas i 1–3 regionala lymfkörtlar
N1a	Metastas i 1 regional lymfkörtel
N1b	Metastas i 2–3 regionala lymfkörtlar
N1c*	”Tumour deposits” i subserosa, mesenterium eller icke peritonealiserad perikolisk eller perirektal vävnad utan förekomst av regional lymfkörtelmetastasering
N2	Metastas i 4 eller fler regionala lymfkörtlar
N2a	Metastas i 4–6 regionala lymfkörtlar
N2b	Metastas i 7 eller fler regionala lymfkörtlar
*En ”tumour deposit” (fri tumörhärd) i perikolorektal fettväv kan representera såväl diskontinuerlig tumörspridning som kärlinvasion med extravaskulär spridning eller en helt tumörgenomvuxen lymfkörtel.	

Tabell 8. Fjärrmetastasering (M)

M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Kända fjärrmetastaser
M1a	Metastasering till ett organ eller en lokal men utan peritoneal metastasering
M1b	Metastasering till mer än ett organ/lokal
M1c	Metastasering till peritoneum med eller utan annan metastasering
Kommentar: Patologen gör patologisk klassifikation, pTN. Klassificeringen pTNM kräver mikroskopisk undersökning av den metastassuspekta förändringen.	

Remissversion

Tabell 9. Stadieindelning

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0
	T2–T3	N2a	M0
	T1–T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3–T4a	N2b	M0
	T4b	N1–2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

Tabell 10. R–klassificering av eventuell kvarvarande tumör

R0	Komplett tumörresektion med alla resektionsytor histologiskt tumörfria.
R1	Inkomplett tumörresektion med histologiskt men ej makroskopiskt tumörengagerande resektionsytor.
R2	Inkomplett tumörresektion makroskopiskt och histologis tumörengagerande resektionsytor.
Kommentar: Patologen ger i sitt svar underlag för radikalitetsbedömning, R–klassificering men kan ju inte bedöma om tumörvävnad lämnats kvar. Patolog bedömer om resektionsytan är tumörfri eller om det ses tumörceller i resektionsytan. Avstånd anges i mm med en decimal till närmaste tumörväxt.	

Remissversion

Tabell 11. Prognostiska faktorer

CEA	Carcinoembryonalt antigen
TD	Tumour deposits
CRM	Cirkumferentiell resektionsmarginal
PN	Perineural invasion
MSI	Mikrosatellitinstabilitet-MMR-status-immunhistokemi
TRG	Tumör regressionsgrad
V	Kärlinvasion
EMVI	Extramural kärlinvasion
L	Lymfkärlsinvasion
RAS	Genetisk analys K-RAS, N-RAS status
BRAF	Genetisk analys negativ prognostisk faktor vid mCRC

10.9 Molekylärpatologiska analyser

I takt med att utvecklingen går framåt och allt fler målriktade terapier introduceras växer kravet på molekylärpatologiska analyser.

Så kallad reflextestning bör utföras av MMR/MSI-status både som behandlingsprediktiv markör och för att identifiera patienter med Lynchs syndrom (se kapitel 7 Ärftlig kolorektal cancer).

Man kan genomföra analysen med immunhistokemi, eller molekylärbiologiska metoder så som Polymeraskedjereaktion (PCR) eller massiv parallellsekvensering med *Next Generation Sequencing* (NGS). Överensstämmelsen mellan de olika metoderna är hög.

Immunhistokemiska färgningar finns för MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6.

Bevarat uttryck = positiv kärninfärgning i tumörceller, besvaras som bevarat uttryck

Avsaknad av infärgning i tumörceller men bevarat uttryck i omgivande icke-tumörceller = förlust.

Svaga och heterogena infärgningar kan vara tecken till bakomliggande defekt men också en effekt av icke optimal färgning. Immunhistokemisk analys kan detektera MSI-high men kan inte skilja mellan MSI-low och mikrosatellitstabilitet (MSS) Om analysen istället genomförs med genetiskt test ska svaret avspegla detta och då kan det finnas möjlighet att skilja mellan MSS och MSI-low.

Mutationsanalyser i både prediktivt och prognostiskt syfte ska kunna genomföras. Oftast analyseras formalinfixerad vävnad från primärtumör men också metastaser kan analyseras. Färsk vävnad kan också användas. Utifrån dagens behandlingsstrategier och läkemedelsindikationer bör molekylärpatologiska analyser utföras efter bedömning på MDK och omfatta åtminstone mutationsanalyser av KRAS, NRAS och BRAF. Då avses mutationer i exon 2, 3 och 4 i KRAS- respektive NRAS-generna och BRAF V600 [89].

Andra genförändringar kan vara av intresse att analysera men det bör i så fall föregås av en diskussion mellan inremitterande och patolog. Över tid kommer rimligen kravet på fler analyser, både till antal och typ, att öka.

Remissversion

Analyserna bör utföras på patologiavdelning med molekylärpatologisk kompetens och med validerad metodologi i enlighet med Kvalitets och standardiseringskommittén (KVAST)-dokumentet för molekylär patologi.

10.10 Standardiserad svarsmall

En standardiserad svarsblankett finns framtagen för Svenska Kolorektalcancerregistret och bör användas. Svaren kan då direkt överföras till registret (på sikt med automatik). Patologen ansvarar således för kvaliteten i registreringen. Handläggning, utskärningsförfarande och förklarande bitförteckning ska dokumenteras. Detta kan stå i den makroskopiska beskrivningen på utlåtandet eller dokumenteras i det laboratoriedata systemet, allt enligt lokala rutiner. Uppgifterna ska finnas tillgängliga vid eventuell eftergranskning. Svarsblanketten återfinns via denna länk.

Remissversion

KAPITEL 11

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Samtliga patienter med kolorektal cancer bör idag behandlas inom ramen för MDK.
- MDK för patienter med kolorektal cancer bör bestå av kolorektalkirurg, onkolog, radiolog, patolog samt kontaktsjuksköterska. Vid behov medverkar även lever- och/eller thoraxkirurg.

Cancerdiagnostik, behandling och vård innebär multiprofessionellt teamarbete. Teamarbetet formeras så att man skapar en helhetssyn i hela cancervårdkedjan, från primär prevention till vård i livets slutskede.

Behandlingen av kolorektal cancer i dag inbegriper ofta flera behandlingskomponenter såsom kirurgi, stråL- samt läkemedelsbehandling. Den multimodala behandlingen innebär en ökad komplexitet vid behandlingsbeslut som kräver flera olika specialisters samlade bedömning. Parallellt med den förbättrade multimodala behandlingen har också en förbättrad utredning (staging) introducerats som möjliggör en ökad individualisering och prognostisering av patienter med kolorektal cancer. Ökande och mer komplexa behandlingsalternativ leder till ett ökat behov av MDK och diskussion behövs flera gånger under utredning och behandling samt vid tumöråterfall.

Sammansättningen av den multidisciplinära konferensen varierar över landet och är inte vetenskapligt underbyggd. Vanligen innefattar MDK för patienter med kolorektal cancer, kolorektalkirurg, onkolog, radiolog, patolog samt kontaktsjuksköterska. Vid behov medverkar även lever- och/eller thoraxkirurg. Deltagarna kan behöva variera mellan preterapeutisk MDK och postoperativ MDK, då olika kompetenser har olika betydelse. Radiologen har en viktig funktion i den preterapeutiska konferensen för att förevisa tumörutbredning, medan patologens närvaro är essentiell i den postoperativa konferensen, för att presentera det histopatologiska preparatet som grund för fortsatt handläggning.

De negativa konsekvenser som lyfts fram är framför allt att MDK är resurskrävande.

De positiva effekterna är fler:

- Alla relevanta kompetenser fokuserar samtidigt på patientens behov
- Kommunikation mellan olika specialiteter och professioner underlättas
- Möjligheterna till skräddarsydd behandling ökar
- Antalet patienter som inkluderas i randomiserade kontrollerade studier (RCT)/vetenskapliga studier ökar
- Möjligheten till undervisning/spridning av budskap ökar

Remissversion

Evidensläget för värdet av MDK är lågt, systematiska översikter och randomiserade kontrollerade studier av patienter med kolorektal cancer saknas. I fallserier och kohortstudier är visat att MDK är kopplat till att

- patienter får (neo)adjuvant behandling i högre utsträckning
- preoperativ staging blir mer komplett
- lokal tumörkontroll ökar genom att andelen patienter med involverad cirkumferent resektionsmarginal (CRM+) minskar
- andel patienter som får radikal kirurgi ökar

Bedömning av patienter inom ramen för MDK kan därmed förväntas öka överlevnaden i kolorektal cancer sekundärt till en optimerad multimodal behandling avseende såväl (neo)adjuvant behandling som förbättrad kirurgisk radikalitet. Det finns dock sannolikt fortfarande en selektion av vilka patienter som bedöms i MDK varför resultaten förblir osäkra.

Fördjupad läsning återfinns i referenslistan [90-98].

Remissversion

KAPITEL 12

Neoadjuvant/preoperativ behandling av koloncancer

12.1 Cytostatikabehandling

Traditionellt planeras koloncancer för direktkirurgi. I undantagsfall ges preoperativ cytostatikabehandling vid lokalt avancerad koloncancer i syfte att krympa tumören inför kirurgi.

Detta synsätt kan komma att ändras när resultatet av FOxTROT-studien publiceras. I studien randomiserades patienter med lokalt avancerad koloncancer till direktoperation eller till preoperativ cytostatika (med eller utan tillägg av antikroppar) följt av operation. En pilotstudie visar att säkerheten avseende mortalitet och morbiditet var jämförbar mellan grupperna. Efter 2 års uppföljning reducerades risken för återfall, men resultaten är ännu inte tillräckliga för att ändra behandlingsrutinerna.

12.2 Strålbehandling

För koloncancer har strålbehandling studerats i betydligt mindre omfattning än för rektalcancer. Preoperativ strålning har inget tilläggsvärde vid koloncancer som bedömts vara operabel. I en amerikansk registerstudie på patienter med cT4-koloncancer sågs dock signifikant högre andel R0-resektioner och bättre överlevnad bland den lilla andel patienter som fick preoperativ strålbehandling [99]. Några randomiserade studier som belyser detta finns inte publicerade. Även om evidensen således är svag kan man överväga kombinerad strål- och cytostatikabehandling vid lokalt avancerad koloncancer med överväxt på intilliggande icke resektabel vävnad, om fjärrmetastaser inte föreligger, förslagsvis 50,4 Gy i kombination med 5-FU/capecitabin).

Remissversion

KAPITEL 13

Neoadjuvant/preoperativ behandling av rektalcancer

Rekommendationer

- Klinisk stadieindelning och MRT rektum indelar rektalcancer i tre huvudgrupper: ”låg risk” (good), ”intermediär risk” (bad) respektive ”hög risk” (ugly), utifrån risken för lokalrecidiv
- Alla rektalcancerpatienter bör diskuteras vid MDK, ibland flera gånger under utredning och behandling.
- Vid tidig rektalcancer, där lokalrecidivrisken är <6–8 % med enbart kirurgi, rekommenderas kirurgi direkt, utan föregående strålbehandling
- Vid intermediär rektalcancer, där lokalrecidivrisken är> 6–8 % med enbart kirurgi, rekommenderas preoperativ strålbehandling 5x5 Gy följt av resektion antingen direkt (2–4 dagar efter avslutad strålning) eller fördröjt (4–8 veckor efter avslutad strålning)
- Vid lokalt avancerad rektalcancer, där tumörkrympning önskas för att möjliggöra/underlätta kirurgin, eller vid hög risk för fjärrecidiv rekommenderas i första hand sekventiell preoperativ behandling med strålbehandling 5x5 Gy följt av 3 månaders kombinationscytostatika innan kirurgi
- Till äldre patienter med lokalt avancerad rektalcancer vilka inte bedöms tåla kombinerad radiokemoterapi är 5x5 Gy med fördröjd kirurgi standardbehandling
- Vid klinisk, radiologisk och endoskopisk komplett remission efter preoperativ strålbehandling kan man överväga att inkludera patienten i ett watch- and waitprogram, som är regionalt centraliserat
- Vid fördröjd kirurgi upprepas klinisk undersökning inklusive MRT och DT thorax+buk ca sex veckor efter avslutad radioterapi.

Remissversion

Beroende på den kliniska situationen kan neoadjuvant/preoperativ behandling, med strålbehandling och/eller cytostatika, av lokaliserad rektalcancer ges med olika syften; krympa tumören för att underlätta radikal kirurgi, förebygga lokalrecidiv genom att behandla potentiella lokoregionala mikrometastaser, minska risken för fjärrecidiv, eller att möjliggöra organbevarande behandling. Tidigare var lokalrecidiv ett stort kliniskt problem efter operation av rektalcancer. Tack vare bättre kirurgi och preoperativ strålbehandling har lokalrecidivrisken reducerats avsevärt under de senaste decennierna och ligger nu strax under 5 %. Strålbehandling är dock behäftad med seneffekter, varför det är viktigt att selektera rätt patienter till preoperativ behandling. Denna selektion baseras idag på MRT, följt av diskussion på MDK. Denna skall utmynna i en stadieindelning och behandlingsrekommendation.

13.1 Studier av strålbehandling vid rektalcancer

Ett antal randomiserade studier har visat att strålbehandling sänker risken för lokalrecidiv. Flera av dessa studier har genomförts i Sverige [100-102]. Sammantaget visar studierna att preoperativ strålbehandling 5x5 Gy sänker lokalrecidivrisken med 50–70 %. Den relativa effekten av strålbehandlingen förefaller högre ju bättre kirurgin är. Bättre kirurgi eller mer gynnsamt tumörstadium innebär att risken för lokalrecidiv minskar och den absoluta vinsten av preoperativ strålbehandling blir mindre. I studierna bedrivna innan TME tekniken infördes var den absoluta vinsten av preoperativ strålbehandling 15–20 % medan den är cirka 6 % vid TME. Denna reduktion kvarstår efter 10–15 år, visat i både Svenska Rektalcancerstudien (SRCT) [103] och holländska TME-studien [104]. I SRCT sågs förbättrad totalöverlevnad med cirka 10 %. Någon överlevnadsvinst konstaterades inte i TME–studien (utom möjligen i stadium III), sannolikt pga av att den absoluta minskningen av lokalrecidivrisken i den totala studiepopulationen var för liten för att detta skulle påverka totalöverlevnaden. Några studier har visat att effekten av strålbehandling är bäst om den ges preoperativt [105]. Uppsalastudien visade att 5x5 Gy preoperativt ger större sänkning av lokalrecidiven än 60 Gy med 2 Gy dagligen postoperativt [106]. Vidare visade den engelska MRC–CR07-studien bättre lokal tumörkontroll och sjukdomsfri överlevnad med preoperativ 5x5 Gy än med postoperativ kemoradioterapi (CRT) till patienter med crm+ eller andra högriskkriterier för lokalrecidiv [107].

Att ge kort preoperativ strålbehandling, 5x5 Gy, är en strategi som utvecklades i Sverige och idag används i allt fler länder. På många håll i världen används dock mestadels konventionellt fraktionerad strålbehandling, d.v.s. doser om 1,8–2 Gy dagligen upp till 45–50,4 Gy under fem–sex veckor. Flera randomiserade studier vid lokalt avancerad rektalcancer visar att lokal tumörkontroll och sannolikt också överlevnaden ökar om konventionellt fraktionerad strålbehandling kombineras med cytostatika [108-110]. Tidigare användes oftast 5FU/kalciumfolinat, men senare studier har visat att capecitabin är minst lika effektivt [111].

I två randomiserade studier jämfördes preoperativ stålning 5x5 Gy med CRT [112, 113] vid rektalcancer cT3-4. Man såg inga signifikanta skillnader i lokalrecidivrisk, sjukdomsfri överlevnad (DFS) eller överlevnad oavsett dödsorsak (OS) mellan armarna. De akuta biverkningarna var fler med kemoradioterapi (CRT), men ingen skillnad sågs i sena biverkningar.

Frågan om tidpunkt för kirurgi efter avslutad preoperativ strålbehandling har belysts i flera nyligen presenterade studier. I Stockholm III-studien (1998–2013) jämfördes kirurgi direkt med kirurgi 4–8 veckor efter preoperativ strålning 5x5 Gy. Man såg fler kompletta remissioner och färre postoperativa komplikationer med fördröjd kirurgi, men ingen skillnad noterades beträffande lokalrecidiv [114], sjukdomsfri överlevnad (RFS, DFS) eller OS [115].

Tidsintervall efter CRT till kirurgi har varit föremål för tre aktuella randomiserade studier. I den turkiska Istanbul R-01-studien [116] sågs ingen skillnad i patologisk regression, OS eller lokalrecidivrisk om man opererade 4 eller 8 veckor efter avslutad CRT. I den franska GRECCAR-6 studien [117] sågs ingen ökning av andel kompletta patologiska remissioner om man väntade 11 veckor istället för 7 veckor efter CRT, men däremot mer komplikationer med senarelagd kirurgi. I en engelsk studie [118] sågs fler kompletta remissioner om man opererade 12 veckor jämfört med 6 veckor efter CRT. Från de två sistnämnda studierna finns ännu inga data på lokalrecidivrisk eller överlevnad presenterade. Resultaten från dessa tre studier är alltså divergerande och ger ännu inget entydigt svar på hur länge man bör vänta innan operation efter CRT.

Remissversion

13.1.1 Preoperativ sekventiell strålbehandling och cytostatika

Med bättre kirurgi och preoperativ strålbehandling ses numera betydligt färre lokalrecidiv än tidigare. Däremot har risken för fjärrmetastasering inte minskat nämnvärt. Därför behövs bättre systemisk behandling. Värdet av adjuvant cytostatika vid rektalcancer är inte lika klarlagt som vid coloncancer. Att istället ge cytostatika preoperativt testas nu i flera studier. Den randomiserade svensk-holländska RAPIDO-studien [119], som rapporterades på ASCO 2020 [120], visade att 5x5 Gy följt av 6 cykler Capox (18 veckor) preoperativt gav en fördubblad andel pCR(28% vs 14%) och lägre risk för fjärrmetastasering (20% vs 27% vid 3 år) jämfört med standard preoperativ CRT och adjuvant cytostatika till selekterade patienter. Inga signifikanta skillnader sågs vad gäller postoperativa komplikationer, lokalrecidiv eller OS (89% i båda armarna vid 3 år). Inklusionskriterier var: T4, N2, Mrf+, EMVI eller lateral lymfkörtelmetastasering. Subgruppsanalys visar samma utfall i samtliga strata. I en polsk studie med liknande upplägg [121] sågs ingen skillnad i lokal kontroll men åtminstone initialt tendens till bättre OS med strålning 5x5 Gy följt av tre cykler FOLFOX jämfört med CRT. Efter att RAPIDO-studien stängde för inklusion 2016 har många centra i Sverige inkluderat patienterna i multicenterstudien LARCT-US (Locally Advanced Rectal Cancer Trial Uppsala Style), som bygger på experimentarmen in RAPIDO-studien, med 5x5 Gy men men kortare preoperativ cytostatikabehandling (12 veckor). På ASCO 2020 presenterades också den franska Prodige 23 studien, där neoadjuvant mFOLFIRINOX före CRT gav signifikant högre andel kompletta remissioner och bättre metastasfri överlevnad än med enbart CRT som preoperativ behandling [122]. Sammantaget tyder dessa studier på positiva effekter med neoadjuvant kombinationscytostatika, genom att både bidra till bättre lokal effekt och minska risken för fjärrmetastasering.

13.1.2 Hur stor andel bör få preoperativ strålbehandling?

Andelen patienter som får preoperativ strålbehandling innan operation av rektalcancer varierar mycket mellan olika länder. I Sverige får 60–65 % av patienterna någon form av preoperativ strålbehandling, med mycket lite variation mellan olika regioner [123, 124]. Majoriteten av dessa får 5x5 Gy. Av dem som strålas fick tidigare 15-25% CRT, men denna andel har sjunkit på senare år och var 2018 ca 10%. Lokalrecidivfrekvensen i Sverige ligger kring 5 %. I Norge förbehandlas färre patienter, numera ca 40 %, mestadels CRT vid cT4 eller hotad mrf (<2 mm, inte ≤ 1 mm som i Sverige). Lokalrecidivfrekvens och överlevnad ligger numera på samma nivå i Norge som i Sverige [125]. I en studie från Danmark, inkluderande relativt tidiga tumörstadier, rapporteras också 4–5 % lokalrecidiv trots att endast ca 30 % får preoperativ behandling, i form av CRT. Dessa jämförelser talar för att vi strålbehandlar onödigt många patienter i Sverige. I nedanstående behandlingsrekommendationer har därför kriterierna för behov av preoperativ strålbehandling skärpts och om dessa åtföljs kommer andelen patienter som strålbehandlas preoperativt att minska till cirka 50 %. Om de striktare kriterierna för att på MRT avgöra om körtelpositivitet föreligger eller inte kommer andelen som stårlbehandlas att minska ytterligare. Förhoppningen är att detta inte leder till fler lokalrecidiv.

13.2 Behandlingsrekommendationer

Den traditionella hållningen i Sverige vid handläggning av nydiagnostiserad lokaliserad rektalcancer är att det finns tre olika terapeutiska vägval; operera direkt, ge kort preoperativ strålbehandling 5x5 Gy för att minska risken för framtida lokalrecidiv eller att ge lång CRT för att

Remiss

uppnå tumörkrympning vilket kan möjliggöra/underlätta kirurgi. Tidigare fattades behandlingsbeslutet mestadels på en klinisk extirpabilitetsbedömning, men numera bygger bedömningarna nästan uteslutande på MRT, där vi sedan många år i princip har kategoriserat tumören enl de s k Mercury-kriterierna i ”good” (låg risk), ”bad” (intermediär risk) och ”ugly” (hög risk), se tabell 12. Denna kategorisering, inkluderande bedömningen av risk för lokalrecidiv och därmed behov av preoperativ strålbehandling, är en dynamisk process, där kriterierna har justerats efter hand, i takt med förbättrad MRT-diagnostik och förfinad kirurgi.

Förutom lokal tumörkontroll behöver man väga in risken för fjärrecidiv i bedömningen. I och med att RAPIDO-studien utföll positiv (13.1.1) anser vårdprogramsgruppen att kort strålbehandling följt av neoadjuvant cytostatika är den nya standardbehandlingen vid lokalt avancerad rektalcancer, medan CRT får ses som ett andrahandsalternativ.

13.2.1 Standardbehandling – rekommendationer

Här beskrivs en rekommendation för selektion av patienter till rutinbehandling bestående av antingen kirurgi direkt, eller strålbehandling 5x5 Gy, med eller utan cytostatika, följt av kirurgi. En del förändringar har gjorts jämfört med föregående vårdprogram, vilket innebär att färre patienter kommer att bestrålas. Rekommendationerna består av tre olika behandlingsnivåer, 1) kirurgi direkt, 2) 5x5 Gy följt av kirurgi, 3) 5x5 Gy följt av cytostatika följt av kirurgi. Detta baseras på risk för såväl lokal- som fjärrecidiv.

Låg risk
Tidig cancer, risken för lokalrecidiv med enbart kirurgi är högst 6–8 %, där man kan avstå från preoperativ strålbehandling och operera direkt. Här ingår majoriteten av cT1-2 och numera alla höga cT3 mrf-. Vidare kan patienter med begränsad cT4a övervägas för kirurgi direkt. Nytt är också en mer selektiv bedömning avseende cN+. cN1 motiverar inte längre preoperativ strålbehandling, såvida inte mrf+ föreligger. ”Låg risk”-gruppen, där man kan avstå från preoperativ strålbehandling, har tidigare ansetts omfatta 20–40 % av patienterna, men kommer med dessa nya kriterier att bli större.

Intermediär risk
Primärt resekabel tumör där risken för lokalrecidiv med enbart kirurgi är högre än 6–8 % och kort preoperativ strålbehandling 5x5 Gy rekommenderas. Här ingår numera flertalet lågt belägna tumörer, T4a (om utbrett engagemang), inväxt i lätt-resekabelt organ, EMVI, samt lymfkörtelmetastasering cN2 vid tumörer i mellersta och distala rektum. ”Intermediär risk”-gruppen har tidigare ansetts utgöra 40–60 %. De nya riktlinjerna innebär en migration mellan riskgrupperna men sannolikt kommer ”intermediär risk”-gruppen, där 5x5 Gy rekommenderas, att minska något. Å andra sidan kommer nu även majoriteten av ”högrisk”-patienter erhålla 5x5 Gy varför det totala antalet patienter som får 5x5 Gy att öka. För beskrivning av genomförandet av preoperativ 5x5 Gy och tidpunkt för operation, se nedan. I och med RAPIDO-studien kommer flera patientkategorier inom ”intermediär risk” gruppen att även erhålla neoadjuvant cytostatika.

Hög risk
Lokalt avancerad rektalcancer, där tumörkrympning behövs för att öka chansen för radikal kirurgi eller för att kunna begränsa det kirurgiska ingreppet. Standardbehandling i denna situation var tidigare CRT med fördröjd kirurgi, vilket nu ändras till 5x5 Gy med cytostatika. Exempel på situationer då tumörkrympning önskas inför kirurgi är om primärtumören växer ≤ 1mm från mesorektal fascia (mrf+) och vid inväxt i annat organ (cT4b), som inte är lätt att resecera, såsom

Remissversion

prostata, vesiculae seminales, urinblåsa, bäckenvägg. Ett specialfall utgör metastasering till laterala lymfkörtlar, belägna utanför mesorektum, se kapitel 16.3.3. Huvudsyftet är då att eradikera metastasen och på så vis kunna undvika lateral lymfkörtelutrymning. Detta har hittills varit en indikation för CRT. Huruvida 5x5 Gy följt av cytostatika är lika bra i denna situation ger inte RAPIDO-studien något tydligt svar på.

För patienter med nedsatt allmäntillstånd eller mycket komorbiditet, som ej bedöms tåla varken kombinationscytostatika eller CRT, är 5x5 Gy med fördröjd kirurgi ett alternativ.

Sekventiell behandling

I RAPIDO-studien gavs 5x5 Gy följt av 6 cykler CAPOX (18 veckor) och därefter kirurgi. I LARCT-US protokollet gavs 5x5 Gy följt av 4 cykler CAPOX (12 veckor) preoperativt. Vilket cytostatikaprotokoll ska användas framöver? Evidensen bygger på resultaten från RAPIDO-studien. Strålbehandling följt av 6 cykler CAPOX är behäftad med biverkningar, exempelvis sågs diarré grad 3+ hos 18% av patienterna. Toxiciteten av oxaliplatin är kummulativ. IDEA-studien tyder på att 3 månaders adjuvant CAPOX inte är sämre än 6 månaders CAPOX för majoriteten av patienter med koloncancer. Även om resultat från LARCT-US ännu inte presenterats, rekommenderas att man i första hand använder detta protokoll som standardbehandling, dvs 5x5 Gy följt av 4 cykler CAPOX (eller 6 cykler FOLFOX).

Kemoradioterapi

Majoriteten av patienter som tidigare fått CRT kommer alltså nu i stället rekommenderas sekventiell behandling, se ovan. I vissa situationer kan dock CRT fortfarande vara ett alternativ, exempelvis till patienter som inte bedöms tåla CAPOX/FOLFOX, pga komorbiditet.

Vid CRT ges strålbehandling som regel upp till åtminstone 50 Gy på 25–28 fraktioner (dvs 1,8–2,0 Gy/fraktion) till primärtumör, kombinerat med capecitabin eller 5FU (för detaljer se nedan). Vid vissa centra ges en boost upp till 54 Gy. Optimal tidpunkt för kirurgi efter CRT är oklar. På många håll görs en utvärdering av tumörrespons efter cirka 6 veckor och kirurgi efter cirka 8 veckor, vilket i flertalet fall kan vara rimligt. Om ytterligare tumörregress behövs, exempelvis vid överväxt på laterala strukturer eller högt upp mot sakrum, vilka är svårresekabla utan betydande morbiditet, kan man vänta upp till 12 veckor med kirurgi, under förutsättning att tumören svarat på behandlingen, dvs tumörregress noterats på MRT.

13.2.1.1 När operera efter 5x5 Gy?

I Stockholm III-studien jämfördes operation direkt (3–7 dagar) med fördröjd kirurgi (4–8 veckor) efter kort preoperativ strålbehandling 5x5 Gy till patienter med primärt resekabel rektalcancer. Inga skillnader sågs beträffande lokalrecidivrisk, RFS eller OS. Effektmässigt verkar det alltså inte spela så stor roll om man väljer operation direkt eller fördröjt. Det finns för- och nackdelar med båda alternativen. Fördelarna med direkt kirurgi är mindre akutbiverkningar av strålbehandlingen (enterit uppträder som regel först efter 1–2 veckor) och att patienten snabbare ”blir av med sin cancer”. Detta leder också till att eventuell adjuvant cytostatika kan komma igång snabbare. En fördel med fördröjd kirurgi är att man uppnår fler kompletta remissioner (15 % vs 1 %), vilket i Stockholm III-studien dock inte påverkade lokalrecidivrisk eller överlevnad. Komplett remission verkar således inte ha något egenvärde om man ändå skall operera bort tumören. Däremot kan en komplett remission vara värdefull om man väljer en ”watch and wait”-strategi, se 13.3. I studien noterades färre postoperativa komplikationer med fördröjd kirurgi. Detta verkar dock bara gälla om operationen genomförs dag 5–7 efter avslutad strålbehandling, vilket även tidigare studier har

Remissversion

visat. Vid direktkirurgi bör därför ingreppet genomföras inom det snäva intervallet 2–4 dagar efter att strålbehandlingen är klar. Fördröjd kirurgi kan ha fördelar. Väntetiden till operation kan användas till att vid behov optimera patienten inför kirurgi, med exempelvis nutritionsstöd, rökavvänjning och fysisk aktivitet. En annan vinst med fördröjd kirurgi är att man under vänteperioden har möjlighet att ge systemisk cytostatikabehandling, se ovan. Ytterligare en fördel med fördröjd kirurgi är att patienter som går i komplett respons (cCR) potentiellt kan slippa kirurgi. Åsikterna om när man ska operera efter kort preoperativ strålbehandling skiljer sig åt i landet. I vissa regioner har man konsekvent gått över till fördröjd kirurgi, medan andra regioner håller kvar vid de gamla rutinerna, d.v.s. operation 2–4 dagar efter avslutad strålbehandling.

13.2.2 Lathund strålbehandling

Exakta kriterier för selektion av patienter till preoperativ strålbehandling är svåra att ge. I nedanstående tabell 12 har vårdprogramgruppen sammanställt grundrekommendationer baserade på cTNM enligt MRT. Detta är en reviderad version jämfört med föregående vårdprogram. Denna lathund kan användas som ett stöd vid MDK-diskussionen och gäller för patienter utan fjärrmetastaser, i gott allmäntillstånd, som bedöms tåla den onkologiska behandlingen och kurativt syftande resektion. I slutändan handlar det ändå om en individuell bedömning där avvikelser från dessa grundrekommendationer kan bli aktuella.

Remissversion

Tabell 12. Indikationer för preoperativ strålbehandling vid rektalcancer utifrån MRT-baserat cTNM-stadium.

	T1-2	T3ab	T3cd	T4a*	T4b, Lätt resekt	T4b, Svårt resekt	N0-N1	N2	EMVI	Mrf+ Primär	Mrf+ TD eller lgl met extranodal	Lat lgl met
Hög 10-15cm (helt ovan perit omsl)	0	0	0	5x5 cyt	0**	5x5 cyt	0	0**	0**	---	---	---
Hög 10-15cm (ej helt ovan perit omsl)	0	0	0	5x5 cyt	0**	5x5 cyt	0	0**	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5	5x5 cyt
Mellan 5-10cm	0	0	5x5	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5 cyt	0	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5	5x5 cyt
Låg 0-5cm (helt ovan intersfinkterplan)	0	0	5x5	---	5x5 cyt	5x5 cyt	0	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5	5x5 cyt
Låg 0-5cm (växt i intersfinkterplan)	5x5	5x5	5x5	---	5x5 cyt	5x5 cyt	0	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5 cyt	5x5	5x5 cyt

*Vid T4a: om begränsad utbredning kan kirurgi direkt övervägas

**Ingick i RAPIDO-studien varför 5x5 + cyt kan vara ett alternativ pga relativt hög risk för fjärmetastasering. Enbart cytostatika utan strålbehandling (jfr koloncancer – FoxTROT-studien) kan också övervägas.

Förklaringar:

Höjdangivelsen avser avståndet i cm, uppmätt med stelt rektoskop, från analöppningen till tumörens nedre kant. En diskussion pågår internationellt om att ändra definitionen av rektum och i stället använda MRT.

Intersfinkterplan ligger mellan interna och externa sfinktermusklerna [126]. I praktiken innebär ”växt i intersfinkterplan” att tumören engagerar analkanalen.

T1: invasion i submukosa, T2: invasion i muscularis propria, T3: invasion utanför muscularis propria (T3a: <1 mm, T3b: 1–5 mm, T3c: 6–15 mm, T3d> 15 mm), T4a: serosagenomväxt, peritonealt engagemang, T4b: överväxt på annat organ. Lätt resekt: ”lätt resektabelt” organ såsom bakre vaginalvägg. Svårt resekt: ”svårt resektabelt” organ, såsom prostata, urinblåsa, bäckenvägg.

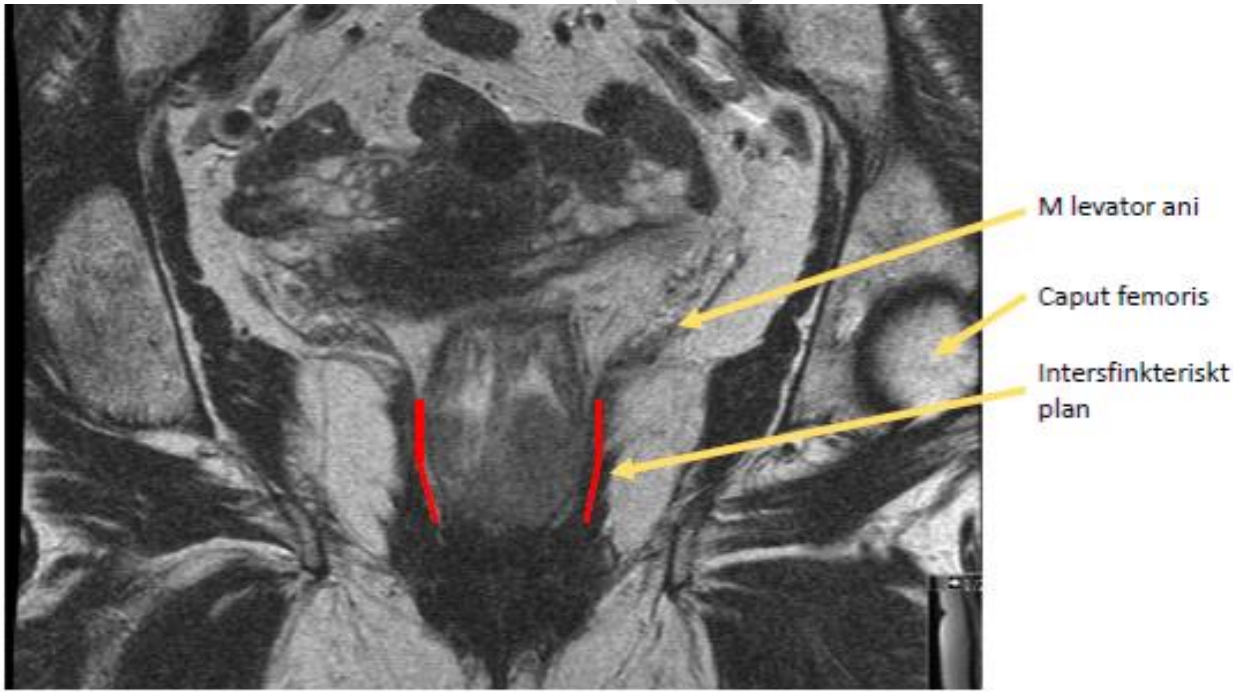
N1a: 1 perirektal lgl-met, N1b: 2–3 perirektala lgl-met, N1c: TD perirektalt, N2: >3 perirektala lgl-met. För att klassa lgl som patologisk krävs: i) diameter kortaxel ≥9 mm + minst 1 av kriterierna ”rund form”, ”oregelbunden kant”, ”heterogen signal”, eller ii) diameter kortaxel 5–8 mm + minst 2 av kriterierna ovan eller iii) diameter kortaxel <5 mm + samtliga 3 kriterier ovan.

Remissversion

Detta är en lätt modifierad version av riktlinjer [72], från European Society of Gastrointestinal Radiology.

Mrf+ = mesorektal fascia engagerad (<1 mm marginal), Lat lgl = lymfkörtelmetastaser utanför mrf.
Perit omsl = peritoneala omslagsvecket
TD = tumor deposit
EMVI = extramural vaskulär invasion.
0 = ingen preoperativ behandling, op direkt,
5x5 = kort preoperativ strålning 5x5 Gy, op inom 4 dagar efter avslutad strålning eller 4 – 8 veckor efter avslutad strålning.
5x5 + cyt = kort preoperativ strålning 5x5 Gy följt av CAPOX x 4 (eller FOLFOX x 6)

version



Figur 7. T2-viktad coronar MRT-bild som visar det intersfinkteriska planet.

13.3 Alternativa strategier/situationer

13.3.1 Preoperativ cytostatika

För sekventiell behandling med strålbehandling och preoperativ cytostatika, se ovan. En annan strategi är att ge enbart cytostatika som preoperativ behandling. Vid tidiga tumörer finns pCR-nivåer kring 25 % rapporterade [127]. En randomiserad kinesisk studie visade lägre andel pCR med preoperativ cytostatika än med CRT [128] vid stadium II/III, överlevnadsdata har ännu ej rapporterats. Att ge enbart cytostatika preoperativt kan därför inte rekommenderas som standardbehandling, undantaget patienter med lokalt avancerad rektalcancer där det finns kontraindikationer mot strålbehandling, exempelvis pga tidigare bäckenbestrålning.

En hög rektalcancer, belägen ovan peritoneala omslagsvecket, kan i princip betraktas som en coloncancer. I FoxTROT-studien randomiserades patienter med coloncancer T3-4/N0-2 till kirurgi direkt eller 3 cykler FOLFOX följt av kirurgi (n=1052), med adjuvant FOLFOX i båda armarna. Första data från studien presenterades på ASCO 2019 [129]. I cytostatikaarmen sågs signifikant histologisk downstaging och högre andel radikalt opererade, men ingen signifikant skillnad vad gäller recidivrisk vid 2-år, jämfört med direktkirurgi. Överlevnadsdata har ännu inte presenterats. Även om FoxTROT-studien ännu inte är entydigt positiv, så har användningen av neoadjuvant cytostatika av coloncancer ökat, fr.a. vid lokalt avancerad sjukdom. Motsvarande strategi kan därför övervägas även vid högt belägen rektalcancer, om det inte finns indikation för strålbehandling.

13.3.2 Strålbehandling vid synkron fjärrmetastasering

Vid rektalcancer med synkrona fjärrmetastaser kan det bli aktuellt med både strålbehandling, cytostatika och kirurgi. Detta blir ofta individuella bedömningar beroende på bl.a. resektabilitet, tumörbörda och symtombild. Se Bilaga 2 (lever) och kapitel 15. Viktigt att dessa patienter diskuteras på MDK. För patienter med symtomgivande rektaltumör och begränsad fjärrmetastasering kan man lämpligen börja med strålbehandling 5x5 Gy följt av kombinationscytostatika och därefter eventuellt operabilitetsbedömning. Denna behandling kan väljas även vid lokalt avancerad, potentiellt resektabel rektaltumör och resektabla fjärrmetastaser. Vid liten icke-symtomgivande primärtumör och utbredda fjärrmetastaser är det oftast lämpligare att starta med cytostatika och ge strålbehandling 5x5 Gy i senare skede vid begynnande symtom från rektaltumören. Om sådan patient kan bli föremål för kurativt syftande metastaskirurgi kan strålbehandlingen 5x5 Gy ges före den planerade metastaskirurgin, varvid ”väntan” inför primärtumörkirurgin blir fallet.

13.3.3 Organbevarande behandling

Enbart onkologisk behandling i kurativt syfte vid rektalcancer har visats fungera i fallserier där urvalskriterier och extern validitet dock är osäker [130-135]. Framför allt har detta rört patienter som har behandlats med preoperativ behandling inför kirurgi och där ett komplett tumörsvar (kliniskt komplett respons, cCR) har upptäckts vid radiologisk och klinisk utvärdering efter

Remissversion

förbehandling och innan kirurgi. Patienter med komplett respons har då erbjudits att avvakta kirurgi och istället sättas i ett kontrollprogram med tät uppföljning.

Aktuella stråldoser i dessa fallserier varierar, men 45–54 Gy är de stråldoser som är vanligast. Även preparatval respektive schema för cytostatika varierar, såväl intravenös 5-fluorouracil med leukovorin som peroral capecitabin har använts i tillägg till strålning.

Vid tidiga tumörer kan cCR uppnås efter radiokemoterapi i upp emot hälften av fallen, medan motsvarande siffra vid lokalt avancerade tumörer ligger på 10–20 %. Under uppföljning finns en risk för lokal tumöråterväxt (tumour regrowth) som är runt 20–30 % [133].

13.3.3.1 Watch and wait där vårdprogrammet rekommenderar preoperativ behandling – en nationell studie

Sedan 2016 finns ett nationellt studieprotokoll med registrering och utvärdering av patienter med cCR efter preoperativ behandling [136]. Alla patienter som fått preoperativ behandling (radiokemoterapi eller strålbehandling) med avsikt att genomföra kirurgi 6–8 veckor efter strålslut (enligt rekommendation) bör utvärderas avseende tumörsvar innan kirurgi utförs. Denna utvärdering ska ske så att det är möjligt att operera patienten 8 veckor efter avslutade preoperativ behandling. Utvärdering sker med hjälp av multiparametrisk MRT, endoskopi och palpation. Kriterier för cCR finns tydligt angivna i studieprotokollet och bör följas inför inklusion i studien. Bedömningen ska ske vid något av de centrum i Sverige som deltar i den nationella studien och patienterna får därefter skriva på informerat samtycke och inkluderas i prospektiv tät uppföljning inklusive livskvalitetsmätningar, även detta via de nationella centra. Ansvariga för studien är Eva Angenete (Göteborg) och Anna Martling (Stockholm).

13.3.3.2 Watch and wait där vårdprogrammet inte rekommenderar preoperativ behandling

Tidiga tumörer ska behandlas enligt vårdprogrammet och preoperativ radiokemobehandling bör inte ges på indikationen möjlig komplett respons. Detta eftersom de cirka 50 % av patienterna som inte svarar med komplett respons då är försatta i en försämrad position avseende såväl sjuklighet som dödlighet efter kurativ syftande kirurgi. Däremot kan patienten erbjudas att gå med i någon internationell studie såsom STAR-TREC [137]. En genomförbarhetsstudie inom STAR-TREC pågår i England, Holland och Danmark och man planerar att Q2/Q3 2019 efter utvärdering av feasibilty-delen av studien övergå i en fas 3-prövning med ett tvåstegs-förfarande där patienten först får välja mellan organbevarande behandling och direktkirurgi. Patienter som väljer organbevarande behandling randomiseras sedan i ett andra steg till antingen 5x5 Gy med första utvärdering efter 11–13 veckor eller 25x2 Gy med capecitabin och första utvärdering efter 11–13 veckor.

13.3.4 Rebestrålning

Rekommendationer

Rebestrålning kan övervägas preoperativt inför kurativt syftande kirurgi av lokalrecidiv eller som palliativ åtgärd.

Rebestrålning bör ges med små avgränsade strålfält exkluderande tarm och urinblåsa.

Nedanstående riktlinjer kan tjäna som vägledning, men behandlingen är alltid individuell. Behandlingen ges med fördel med intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT), alternativt med protonterapi.

Remissversion

Tidigare givet 1,8 Gy x 28 + cytostatika (Capecitabin eller FLv):
Target utgörs av total tumörvolym (GTV) med marginal. Stråldos 1,8 Gy x 17–22 (30,6–39,6 Gy) + cytostatika (Capecitabin eller FLv).

- Tidigare givet 5x5 Gy:
  Target utgörs av GTV med marginal. Stråldos 1,8 Gy x 17–22 (30,6–39,6 Gy) + cytostatika (Capecitabin eller FLv) alternativt 4x5 Gy.
- Hos patienter med nedsatt allmäntillstånd, fjärrmetastaser eller lokalt mycket avancerad sjukdom kan palliativa doser strålbehandling med eller utan cytostatika användas för symtomlindring.

Knappt 5 % av patienter som tidigare erhållit strålbehandling och genomgått resektionskirurgi för rektalcancer, utvecklar lokalrecidiv. Frågan om rebestrålning kan då bli aktuell, antingen preoperativt inför kurativt syftande reoperation eller som en rent palliativ åtgärd.

Tao et al [138] visade att hos nästan hälften av patienter som fick rebestrålning i kombination med 5FU och därefter opererades för sitt lokalrecidiv, uppnådde långtidskontroll i bäckenet och 3-årsöverlevnaden var 62 %. Vid icke-operabel sjukdom sågs lokal kontroll under lång tid hos ca 30 % av patienterna och 20 % levde efter 3 år. Användning av små avgränsade strålfält, exklusion av tarm och urinblåsa samt användning av hyperfraktionering med doser upp till 40 Gy rekommenderas [139]. Fraktioneringsschemat kan påverka komplikationsrisken när det gäller senbiverkningar framför allt när riskorganen inte helt kan undvikas. Hyperfraktionering kan underlätta möjligheten att uppnå högre totaldos till tumören och samtidigt begränsa skadorna till långsamt prolifererande vävnad (med lågt alfa/beta). Alfa/beta värdet för senbiverkningar från tarm bestämdes till 3.9–4,3 [140]. Detta betyder att senbiverkningar från tarm är starkt kopplat till fraktioneringen där möjligheten att minska mucosatoxicitet är beroende av små doser per fraktion (1,8 Gy).

I en serie publicerad av Haddock et al [141] sågs en trend till ökad lokal kontroll hos patienter som rebestrålats med extern RT och totaldoser ≥ 30Gy. Rebestrålningsdosen begränsas dock av dosrestriktionerna hos bäckenorganen och risken för senkomplikationer beror även av tidigare given dos.

Det tycks finnas en signifikant högre risk för senbiverkningar hos patienter som erhållit en tidigare RT-dos ≥ 54Gy jämfört med dem som erhållit ≤ 54Gy. Möjligheten till rebestrålning av en vävnadsvolym är inte bara beroende av tidigare total dos utan är även beroende på tidsintervallet från tidigare bestrålning. Långtidskomplikationerna blev signifikant lägre hos patienter vars tidsintervall till rebestrålning var längre än 24 månader [142]. Även bestrålad vävnadsvolym och konkomittant sjukdom som till exempel diabetes kan allvarligt påverka utfallet av komplikationer.

I en studie [142] uppnåddes mycket goda palliativa effekter vid rebestrålning. Alla patienter uppnådde blödningsstillande effekt och hos 80 % av dem förblev blödningen under kontroll livet ut. Durationen för symtomregress av blödning var (median) 10 månader. Regress av smärta och upplevd minskad tumörmassa uppnåddes också även om total symtomregress endast uppnåddes hos 55 respektive 25 % av patienterna. Endast 33 % av patienterna var helt smärtfria när de avled.

Guren et al har publicerat en litteraturgenomgång av patienter med lokalrecidiv (n=375 pt) som erhållit extern rebestrålning [143]. Randomiserade studier saknades. Initial radioterapidos var 50,4 Gy (median). Tid sedan föregående strålbehandling varierade mellan 8 och 30 månader (median).

Remissversion

Samtliga erhöll konkomittant kemoterapi, nästan uteslutande 5-FU. Sammanfattningsvis gavs i majoriteten av fallen hyperfraktionerad kemoradioterapi 1,2–1,5 Gy två gånger dagligen eller 1,8 Gy en gång per dag kemoradioterapi med totaldoser upp mot 30–40 Gy med 2–4 cm marginal till total tumörvolym (GTV). Mindre marginaler till GTV (2 cm) gavs i mer moderna studier. IMRT eller flerfältsteknik användes i modernare studier. R0-resektion uppnåddes i 39–89% av patienterna, av vilka 50 % drabbades av rerediciv. Medianöverlevnad varierande mellan 39–60 månader bland de opererade patienterna och mellan 12–16 månader i den palliativa situationen. Diarré och hudtoxicitet utgjorde den högsta frekvensen av grad 3–4 biverkningar, frekvensen sjönk i mer moderna studier med konform strålbehandling. Sena strålrelaterade biverkningar studerades inte tillräckligt. För vägledande rekommendationer se 13.6.

Patienter med nedsatt allmäntillstånd, fjärrmetastaser eller lokalt mycket avancerad sjukdom har små chanser att uppnå nytta med aggressiv multimodal terapi. Hos dessa patienter kan palliativa doser med eller utan kemoterapi användas för symtomlindring.

Bristen på randomiserade studier gör att evidensläget för att ge specifika rekommendationer är svagt. Nedanstående riktlinjer kan dock tjäna som vägledning, men behandlingen är alltid individuell. Behandlingen ges med fördel med IMRT. Protonterapi kan också övervägas.

Tidigare givet 1,8 Gy x 28 + cytostatika (Capecitabin eller FLv)

Target utgörs av GTV med marginal. Stråldos 1,8 Gy x 17 - 22 (30,6 – 39,6 Gy) + cytostatika (Capecitabin eller FLv).

Tidigare givet 5 Gy x 5

Target utgörs av GTV med marginal. Stråldos 1,8 Gy x 17 - 22 (30,6 – 39,6 Gy) + cytostatika (Capecitabin eller FLv) alternativt 4x5 Gy.

Symtomlindrande där ovanstående kemoradioterapi ej bedöms som lämplig

Target utgörs av GTV med marginal. Stråldos 4x5 Gy.

13.3.5 Postoperativ strålbehandling

Till patienter som opererats utan preoperativ strålbehandling och där PAD visar R1-resektion eller andra karaktäristika förknippade med hög lokalrecidivrisk kan postoperativ CRT övervägas [127]. Ett alternativ är att istället ge adjuvant cytostatika, vilket ofta är att föredra fr.a. vid samtidig förekomst av faktorer associerade med ökad risk för fjärrmetastaser, såsom N+ eller EMVI+.

13.4 Alternativa strålteknikker

13.4.1 Brachyterapi

Användningen av brachyterapi vid rektalcancer har varit liten i Sverige. Det finns erfarenheter från olika internationella centra som visar att det finns en nisch i vissa kliniska situationer [144]. Nischen är så stor att kompetens för brachyterapi bör byggas upp på i första hand två centra i Sverige. Erfarenhet av brachyterapi finns hittills i Uppsala och Örebro. Verksamheten bör inte spridas på för många händer då den kräver lämplig utrustning och personlig skicklighet. I

Remissversion

Uppsala finns utrustning för kontaktterapi samt endoluminal brachyterapi och i Örebro finns utrustning för interstitiell brachyterapi.

Syftet med brachyterapi är att lokalt åstadkomma tillräckligt hög stråldos för att samtliga tumörceller lokalt kan eradikeras [145] när andra alternativ är otillräckliga eller olämpliga samt minska stråldosen till riskorgan i närheten. Det rör sig främst om patienter som är (mycket) gamla eller har betydande samsjuklighet, eller där abdominal kirurgi av andra orsaker (religiösa, kulturella) inte är möjlig. Brachyterapin kan i vissa fall ges som enda behandling men den kompletteras ofta med extern (kemo)radioterapi mot regional sjukdom [146].

De tekniker som främst kommer i fråga är brachyterapi med efterladdning (Iridium 192) som kan ges antingen endoluminalt eller interstitiellt (tumörer större än 35 mm) och kontaktterapi med kV–röntgenstrålar (så kallad Papillon-terapi för tumörer upp till 35 mm). Dessa tekniker kan bidra till att organbevarande behandling blir aktuell för fler patienter. En internationell randomiserad studie pågår där värdet av kontaktterapi testas vid god respons på extern radiokemoterapi [147], kontaktperson är Calin Radu, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

13.4.2 Protonterapi

Målet med strålterapi är att ge tumörinnehållande vävnad en adekvat stråldos, ibland så hög som möjligt, och intilliggande normalvävnad så liten stråldos som möjligt. Protoner har fysiska egenskaper som gör att detta mål lättare uppnås. Protonterapi finns tillgänglig i Sverige sedan 2015 då den nationella anläggningen Skandionkliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala var färdig för patientbehandlingar. Jämförande dosplaneringsstudier vid lokalt avancerad rektalcancer visar på dosfördelar som kan vara kliniskt relevanta [148]. Med Skandionkliniken finns möjlighet att i prospektiva kliniska studier ta reda på hur mycket bättre protoner är och i vilka stadier vinsterna uppväger kostnaderna. Dessa är främst de lokalt avancerade tumörerna som växer över på andra organ och strukturer som inte lätt kan opereras bort med radikalitet eller utan betydande morbiditet. Tidigare strålbehandlade patienter med lokalrecidiv eller recidiv i närheten av tidigare strålbehandlat område är också grupper som skulle kunna vara lämpliga för protonbehandling, särskilt patienter med recidiv lateralt i bäckenet. Potentiellt aktuella patienter kan diskuteras på den nationella protonkonferens som hålls varje onsdag kl 13.00 via videolänk. Där jämförs dosplaner för foton- resp. protonbehandling. Om man finner klara dosimetriska fördelar med protonbehandling kan patienten därefter remitteras till Skandionkliniken.

13.5 Biverkningar av strålbehandling

Inför beslut om preoperativ strålbehandling är det nödvändigt känna till de akuta och sena risker som kan vara förknippade med strålbehandling enbart eller i kombination med cytostatika. Förekomsten av vissa akuta men framför allt sena komplikationer innebär att tilläggsbestrålningen måste ges selektivt, det vill säga enbart till de grupper av patienter där nyttan uppväger de förväntade riskerna och potentiella senbiverkningarna. Samtidigt kan strålbehandlingen idag ges på bättre sätt än i studierna gjorda på 1980– och 1990-talen, varför man kan förvänta sig att riskerna är mindre än de hittills rapporterade.

Postoperativ strålbehandling ger mer akuta biverkningar än preoperativ strålbehandling och sannolikt också fler sena biverkningar. Ges samtidig cytostatika ökar risken för akuta biverkningar påtagligt och sannolikt också risken för sena biverkningar.

Remissversion

13.5.1 Akuta biverkningar

Det är väsentligt att strålbehandlingstekniken optimeras för att biverkningarna skall minimeras. Efter 5 x 5 Gy given med 3– eller 4-fältsteknik och direkt kirurgi ökar inte postoperativ mortalitet jämfört med enbart operation. Däremot ökar risken för infektioner i perineum efter en rektumamputation (leder i medeltal till 1 dygns extra vårdtid). Dessa patienter bör sannolikt behandlas med antibiotika en längre tid. Någon ökad risk för anastomos–komplikationer efter låg främre resektion har inte noterats. Flera retrospektiva analyser av studierna visar att risken för kirurgiska komplikationer är lägre om operationen görs inom 10 dagar efter den första 5 Gy fraktionen än några dagar senare.

Strålbehandling 5x5 Gy kan orsaka smärtor i bäckenet med utstrålning ner i benen, beroende på strålreaktion i sakrala nervplexa. I äldre studier rapporterades denna biverkan hos upp till 10 % av patienterna. Numera ses detta endast undantagsvis, tack vare mer konform strålbehandling där lägre stråldos ges till normalvävnad.

Den vanligaste akuta bieffekten vid strålbehandling av rektalcancer är diarré. Ofta tar det 1–2 veckor innan enteriten ger sig till känna, varför detta sällan hinner bli något problem för patienter som opereras inom några dagar efter avslutad strålbehandling. Vid fördröjd kirurgi är det däremot ganska vanligt med diarré under veckorna efter strålbehandling och i Stockholm III-studien ledde detta till inläggning på sjukhus för 7 % av patienterna [149]. För äldre och sköra patienter kan stråldosen till tunntarmar behöva reduceras för att minska risken för diarré. Det kan finnas skäl att förskriva loperamid och informera om att det kan användas vid diarré. I övrigt tolereras 5x5 Gy med fördröjd kirurgi som regel väl. Risken för postoperativa komplikationer ökar inte, snarare tvärtom.

Konventionellt fraktionerad strålbehandling (1,8–2,0 Gy dagligen till cirka 50 Gy) ger mer akuta biverkningar än 5 x 5 Gy med direktkirurgi. I en polsk randomiserad studie [112] sågs akuta biverkningar grad III-IV hos 18 % efter radiokemoterapi och 3 % efter 5x5 Gy med direktkirurgi. Idag kombineras lång strålbehandling rutinmässigt med en fluoropyrimidin (capecitabin eller 5FU). Tillägget av cytostatika adderar akuta biverkningar. I LARCS [110] sågs akuta grad III-IV biverkningar hos 28 % av patienter som fick CRT och i 6 % med enbart lång strålbehandling. Fr.a. handlar det om gastrointestinala bieffekter, såsom diarré, illamående och kräkningar. Dessa studier avspeglar toxiciteten med äldre strålteknikker. Man kan förvänta sig mindre gastrointestinal toxicitet med moderna tekniker, såsom IMRT.

13.5.2 Senbiverkningar

Riskorganen vid rektalcancerbestrålning är främst tunntarm och analsfinktrarna men också urinblåsa, inre genitalia och nerver. Patienter som bestrålats för rektalcancer har en 50-procentig ökad risk att få försämrad analfunktion efter en främre resektion. Eftersom inkontinensbesvär är vanliga hos äldre människor som opererats för rektalcancer även utan bestrålning har denna ökade risk endast kunnat konstateras i långtidsuppföljning av studierna där patienterna självrapporterat symtom [150]. Någon form av anala inkontinensbesvär ökar från cirka 40 % till cirka 60 % med strålbehandling. Mer påtagliga besvär med nattlig inkontinens ökar från cirka 8 % till 14 %. Om dessa besvär beror på direkt bestrålning av sfinktrarna eller påverkas av strålning av kvarvarande rektalstump eller nerver och kärl i lilla bäckenet är inte känt. De flesta studier har gjorts på patienter som bestrålats mot sfinktrarna. Det är viktigt att sfinktrarna inte bestrålas om inte tumören är så lågt belägen att en rektumamputation anses nödvändig. Vid tumörer 10 cm eller högre upp i rektum medför DT–planering med individuellt inritad target mindre bestrålning av kritiska strukturer. Även vid tumörer mellan 5–10 cm innebär DT–planeringen minskad risk

Remissversion

för normalvävnadsbestrålning och/eller bättre targettäckning. Mesorektums mest anala del, vilken kan innehålla metastasförande lymfkörtlar är den volym som oftast bestämmer nedre fältgräns för tumörer på denna nivå.

Norska studier har också visat en påverkan på sexuell funktion hos både kvinnor [151] och män [152] noterats. Vidare kan man se påverkan på manlig testosteronproduktion, framför allt om tumören är lågt belägen då dos till testiklarna kan vara svårt att undvika. Det finns stor risk för att spermieproduktionen och ovariefunktionen upphör efter strålning. Individualiserad nedre fältgräns kan påverka dosen till testiklarna. Med hänsyn till detta är det viktigt att inför neo–adjuvant strålbehandling med patienter i barnalstrande åldrar diskutera konsekvenser för fertilitet och möjlighet till infrysning av könsceller/vävnad.

Studierna har också visat ökad risk för sena tarmkomplikationer med ileus och diffusa subileusliknande buksmärtor [150]. I studierna har denna ökning noterats först efter 6–8 år och risken efter 13–15 års uppföljning är ökad med 50–100 % (från cirka 7–8 % till 12–14 %). Dessa riskökningar har setts i studier där bestrålad tarmvolym var betydligt större än den som används idag. Undvikande av bestrålning av lymfkörtlar ovanför bifurkationen iliaca interna–externa minskar sannolikt risken. Om det p.g.a. förekomst av patologiska lymfkörtlar i den regionen eller högt presakralt bedöms önskvärt att inkludera lymfkörtlar också upp mot a. mesenterica inferiors avgång från aorta kan detta sannolikt göras med modern strålteknik utan att risken för sen ileus förväntas bli större än den som studierna visat.

I en tidigare långtidsuppföljning av Uppsalastudien och SRCT sågs en ökad risk för sekundära maligniteter framför allt inom men också utanför bestrålad vävnad [153]. Sedan dessa har dock tre nyare studier, baserade på större patientpopulationer och med längre uppföljning, inte kunnat påvisa någon signifikant ökning av risken för sekundära maligniteter med tillägg av vare sig kort eller lång preoperativ strålbehandling jämfört med enbart kirurgi [154-156]. Som ett positivt ”bifynd” noterades i två av dessa studier [154, 156] en minskad incidens av prostatacancer bland patienter som fått strålbehandling. I nuläget finns alltså inget som tyder på att preoperativ strålbehandling av rektalcancer skulle öka risken för sekundära maligniteter.

13.6 Strålbehandlingens genomförande

Strålbehandlingens genomförande är relativt likartad vid de olika kliniska situationerna, men viktiga skillnader föreligger. Beskrivningen nedan ska ses som ett exempel, där den första delen av beskrivningen är gemensam, dvs oberoende av stråldos och fraktionering. För targetritningsmall se Appendix 3.

Förberedelse av patienten innan strålbehandling:

- Behandlingen kan ges utan särskild fixering med patienten liggande antingen på rygg (föredras av de flesta) eller på mage. Används benstöd eller vakuumkudde för bäcken och nedre extremiteterna med patienten liggande på ryggen uppnås bättre fixering med möjlighet till mindre marginaler.
- Referenspunkten markeras på patienten via tatuering inom en vecka före start av strålbehandling. Denna referenspunkt gäller för både direkt fältinställning och targetritning.
- Om patienten planeras och behandlas med behagligt full urinblåsa kan man undvika viss bestrålning av tunntarmar med potentiellt mindre risk för tarmpåverkan. En fylld blåsa kan påverka läget av framför allt tumörer i allra översta rektum.

Remissversion

Imaging före behandling:

- Dosplaneringsdatortomografi (2,5–5 mm snitt–tjocklek) görs för såväl targetvolymbestämning och som underlag för dosberäkning (se nedan). Intravenös kontrast ges inte rutinmässigt. En del av strukturerna kan vara svåra att identifiera på DT och då kan MRT–bilderna ge värdefull kompletterande information inför targetritningen. På vissa håll i landet testas MRT och DT-PET som dosplaneringsunderlag.
- DT–undersökningen görs från nedom anus yttre öppning upp till minst mitten av L4. En liten röntgentät kula precis utanför och framför anus kan underlätta targetritningen.

Specifikation av behandlingsordination:

- Specificering av volymer
  - ICRU´s rekommendationer skall följas [157, 158].
  - GTV bör definieras med hjälp av DT och MRT och benämns GTVT
  - *Clinical Target Volume* (CTV) omfattar primärtumören, eventuella lymfkörtelmetastaser samt elektiva lymfkörtlar som är i riskzonen för att innehålla mikrometastaser. Vilka elektiva körtlar som ska inkluderas beror på primärtumörens lokalisation och utbredning, samt förekomst av lymfkörtelmetastaser. Generellt omfattar CTV primärtumörmed 1–2 cm marginal inom mesorektum, de primära lymfkörtlarna i tarmväggen (mesorektum) och de närmast belägna sekundära lymfkörtelstationerna (presakrala körtlar, körtlar längs med arteria rectalis superior och de så kallade laterala körtelstationerna invid arteria obturatoria fram till dessa når canalis obturatorius, arteria rectalis media (om den finns) och iliaca interna upp till bifurkationen med iliaca externa). Iliaca externa och inguinala lymfkörtlarna inkluderas i vissa fall. CTV för regionala lymfkörtlar benämns CTVN. Som ett exempel bifogas lokala riktlinjer från Karolinska Universitetssjukhuset i Stockholm (bilaga 3). För ytterligare information och targetatlas hänvisas till amerikanska [159] och australiska riktlinjedokument [160] samt ett internationellt konsensusdokument [161].
  - *Planning Target Volume* (PTV) skall inkludera CTVN, plus en marginal på 0,8 – 1,3 cm där den större marginalen behövs ventralt och benämns PTVN. Ytterligare information om target och marginaler vid olika tekniker finns tillgänglig i studier från en holländsk grupp [162, 163]
- Dosplaneringen kan med fördel inkludera inritning av riskorgan såsom tarmar eller ”bowel bag”, urinblåsa, bäckenben, caput och collum femoris, samt genitalia. Tabeller med rekommenderade ”dose constraints” för riskorgan och förslag till prioriteringsordning finns utarbetade, men allmänt accepterade och validerade riktlinjer saknas. Här finns behov av nationell samordning.
- Dosspecifikation och targetdos
  - Targetdosen specificeras i en central och representativ del i target (enligt ICRU 50). Dosimetrin skall vara baserad på rekommendationer enligt IAEA (1987).

Behandlingsplanering och genomförande:

- Behandlingsteknik
  - Behandlingen bör ges med fotonenergier i storleksordningen 6–15 MV
  - Behandlingen ges med 3D-CRT eller IMRT/*volumetric modulated arc therapy* (VMAT) teknik
- Dosberäkning
  - Valfri dosberäkningsalgoritm kan användas

Remissversion

  - Dosberäkningsmatrisen ska vara ≤5 mm.
- Verifikationsbilder
  - Utförs enligt lokala riktlinjer. Om daglig verifikation görs kan PTV-marginalerna minskas (till 0,5–1,0 cm).

13.6.1 Specifikt vid kort strålbehandling 5x5 Gy

- Fraktionering och behandlingstid
  - Behandlingen ges en gång dagligen med 5 Gy, totaldos 25 Gy, helst givet under fem på varandra följande behandlingsdagar. Av olika skäl måste ibland behandlingen ges med avbrott för helgdagar. Detta får undantagsvis accepteras men total behandlingstid bör inte överstiga 8 dagar

Relation till andra behandlingar

- Kirurgi
  - Behandlingen ges preoperativt med syfte att minska risken för lokalrecidiv, dvs. påverka tumörceller som riskerar bli kvar efter kirurgin (neoadjuvant behandling)
  - Kirurgin genomförs optimalt inom 3–4 dagar efter sista strålfraktionen om behandlingen ges måndag–fredag. Startar behandlingen mitt i en vecka opereras patienten lämpligen 2–3 dagar efter sista strålfraktionen. Total tid bör inte överstiga 10 dygn från strålstart till operationsdag. Om detta inte är möjligt är det bättre om operationen fördröjs minst 4 veckor
- Cytostatika
  - Behandlingen skall inte kombineras med cytostatika

Rutiner under pågående behandling:

- Vid akut toxicitet i form av lågt sittande ryggsmärta med utstrålning glutealt eller ner i benen, kan man överväga att minska dosen till spinalkanal/nervrötter under resterande fraktioner. Ett sätt som tidigare användes var att sänka övre fältgränsen 2–3 cm nedom promontorium. Om patienten får ont även efter nästa fraktion, kan, om tumören sitter lågt ner, ytterligare reduktion av dosen till nervrötterna, alternativt en sänkning av övre fältgräns ske (översta lymfkörtelstationerna blir då inte adekvat bestrålade). En kort kortison–kur kan prövas, men dess värde har inte specifikt studerats. Med modern strålteknik är dock denna biverkan numera mycket ovanlig.

13.6.2 Specifikt vid lång kemoradioterapi (CRT)

Dosspecifikation och targetdos:

- Targetdosen definieras i en central och representativ del i target (enligt ICRU 50). Dosimetrin skall vara baserad på rekommendationer enligt IAEA (1987).
- Behandlingen ges en gång dagligen med 1,8 Gy-2,0 Gy per fraktion, fem dagar per vecka. Mot PTVN ges en totaldos av 45 Gy. Totaldosen i PTVT är normalt 50 Gy, där olika fraktionssätt kan väljas, till exempel 1) 25 fraktioner à 1,8 Gy till hela behandlingsvolymen, följt av en boost på tre fraktioner mot PTVT till en slutdos av 50,4 Gy ”s.k. shrinking field teknik”. 2) 1,8 Gy per fraktion till PTVN och 2,0 Gy per fraktion till PTVT, 25 fraktioner, dvs ”simultan integrerad boost”. För att öka chansen till cCR eller för att öka chansen till radikal resektion vid avancerade tumörer, har vissa centra ökat dosen till PTVT till cirka 54

Remissversion

Gy. Ett alternativ som skall studeras (bland annat OPERA–studien) är att ge en boost med brachyterapi.

Relation till andra behandlingar:

- Behandlingen kombineras med cytostatika. Lämpligen ges capecitabin 825 mg/m^2 2 gånger dagligen 7 dagar per vecka under strålbehandlingstiden. Ett alternativt schema med något lägre dosintensitet är 900 mg/m^2 5 dagar per vecka, dvs. enbart de dagar strålbehandlingen ges. Ytterligare ett alternativ då capecitabin inte bedöms lämpligt är att ge 5FU bolus 400 mg/m2 följt 30–40 minuter senare av bolus calciumfolinat 100 mg, dag 1, 2, 11, 12, 21 och 22
- God kunskap om när cytostatika bäst ges i relation till strålbehandlingen saknas, men farmakokinetiska data talar för att capecitabin bör ges 1–2 timmar före strålningen och därefter 12 timmar senare. 5FU ges också cirka 1 timme före strålningen
- Utvärdering av behandlingsresultat görs första gången så att patienten kan opereras vid 8 veckor. Har tumören då inte regredierat påtagligt rekommenderas kirurgi. Vid komplett eller mycket god regress görs nästa utvärdering efter ytterligare cirka 6 veckor. Om patienten då är i komplett remission (cCR) påbörjas uppföljningsprogrammet om patienten är villig att avstå kirurgi. I annat fall rekommenderas kirurgi (se även 13.3.3 Organbevarande behandling).

13.6.3 Specifikt vid kort preoperativ strålbehandling 5x5 Gy med fördröjd kirurgi eller vid metastaserad sjukdom

Specificering av volymer:

- CTVN vid kurativt syftande behandling
  - Se ovan
- CTVT vid palliativ behandling eller kort förväntad överlevnad
  - Omfattar oftast enbart primärtumören och eventuellt patologiska lgl med 1 cm marginal. Finns fjärrmetastaser finns det ingen anledning att bestråla lgl profylaktiskt, såvida inte fjärrmetastaserna kan opereras radikalt

Dosspecifikation och targetdos:

- Behandlingen ges en gång dagligen med 5 Gy, totaldos 25 Gy givet under fem på varandra följande behandlingsdagar. Behandlingen ges lämpligen måndag–fredag, men kan även påbörjas en annan veckodag. I samband med stora helger får behandlingsuppläggningen individualiseras. Total behandlingstid bör dock inte överstiga 8 dagar.

Relation till andra behandlingar:

- Eventuell operation genomförs 6 till 8 veckor senare eller efter det ev. cytostatikabehandling avslutats
- Behandlingen skall inte kombineras med samtidig cytostatika
- Om cytostatikabehandling planeras efter strålbehandlingen, startas denna lämpligen 2--3 veckor efter sista strålfraktionen.
- Om strålbehandling 5x5 Gy planeras efter kombinationscytostatika, bör man avvakta med start av strålbehandlingen tills eventuella akuta biverkningarna (fr.a. diarré och benmärgspåverkan) av cytostatika har minskat till grad $\leq$1.

Remissversion

Remissversion

KAPITEL 14

Kirurgi

14.1 Koloncancer

Rekommendationer

- Dissektionen bör ske i embryonalt skikt – Complete Mesocolic Excision (CME) (måttlig evidensgrad)
- Svag evidens finns för rekommendationer avseende ligaturplacering men central ligatur rekommenderas ändå, i synnerhet vid lokalt avancerad tumör eller om uppenbar lymfkörtelmetastasering föreligger längs kärlsträngen (otillräcklig evidensgrad).
- Laparoskopisk operation för kolorektal cancer bör erbjudas till patienterna, eftersom
  - de onkologiska resultaten är likvärdiga med öppen kirurgi för koloncancer (hög evidensgrad för kolon, måttlig för rektum)
  - laparoskopisk kirurgi för såväl koloncancer som rektalcancer medför snabbare återhämtning, mindre analgetikabehov och kortare vårdtider (hög evidensgrad)
  - laparoskopisk kirurgi för koloncancer medför lägre incidens av bukväggskomplikationer (måttlig–hög evidensgrad)

14.1.1 Allmänna principer

Såväl de allmänna principerna som principerna för standardingreppen nedan gäller oavsett om man opererar med öppen eller minimalinvasiv teknik.

Vid öppnandet av buken ska denna inspekteras och genompalperas för bedömning av eventuell metastasering till framför allt peritoneum och lever som missats vid preoperativ radiologi. Bukhålan ska inspekteras vid laparoskopiskt ingrepp. Ytliga metastaser i levern kan missas vid den preoperativa DT-undersökningen och begränsad peritoneal carcinos (alltså presumtivt botbar) missas regelmässigt. Om begränsad peritoneal carcinos påträffas hos en för övrigt någorlunda frisk patient med biologisk ålder 75 år eller yngre bör regeln vara att inte gå vidare med resektion utan att i första hand konsultera expertis på området. Om det inte går, bör förstahandsåtgärden vara att noggrant dokumentera carcinosutbredningen enligt PCI-score, ta biopsier från misstänkt carcinos och stänga buken. Om behov finns bör man göra en by-pass eller lägga upp en avlastande stomi.

Finner man att tumören inte är resekabel eller tveksamt resekabel på grund av lokalt avancerad växt ska man inte gå vidare med resektion utan vid behov avlasta och sedan remittera patienten till enhet specialiserad på lokalt avancerad kolorektalcancerkirurgi.

Vid resektion ska det tumörbärande tarmsegmentet avlägsnas med tillräckliga marginaler, medtagande tarmens mesenterium inklusive dränerande lymfkärl och regionala lymfkörtlar. Man bör dissekera i det avaskulära planet utanför den mesokoliska fascian som bör hållas intakt på samma sätt som vid TME-kirurgi.

Remissversion

Dissektion i detta plan ingår som en del i CME-konceptet (complete mesocolic excision) tillsammans med central ligatur och resektion av det intakta mesokolon tillhörande det avlägsnade tarmsegmentet. Tekniken medför att fler lymfkörtlar tas bort och viss evidens finns för att CME konceptet förbättrar prognosen.

Lateral spridning till de parakoliska lymfkörtlarna är vanligen relativt begränsad och överstiger mycket sällan 7 cm. En lateral marginal på 10 cm är således tillräcklig. Vad gäller den centrala marginalen är det mer osäkert. Här är en spridning på 10 cm eller mer ovanligt. Spridning till centrala körtlar förekommer bara i 1–4 % av fallen och är associerat med en betydligt sämre prognos. Det är oklart om det ger någon överlevnadsvinst att avlägsna dessa körtlar. I en studie där man kompletterat med utrymning av körtelpaketet invid mesenterica inferior-roten sågs ingen förbättrad prognos. Det finns data som talar för att spridning till centrala körtlar är associerad med disseminerad sjukdom och således skulle kräva en mer aggressiv systemisk behandling snarare än aggressiv kirurgi.

Det vetenskapliga underlaget för att en mer radikal utrymning av det regionala lymfdränaget förbättrar prognosen är begränsat. En randomiserad studie har publicerats, om vänstersidig koloncancer. Den visade inte någon onkologisk vinst med hög central ligatur av mesenterica inferior vid vänstersidig hemikolektomi jämfört med en perifer ligatur och segmentresektion. Studien är dock av äldre datum, har stor tidsspridning och låg power.

Vid överväxt av tumör på intilliggande organ eller bukvägg är det svårt att skilja tumörväxt från inflammatoriska adherenser. Dissektion eller biopsi av dessa adherenser bör undvikas, då det signifikant ökar frekvensen av lokala recidiv vid tumöröverväxt [164]. Även om en tumör har vuxit över på omgivande organ som tunntarm, livmoder eller äggstockar är det relativt vanligt att den inte har satt fjärrmetastaser. En-bloc resektion bör därför alltid utföras i dessa lägen för att uppnå en potentiellt kurativ operation. Det innebär att det är viktigt att göra en fullgod preoperativ staging – också i akutfall! Utifrån denna får ingreppet planeras i samarbete med övriga discipliner som urologer, gynekologer och plastikkirurger. Vid MDK bör preoperativ cytostatikabehandling övervägas. Behov av stora multiorganresektioner kan innebära svåra överväganden, där grad av stympning av patienten får vägas mot radikalitet och förbättrad prognos.

14.1.2 Högersidig hemikolektomi

Högerkolon inklusive flexuren och distala 5–10 cm av ileum avlägsnas. Ingreppet utförs vid tumörer i caekum, ascendens, höger flexur och transversum (se också nedan för transversumtumörer).

Ileocekalresektion är inte indicerad som kurativ kirurgi vid högersidig koloncancer, men kan användas i palliativt syfte.

CME-teknik innebär dissektion i det avaskulära embryonala planet utanför den mesocoliska fascian ända in till mesenterialroten invid pancreashuvudet, som är frilagt från mesokolon. Vena mesenterica superior identifieras och ileocolicakärlen delas omedelbart vid avgången från mesenterica superior. Detta medför att mesenteriet tas bort intakt. Vid tumörer i ascendens delas den högra grenen av colica media. Vid flexurnära tumörer ska högergrenen av colica media delas vid avgången och det kan bli aktuellt med central ligatur av colica media, till exempel vid avancerad tumör eller mycket kort mesenterium. Studier på CME är inte randomiserade utan utgörs av stora serier. Det är oklart vilka delar som bidrar till de goda resultaten: den utvidgade resektionen, den förfinade dissektionen, den centrala kärlligaturen, tillägg av adjuvant kemoterapi,

Remissversion

selektionen respektive den förfinade perioperativa vården. Den centrala dissektionen av mesenterialroten medför en ökad peroperativ blödningsrisk som måste beaktas. Vena pankreatikoduodenale inferior löper in i caudal riktning och måste identifieras och delas då den eller en gren från denna lätt kan rifta (spricka) och ge en besvärande blödning när mesenteriet viks medialt. Tidigare studier har pekat på en ökad peroperativ blödning samt ökad perioperativ morbidtet och mortalitet [165, 166] vilket dock inte ses efter genomfört utbildningsprogram [167, 168]. Koloncancer bör således opereras av kolorektalkirurg.

14.1.3 Vänstersidig hemikolektomi

Med vänstersidig hemikolektomi avses resektion av vänster kolonflexur, descendens och sigmoideum och anastomos mellan kolon transversum och rektum. Vanligen utförs central ligatur av arteria mesenterica inferior vid aortaavgången och proximal delning av vena mesenterica inferior vid underkanten av pankreas. Operationen bör ske med CME-teknik dvs med dissektion i avaskulära embryonala skikt med bevarande av intakt mesenterium. Ingreppet utförs vid tumörer i descendens och orala sigmoideum samt vid tumörer i vänster flexur. Anatomiska studier har visat att lymfdränaget från vänster flexur sker mot mesenterica inferior-körtlar medan transversum dräneras mot colica media. Det finns därmed argument för vänstersidig hemikolektomi vid tumörer i vänster flexur medan transversumtumörer, även i vänstra delen, istället bör opereras med utvidgad högersidig resektion medtagande högerkolon och transversum. Ytterligare argument mot vänstersidig resektion vid tumörer i vänstra delen av kolon transversum kan vara svårigheter att få mellersta transversum att räcka ned till rektum. Alternativet blir då en segmentell resektion med anastomos till sigmoideum varvid rektalis superior-kärlen bevaras och a colica sinistra delas. Det finns ingen stark vetenskaplig evidens som kan ge vägledning i val av dessa resektionsmetoder grundat på skillnader i onkologiskt utfall.

14.1.4 Transversumresektion

Tumörer i transversum är relativt ovanliga och har sämre prognos än övrig koloncancer. Vid kurativt syftande kirurgi utförs i regel en utvidgad högersidig hemikolektomi med anastomos mellan ileum och vänstra delen av transversum eller proximala kolon descendens. Omentet bör avlägsnas en-bloc med tarmen inklusive gastrokoliska ligamentet, då metastasering hit är relativt vanligt förekommande. Vid kurativt syftande operation för transversumcancer utförs vanligen central ligatur av colica media-kärlen. Begränsad transversumresektion utförs sällan vid kurativt syftande kirurgi.

14.1.5 Sigmoideumresektion

Sigmoideumresektion är standardoperation vid cancer i kolon sigmoideum. Dissektionen av sigmoideums mesenterium och kärldelningen görs på motsvarande sätt som vid främre resektion vid rektalcancer. A mesenterica inferior delas antingen vid aortaavgången (”high tie”) eller distalt om avgången av a colica sinistra (”low tie”). Det finns inget vetenskapligt stöd för att hög ligatur innebär förbättrad överlevnad. Dissektionen utförs i de embryonala planen medtagande intakt mesenterium. Uretär och gonadkärl identifieras. De hypogastriska nerverna bör ses och behållas intakta. Dissektion inpå aortaväggen bör undvikas för att minimera risken för skada på sympatiska paraaortala nerver. Anastomos utförs ända till ända mellan descendens och övre rektum vilket ofta förutsätter mobilisering av vänster flexur. Vid lågt sittande sigmoideumtumörer, nära rektosigmoidala gränsen, bör en hög främre rektumresektion göras

Remissversion

med cylindrisk resektion av mesokolon/rektum minst 5 cm nedom tumörens nedre begränsning som en partiell mesorektal excision (PME).

14.1.6 Kolektomi

Kolektomi, subtotal eller total, kommer ifråga vid synkrona tumörer i såväl höger- som vänsterkolon samt FAP (familjär adenomatös polypos) och Lynchs syndrom. Ingreppet kan också komma ifråga vid tidigare kolorektal cancer eller ärftlig risk. Tarmkontinuiteten återställs med ileorektal anastomos (IRA) eller ileoanal anastomos med bäckenreservoar.

Fördjupande läsning återfinns i litteraturlistan i kapitel 23 [166, 169-191].

14.1.7 Lokal excision av maligna polyper

Vid maligna polyper är lokal excision ett alternativ till resektionskirurgi. Sannolikt är 2–10 % av de kolonpolyper/adenom som tas bort endoskopiskt maligna. De skaftade polyperna klassificeras enligt Haggitt och de flacka framför allt enligt sm–klassifikation (se kap 10). Fördelen vid lokal excision är lägre sjuklighet och färre följdeffekter såsom tarmproblem efter kolonresektion. Dessa fördelar får då vägas gentemot risk i form av tumöråterfall.

Endoskopisk excision av maligna polyper sker genom:

- slyngning av stjälkade polyper
- endoskopisk mukosa-resektion (EMR) framför allt vid platt adenom <2 cm alternativt s.k. piecemeal resektion av större adenom
- endoskopisk submukosal dissektion (ESD) en bloc-resektion av större adenom >2 cm.

Patologisk bedömning av om excisionen är radikal kräver ett helt preparat med 2 mm marginal åt sidorna och 1 mm marginal på djupet.

Det finns inga randomiserade studier som jämför resektion med endoskopisk behandling för maligna polyper i kolon. Litteraturen talar för vikten av att dela in preparaten i hög och låg risknivå. Hög risk bedöms vara positiv resektionsmarginal, låg differentieringsgrad och lymf–/kärlinvasion samt tumor budding. Tre metaanalyser samt kohortserier där ibland kirurgi utförts efter endoskopisk resektion talar för att radikalt opererade skaftade polyptumörer stadium Haggitt 1–3 samt flacka cancertumörer T1 sm1 sannolikt motsvarar kirurgisk resektion avseende återfall i tumörsjukdomen.

14.1.8 Anastomosteknik

Anastomosläckage är en komplikation med hög svårighetsgrad, risk för dödlighet och hög sjuklighet.

Det finns en Cochraneanalys som jämfört handsuturerad och staplad anastomos där båda teknikerna varit möjliga. Analysen är från 2001 med viss uppdatering 2008 och behandlar 1 233 patienter från 9 randomiserade kontrollerade studier. Sammanfattningsvis finner man ingen skillnad i väsentliga utfall som dödlighet, anastomosinsufficiens, strikturrisk, postoperativ blödning, reoperationsfrekvens, sårinfektionsrisk eller vårdtid.

Remissversion

14.2 Appendixcancer

Rekommendationer

- Vid misstanke / bekräftad appendixtumör bör bedömning av peritoneal spridning alltid utföras
- Vid perforerad appendixtumör eller bekräftad peritonealcarcinos bör kontakt tas med hypertermisk intraperitoneal kemoterapi (HIPEC)-centra
- Icke perforerad appendixcancer behandlas som cekalcancer

Appendixcancer är ovanligt och cirka 100–120 får diagnosen årligen i Sverige en man har uppskattat att ungefär 0.5–1 % av alla blindtarmar som undersöks histopatologiskt innehåller någon form av neoplasi [192]. Tolkning av incidenssiffror försvåras av den heterogenicitet som appendixneoplasier uppvisar med medföljande risk för felaktig kodning i register. Stadieindelning av appendixcancer följer TNM mallen men för adekvat bedömning av prognos behövs också en histologisk subtyp där tumörerna indelas i: neuroendokrina tumörer (NET / carcinoider), goblet-cell-carcinoider (som är en blandform av adenocarcinom och carcinoider), mucinösa- och icke mucinösa adenocarcinom, och adenocarcinom med signetcelldifferentiering.

30–50 % av maligna tumörer i appendix är neuroendokrina och avhandlas i annat vårdprogram. Tumörer i appendix skiljer sig i många avseenden från de i kolon beroende på både appendix annorlunda anatomi och den mångfald av celltyper som finns i appendix´ slemhinna. Appendix´ tunna struktur innebär hög benägenhet för peritoneal metastasering [193].

Preoperativ utredning av appendixneoplasi försvåras av att tumören ofta inte kan ses eller biopseras vid koloskopi som dock bör utföras för att utesluta synkron kolonneoplasi. Övrig rekommenderad utredning är DT buk + thorax och tumörmarkörer (CEA, CA 19–9, CA 15–3, CA 125 och CA 72.4). Den vanligaste presentationen är appendicitliknande symtom som medför akut kirurgi med appendektomi där diagnosen appendixneoplasi ställs på PAD med eller utan peroperativ misstanke. Ökad slemproduktion och obstruktion av lumen i basen innebär att ett mucocele kan bildas. Det är oftast inte malignt och kan oftast behandlas med enbart appendektom. Det är dock viktigt att basen är fri och att slemläckage ut i buken undviks vid operation. Slemläckage kan leda till att ett pseudomyxom utvecklas i bukhålan. Ställningstagande till uppföljning eller ytterligare behandling görs när det finns fullständigt PAD. Ett vanligt radikalt extirperat icke perforerat mucocele kräver oftast ingen ytterligare åtgärd.

Ett vanligt svar från patologen är *low grade appendiceal mucinous neoplasm* (LAMN). Om tumören beskrivs som *high grade appendiceal mucinous neoplasm* (HAMN) innebär det en mer uttalad cellatypi men fortsatt icke invasiv växt. Slem kan dock ses i appendixväggen vid såväl LAMN som HAMN. Om perforation uppstått beror prognosen på egenskaperna på det slem som kontaminerat bukhålan. Om slemmet inte innehåller celler är prognosen god men om det finns atypiska celler utanför appendix utvecklar en betydande andel pseudomyxoma perinonei [194], ett tillstånd som karakteriseras av stora mängder mucinös ascites ibland med förkalkningar och en utbredd peritoneal carcinos [195, 196].

Ett perforerat mucocele bör behandlas med enbart appendektomi, cytologi på uppsamlat mucin och eventuell peritoneal biopsi och sköljning av bukhålan med sterilt vatten. Vid en passant-fynd av pseudomyxoma perinonei ska man precis som vid annan peritoneal carcinos endast göra en scoring och biopsera men undvika traumatisering (ej öppna upp några peritonealytor) eftersom

Remissversion

detta försvårar senare definitiv behandling och försämrar prognosen. Alla med diagnos LAMN bör diskuteras på specialiserad MDK på grund av den mångfald faktorer som påverkar risk för peritoneal spridning. Pseudomyxoma perinonei behandlas med CRS + HIPEC på HIPEC-center och prognosen är god med sjukdomsfri 5-årsöverlevnad i upp till 70–80 % [195, 197, 198].

Adenocarcinom i appendix har benägenhet både för peritoneal- och lymfkörtelmetastasering samt hematogen spridning och ska som grundprincip behandlas som cancer i caekum men man bör förutom vanlig preoperativ staging med DT också bedöma behov av laparoskopi för att värdera om peritoneal spridning föreligger. Val av behandlingsstrategi är ofta komplex och patienten bör diskuteras med HIPEC-center. Det är vanligt att patienten opereras på grund av appendicitsymtom och i det akuta skedet ska man bara ta bort tumören om det finns misstanke på perforation eller strangulation och då på det kirurgiskt enklaste sättet, vilket nästan alltid kan ske med appendektomi. Om tumören växer in i cekalbasen kan denna staplas av för att få lokal radikalitet. Om peritoneal carcinos konstateras görs samma bedömningar som för andra primärtumörer (se avsnitt om peritoneal carcinos).

14.3 Rektalcancer

Rekommendationer

- Främre resektion är standardbehandling för rektalcancer belägen i mellersta och övre tredjedelen av rektum
- APE är standardbehandling vid tumörer i nedre rektum
- Hartmanns operation kan användas i kurativt syfte vid olika situationer som svag sfinkterfunktion, hög samsjuklighet och riskfaktorer samt palliativ resektion
- Extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) är motiverad framför allt för tumörer med hotad överväxt på levatorer och för mer avancerade tumörer
- Det är idag inte helt klarlagt vilka långtidseffekter/sjuklighet som excision av koccyx och anläggande av lambåer, till exempel gluteus maximus-lambå, har för patienten
- Dissektionen med patienten i bukläge jämfört med i benstöd innebär bättre assistans, översikt, ergonomi och utbildningsmöjligheter.

14.3.1 Främre resektion

Tumör i mellersta och nedre rektum opereras med TME med kolonreservoar alternativt sida–ända anastomos och eventuellt avlastande loopileostomi. Vid högt belägna tumörer där man kan uppnå en distal marginal på minst 5 cm kan partiell mesorektal excision (PME) med rak/sida till ända-anastomos utan avlastande stomi väljas som operationsmetod [199].

Vid cancer i rektum (upptill 15 cm från analkanalens nedre kant) utförs operation med eller utan onkologisk förbehandling.

TME omfattar avlägsnande av rektum med tumör och en tumörfri distal marginal om minst 1 cm tillsammans med hela mesorektum, som ett obrutet konvolut. Vid tumörer belägna i rektosigmoidala övergången (ca 14–15 cm från analkanalens nedre kant) kan man utföra en PME med rak/sida-ända-anastomos. Delningen av mesorektum ska göras vinkelrätt mot rektums längsaxel så att sneddning in mot rektum undviks. Förutsatt att man kan uppnå en distal marginal på minst 5 cm är det onkologiska resultatet jämförbart med TME. Fördelen med PME är ett bättre funktionellt resultat samt lägre postoperativ komplikationsfrekvens. Om distal marginal på

Remissversion

5 cm inte kan uppnås bör operationen utföras enligt TME, vilket innebär precis dissektion i ett anatomiskt väl definierat plan utanför den mesorektala fascian (baktill fascia rectalis, framtill fascia Denonvillier) ända ner till bäckenbotten. Det är viktigt att identifiera de nerver (nervi hypogastrici och längre distalt nervi pelvici) som försörjer bäckenorganen. A. mesenterica inferior kan delas proximalt (high-tie) eller distalt (low-tie) nära avgången av a. kolica sinistra. Det finns inget vetenskapligt stöd för att high–tie ger bättre överlevnad.

Vid TME ska hela rektum med sitt omgivande mesenterium avlägsnas. Av tekniska skäl innebär detta att den kvarvarande rektalstumpen blir kort och en anastomos kommer att hamna långt ner mot sfinktern. För att det funktionella resultatet ska bli acceptabelt anastomoseras den distala stumpen mot en av kolon konstruerad reservoar. Ett alternativ som visat sig ge likartat resultat är en anastomos sida–till–ända. Anastomosen mellan kolon och rektalstump konstrueras lämpligen med suturmaskin med så kallad dubbel staplingsteknik. Viktigt att tvärstaplern anpassas efter rektums diameter och tjocklek samt att den cirkulära staplern har tillräckligt lumen. Rektum bör dessförinnan sköljas för att minska risken för lokalrecidiv i anastomosen.

14.3.1.1 Avlastande stomi

Frekvensen kliniska läckage vid låg anastomos är minst 10 % och röntgenologiska läckage betydligt högre. En avlastande stomi (loopileostomi eller transversostomi) rekommenderas vid låga anastomoser för att minska konsekvenserna av eventuella läckage. Problemen med läckage tycks närmast ha ökat efter införandet av TME-kirurgi och preoperativ strålning, vilket också kan bero på att patientgruppen har ändrats påtagligt med en stor andel åldriga och sjukliga. Det är viktigt med noggrann information till patienten och en bedömning av samsjuklighet och funktionsförmåga eftersom minst 20 % av de avlastande stomierna blir permanenta. Det kan ibland vara lämpligt att välja en annan operationsmetod eller, om få eller inga riskfaktorer föreligger, avstå från avlastande stomi.

En tillfällig loopileostomi minskar de kliniska konsekvenserna av ett anastomosläckage. Loopileostomin är dock associerad med egna komplikationer, där de mest besvärliga är höga stomiflöden med dehydrering och ibland njursvikt som följd. En randomiserad multicenterstudie (EASY) visade på kliniska fördelar med tidig nedläggning av loopileostomin (inom 8–13 dagar) efter rektumresektion hos patienter utan tecken till postoperativa komplikationer [200]. Exklusionskriterier i studien var diabetessjukdom och steroidbehandling. En metaanalys av sex kliniska studier kom fram till liknande slutsats, men inkluderade även patienter med benign diagnos [201]. I västra Sverige påbörjas under 2018 implementering av tidig nedläggning hos selekterade patienter. En registrering och utvärdering kommer att ske för att säkerställa att de kliniska resultaten ligger i linje med utfallet i den randomiserade studien.

14.3.2 Hartmanns operation

Rekommendation

- Hartmanns resektion av rektum med förslutning distalt och sigmoideostomi bör övervägas för patienter med svag sfinkter och/eller hög samsjuklighet.
- En randomiserad studie mellan Hartmann och APE med intersfinkterisk dissektion pågår i Sverige (HAPIRECT), för att avgöra vilken operationsmetod som bäst är lämpad för dessa patienter och deltagande i studien rekommenderas.

Remissversion

Patienter med rektalcancer är ofta äldre. Många har andra sjukdomar och en del har svag sfinkterfunktion. För att minska risken för en livshotande komplikation som anastomosläckage eller stora problem med fekal inkontinens efter en främre resektion blir valet ibland att utföra Hartmanns operation med förslutning av distala rektum och permanent sigmoideostomi. Många menar att detta är en säkrare operation, enklare och snabbare att utföra och med lägre sjuklighet och dödlighet. Under senare år har det uppstått en debatt där en del menar att sjukligheten efter Hartmann är hög med risk för bäckenabscess, särskilt efter låg delning av rektum. Istället rekommenderas abdominoperineal excision (APE), där den perineala fasen utförs med intersfinkterisk dissektion, för att minska komplikationsrisken.

Det finns nu retrospektiva studier som publicerats om Hartmanns operation där frekvensen bäckenabscesser är relativt låg, under 10 %.

I studier där man jämfört patienter som opererats med Hartmann med APE eller låg främre resektion, är grupperna påtagligt heterogena. Hartmann-gruppen är äldre, oftast mer sjuklig samt har mer avancerat tumörstatus. Det föreligger alltså en påtaglig selektionsbias. Var rektum delats (låg-mellan-hög) rapporteras sällan. Det finns ingen studie som specifikt har studerat Hartmanns operation på patienter med svag sfinkterfunktion.

14.3.3 Abdominoperineal excision (APE)

Rekommendation

Oavsett perineal dissektionsteknik och patientläge är god kännedom om tumörstatus, anatomin och tekniken med möjlighet till utvidgad excision nödvändig. Extralevator APE (ELAPE) är motiverad vid tumörer med hotad överväxt på levator och sfinkter. Framstupa läge ger vid alla tumörlokaler mycket bra översikt och möjlighet till vid excision.

Låg rektalcancer inbegriper den distala tredjedelen av rektum upp till ca 5 cm från anus. Denna del av rektum har mesorektum och mesorektal fascia endast i övre delen och sedan ligger levatormuskulaturen direkt an mot rektalväggen. Detta gör att en låg rektalcancer relativt snabbt kan bli lokalt avancerad med överväxt på omgivande muskulatur, prostata eller vagina.

APE används vid distal rektalcancer när andra operationsmetoder inte är lämpliga. Lokalrecidivfrekvensen efter APE är högre än efter låg främre resektion. En möjlighet till mer radikal kirurgi är utvidgad resektion perinealt, benämnd ELAPE [202]. Denna kan utföras både i benstöd och med vändning till bukläge–fällknivsläge. Förespråkare för ELAPE rekommenderar rekonstruktion med någon form av lambå, till exempel gluteus maximus-lambå, vertikal rectus abdominis muskel (VRAM)-lambå eller ett biologiskt nät. Långtidssjuklighet efter detta är föga känt. I senare metaanalyser [203] har man visat att ELAPE minskar intraoperativ rektumperforation, men inte graden av CRM-engagemang eller lokalrecidiv.

Det är viktigt att såväl patient som tumörstadium är väl utrett preoperativt, inför MDK, för att bedöma vilken typ av APE som är bäst lämpad för den enskilde patienten. Vid inväxt i blåsbotten, prostata eller extraprostatiska urinröret krävs bäckenexenteration. Operationsstrategin måste bestämmas innan operationsstart och ska lämpligen inte ändras under operationens gång för att ingreppet ska kunna utföras så standardiserat som möjligt.

Män ska alltid ha en Foleykateter i urinröret för att underlätta peroperativ identifikation av urinröret vid dissektionen distalt vid apex prostatae.

Remissversion

Operationen delas upp i en abdominal och en perineal del. Den abdominala dissektionen utförs enligt TME-konceptet. Tekniskt är det en fördel att dissekera långt distalt vid den abdominala fasen, ända ner till levator ani-plattan lateralt och bakåt, vilken sedan kan incideras lateralt baktill och åt sidorna. Ventralt förs dissektionen förbi vesiklar bakom prostata, medtagande Denonvilliers fascia respektive in bakom vagina. Hur långt ned man kan dissekera i det anatomiska planet avgörs dock naturligtvis av tumörutbredningen, där man måste undvika dissektion alltför tumörnära. Vid den perineala fasen försluts anus med tobakspungsutur, eventuellt sköljs rektum ur dessförinnan. Man utför ovalär incision kring anus, dissekerar längs med det ischio-rektala rummet och man friar levatorplattan upp till infästningen mot bäckenet, med iakttagande av tumörutbredningen så man håller god marginal till tumör. Levatorplattan delas dorsalt och därefter lateralt så att ett bräm av levatorn precis ovanför puborektalismuskeln kommer med i resektatet kring tumören. På så sätt undviks ett timglasliknande preparat. Med ett finger från sidan som stöd dissekeras resterande vävnad skarpt ventralt fram till incisionen från buksidan. Vid dissektionen anterolateralt ska neurovaskulära buntarna identifieras och man ska undvika att skada dessa om tumörutbredningen så tillåter, för att minska risken för impotens. Levatorerna adapteras om möjligt men vid utvidgad excision rekonstrueras levatorn med biologiskt implantat. Bäckenet dräneras suprapubiskt och eventuellt perinealt, underhud och hud sluts primärt.

Den abdominala delen av operationen med TME avslutas anteriort vid livmoderhalsens övergång till vagina eller nedom vesiklarna, posteriort vid sacrococcygeala övergången och lateralt precis nedom plexus hypogastricus inferior. Patienten vänds sedan med fördel i bukläge och den perineala dissektionen följer utanför levatormuskeln. Vid ELAPE medtages levatormuskulaturen en bloc med mesorektum. Vid ischio-anal APE där tumören växer ut eller har perforerat ut i fettet tas även fettvävnaden i fossa ischio-analis med en bloc. Operation med patienten i bukläge ger en bra tillgång till den främre dissektionen utefter prostata eller vagina, med möjlighet att spara de nervgrenar som löper dorso-lateralt om prostata eller vagina (neurovascular bundle). Preparatet blir cylinderformat utan midja och med levatormuskeln omslutande rektum vilket kan ge mindre risk för tumörperforation vid hotad CRM.

Vid både konventionell APE och ELAPE, när det föreligger tumörväxt dikt an mot prostata eller vagina, måste en partiell resektion av prostata eller av bakre vaginalväggen utföras. Fördelen med fällknivsläge är den utmärkta översikten med minskad risk för nervskador samt bättre assistans, ergonomi och inte minst utbildningsmöjligheter.

Problem kan uppstå med den främre dissektionen, där huvudparten av tarm/tumörperforationer sker. Den extralevatoriska dissektionsmetoden löser i sig inte detta, eftersom rektum ventralt ligger dikt an mot prostata eller vagina. Det finns en studie med uppföljning där den kirurgiska ventrala dissektionen specifikt studerats. Där fann man lokalrecidiv på 1,7 % efter partiell prostata- eller vaginalresektion en bloc [204].

Det är idag inte helt klarlagt vilka långtidseffekter och sjuklighet som excision av koccyx och anläggande av lambåer, till exempel gluteus maximus lambå, har för patienten.

14.3.4 Intersfinkterisk APE

Intersfinkterisk APE utförs som en vanlig TME med resektion av rektum ned till bäckenbotten med patienten i ryggläge. Tarmen kan delas med tvärstapler på vanligt sätt nedom tumören. Den perineala fasen utförs sedan enklast med patienten i benstöd med en intersfinkterisk resektion av analkanalen. Detta är ett alternativ till Hartmanns operation. Dessa två metoder jämförs i HAPIRECT-studien.

Remissversion

14.3.5 Transanal TME (TaTME)

Rekommendationer

Operationstekniken är svår och bör endast utföras av laparoskopiskt kunniga och i TaTME-tekniken utbildade kolorektal-kirurger. Tills erforderlig dokumentation om komplikationer och onkologiska långtidsresultat finns i form av RCT bör TaTME utföras i studieform, alternativt registreras i den internationella LOREC databasen där löpande utvärdering av metoden sker.

Minimalinvasiv teknik vid operation för kolorektal cancer har visat på fördelar i form av förkortade vårdtider, snabbare återgång till ett aktivt liv samt minskad risk för adherenser och ärrbråck utan att riskera den onkologiska säkerheten. Hos vissa patienter med rektal cancer (till exempel distalt belägna tumörer hos obesa, män, trångt bäcken och stora tumörer) kan denna teknik dock vara utmanande eller direkt olämplig. Transanal mesorektal excision, TaTME, är en ny, lovande operationsteknik vid rektalcancer, där man med minimalinvasiv teknik opererar det nedersta och tekniskt svåraste momentet i lilla bäckenet från perineum och upp.

Minimalinvasiv teknik vid koloncancer är numera en etablerad metod i Sverige. Den laparoskopiska metoden har visat ett bättre kosmetiskt resultat, men än viktigare även kortare vårdtider och mindre postoperativ morbiditet jämfört med öppen teknik. Även vid rektalcancer har man i stora randomiserade studier kunnat visa likvärdiga onkologiska resultat vid laparoskopisk som vid öppen operation [178, 205] och på senare år utförs allt fler rektalcanceroperationer i Sverige med titthålsteknik (57 %, 2017) [206]. Kliniskt kan det dock vara utmanade att operera rektalcancer minimalinvasivt. I synnerhet vid låga tumörer hos män med stora tumörer och trånga bäcken ökar risken för konvertering. Sen konvertering är förknippat med sämre sjukdomsfri överlevnad och ökad risk för lokalt recidiv och bör undvikas [207, 208]. Vid dessa komplicerade operationer är visualiseringen svår vilket minskar möjligheten att operera i rätt skikt. Därmed ökar risken för nervskador, blödning och att det presteras ett suboptimalt preparat. Avsaknaden av taktilitet kan försvåra en radikalt syftande operation då avstaplingen inte blir exakt i förhållande till tumören. Nuvarande stapler-instrument är dessutom inte tillräckligt vinklade vilket medför att en laparoskopisk avstapling kan behöva flera magasin vilket kan öka risken för anastomosläckage [209]. Två stora randomiserade studier jämförande det patologiska preparatet (CRM>1 mm, intakt TME- preparat och fri distal resektionsrand) vid öppen respektive laparoskopisk operation för rektalcancer publicerades i JAMA 2015. Ingen av studierna kunde visa att laparoskopi inte var sämre än öppen teknik [210, 211]. Tidigare studier har tydligt visat på betydelsen av ett intakt preparat med fri marginal för överlevnad och risk för lokalrecidiv [212, 213].

År 2007 beskrevs en ny operationsmetod med möjligheten för radikal sigmoideumresektion via rektum användande transanal endoskopisk mikrokirurgi [214]. Metoden har utvecklats till den nuvarande operationstekniken TaTME för rektalcancer. I gynläge och via en transanalt placerad gelport försluts tarmlumen med en tobakspungsutur nedom tumören. Efter spolning delas tarmväggen kontrollerat nedanför suturen. I rätt skikt kan man härefter utföra den svåra, distala dissektionen nerifrån och upp, och även, efter resektion av rektum, anastomosera tarmen [215]. Ett flertal observationsstudier och en randomiserad studie avseende denna operationsmetod har publicerats [216]. Metaanalyser har kunnat påvisa en högre andel preparat med god mesorektal kvalitet, färre CRM+ och lägre andel konverteringar efter TaTME jämfört med laparoskopisk TME [217, 218]. Man fann inga skillnader i vårdtid eller komplikationsfrekvens och även risken för anastomosläckage var jämförbar. Några tillförlitliga studier visande långtidsresultat med lokalrecidiv och överlevnad finns ännu inte.

Remissversion

Operationstekniken är svår och skiljer sig avsevärt från sedvanlig TME teknik, speciellt då kirurger är ovana vid att bedöma anatomin nerifrån. Det har rapporterats om nya, allvarliga komplikationer såsom uretra-skada och man har rekommenderat ett kontrollerat och väl registrerat införande av tekniken [219]. Ett flertal centra i Europa erbjuder nu utbildning i TaTME.

I en pågående randomiserad, internationell multicenterstudie, COLOR III, randomiseras patienter med stadium I-III tumörer belägna i mellersta och distala rektum till laparoskopisk TME alternativt TaTME (1:2). Primärt utfallsmått är CRM+ [220]. Sekundära utfallsmått är intakt TME-preparat, morbiditet, mortalitet, lokalrecidiv, sjukdomsfri- och total överlevnad. Även livskvalitet och funktionellt utfall studeras. Patienter kan även registreras i den internationella TaTME databasen LOREC [221]. Här registreras avidentifierade patientkarakteristika, perioperativa resultat och QoL upp till 5 år. Ett flertal studier har publicerats, baserat på detta register [222, 223].

Det kommer att ta tid innan resultat från större randomiserade studier föreligger. I Sverige har endast få kliniker tagit upp TaTME metoden. Tekniken är lovande men svår och det krävs goda förberedelser i form av utbildning, handledning samt erforderlig utrustning (airseal, gelport). Alla operationer rekommenderas att tillsvidare utföras i studieform eller registreras i LOREC-registret.

Fördjupad läsning återfinns i kapitel 23 [178, 205-224].

14.3.6 Överväxt på bäckenvägg och sacrum

Ibland ses överväxt mot laterala eller dorsala bäckenväggar. I dessa fall krävs särskild kompetens och vana för att kunna säkerställa R0-kirurgi. R0-kirurgi ger acceptabel långtidsöverlevnad trots relativt stor risk för komplikationer. Dessa patienter bör handläggas som patienter med lokalt recidiv och remitteras till centrum med vana och expertis.

14.3.7 Behandling av tidig rektalcancer

Rekommendationer

- Lågrisk T1-cancer i rektum kan behandlas med lokal excision (LE).
- LE övervägs framför allt hos äldre och/eller multisjuka patienter men kan också vara aktuellt hos yngre patienter där cancerdiagnosen inte är säkerställd och alternativet är kirurgisk resektion.
- LE medför lägre morbiditet och förbättrad postoperativ funktion jämfört med rektumresektion men kan innebära en ökad risk för lokalrecidiv.
- LE (R0) kan ge samma onkologiska utfall som TME-kirurgi vid lågriskcancer [225].
- Huvudmetoder för LE är endoskopisk submukosa dissektion (ESD) och transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM).

14.3.7.1 Definitioner

Lågriskcancer: T1-tumör utan kärl- eller lymfkärlinväxt eller tumour-budding. Även om motstridiga data finns anses ofta invasionsdjupet ha betydelse för risken för lymfkörtelmetastasering och lokalrecidiv. Inväxt i submukosan <1 mm anses utgöra lågrisk [225].

Remissversion

Högriskcancer: Tumör (alla T-stadier) med kärl- eller lymfkärlsinväxt, tumour-budding, låg differentiering. Inväxt i submukosan> 1 mm anses vara högrisk.

Vid högriskcancer och efter R1-resektion är risken för recidiv efter LE hög och kompletterande TME-kirurgi rekommenderas [127].

14.3.7.2 Diagnostik och stadieindelning

Endoskopisk bedömning av tumörens morfologi i kombination med någon metod för digital kromoendoskopi är viktig för att identifiera potentiella fall med tidig cancer. Endoskopiskt ultraljud används för att bedöma om tumören infiltrerar genom muscularis mucosae ned i submucosan och således för att skilja ut benign tumör och cancer [226]. Preterapeutisk diagnostik av invasionsdjupet (sm1-3) vid T1 cancer är däremot inte pålitligt med vare sig endoskopisk eller ultraljudsbedömning. I osäkra fall kan LE då användas som diagnostisk metod (”excisionsbiopsi”).

Om cancerdiagnosen sätts efter LE av en oklar tumör baseras beslut om kompletterande kirurgisk resektion på detaljer i PAD (låg- eller högriskcancer), vilket avgör om kompletterande TME-kirurgi behövs. DT buk och lunga skall utföras för att utesluta fjärrmetastasering. MRT behövs för att avgöra eventuell kärl- och lymfkärlinväxt, som är de viktigaste prognostiska faktorerna.

14.3.7.3 Behandling

Skaftade polyper är ovanligt i rektum men kan enkelt tas bort med endoskopisk slyngning. Tillgängliga huvudmetoder för LE är endoskopisk submukosa dissektion (ESD) och transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM). Det finns inga randomiserade studier men en aktuell metaanalys visar att båda metoderna är onkologisk likvärda vid tidig rektalcancer [227]. ESD görs poliklinisk utan sedering medan TEM görs inneliggande med narkos. Idag styrs val av metod framförallt beroende av lokal tillgänglighet på ESD och TEM, vilken i dagsläget är lägre för ESD. Transanal excision ska inte användas.

Viktigast är att potentiellt maligna polyper i rektum tas bort i en bit (en bloc) för att undvika osäkert PAD och eventuellt onödig kirurgisk resektion. Man bör därför undvika piecemeal resektion av stora (>2 cm) eller misstänkt maligna polyper i rektum. Fördelen vid LE är lägre sjuklighet och färre följdeffekter såsom tarmproblem efter rektumresektion.

Lågriskcancrar enligt ovan kan behandlas med LE. Huruvida detta även gäller T1sm2 är omdiskuterat [228]. Vid tidig cancer hos äldre eller multisjuka patienter då man tvekar eller väljer att avstå från ett större ingrepp, finns en klar indikation för LE. Ett annat behandlingsalternativ för denna grupp kan vara strålbehandling. Huruvida en kompletterande resektion skall göras eller ej efter LE får diskuteras med patienten där risken för postoperativ morbiditet och funktionell påverkan vid rektumresektion får vägas mot en ökad risk för återfall vid enbart LE [225].

Kirurgisk resektion är förstahandsmetod vid högriskcancer. En fördel med ESD som metod vid excisionsbiopsi är att muscularis propria förblir intakt medan fullväggs TEM leder till öppnande av TME-skikt med större risk för perforation och felaktig dissektion vilket ibland kan försämra möjligheterna till anastomos vid eventuell efterföljande TME-kirurgi. Tidpunkten för en eventuell kompletterande resektion är omdiskuterad - direkt efter LE eller i händelse av lokalrecidiv? Långtidsprognosen förefaller vara densamma. Om patienten inte vill genomgå radikal kirurgi kan kompletterande radiokemoterapi övervägas. Flera studier visar att detta minskar risken för

Remissversion

lokalrecidiv. Evidensen är dock inte tillräckligt stark för att rekommendera radiokemoterapi som standardbehandling [229, 230].

Transanal lokal excision rekommenderas ej då risken för R1-resektion är för stor.

Vid T2-stadium eller högre är LE inte ett behandlingsalternativ i kurativt syfte men då kan TEM utgöra en palliativ åtgärd.

14.3.7.4 Uppföljning

Efter LE för cancer bör patienten som regel följas upp med palpation, rekto- eller sigmoideoskopi och MRT var tredje månad de första två åren och därefter var sjätte månad i upp till fem år. DT thorax/buk bör utföras varje år och koloskopi efter ett, tre och fem år [229, 230].

14.3.8 Anastomosteknik

14.3.8.1 Ileokolisk och kolokolisk anastomos

I nuläget föreslås i första hand att ileokolisk eller kolokolisk anastomos sutureras, då tidsvinsten med stapler är liten och svår att växla in i besparingar, och den direkta skillnaden ekonomiskt är stor till den manuella suturens fördel.

14.3.8.2 Kolorektal anastomos

Stapling bör vara förstahandsmetod. Vid resektioner i av tumörer i sigmoideum där anastomosnivån är så hög att suturerad anastomos säkert kan utföras går det lika bra. Skälen är desamma som för ileokolisk eller kolokolisk anastomos. Adekvat tumörmarginal måste dock alltid uppnås och detta leder ofta till behov av stapling istället för handsydd anastomos vid rektalcancer.

14.4 Laparoskopisk operation

Rekommendationer

Laparoskopisk operation för kolorektal cancer bör enligt Socialstyrelsens riktlinjer erbjudas till patienterna, grundande sig på:

- De onkologiska resultaten är likvärdiga med öppen kirurgi (hög evidensgrad för koloncancer, måttlig evidensgrad för rektalcancer)
- Laparoskopisk kirurgi för såväl koloncancer som rektalcancer medför snabbare återhämtning, mindre analgetikabehov och kortare vårdtider (hög evidensgrad)
- Laparoskopisk kirurgi för koloncancer medför lägre incidens av bukväggskomplikationer (måttlig–hög evidensgrad).

14.4.1 Bakgrund

Redan i mitten av 1990-talet initierades tre stora randomiserade internationella multicenterstudier som jämförde laparoskopisk och öppen resektionskirurgi vid koloncancer samt en nationell randomiserad multicenterstudie som jämförde laparoskopisk och öppen resektionskirurgi för både koloncancer och rektalcancer. Samtliga dessa studier slutfördes under början av 2000-talet

Remissversion

och korttidsresultat såväl som onkologiska långtidsresultat har publicerats. Då kirurgi vid resektion av kolon och rektum uppvisar väsentliga skillnader vad gäller anatomi, komplexitet och kirurgisk strategi, redovisas kirurgi för cancer i kolon och rektum separat.

I Socialstyrelsens riktlinjer som publicerats våren 2014 har konventionell laparoskopisk operation för koloncancer och rektalcancer fått graderingen 2, samma gradering som för öppen operation av dessa två tillstånd. Robotlaparoskopi för koloncancer och rektalcancer har fått graderingen FoU. Den senare graderingen motsäger inte användningen av robotlaparoskopi i klinisk sjukvård, men understryker vikten av att sådana operationer inkluderas i studieprotokoll och/eller omfattas av en registrering som främjar en värdering av kostnaden i förhållande till nyttan. Sådan utvärdering kommer att ske inom ramen för kolorektalcancerregistret.

Avseende kirurgisk teknik så gäller de kirurgiska principer som presenteras i vårdprogrammet vid olika tumörlokalisationer oavsett om operationen sker minimalinvasivt eller öppet. Laparoskopi vid resektion för koloncancer

14.4.1.1 Korttidsresultat

Laparoskopi vid kolonresektion har i randomiserade multicenterstudier samt även randomiserade singelcenterstudier av hög kvalitet uppvisat mindre postoperativ smärta och därigenom mindre behov av postoperativ analgetika, tidigare påvisad tarmaktivitet, snabbare återgång till födointag, vilket totalt sett avspeglat sig i form av 1–2 dagar kortare vårdtid i de flesta av dessa studier. I förekommande fall har även kortare sjukskrivningstid noterats.

14.4.1.2 Långtidsresultat

Ingen multicenterstudie har påvisat någon skillnad i onkologiskt långtidsutfall efter 5 års uppföljning. Detta gäller både långtidsutfall mätt som cancerspecifik överlevnad och som total överlevnad. Det kan påpekas att preoperativt diagnosticerad eller misstänkt T4b-koloncancer i de allra flesta fall betraktas som en kontraindikation för laparoskopi, och att sådana patienter i allmänhet inte inkluderats i nämnda studier.

14.4.2 Laparoskopi vid resektion för rektal cancer

14.4.2.1 Korttidsresultat

Laparoskopi vid rektumresektion har i tre randomiserade multicenterstudier samt även i randomiserade singelcenterstudier av hög kvalitet uppvisat mindre postoperativ smärta och därigenom mindre behov av postoperativ analgetika, tidigare påvisad tarmaktivitet, snabbare återgång till födointag, vilket totalt sett avspeglat sig i form av 1–2 dagar kortare vårdtid i de flesta av dessa studier.

14.4.2.2 Långtidsresultat

Flera randomiserade nationella multicenterstudier har hittills rapporterat långtidsresultat [231, 232]. De påvisade ingen skillnad i onkologiskt långtidsutfall efter 3 respektive 5 års uppföljning. Detta gäller både långtidsutfall mätt som cancerspecifik överlevnad och som total överlevnad. Det kan påpekas att preoperativt diagnostiserad eller misstänkt intraabdominal T4b-rektalcancer i de allra flesta fall betraktas som en kontraindikation för laparoskopi, och att sådana patienter i allmänhet inte inkluderats i nämnda studier.

Remissversion

På senare år har andelen CRM-positivitet använts som surrogat end-point i randomiserade studier mellan öppen och laparoskopisk rektalcancerkirurgi. I flera av dessa studier och i metaanalyser har man sett att risken för positiv CRM ökar vid laparoskopisk rektalcancerkirurgi. Emellertid måste man vänta och se om detta har någon betydelse för överlevnad och recidivrisk [233].

14.4.3 Postoperativ ileus och bukväggsmorbiditet

Bukväggsmorbiditet har generellt varit mindre väl studerad. En brittisk registerstudie med patienter opererade under perioden 2002–2008 visade att laparoskopiskt opererade patienter hade lägre risk för behov av sjukhusvård på grund av ileus, lägre risk för operation på grund av ileus, samt lägre risk för ärrbråck. Riskreduktionen var i storleksordningen 20–30 %.

14.4.4 Konvertering till öppen kirurgi

Vid laparoskopisk kolorektal kirurgi är det av stor vikt att det laparoskopiska teamet tidigt under en operation bildar sig en uppfattning om det finns potentiella svårigheter med att genomföra den tänkta operationen laparoskopiskt. Sådana problem kan bero på omfattande adherenser efter tidigare kirurgi, en tumör som är större än förväntat eller en icke förväntad kliniskt misstänkt T4b-tumör. Uppstår någon av dessa situationer ska det laparoskopiska teamet tidigt ta ställning till konvertering. Denna typ av planerad eller förebyggande konvertering innebär ingen ökad risk för ett sämre utfall för patienten, varken vad gäller tidiga komplikationer eller onkologiskt utfall på lång sikt. Sker däremot en oplanerad eller akut konvertering senare under operationen på grund av till exempel organskada, okontrollerad blödning eller av onkologiska skäl, är risken stor att utfallet för patienten blir sämre, både på kort och på lång sikt.

Konverteringsfrekvensen för laparoskopisk kolonkirurgi i de stora multicenterstudierna med patienter opererade 1994–2003 ligger på 17–25 % för laparoskopisk kolonkirurgi och på 17 % i den största randomiserade multicenterstudien för rektum, COLOR II, med patienter opererade 2004–2010. Högre konverteringsfrekvens vid rektalcancerkirurgi rapporterades i CLASSIC-studien men detta får anses bero på en hög andel deltagande kirurger som befunnit sig i sin inlärningskurva. I den koreanska COREAN-studien, med tre deltagande högvolymcentra och få kirurger var konverteringsfrekvensen 1 %. Konverteringsfrekvensen rapporterad från europeiska singelcenterstudier är generellt omkring eller något under 10 %. Kliniker med etablerad laparoskopisk verksamhet bör sträva efter en konverteringsfrekvens på 10–15 % för kolon och 15–20 % för rektum.

14.4.5 Laparoskopins plats i svensk rutinsjukvård 2019

14.4.5.1 Kolonkirurgi

Den kirurgiska litteraturen visar entydigt att laparoskopin ger vinster i det korta perspektivet vilket sammantaget visar sig som snabbare postoperativ återhämtning och kortare vårdtid, samt att det inte föreligger någon skillnad i onkologiskt långtidsresultat. Även om solida data saknas börjar det komma data som talar för minskad risk för postoperativ ileus och reoperation för ärrbråck. Detta sammantaget talar för att laparoskopi är att föredra för patienter utan kontraindikationer för laparoskopi, där kolorektalkirurgisk laparoskopisk kompetens finns att tillgå. Varje landsting bör eftersträva att kunna erbjuda laparoskopisk kolonresektion av god kvalitet.

Remissversion

14.4.5.2 Rektumkirurgi

Evidensläget i den kirurgiska litteraturen är inte fullt lika tydligt för laparoskopisk rektumkirurgi som för laparoskopisk kolonkirurgi. För långtidsöverlevnad finns data från flera äldre studier (CLASSIC, COLOR II, COREAN) och de visar ingen skillnad mellan öppen och laparoskopisk operation. Det är rimligt att anta att de skillnader som påvisats mellan laparoskopisk och öppen koloncancerkirurgi vad gäller risk för ileus och ärrbråck även gäller för laparoskopiskt opererad rektalcancer. Vikten av tidig och planerad konvertering gäller även för rektalcancer. De kliniker som har god laparoskopisk kompetens för rektumkirurgi bör sträva efter att dessa operationer utförs laparoskopiskt. Huruvida detta sker med konventionell laparoskopisk teknik eller robotassisterat tycks inte ha någon betydelse [234] även om skillnader kan bli tydligare när robotkirurgin varit etablerad en längre tid [235].

För fördjupande läsning, se kapitel 23 [169, 171-179, 231, 236, 237].

14.5 Akut insjuknande

Rekommendationer

Vid akut presenterande kolorektal cancer bör fullgod staging utföras inför ställningstagande till behandling.

- Anläggande av avlastande stomi bör utföras i det akuta skedet för senare elektiv resektion utförd av kolorektalkirurg i följande situationer:
  - Om kolorektalkirurgisk kompetens inte finns tillgänglig
  - Vid lokalt avancerad koloncancer
  - Vid rektalcancer där neoadjuvant behandling är aktuell. (Loop-sigmoideostomi, ändsigmoideostomi, looptransversostomi eller loopileostomi är då tänkbart, anlagt laparoskopiskt eller öppet. Man bör undvika att störa de anatomiska skikt som man ska gå in i vid senare resektionskirurgi. Vid loopileostomi finns viss risk att denna inte dränerar kolon adekvat.)
- Akut resektion bör endast utföras i följande situationer:
  - Vid perforation
  - Om man säkert kan utföra radikal kirurgi enligt gängse onkologiska principer
- Om resektionskirurgi utförs akut bör man undvika anastomos till förmån för stomi om:
  - Behov bedöms föreligga för adjuvant behandling
  - Patienten är i dåligt allmäntillstånd, som pågående *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) eller organsvikt
  - Det föreligger fekal peritonit eller patienten står på steroider
- Om kompetens finns på enheten är stent som bridge-to-surgery ett alternativ till akut resektion, förenat med lägre komplikationsrisk och lägre stomifrekvens (++) och likvärdiga onkologiska långtidsresultat (+).

Remissversion

- I den palliativa situationen bör stent övervägas. Om patientens förväntade överlevnad är lång och palliativ cytostatikabehandling, särskilt *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-hämmare, är aktuellt bör man ta risken med sen perforation i beaktande.

14.5.1 Bakgrund

Koloncancer presenterar sig med akut insjuknande i ca 20 % av fallen, varav i 70 % av fallen som ileus orsakad av en stenoserande tumör, men även perforation och blödning förekommer. En obstruerande tumör är vanligen lokaliserad till vänsterkolon. Akut resektion av kolorektal cancer är behäftad med en ca trefaldigt ökad perioperativ dödlighet (30-dagarsdödlighet i Sverige är 5 %, 90-dagarsdödlighet är 11 %) och även sämre 5-årsöverlevnad än vid elektiv operation, även efter justering för stadium.

14.5.2 Utredning

Akuta patienter bör utredas preoperativt avseende primärtumörens utbredning och eventuella metastaser för att en optimal behandling ska kunna planeras. Således avråds från resektionskirurgi hos patienter som inte är fullständigt utredda med en fullgod DT. Det är sällsynt att patienter med kolonileus måste opereras nattetid (perforationer och strangulation undantagna) utan de kan i allmänhet utredas och optimeras avseende till exempel vätskebalans för att sedan opereras dagtid.

Man måste beakta att den akuta patienten har ett annat fysiologiskt utgångsläge än den elektiva patienten och därför har en hög komplikationsrisk. Komplikationer kan medföra att patienten inte kan erbjudas adjuvant behandling som vore av värde. Sammantaget ska man överväga om det bästa för patienten är ett flerseansförfarande, där man löser det akuta problemet först, ett *damage control*-tänkande. En holländsk populationsbaserad studie har visat lägre 30-dagarsdödlighet vid preoperativ avlastning med stent eller stomi jämfört med akut resektion [238].

14.5.3 Operation

Vid akut kirurgisk behandling finns flera tänkbara kirurgiska metoder:

- Avlastande stomi oralt om det tumörbärande området som enda åtgärd i det akuta skedet och sedan i ett elektivt skede avlägsna det tumörbärande området.
- Avlägsna det tumörbärande området och lägga upp den orala tarmänden eller båda tarmändarna som stomi.
- Avlägsna det tumörbärande området med primäranastomos, med eller utan en avlastande stomi ovan.

För att en akut resektion av tumören ska vara lämplig krävs att patienten inte är betjänt av preoperativ onkologisk behandling, såsom strål- eller cytostatikabehandling, vilket ofta är fallet vid rektalcancer och vid lokalt avancerad koloncancer. Om postoperativ adjuvant behandling bedöms vara indicerad bör man överväga att avstå anastomosering eftersom den innebär en ökad risk för allvarliga komplikationer vilket kan förhindra adjuvant behandling.

Bortsett från det akuta behovet att häva ileustillståndet måste man vid resektion iaktta sedvanliga onkologiska principer. Det innebär att det är av yttersta vikt att ingen tumörvävnad kvarlämnas vid resektion av tumören. Det finns god evidens för att tveksam eller icke radikal resektion ger

Remissversion

påtagligt sämre överlevnad än radikal. Det finns också evidens för att ett ökat antal undersökta lymfkörtlar ger bättre överlevnad. Är man tveksam om man kan göra en radikal resektion bör man avstå från resektion och istället avlasta patienten till förmån för ett flerstegsförfarande. Den som utför akut resektionskirurgi av kolorektal cancer måste vara väl förtrogen med denna typ av kirurgi.

Förutsatt att patienten är adekvat utredd och kolorektalkirurg finns tillgänglig är det relativt vedertaget att vid tumör i högerkolon utföra en högersidig hemikolektomi med direktanastomos. Vid allvarligare samsjuklighet, steroidbehandling respektive fekal peritonit bör stomi övervägas i första hand.

För vänstersidig tumör finns en Cochrane-analys som avsåg att jämföra enseans och flerseans-förfarande vid operation av obstruerande vänstersidig koloncancer. Man fann det vetenskapliga underlaget alltför svagt för att dra några slutsatser. En systematisk översikt visade viss fördel för primär resektion, medan en retrospektiv kohortstudie från Kina förordar ett flerseansförfarande. En översikt av Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland rekommenderar primär resektion vid obstruerande högersidig koloncancer samt primär resektion med anastomos vid operation för okomplicerad vänstersidig obstruerande koloncancer.

Vid beslut om direktanastomos måste man beakta kvaliteten på den dilaterade tarmen oralt om hindret. Det finns ingen evidens för att peroperativt kolonlavage ger lägre risk för anastomosläckage och man får i en situation med avföringsinnehållande dilaterad högerkolon bedöma om tarmen kan anastomoseras utan annan åtgärd, om man ska göra peroperativt kolonlavage eller om man istället ska utföra en subtotal kolektomi så att den dilaterade kolon avlägsnas. Man får då beakta att tarmfunktionen blir sämre med lösare avföring med åtföljande risk för inkontinensproblem, särskilt hos äldre patienter.

I de mer sällsynta fall där blödning är indikation för akut åtgärd finns fallrapporter om angiografisk coiling respektive endoskopisk intervention inklusive stentning.

I de fall som presenterar sig med perforation med fri peritonit behöver det perforationsbärande tarmavsnittet avlägsnas. Det finns ingen evidens för vilken operationsmetod som är lämpligast. I vissa fall kan en täckt perforation behandlas utan akut kirurgi.

14.5.4 Stent

I den palliativa situationen är stent att föredra vid akut obstruktion. Vid kurativ potential kan stent användas som bridge-to-surgery men det är mer kontroversiellt. Detta på grund av den risk för perforation som rapporterats i ca 2–4 % i anslutning till proceduren men även senare i förloppet [239]. Förutom risk för en livshotande peritonit medför perforation en risk för utsådd av tumörceller i bukhålan och därigenom risk för lokoregionala recidiv, vilket en studie stödjer [240]. En liten uppföljningsstudie finns publicerad av 7 perforationer, där dock inget fall av lokoregionalt recidiv påvisades efter 3 år [241]. Vid behandling med VEGF-hämmare (bevacizumab) ökar risken för perforation.

Stent kan anläggas med hjälp av endoskopi och/eller röntgengenomlysning. Stentinläggning finns framför allt beskrivet i vänsterkolon men fallrapporter finns också om stentinläggning i högerkolon. Stentinläggning enbart med hjälp av genomlysning är behäftat med högre perforationsfrekvens och bör undvikas. Ballongdilatation i samband med stentinläggning ska inte göras, då det vistas medföra betydande ökad risk för perforation [242]. Mjukare och icke täckta stentar bör användas [243]. *Success rate* ligger i de flesta studier på klart över 90 % men behov av re-intervention p.g.a. stentglidning beskrivs i 10–12 % av fallen [239].

Remissversion

Sammanlagt 7 mindre randomiserade studier finns varav två stängdes i förtid. En av dessa stängdes p.g.a. hög frekvens av perforationer, varav många sena [244]. Flera kohortstudier har visat lägre sjuklighet vid stentning jämfört med akut resektion [245] medan flertalet studier inte visar någon skillnad i perioperativ sjuklighet och dödlighet beroende på för små material [246-248]. Ett flertal meta-analyser respektive systematiska översikter har gjorts på dessa studier som sammanfattningsvis visar att stentbehandling är förenat med lägre perioperativ sjuklighet och lägre stomifrekvens. De långsiktiga onkologiska resultaten för recidivfrekvens och överlevnad är mer sällan rapporterade och resultaten är därför mer osäkra men det tycks inte föreligga någon skillnad [249-251]. En viss försiktighet bör iakttas vid tolkningen av resultaten, då en risk för publikations-bias finns. Det finns dock en populationsbaserad studie fr Holland som visar samma korttidsresultat [238].

14.6 Palliativ kirurgi

Rekommendationer

- Palliativ kirurgi kan syfta till att lösa akuta problem, lindra symtom eller förlänga överlevnaden.
- Akut kirurgi kan bli aktuellt till exempel vid tarmobstruktion, blödning eller perforation.
- Elektiv resektion av en asymtomatisk primärtumör kan övervägas i selekterade fall för att undvika sjuklighet senare i sjukdomsförloppet.
- Vid obstruktion bör stomiavlastning, entero-kolisk bypass, tumörresektion eller endoskopisk stent övervägas.

I den palliativa situationen bör beslut om kirurgi fattas utifrån en sammantagen bedömning av allmäntillstånd, förväntad överlevnad, möjlighet till symtomlindring och patientens egen önskan. Man behöver noggrant värdera om en kirurgisk åtgärd är till gagn för patienten. En operation kan syfta till att lösa akuta problem, lindra symtom eller förlänga överlevnaden, se avsnitt 14.5 Akut insjuknande.

Vid kolonobstruktion får man överväga stomiavlastning, entero-kolisk bypass, tumörresektion eller endoskopisk stent. Obstruktion på tunntarmsnivå orsakas ibland av en enkelt åtgärdbar sammanväxning (brid) men det kan också röra sig om en utbredd adherensbildning eller carcinos. I de senare fallen kan en gastrostomi eller PEG ge symtomlindring.

Symtomgivande blödning kan vara indikation för tumörresektion. Endoskopisk blodstillning eller angiografisk embolisering är andra alternativ som kan prövas. Vid tarmperforation blir en stomioperation med eller utan tarmresektion ofta aktuell. Om gallvägar eller urinvägar är obstruerade kan röntgenledd avlastning med stent eller drän vara av värde.

En återkommande fråga är om patienten gagnas av resektion av en asymtomatisk primärtumör. Det saknas bra evidens för detta även om många retrospektiva studier visar en ökad överlevnad i den grupp som blir opererad [252]. Det föreligger dock en stark selektionsbias i dessa material. Teoretiskt kan resektionen minska tumörbördan och därigenom påverka effekten av palliativ cytostatikabehandling. En Cochrane-analys från 2012 visade inte på någon fördel med palliativ resektion av en asymtomatisk primärtumör, vare sig avseende överlevnad eller behov av akut tarmkirurgi [253]. Vid rektalcancer kan det finnas särskild anledning att överväga palliativ resektion i utvalda fall, för att undvika det lidande som en avancerad bäckentumör kan orsaka. Är

Remissversion

patienten inte strålad tidigare eller bara har fått 25 Gy kan man oftast palliera patienten med strålning.

Remissversion

KAPITEL 15

Adjuvant cytostatikabehandling

- Cytostatikabehandling efter radikal kirurgi minskar risken för återfall och ökar därigenom chanserna till långtidsöverlevnad vid koloncancer (++++).
- De absoluta vinsterna av adjuvant behandling för koloncancer är i många fall tillräckligt stora för att rekommendera behandling, även med en kombination av oxaliplatin och en fluoropyrimidin. Detta gäller framför allt vid koloncancer stadium III (++++) samt stadium II patienter med flera högriskfaktorer för recidiv (+++). För behandlingstid och regimval, se 15.5 Koloncancer nedan.
- Risken för återfall i stadium II bedöms utifrån förekomsten av högriskkriterier [254-261]:
  - pT4-tumör
  - få undersökta lymfkörtlar (för närvarande färre än 12)
  - låg differentieringsgrad
  - kärl- eller nervinväxt
  - tumörperforation
  - akut kirurgi
  - positiv cirkumferent marginal
  - förhöjt CEA (> 5 ng/ml) postoperativt.
  - Förekomst av dMMR proteiner alt MSI-H (gynnsam faktor)
  - Vid rektalcancer är osäkerheten stor kring eventuella vinster med adjuvant cytostatikabehandling, framför allt när patienten förbehandlats med radiokemoterapi eller kort strålning med lång väntan (++). För behandlingstid och regimval, se 15.6 Rektalcancer nedan.
  - Inför beslut om adjuvant behandling är det särskilt viktigt att adekvat informera patienten om behandlingsvinster i absoluta termer samt om biverkningar så att de själva kan vara med i beslutet om behandling ska ges.
  - Patienter över 70 år förefaller ha tveksam nytta av kombinationsbehandling varför adjuvant behandling hos dessa i första hand bör vara fluoropyrimidin enbart (++). Sannolikt speglar det snarare nytta i relation till förväntad kvarvarande livstid än den faktiska åldern varför data får tolkas med hänsyn till detta.
  - Adjuvant behandling bör påbörjas så snart som möjligt efter operationen och helst inom 8 veckor. Endast i undantagsfall kan behandlingen starta 8–12 veckor efter kirurgi (++).

Remissversion

15.1 Behandlingens syfte

För koloncancer är det vetenskapliga underlaget relativt omfattande jämfört med det vid rektalcancer. Adjuvant behandling vid rektalcancer diskuteras därför separat nedan, även om de allmänna principerna för sådan behandling är tillämpliga även för rektalcancer.

Den positiva effekten av adjuvant cytostatika beror på den tumörcellsdödande effekten som fördröjer eller förhindrar recidiv. De läkemedel som är aktuella vid adjuvant behandling är fluoropyrimidin (5-FU eller capecitabin) enbart eller i kombination med oxaliplatin. Risken för återfall varierar kraftigt, från enstaka procent till nära 100 %. I takt med att den preoperativa stadieindelningen och kirurgin förbättrats, har det skett en påtaglig stadiemigration. Detta har medfört att den stadiespecifika recidivrisken och överlevnaden förbättrats, även om den totala recidivrisken/överlevnaden inte förbättrats i motsvarande grad (paradox känd som ”Will–Rogers fenomen”).

Generellt rekommenderas att patienter med koloncancer och risk för recidiv som överstiger 20–30 % ska erbjudas postoperativ adjuvant cytostatikabehandling eftersom den minskar risken för återfall och därigenom också dödligheten i koloncancer utan att medföra ökad risk för annan dödlighet.

Primärt utfallsmått i många adjuvantstudier är sjukdomsfri överlevnad (DFS) vilken förutom recidiv också påverkas av samtliga dödsfall och sekundär ny cancer. Det har bedömts relevant att använda sjukdomsfri överlevnad som utfallsmått i studiesammanhang även om den adjuvanta behandlingen inte påverkar annan dödlighet eller frekvensen sekundära maligniteter inom de 3–6 år som är mest relevanta.

Det finns ingen enighet om hur många recidiv som ska förhindras för att uppväga de negativa effekterna av den adjuvanta behandlingen. Studier, främst vid bröstcancer, har visat att en stor andel av patienterna anser att om 3–5 recidiv/cancerdödsfall per 100 behandlade individer förhindras är detta tillräckligt för att välja behandling. En del patienter önskar behandling trots att vinsten är ännu lägre. Studierna visar också att patienterna övervärderar vinsten trots adekvat information. Det är därför viktigt att patienterna får information om absoluta behandlingsvinster och om biverkningar av adjuvant behandling så att de själva kan vara delaktiga i den avvägning som måste göras. Ibland är beslutet enkelt (stor risk för återfall och död, bevisad vinst alternativt liten risk och osäkerhet om vinstens storlek) men i många fall är beslutet inte alls självklart.

De rekommendationer som tidigare funnits vid kolorektal cancer har angivit att en absolut vinst som uppgår till 5 % eller mer är tillräcklig för att överväga adjuvant fluoropyrimidin-behandling. För att på motsvarande sätt överväga tillägg av oxaliplatin ansågs att ytterligare minst 5 recidiv på 100 behandlade ska förhindras (motsvarar minst 3–4 förtida dödsfall). Inom andra tumörgrupper används lägre riktvärden. Internationella rekommendationer (ASCO, NCCN, ESMO med flera) anger inga riktvärden men vinster mindre än 5 % är tillräckliga för behandling. Om risken för recidiv minskar med 5 procentenheter, ökar med nuvarande kunskap överlevnaden med 3–4 procentenheter. Självklart är det avgörande att den potentiella vinsten (förhindrade av recidiv hos några) ställs i relation till biverkningar, uppoffringar och kostnader av behandlingarna för samtliga patienter.

15.2 Bedömning av risk för recidiv

Vid diskussion om nyttan med adjuvant behandling är det viktigt att beakta både absolut och relativ riskminskning. Därför anges båda dessa effektmått men i diskussionen med patienten bör

Remissversion

effekten främst beskrivas med absoluta mått. I de studier som tidigare gjorts för att ta reda på värdet av adjuvant behandling har risk för recidiv och död inom 3–5 år traditionellt varit 20–40 % i stadium II och 40–60 % i stadium III. En lågriskgrupp inom stadium II har hävdats ha en recidivrisk på cirka 20 % och en högriskgrupp 30–40 %.

Antalet riskfaktorer för recidiv i stadium II ökar i takt med ny kunskap och skiljer sig något åt i olika riktlinjer (t ex från ASCO, ESMO, NCCN) [262, 263]. Förekomst av en eller flera riskfaktorer ger underlag till beslut om adjuvant cytostatikabehandling [264-269]. Många faktorer samvarierar och det går inte att bara addera riskerna. I multivariata analyser ses prognostisk betydelse hos vissa variabler, men vilka som har haft störst och oberoende betydelse har varierat. Det kan dock sägas att pT4-tumör och tumörperforation är högriskkriterier [270]. Adjuvant behandling vid koloncancer stadium II och pT4-tumörer har visats minska recidivrisken [271, 272].

Även molekylära faktorer är av betydelse för recidivrisk och behandlingseffekt, t.ex. mikrosatellit-instabilitet (MSI-H)/mismatch repair deficient (dMMR) och BRAF/KRAS-mutation (se kapitel 10, Kategorisering av tumören) [273], och stadium II-tumörer bör analyseras med avseende på mikrosatellitinstabilitet om adjuvant behandling övervägs. Utfallet av MSI-testet föreslås vägleda terapibeslutet.

Patienter med MSI-H/dMMR och koloncancer stadium II/III har en bättre prognos än mikrosatellit-stabila (MSS) (måttlig evidensgrad). Studier har även visat utebliven effekt av 5-FU vid MSI-H tumörer jämfört med MSS tumörer vid koloncancer stadium II [273-277], medan en annan stor genomgång inte kan bekräfta att MSI status predikterar utfall av 5-FU behandling, dvs det är ingen skillnad i behandlingseffekt kopplat till MSI status [278].

I en nyligen publicerad retrospektiv registerstudie [279], baserad på data ur Svenska Kolorektalcancerregistret, noterades en lägre frekvens recidiv jämfört med historiska data. I studien analyserades recidivfrekvensen vid 5 år omfattande 14 325 patienter som opererats för koloncancer stadium I, II och III år 2007–2012. Här får man för första gången uppdaterade data för recidivrisk i en population med modern stadieindelning, kirurgi och patologi. I studien var recidivfrekvensen 5 % i stadium I, 12 % i stadium II och 33 % i stadium III vilket är tydligt lägre siffror än vad som tidigare redovisats i historiska material. Resultatens tillförlitlighet är beroende av hur komplett recidiv registreras i registret, men det sker ett aktivt efterhörande av eventuella recidiv efter 3 och 5 år. Med hänsyn taget till etablerade riskfaktorer ses dock en betydande variation i risk för recidiv enligt tabell 13 nedan. Även antalet riskfaktorer bör beaktas där två eller flera samtidiga riskfaktorer ökar risken för recidiv [279, 280].

Nyligen har värdet av cirkulerande tumör DNA (ctDNA) värderats som både prognostisk faktor för recidiv och prediktiv faktor för längd av adjuvant behandling [281]. Man fann ctDNA hos 13,5% av de postoperativa patienterna och detta var en prognostiskt ogynnsam faktor. Vidare var det hos dessa patienter bättre att behandla i 6 än i 3 månader. Detta är således en faktor som bör utredas ytterligare och konfirmerande studier kan framöver förbättra selektionen av patienter för både terapival och terapilängd. I dagsläget analyseras ctDNA inte rutinmässigt i Sverige, men under 2020 planeras analyser av ctDNA påbörjas inom ramen för ALASCCA-projektet.

Remissversion

Tabell 13. Risk för recidiv 5 år efter kirurgi, patienter opererade för koloncancer, stadium I–III åren 2007–2012, Sverige

Stadium	Riskfaktorer*	Antal patienter (n)	Recidivrisk (%) 5 år	95 % CI, %
I	0	1 342	5	(3–7)
	1	891	5	(3–7)
	≥ 2	118	5	(1–9)
II	0	2 862	9	(7–11)
	1	2 147	11	(9–13)
	≥ 2	1 146	22	(20–24)
III	0	1 975	17	(15–19)
	1	1 574	26	(24–28)
	≥ 2	2 563	44	(42–46)
Stadium II (pN0)				
pT3	0	2 862	9	(7–11)
	1	1 834	11	(9–13)
	≥ 2	637	19	(15–23)
pT4	0	313	16	(12–20)
	1	302	24	(18–30)
	≥ 2	207	31	(23–39)
Stadium III (pN1)				
pT1–T3	0	1 075	17	(15–19)
	1	1 020	22	(20–24)
	≥ 2	557	27	(23–31)
pT4	0	172	31	(23–39)
	1	236	34	(28–40)
	≥ 2	254	49	(43–55)
Stadium III (pN2)				
pT1–T3	0	382	34	(28–40)
	1	466	38	(34–42)
	≥ 2	495	55	(51–59)
pT4	0	63	50	(36–64)
	1	166	46	(38–54)
	≥ 2	326	64	(58–70)

Modifierat från Osterman E, Glimelius B, Dis Colon Rectum 2018; 61:1016–1025.
*Riskfaktorer definierade enligt NCCN; pT4, pN2, akut-kirurgi, lågt differentierad (hög-gradig) tumör, kärl- eller perineural växt, färre än 12 undersökta lymfkörtlar.

Remissversion

15.3 Ålder

Retrospektiva analyser av studierna har visat att en kombination av 5-FU/kalciumfolinat/oxaliplatin, jämfört med enbart fluoropyrimidin, ger en signifikant ökad sjukdomsfri överlevnad i stadium II med högriskkriterier och III hos patienter < 70 år men inte hos patienter ≥ 70 år, vilket gör att man normalt sett inte ska ge kombinationsbehandling till patienter över 70 år (måttlig evidensgrad), vilket samtidigt får värderas i ljuset av patientens förväntade återstående överlevnad såväl som komorbiditet och performance status [282].

Högre ålder medför också att risken för biverkningar och behandlingsorsakade dödsfall ökar, vilket måste tas i beaktande inför beslut om adjuvant behandling. På grund av färre återstående levnadsår minskar också kostnadseffektiviteten ju äldre patienten är. Eftersom sjukdomsrecidiv oftast kommer inom några få år och förväntad överlevnad hos en i övrigt frisk men kronologiskt gammal person är lång, är det knappast möjligt att definiera en åldersgräns över vilken adjuvant behandling inte bör ges.

15.4 Tidpunkt för start av behandling

Den adjuvanta behandlingen bör vara initierad senast inom 6–8 veckor efter kirurgi för att ha en rimligt god effekt på recidivrisken (otillräcklig evidensgrad för tid till start) [283, 284].

Nyttan med adjuvant cytostatika är mindre om den startar 8–12 veckor efter kirurgi. Start av behandling senare än 12 veckor efter kirurgi ska inte göras alls då nyttan förefaller vara mycket begränsad [285-287].

Remissversion

15.5 Koloncancer

Tabell 14. Rekommendationer adjuvant behandling av koloncancer

Rekommendationer – koloncancer **Patienter med gott allmäntillstånd som opererats primärt för koloncancer, utan preoperativ behandling och utan fjärrmetastaser.**		
Stadium	0–1 riskfaktorer*	≥ 2 riskfaktorer*
T1–2N0	Avstå	Avstå
T3N0 (MSI-H)	Avstå	Avstå
T3N0 (MSS)	Avstå	FP 6 månader
T4N0**	FP 6 månader	CAPOX 3 månader eller FOLFOX 3-6 månader
T1–2N1	FP 6 månader	CAPOX 3 månader eller FOLFOX 3 månader
T3N1**	CAPOX 3 månader eller FOLFOX 3 månader	CAPOX 3–6 månader eller FOLFOX 6 månader
T4N1**	CAPOX 3–6 eller FOLFOX 6 månader	CAPOX 3–6 eller FOLFOX 6 månader
TXN2**	CAPOX 3–6 eller FOLFOX 6 månader	CAPOX 3–6 eller FOLFOX 6 månader
Patienter som inte tål CAPOX/FOLFOX bör erbjudas 5-FU 6 månader. *Riskfaktorer: pT4-tumör, få undersökta lymfkörtlar (för närvarande krävs minst 12), låg differentieringsgrad, lymfatisk eller venös invasion, perineural växt, tumörperforation, akut kirurgi med eller utan perforation, positiv cirkumferent marginal samt förhöjt CEA postoperativt. **Vid 6 månaders behandling med oxaliplatin innehållande regim bör oxaliplatinet seponeras innan persisterande neuropatier utvecklas. MSI-H = mikrosatellitinstabil tumör MSS = mikrosatellitstabil tumör FP = Fluoropyrimidin; 5-FU givet intravenöst eller per oral capecitabin. Vetenskapligt stöd finns endast för 6 månaders behandling med FP.		

15.5.1 Behandlingstid

Studier har visat att 6 månaders adjuvant fluoropyrimid behandling är lika effektivt som 12 månaders behandling (hög evidensgrad) [288, 289].

Flera nyligen genomförda studier har jämfört 3 månaders oxaliplatin-innehållande adjuvant cytostatika (FOLFOX alternativt CAPOX) med 6 månaders behandling (TOSCA, SCOT, IDEA France, CALGB/SWOG, HORG, ACHIEVE). Resultatet från dessa sex studier har nyligen publicerats i en prospektiv, poolad analys, det så kallade IDEA-projektet omfattande 12 834 patienter [290]. I denna non-inferiority-studie extraherades data enbart för patienter med koloncancer stadium III (vissa av studierna inkluderade även koloncancer stadium II och rektalcancer).

För hela studiepopulationen kunde studien inte bekräfta att 3 månaders oxaliplatinbaserad adjuvant behandling var minst lika effektiv som 6 månaders behandling vid koloncancer stadium III. Sjukdomsfri överlevnad vid 3 år för patienter behandlade i 3 respektive 6 månader var 74,6 % jämfört med 75,5 % (HR 1,07; 95 % CI 1,00–1,15) för hela gruppen.

Remissversion

För patienter med mindre avancerad tumör (T1–3, N1) fanns dock ingen skillnad i sjukdomsfri överlevnad vid 3 år (3 mån: 83,1 %; 6 mån: 83,3 %; HR=1,01; 95 % CI 0,90–1,12). För patienter med mer avancerad tumör (T4 och/eller N2) sågs en marginell vinst med längre behandlingstid (3 mån: 62,7 %; 6 mån: 64,4 %; HR 1,12; 95 % CI 1,03–1,23).

Med hänsyn taget till val av regim visade studien att 3 månaders behandling med CAPOX inte var signifikant sämre än 6 månader, framförallt hos patienter med mindre avancerad tumör (sjukdomsfri överlevnad vid 3 år var 75,9 % mot 74,8 %; HR=0,95; 95 % CI 0,85–1,06). Behandling med FOLFOX i 3 månader var inte lika effektivt som 6 månader, framförallt vid mer avancerad tumör (73,6 % mot 76,0 %; HR=1,16; 95 % CI 1,06–1,26). Väsentligt avseende värderingen av detta utfall är att studierna inte hade pre-planerat att jämföra dessa två regimer, det var tillåtet att välja vilken som av dessa regimer och de betraktades som likvärdiga. Onkologer har olika uppfattning om toxicitetsprofilen på Folfox och Capox och det går därför inte att utesluta att de olika prövarna kan ha valt regim utifrån faktorer som performance status, annan komorbiditet eller andra selektionsprinciper. Därför finns det en risk att skillnaden i utfall mellan regimerna betingas av annat än en faktisk skillnad mellan dem.

Frekvensen biverkningar var inte oväntat lägre vid 3 än vid 6 månaders behandling. Andelen patienter med rapporterad neurotoxicitet grad 2 eller högre var ca 15 % mot ca 45 % (FOLFOX/CAPOX) efter 3 respektive 6 månaders planerad behandling.

Utifrån dessa resultat kan det sammanfattningsvis rekommenderas att ge CAPOX eller FOLFOX under 3 månader till patienter med mindre avancerad stadium III tumör motsvarande T1-3, N1, medan man vid mer avancerade tumörer har en något mer oklar bild där siktet bör vara inställt på 6 månaders behandling, men där oxaliplatinet bör seponeras på liberala grunder vid ffa persisterande neuropati. Baserat den icke pre-planerade analysen av Capox vs FOLFOX kan man vid val av Capox överväga at enbart ge 3 månaders total behandling även vid högrisk tumörer, men vara medveten om den vetenskapliga bakgrunden.

För singelbehandling med fluoropyrimidin (5-FU givet intravenöst eller per oral capecitabin) finns endast stöd för 6 månaders behandling.

I rekommendationerna har vårdprogramgruppen valt att inte likställa CAPOX med FOLFOX eftersom IDEA-data antyder att CAPOX kan ha en effektmässig fördel. Skillnaden bedöms ändå vara marginell och av detta skäl anser vårdprogramsgruppen att båda behandlingsregimerna kan vara tänkbara alternativ vid både 3 och 6 månaders behandling, och upp till den behandlande läkaren att bedöma i samråd med patienten. Hos patienter som erbjuds 6 månaders behandling med oxaliplatin är det av största vikt att noga monitorera patienten och utesluta oxaliplatin vid besvärande neurotoxicitet. Man fortsätter i dessa fall, vid persisterande besvär, med 5-FU enbart.

15.5.2 Regimval

Behandling med 5-FU/kalciumfolinat minskar den relativa risken för recidiv i stadium III med 30–40 % (hög evidensgrad) [291-293]. Den perorala 5-FU beredningen capecitabin är ett minst likvärdigt alternativ till 5-FU/kalciumfolinat (hög evidensgrad) [294]. Om oxaliplatin ges i tillägg till 5-FU/kalciumfolinat eller capecitabin minskar den relativa risken för recidiv (DFS ökar) med 18–22 % (hög evidensgrad). Tillägg med oxaliplatin till 5-FU resulterar således i en signifikant minskad risk för recidiv för patienter med koloncancer stadium III, vilket är visat från randomiserade studier [255, 295-297] inklusive poolade analyser från bland annat ACCENT-databasen med mer än 12 000 patienter [298].

Remissversion

För koloncancer stadium II har oxaliplatintillägg inte visat motsvarande minskad risk för recidiv. Sammantaget visar studierna i stadium II (alla patienter har inte haft riskkriterier) att 5-FU/kalciumfolinat under 6 månader minskar recidivrisken med cirka 20 % [258, 259] och med ytterligare 18 % med oxaliplatintillägget. Någon randomiserad studie som specifikt tittat på nyttan av adjuvant oxaliplatinbaserad behandling vid enbart koloncancer stadium II med riskfaktorer har dock inte genomförts varför tilläggseffekten med oxaliplatin enligt ovan baseras på sammanvägt resultat för stadium II med riskfaktorer och stadium III [255, 296]. (recidivrisken för stadium II med riskfaktorer är lika hög som för stadium III utan riskfaktorer dvs ca 30–40 %).

Det antal patienter av 100 behandlade som har nytta av adjuvant cytostatika i form av förhindrat recidiv med 5-FU/kalciumfolinat eller capecitabin med eller utan oxaliplatin framgår av tabell 15, beräknat på basen av ovanstående riskreduktioner. Siffrorna i tabellen kan ge intryck av att man vet relativt exakt hur många patienter per 100 behandlade som undviker ett recidiv. Siffrorna för ett enskilt stadium är dock mycket osäkra då de dels bygger på subgruppsanalyser av de randomiserade studierna eller metaanalyser av dessa och dels på antagandet att recidivrisken med aktuell stadieindelning, kirurgi och undersökning av operationspreparatet minskat jämfört med förhållandet i studierna.

Tabell 15. Antal patienter av 100 behandlade som har nytta av adjuvant cytostatikabehandling

Absolut recidivrisk	**Stadium (exempel)**	**Absolut vinst (%–enheter)**		
	Elektiv operation	5-FU/LV alt. capecitabin		Tilläggsvinst av oxaliplatin
		Enbart	+ oxaliplatin	
10 %	T3N0, 12+ lgll, 0 riskfaktorer	2?	2?	
15 %	T3N0, 12+ lgll, enstaka riskfaktor	3	3–5?	+ 1–2?
20 %	T3N0, flera riskfaktorer	4–5	5–8	+ 2–3
25 %	T4N0, ingen riskfaktor	5–6	8–10	+ 3–4
30 %	T4N0, enstaka riskfaktor	6–9	9–13	+ 3–5
35 %	T3N1, 12+ lgll, ingen riskfaktor	9–12	14–17	+ 4–6
40 %	T3N1, enstaka riskfaktor	12–15	17–21	+ 5–7
50 %	T4N1, enstaka riskfaktor	15–18	20–25	+ 6–7
60 %	TN2, 0/enstaka riskfaktor	18–22	24–30	+ 6–8
70 %	TN2, flera riskfaktorer	20–24	25–35?	+ 7–10?

I tabellen avser lgll det antal lymfkörtlar som patologen undersökt. För oxaliplatin-tillägget är effekten endast relevant för patienter under 70 år. Flertalet (75–90 %) patienter som får recidiv avlider i sjukdomen. Data är extraherade från studier där adekvat behandling givits under 6 månader. Även andra faktorer utöver T–stadium och N–stadium är antalet undersökta lymfkörtlar, akut kirurgi, nerv– eller kärlinväxt, låg differentieringsgrad, pre- och postoperativt CEA, men konsensus om dessas betydelse saknas. Med ”?” avses att det helt saknas kliniska studier med många patienter i dessa riskgrupper varvid angivna siffror har extrapolerats från studier med högre respektive lägre risker för recidiv.

Senare data på material med modern kirurgi, patologi och stadieindelning har visat på lägre risk för recidiv för vissa undergrupper än vad som framgår av Tabell 15.

Remissversion

Tillägget av irinotekan till en fluoropyrimidin ger sämre effekt än tillägget av oxaliplatin vid adjuvant behandling och ska därför inte användas rutinmässigt (hög evidensgrad) [299].

Antikropparna bevacizumab och cetuximab med 5-FU/kalciumfolinat och oxaliplatin ger ingen tilläggseffekt med avseende på risk för recidiv och ska därför inte heller ges (hög evidensgrad) [300, 301].

15.6 Rektalcancer

Rekommendationer

- Patienter med rektalcancer stadium II med högriskkriterier och stadium III ska bedömas för ev. adjuvant behandling.
- Patienter som opererats utan preoperativ strålbehandling bör få adjuvant behandling såsom vid koloncancer (måttlig evidensgrad).
- Patienter som preoperativt fått 5x5 Gy och kirurgin genomförts direkt kan också få adjuvant behandling, men osäkerheten är större (otillräcklig evidensgrad).
- Patienter som preoperativt fått 5x5 Gy med väntan: osäkerheten om eventuell vinst av adjuvant cytostatika är mycket stor då det ännu inte finns några kliniska studier genomförda (otillräcklig evidens). Finns riskfaktorer vid PAD är risken för recidiv i sig statistiskt tillräckligt hög för att motivera adjuvant behandling men om denna minskar risken är inte säkert visat.
- Hade tumören på MRT före strålbehandlingen riskfaktorer för lokalrecidiv och downstaging uppnåddes (stadium I–II utan riskfaktorer) är osäkerheten mycket hög och adjuvant behandling bör normalt sett inte ges. Om komplett respons (ypT0N0) nås är prognosen sannolikt så god att adjuvant behandling inte är motiverad. Undantag kan övervägas om preterapeutisk stadieindelning visade T3-4 och/eller tydlig N+ sjukdom [302], dvs hög risk för framtida fjärrspridning, och preoperativ behandling inte inkluderat adekvat kemoterapi.
- Om patienten behandlats med preoperativ radiokemoterapi är värdet av adjuvant cytostatika osäkert och rekommenderas därför inte (otillräcklig evidensgrad). De flesta moderna studier har inte kunnat visa någon positiv effekt av vare sig 5-FU/leukovorin/capecitabin-behandling eller en oxaliplatin-kombination.

15.6.1 Evidensläge

Evidensen för positiva effekter av adjuvant cytostatika är svagare än för koloncancer. Anledningar till detta kan vara att rektalcancer är mindre vanlig än koloncancer, den lokoregionala behandlingen har genomgått kraftiga förändringar under de senaste årtiondena och majoriteten av de studier som gjorts har antingen omfattat enbart koloncancer eller blandat kolon- och rektalcancer. Från att lokalrecidiv tidigare var lika vanliga som fjärrecidiv har de förstnämnda kraftigt minskat och majoriteten recidiv vid rektalcancer är nu fjärrmetastaser. Av detta skäl hänvisas den allmänna informationen kring adjuvant cytostatika vid rektalcancer till koloncanceravsnitten i detta vårdprogram.

Remissversion

15.6.2 Behandlingstid

IDEA-projektet [290] (se 15.5.1) innefattade i princip bara patienter med koloncancer varför data angående optimal adjuvant behandlingstyp och behandlingstid för rektalcancer inte direkt kan extrapoleras från detta projekt. En av de studier som innefattades i IDEA är SCOT-studien där man randomiserade patienter med både kolon- och rektalcancer till oxaliplatininnehållande adjuvant behandling i 3 mot 6 månader och här kunde man inte se något avvikande resultat i rektalcancersubgruppen, men man bör notera att antalet rektalcancerpatienter var klart färre än koloncancerpatienterna och att man fick inkludera patienter upp till 11 veckor efter kirurgi [303].

15.6.3 Efter preoperativ behandling

En systematisk översikt från 2010 [304] fann inget stöd i litteraturen för positiva effekter av adjuvant cytostatika om preoperativ strålning eller radiokemoterapi givits. I en uppdatering av samma meta-analys syns fortsatt ingen signifikant överlevnadsvinst. Om analysen begränsas till de 3 studier där randomisering skedde efter operationen, ses en signifikant förbättring av sjukdomsfri överlevnad (HR 0,79; 95 % CI 0,62–1,00; p=0,047) men inte av totalöverlevnaden (HR 0,95; 95 % CI 0,82–1,10; p=0,49) [305]. Det finns ytterligare ett antal publikationer [306-308] där man inte heller har kunnat redovisa någon signifikant vinst av adjuvant cytostatikabehandling efter preoperativ strålbehandling eller radiokemoterapi hos patienter med rektalcancer. I en annan metaanalys [309] ses ingen statistiskt signifikant vinst i vare sig total överlevnad eller sjukdomsfri överlevnad av adjuvant behandling hos patienter som preoperativt fått strålning eller radiokemoterapi. Däremot sågs färre recidiv och fjärrmetastaser hos subgruppen med höga tumörer (10–15 cm) efter adjuvant cytostatika (HR 0,59; 95 % CI 0,40–0,85) respektive (HR 0,61; 95 % CI 0,40–0,94).

Den rådande uppfattningen är i nuläget att patienter som når komplett respons på radiokemoterapi har en god prognos och sannolikt inget behov av adjuvant behandling. Man kan dock notera att det finns studier [302, 310, 311] med mer än 2 000 patienter som uppnått komplett respons efter radiokemoterapi vilka rapporterat att patienter som fick adjuvant cytostatika har bättre total överlevnad än de som inte fick adjuvant behandling, ffa om de i den preterapeutiska stagingen hade T4 och/eller N+, varför man i den mer avancerade initiala, pre-terapeutiska, situation kan överväga adjuvant terapi. Även metaanalysen av Ma et al visade en sannolik vinst av adjuvant behandling efter komplett respons [312].

I Sverige tillämpas på flera centrum ett behandlingskoncept som innefattar strålbehandling 5x5 Gy följt av väntan 5–8 veckor och därefter kirurgi, något som ytterligare komplicerar beslutet kring eventuell adjuvant behandling efter operationen. I nuläget saknas studier som ger ett tydligt svar på om eller hur adjuvant behandling bör ges till dessa patienter och av detta skäl är det svårt att ge rekommendationer. Vårdprogramgruppen anser att det finns svag evidens för att ge adjuvant cytostatikabehandling till patienter som behandlats med kort strålbehandling och lång väntan men att adjuvant behandling ändå kan övervägas i de fall patienter har ett flertal riskfaktorer vid PAD.

Som beskrivet i strålbehandlingsavsnittet finns ett i Sverige pågående protokoll, LARCTUS, där patienter med lokalt avancerade tumörer kan inkluderas och erbjudas kort strålbehandling samt preoperativ cytostatika i form av fyra kurer capecitabin/oxaliplatin (CAPOX) följt av kirurgi utan ytterligare adjuvant cytostatikabehandling. Tanken med detta är att eradikera all eventuell mikroskopisk spridning så tidigt som möjligt. Mycket talar för att detta koncept kommer att bli allt vanligare i framtiden men omfattningen kommer att bli tydligare när resultat från andra studier, främst RAPIDO, rapporteras. Med denna begränsade evidens är det svårt att ge entydiga

Remissversion

rekommendationer och i nuläget anser vårdprogramgruppen att man kan hålla kvar vid de rekommendationer som ges ovan.

15.6.4 Regimval

Om tillägg av oxaliplatin adjuvant tillför någon riskminskning är fortsatt oklart. I en studie [313] randomiserades 1 265 patienter med lokalt avancerad rektalcancer till preoperativ och adjuvant behandling med 5-FU med eller utan oxaliplatin. Här ökade sjukdomsfri överlevnad signifikant (HR 0,79; 95 % CI 0,64–0,98; p=0,03) i oxaliplatingruppen. Dessa data stöds av en metaanalys [314] där man fann att sjukdomsfri överlevnad ökades signifikant (HR 0,85; 95 % CI 0,73–0,98) när man gav adjuvant oxaliplatinkombination istället för enbart 5-FU efter radiokemoterapi. På ASCO 2018 presenterades även en studie i en asiatisk population där postoperativ behandling med FOLFOX var signifikant bättre än enbart 5-FU efter radiokemoterapi [315]. Finala data från PETACC-6 studien som presenterades på ASCO 2018 [316] talar å andra sidan mot att oxaliplatintillägg adjuvant efter radiokemoterapi påverkar sjukdomsfri eller total överlevnad i intention to treat-gruppen.

15.7 Biverkningar

Monoterapi med 5-FU/kalciumfolinat eller capecitabin under 6 månader ger relativt begränsade biverkningar och har få eller inga sena komplikationer (hög evidensgrad). Som med all cytostatika finns det stor interindividuell variation. Vissa individer är särskilt känsliga för fluoropyrimidiner, vilket sannolikt är kopplat till en relativ brist på enzymet dihydropyrimidindehydrogenas (DPD). EMA och Läkemedelsverket har under våren 2020 gått ut med rekommendation att DPD-test bör utföras på alla patienter innan start av behandling med fluoropyrimidin. Analys för genotypning av de vanligaste polymorfierna utförs finns för närvarande i Uppsala och Göteborg, men om denna test ska utföras rutinmässigt på alla patienter innan start av behandling behöver metoden sättas upp på fler ställen i landet. Diskussioner om detta pågår.

Allvarliga biverkningar är mycket ovanliga även om hjärtproblem uppkommer hos en mindre andel av patienterna. Tillägget av oxaliplatin medför risk för neurotoxicitet, vilken kan bli bestående (hög evidensgrad). I adjuvantstudierna rapporteras grad 3 perifer sensorisk neuropati hos 8–14 % [317]. Det finns data som talar för högre risk för neurotoxicitet hos personer över 70 år.

Klinisk erfarenhet säger att andelen neuropatier är högre i Sverige än i studierna, vilka huvudsakligen inkluderat patienter från mer sydligt belägna länder. Det finns nu också publikationer [318] som fokuserar på den svenska populationen och som visar att patienterna har en risk på 26–38 % för allvarlig kronisk OIPN (oxaliplatin-inducerad perifer neuropati) i fötterna trots att bara 55 % av planerad oxaliplatindos givits. Man visar också tydligt att dessa besvär påverkar livskvaliteten negativt. Det finns också en dansk studie [319] som tydligt kunde visa ett ökat behov av dosreduktioner vid oxaliplatinbehandling under vintern jämfört med under sommarhalvåret. Samtidigt visar en finsk studie inte någon korrelation mellan neuropati-symtom och tidpunkt för start på året eller behandling under vintermånaderna [320]. Därför bör tillägget av oxaliplatin diskuteras individuellt med varje patient och beslut om sådan behandling tas först då vinsten tydligt vägts mot risken med densamma. För patienter under 70 år med hög risk för recidiv innebär dock oxaliplatintillägget en ökad chans till ökad sjukdomsfri överlevnad och det är därför referensbehandling för många patienter.

Remissversion

I och med de nya data som möjliggör en förkortning av den adjuvanta behandlingen inklusive oxaliplatindelen kan man förvänta sig att en mindre andel av patienterna kommer att drabbas av bestående neurotoxicitet. I IDEA-studien [290] fann man en signifikant lägre risk för neurotoxicitet högre än grad III i gruppen behandlad i 3 månader med FOLFOX/CAPOX jämfört med patienterna som fick 6 månaders behandling, 3 mot 9 %. Även i SCOT-studien fann man en signifikant ökad risk för neurotoxicitet vid oxaliplatinbehandling 6 månader istället för 3 månader och denna skillnad kvarstår efter 5 år [303].

Om oxaliplatininnehållande behandling ges är det viktigt att ge akt på neuropati som är kvarstående mellan behandlingscyklerna. I denna situation bör oxaliplatindelen reduceras eller uteslutas och kvarvarande adjuvant behandling fortsätta med enbart 5-FU för att inte riskera funktionsnedsättande långvarig neuropati. Den behandlingsrelaterade dödligheten vid adjuvant cytostatikabehandling har varierat mellan 1–4 % i studierna.

Remissversion

KAPITEL 16

Behandling av metastaserad sjukdom

16.1 Utredning och val av behandling

Patienter med primärt metastaserad sjukdom som inte är alltför utbredd bör bedömas i samråd med organspecialist (exv. leverkirurg eller lungmedicin/thoraxkirurg) för att bedöma bästa möjliga behandlingssekvens för att uppnå bot om möjligt. Vid sekundär metastasering bör organspecialist bedöma möjligheten till behandling förutsatt att patienten är i tillräckligt gott skick och tumörutbredningen är begränsad.

För utredning, se kapitel 9 Utredning.

16.2 Kirurgi vid metastaserad sjukdom

Rekommendationer

- Patienter med kolorektala levermetastaser bör innan någon behandling startar bedömas multidisciplinärt av leverkirurgisk, kolorektalkirurgisk, GI-onkologisk och GI-radiologisk kompetens (++)
- DT thorax-buk och MRT med leverspecifik kontrast i kombination med diffusionsviktade sekvenser bör vara gjorda inför MDK på alla patienter som kan komma ifråga för kurativt syftande behandling av levermetastaser (+++)
- Patienter med recidiv av levermetastaser från kolorektalcancer ska värderas på samma sätt som patienter med förstagångsmetastaser
- Leverkirurgi kan övervägas även vid extrahepatiska metastaser. förutsatt att de senare är åtkomliga med lokalbehandling. Beslut om behandling sker vid regional lever-MDK (+)
- För kirurgi av lungmetastaser är evidensen svagare men lungkirurgi kan i vissa fall ge god palliation och långtidsöverlevnad
- Vid peritoneal carcinos bör patienten remitteras till HIPEC-center om allmäntillstånd och tumörbörda medger kurativ behandling
- Kirurgi av metastaser utanför ovanstående lokaler kan vara aktuellt i utvalda fall. De faktorer som kan tala för detta är metastas i ett organ, långt sjukdomsfritt intervall, möjlighet att uppnå R0-kirurgi och gott allmäntillstånd.

16.2.1 Levermetastaser (se bilaga 2)

Levermetastasering vid kolorektal cancer upptäcks synkront hos ca 15 % av patienterna, och metakront hos ytterligare ca 10 %. Varje år upptäcks 2 000 nya fall med levermetastaser och 4 % av alla patienter med kolorektal cancer genomgår leverkirurgi. Femårsöverlevnad ses hos mer än

Remissversion

50 % för hela gruppen som selekteras för ingrepp vid levermetastaserad kolorektal cancer (SweLiv). Dock är överlevnaden beroende av antal metastaser med mera

Patienter med kolorektala levermetastaser ska innan någon behandling startar bedömas multidisciplinärt av leverkirurgisk, kolorektalkirurgisk, GI-onkologisk och GI-radiologisk kompetens. Patienter med recidiv av levermetastaser från kolorektalcancer ska värderas på samma sätt som patienter med förstagångsmetastaser, då överlevnaden är närmast lika bra för de patienter som selekteras för kirurgi mot recidivmetastaser. Även vid extrahepatiska metastaser kan leverkirurgi övervägas. Beslut om detta sker vid regional lever-MDK.

DT thorax-buk är den primära undersökningstekniken för metastasscreening och uppföljning efter diagnos av kolorektal cancer. MRT med leverspecifik kontrast i kombination med diffusionsviktade sekvenser är den modalitet som har högst sensitivitet för detektion av levermetastaser preoperativt och ska vara gjord inför MDK på alla patienter som kan komma ifråga för kurativt syftande leverkirurgi, se bilaga 2.

16.2.2 Lungmetastaser

Vad gäller indikationerna för kirurgi vid lungmetastas är evidensbasen svagare än för levermetastaskirurgi. Ett antal faktorer, såsom antal lungmetastaser, metastaslokalisation och samsjuklighet påverkar såväl indikationsställning som postoperativ prognos. Trots svagare evidens är lungmetastaskirurgi en del av rutinbehandlingen på samma sätt som levermetastaskirurgi är det. Stereotaktisk strålbehandling kan övervägas när patienten eller metastaserna inte är operabla.

16.2.3 Laterala körtlar i bäckenväggen vid rektalcancer

Rekommendationer

Laterala lymfkörtlar är benämningen på de lymfkörtlar som finns lateralt utanför mesorektums gräns, vanligen längs iliaca internakärlen dorsalt i obturatorloger.

- Riskfaktorer för laterala lymfkörtelmesastaser är T-stadium 3–4, låga tumörer (nedom peritoneala omslagsvecket), positiva mesorektala lymfkörtlar.
- Rutinmässig utrymning av laterala körtlar i bäckenet medför ingen överlevnadsvinst (+++).
- Körtlar med kortaste diameter >7 mm eller längsta> 10 mm på den primära MRT-undersökningen utgör hög risk för att vara patologiska och är riskfaktorer för att utveckla (laterala) lokalrecidiv (+++).
- Utrymning av ”högrisk-körtlar enligt ovan” i syfte att minska risken för lokalrecidiv kan övervägas (0/+).
- Röntgenologiskt suspekt patologiska laterala körtlar i bäckenet som kvarstår efter neoadjuvant radio- eller radiokemoterapi bör opereras bort i syfte att minska risken för lokalrecidiv (+).
- Radiologiskt suspekta eller patologiska laterala körtlar i bäckenet som försvunnit på neoadjuvant radio- eller radiokemoterapi kan sannolikt lämnas in situ utan risk för sämre överlevnad eller ökad lokalrecidivfrekvens (+/++).
- Resektion av laterala bäckenkörtlar är förenat med ökad risk för peroperativ blödning och nervskada (+/++). Om lateral körtelutrymning genomförs bör den göras med nervsparande teknik.

Remissversion

Tumörinvasion av laterala lymfkörtlar i bäckenet förekommer i ca 5 % av rektalcancerfallen [321] [och är förenat med försämrad prognos med rapporterad 5-årsöverlevnad kring 40 % [321-324]. För T3/4-tumörer i mellersta och nedre rektum rapporteras 11–18 % ha laterala lymfkörtelmetastaser [321, 322]. Spridning till körtlar längs internakärlen är vanligare än längs externakärlen. Spridning längs externakärlen är associerat med något sämre prognos än längs internakärlen [321]. Prognosen är helt jämförbar med N-stadium N2b respektive N2a och spridning längs internakärlen räknas därför numer inte som M1 utan N2, M0 [325].

De flesta studier som gjorts är asiatiska och svåra att överföra till svenska förhållanden eftersom man där inte använder preoperativ strålning som vi. En stor japansk randomiserad studie av 700 patienter har jämfört rutinmässig utrymning av de laterala körtlarna mot ingen utrymning, utan given strålbehandling i någondera gruppen. Ingen skillnad sågs i total- eller sjukdomsfri överlevnad men en signifikant lägre lokalrecidivfrekvens i gruppen som genomgick utrymning av de laterala körtlarna (7,4 % vs 12,6 %). Endast patienter med laterala körtlar med kortaste diameter <10 mm inkluderades [326]. En koreansk studie jämförde rutinmässig utrymning av de laterala körtlarna mot enbart postoperativ strålning. Ingen skillnad förelåg i total eller sjukdomsfri 5-årsöverlevnad men strålningsgruppen hade lägre lokalrecidivfrekvens (7,5 vs 16,7 %) [327]. En mindre japansk studie visade ingen skillnad i total eller sjukdomsfri överlevnad mellan preoperativ strålning och lateral körtelutrymning vid låg rektalcancer (cT3/4) men signifikant lägre sjukdomsfri överlevnad om vare sig strålning eller körtelutrymning genomfördes [328].

Konklusionen av detta blir att utrymning av de laterala körtlarna inte påverkar långtidsöverlevnaden men minskar lokalrecidivfrekvens ner mot men inte helt i nivå med siffror rapporterade efter neoadjuvant strålning enligt västerländsk modell. Rekommendationerna för svenska förhållanden blir därför att inte rutinmässigt utrymma de laterala körtlarna.

Flera asiatiska och en europeisk studie har rapporterat förhöjd incidens av laterala lokalrecidiv hos icke körtelutrymda patienter med förstorade lymfkörtlar före neoadjuvant behandling [329-332]. Vid påvisade suspekta patologiska körtlar rekommenderas neoadjuvant strålning, eventuellt kombinerat med cytostatika. Bevisläget för hur dessa sedan ska behandlas är svagt. Diagnostiken är också osäker men ökad storlek, rundhet och oregelbunden attenuering är riskfaktorer för malignitet, liksom antal körtlar [333]. Ett axialmått överstigande 7 mm eller längdmått över 10 mm [330, 332] är föreslagna brytpunkter. En relativt stor retrospektiv multicenterstudie inkluderande 1216 patienter med cT3/4 rektalcancer på 0-8 cm nivå från både Asien och Europa rapporterade lokalrecidivfrekvenser för patienter med synliga laterala körtlar före neoadjuvant behandling på 4,6 % för körtlar < 5 mm men 19.5 % för körtlar ≥ 7 mm (short axis, SA). I den grupp med SA ≥ 7 mm före neoadjuvant radiokemoterapi som genomgått lateral körtelutrymning och TME var lokalrecidivfrekvensen signifikant lägre, 5,7 % vs 19,5 % utan lateral körtelutrymning [334]. Policyn varierade dock mellan de 12 sjukhusen avseende indikationen för körtelutrymning. Inoue et al rapporterade 0 % lokalrecidiv hos en grupp med suspekt patologiska körtlar, som försvunnit efter neoadjuvant strålbehandling [335]. En relativt liten japansk studie visade att av de patienter som hade suspekt patologiska körtlar före neoadjuvant behandling, vilka krympte till mindre än 7 mm utvecklade ingen lokalrecidiv (n=7!). De 12 patienter som fortsatt hade förstorade körtlar efter neoadjuvant strålning uppvisade sämre långtidsöverlevnad och högre lokalrecidivfrekvens [335]. En annan studie av 60 patienter som genomgått pre-operativ strålning mot suspekta körtlar rapporterade också 0 % lokalrecidiv i gruppen som svarat på radioterapi med minskning av körtelstorleken till under 5 mm i max-storlek jämfört med 61 % (!) hos de som svarat dåligt med kvarvarande körtlar >5 mm [336]. Ytterligare en japansk studie påvisade inga signifikanta skillnader i lokalrecidivfrekvens mellan de utan patologiska körtlar och de som svarade väl på neoadjuvant behandling till skillnad från de

Remissversion

som inte svarat på behandlingen, vilka hade sämre lokalrecidivfrekvens och även överlevnad [337]. Även Matsuda et al rapporterade 0 % laterala lokalrecidiv i gruppen ”*good reponders*” [338]. I ytterligare en japansk studie rapporterades bara 2 laterala lokalrecidiv av 191 patienter med laterala körtlar 7 mm eller mindre som genomgått neoadjuvant radiokemoterapi utan körtelutrymning [339] medan man i gruppen med körtlar 8 mm eller större rutinmässigt utförde körtelutrymning och hos dem påvisades körtelmetastasering i drygt 50 %. Wang et al fann också att kvarvarande körtlar över 5 mm var en riskfaktor för tumöråterväxt [340]. Vidare har Kusters et al rapporterat 33 % lokalrecidivfrekvens i gruppen med körtlar över 10 mm, trots neoadjuvant strålbehandling [332]. Slutligen visar flera studier signifikant ökad risk för positiva laterala lymfkörtlar efter neoadjuvant radiokemoterapi om preoperativ MRT visade laterala körtlar med SA ≥ 5mm [336, 340-342].

Sammantaget ger dessa fynd stöd för att suspekta patologiska körtlar som svarat väl på behandling (försvunnit eller krympt till mindre än 5 mm) kan lämnas in situ utan ökad risk för lokalrecidiv eller fjärrmetastasering. Högrisk körtlar, 7–10 mm eller större, medför hög risk för lokalrecidiv även efter neoadjuvant behandling och rutinmässig excision kan övervägas och bör utföras vid dålig respons på neoadjuvant behandling.

16.2.4 Lymfkörtelspridning paraaortalt

- Extirpation av patologiska paraaortala lymfkörtlar leder i selekterade fall till förbättrad långtidsöverlevnad. Evidensgrad (+)
- Spridning till multipla paraaortala lymfkörtlar respektive synkron spridning till andra metastaslokaler har mycket dålig prognos utan övertygande överlevnadsvinst av kirurgisk utrymning (+)
- Extirpation av patologiska paraaortala lymfkörtlar har låg risk för komplikationer och sequelen. Evidensgrad (+)

Spridning till paraaortala lymfkörtlar är ganska ovanligt. Det ses i 1–2 % och kan debutera såväl metakront som synkront med primärtumören [343-346]. Prognosen vid spridning till de paraaortala körtlarna är inte kartlagd men tycks vara något bättre vid metakron metastasering jämfört med synkron metastasering. Vid multipla metastaser eller annan samtidig metastasering är prognosen mycket dålig med begränsad långtidsöverlevnad, rapporterad endast 0 – 14 % [347, 348].

Bevisläget avseende vinsterna av kirurgisk utrymning är ganska svagt utan några randomiserade eller kontrollerade studier. Ett flertal fall-serier finns dock, visande på överlevnadsvinster med rapporterad 5-årsöverlevnad mellan 20 – 70 % [344-347, 349-353]. Den stora variationen i resultaten beror sannolikt på såväl olika selektionskriterier som olika diagnostisk precision. För alla studierna gäller att någon form av selektion skett men inga strikta selektionskriterier kan utläsas i studierna som ju alla är retrospektiva. I de flesta fall nämns dock att man begränsat sig till infra-renala körtlar. Ingen allvarligare morbiditet eller väsentligt ökad morbiditet har rapporterats beroende av paraaortal lymfkörtelutryming men få artiklar har haft fokus på detta [344].

Den sammantagna bedömningen blir att det finns svag evidens för att utrymning av de paraaortala körtlarna medför förbättrad överlevnad –förutom i selekterade fall.

Remissversion

Selektionskriterierna är oklara men respons på neoadjuvant kemoterapi är en generellt god prognostisk faktor och begränsat antal samt begränsning till infrarenala körtlar finns det stöd för.

Det finns en randomiserad studie som utvärderat rutinmässig postoperativ strålning mot de paraaortala lymfkörtlarna vid lokalt avancerad rektalcancer utan någon positiv effekt på överlevnaden, varför det inte kan rekommenderas [354].

16.2.5 Peritoneal carcinos

- Peritoneal carcinos (PC) av kolorektal cancer, tunntarmscancer och appendixcancer är potentiellt botbart och HIPEC-centra bör konsulteras vid fynd av peritoneal carcinos (+++)
- Prognosen försämras (ca 30 %) om det görs primär resektion, varför kirurgi bör begränsas till att enbart lösa akuta problem vid överraskningsfynd av peritoneal carcinos (++)
- Om peritoneal carcinos påträffas bör en bedömning av tunntarmsengagemanget och spridning enligt Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) göras
- Även vid intraperitonealt recidiv efter kolorektalcancer eller HIPEC finns kurativ potential vid re-HIPEC i selekterade fall. (++)

Vid peritoneal spridning av kolorektal cancer, tunntarmscancer och appendixcancer kan bot uppnås om spridningen inte är alltför avancerad. De vanligaste anledningarna till att kurativ behandling inte kan erbjudas är att tunntarmsengagemanget är för utbrett eller PCI-score är för hög. Betydande inväxt i ventrikel, duodenum, pankreas, leverhilus eller stora kärl är relativa kontraindikationer och kan innebära att patienten initialt bör behandlas med systemisk cytostatika. Prognosen är sämre vid PCI-score över 20, vilket utgör en relativ kontraindikation. Vid pseudomyxom ligger gränsen högre. Samtidig fjärrspridning är en kontraindikation, förutom vid begränsad levermetastasering där långtidsöverlevnad också kan uppnås i selekterade fall. Resultaten avseende 5-årsöverlevnad är väl jämförbara från olika centra och nationella register i Frankrike respektive Holland visar en 5-årsöverlevnad på 30–40 % för kolorektal cancer [355-357] och än högre vid appendixtumörer [358, 359]. Även vid intraperitonealt recidiv efter kolorektalcancer eller HIPEC finns kurativ potential vid re-HIPEC i selekterade fall med rapporterad 5-årsöverlevnad på cirka 25 % [360].

Behandlingen bygger på en kombination av makroskopiskt radikal operation, så kallad cytoreduktiv kirurgi (CRS), och intraperitoneal administration av cytostatika. Det senare ges vanligen i form av uppvärmd (41–42 grader) cytostatika som en peroperativ engångsbehandling, så kallad HIPEC (Hyperterm IntraPEritoneal Cytostatika). Vid cytoreduktiv kirurgi avlägsnas afficierade segment av peritoneum (peritonektomi) medan afficierad tarm som regel behöver avlägsnas då peritoneum viscerale är integrerad i tarmväggen. Värdet av cytostatikatillförseln har dock ifrågasatts då en fransk randomiserad studie inte kunde visa någon fördel [361], men sista ordet är inte sagt i den frågan ännu eftersom utformningen av den studien i sin tur har ifrågasatts.

Utsikterna till långtidsöverlevnad är bättre om patienten inte är utsatt för resektionskirurgi tidigare [362] och ju tidigare i sjukdomsförloppet behandlingen kan initieras. Det är därför viktigt att om man vid överraskningsfynd vid operation av kolorektal cancer finner peritoneal utsådd, gör en bedömning av spridningen enligt PCI-score och mäter längden av tunntarm med carcinos som anges separat för tarmvägg och mesenterium. Man ska även ta en biopsi från oment eller lättillgänglig del av peritoneum parietale för histopatologisk diagnos. Om bedömningen blir att

Remissversion

det är operabelt och att patienten tål denna typ av behandling är det bäst att inte gå vidare med resektionskirurgi, och därmed undvika dissektion. Vid ileus ska man avlasta med stomi eller shunt. HIPEC-center bör kontaktas så tidigt som möjligt i förloppet – gärna peroperativt, för diskussion om den fortsatta behandlingen. För närvarande kan denna behandling erbjudas på Akademiska sjukhuset, Karolinska universitetssjukhuset i Solna, Östra sjukhuset och Skånes universitetssjukhus. Det är också viktigt att beakta att CRS + HIPEC är förstahandsbehandling om sjukdomen bedöms som primärt resektabel och inte en second-linebehandling efter svikt av systemisk cytostatikabehandling. I Sverige ges som regel heller inte preoperativ cytostatikabehandling, eftersom systemisk behandling generellt har dålig effekt på peritoneal spridning. Utomlands är det dock relativt vanligt. Det kirurgiska ingreppet är stort och kombinationen med värmebehandling och cytostatikabehandling medför en stor påfrestning för patienterna med högre komplikationsrisk än ordinär kolonkirurgi. Biologisk ålder över 75 år och tyngre samsjuklighet utgör därför relativa kontraindikationer för denna behandling.

16.2.6 Övriga metastaser

Operation av synkron och metakron metastasering till lever, lunga och peritoneum är i dag etablerad. Kirurgi av metastaser utanför dessa lokaler kan vara aktuellt i utvalda fall, men det vetenskapliga stödet är svagt och inga randomiserade studier finns som stöd i handläggningen. Förekomsten av enstaka metastaser (oligometastaser) i till exempel hjärna, binjure eller i retroperitoneala lymfkörtlar markerar i regel generaliserad sjukdom och målet är förlängd överlevnad och bibehållen/förbättrad livskvalitet även om det finns beskrivna fall där bot har uppnåtts. I takt med den kirurgiska utvecklingen blir operation av metastaser i allt högre grad tekniskt möjlig, utan att det säkert vare sig botar, förlänger livet eller förhöjer livskvaliteten. Resultaten från historiska och retrospektiva publikationer ska också sättas i perspektiv till modern antitumoral behandling. Detta förhållande måste diskuteras vid varje MDK där sådana patienter aktualiseras. Kirurgen och onkologen har härvid ett särskilt stort ansvar att beakta de etiska aspekterna och inte styras av orealistiska förhoppningar.

De faktorer som kan tala för metastasektomi är metastas i ett organ, långt sjukdomsfritt intervall, möjlighet att uppnå R0-kirurgi och gott allmäntillstånd.

För fördjupande läsning, se kapitel 23 [350, 363-366].

Remissversion

16.3 Antitumoral läkemedelsbehandling vid metastaserad kolorektalcancer (mCRC)

Rekommendationer

- Antitumoral läkemedelsbehandling vid metastaserad kolorektalcancer bör alltid övervägas. Medianöverlevnaden för patienter i kliniska studier har förlängts från ett halvt år till över två år sedan 1980-talets slut.
- Möjliga behandlingsalternativ för patienter med metastaserad kolorektal cancer bör diskuteras utifrån sjukdomsutbredning, symtom, behandlingens målsättning, förväntad tolerans samt patientens ålder och samsjuklighet. Stor osäkerhet råder avseende många detaljer i hur de tillgängliga läkemedlen används på bästa sätt. Detta avser också kostnadseffektiviteten av behandlingarna. Förslag finns i tabell 16.
- Patienter bör informeras om det aktuella kunskapsläget, så att de själva kan vara med i beslutet om lämpliga åtgärder, vilka oftast är palliativa.
- Deltagande i kliniska studier rekommenderas.
- Området utvecklas snabbt efterhand som nya studiedata tillkommer, och vissa patienter som tidigare inte har var möjliga att behandla med kurativt syfte är det i dag. Därför rekommenderas läsning av riktlinjedokument med tät uppdatering och/eller diskussion med specialinriktad onkolog.

16.3.1 Bakgrund

Medicinsk behandling med cytostatika, och under senare år också med s.k. målinriktade läkemedel (antikroppar och småmolekyler), har under de senaste 20–25 åren markant förbättrats. Den vetenskapliga evidensen för effekterna är hög. Detta har förlängt patienternas återstående livslängd och ökat livskvalitet men också ökat kostnaderna och resursåtgången. Medianöverlevnaden för patienter som inkluderats i kliniska studier, d.v.s. är i gott allmäntillstånd och utan samsjuklighet som kontraindicerar behandling, har sedan 1980-talets slut förlängts från ett halvt år till över två år. Resultaten från studierna visar entydigt att cytostatika bör övervägas i alla fall av metastaserad kolorektalcancer om inte patienten är alltför påverkad av tumörsjukdomen.

I kombination med metastaskirurgi eller ablativ behandling kan också långtidsöverlevnad utan recidiv, alltså bot, uppnås hos vissa patienter.

Överlevnaden för samtliga patienter med metastaserad kolorektalcancer har förbättrats i Sverige, om än inte lika dramatiskt som i de stora randomiserade studierna. Oberoende av ålder har medianöverlevnaden förlängts från cirka 5 månader under 1980-talet till 10–12 månader under 2000-talets andra hälft. Överlevnaden hos yngre individer har förbättrats i större utsträckning och för de under 60 år är medianöverlevnaden 16 månader under senaste tidsperioden. Även hos de allra äldsta, över 80 år, har medianöverlevnaden blivit längre, från 2 till 6 månader i median. Treårsöverlevnaden har för alla åldrar ökat från 7 till 21 % och 5-årsöverlevnaden från 4 till 9 %. Det är inte enbart mer och bättre läkemedelsbehandling som bidragit till överlevnadsförlängningen utan även bättre allmän vård och tidigarelagd upptäckt av metastatisk sjukdom.

Remissversion

16.3.2 Mål med läkemedelsbehandlingen

Man skiljer på 4 principiellt olika kliniska situationer där handläggningen skiljer sig åt:

1. Neoadjuvant /adjuvant behandling
2. Konverteringsbehandling
3. Palliativ behandling med behov av (snabb) down-sizing
4. Palliativ behandling där behov av snabb tumörkrympning inte föreligger eller där aggressiv läkemedelsbehandling med hänsyn till biverkningar inte bör ges.

16.3.2.1 Neoadjuvant /adjuvant behandling

Samtliga metastaslesioner är tekniskt möjliga att operera bort radikalt. Syftet med att påbörja behandlingen före kirurgin, s.k. neoadjuvant behandling, är att minska risken för recidiv genom att mer effektivt döda subklinisk sjukdom än då behandlingen ges adjuvant efter operationen. En randomiserad studie, EORTC 40983-studien, vid resektabel levermetastasering har visat att den sjukdomsfria överlevnaden efter 3 år signifikant förbättras av perioperativ behandling med FOLFOX. Någon signifikant påverkan av totalöverlevnaden sågs inte (se vidare bilaga 2). Tillägg av antikropp har inget visat värde i denna situation. Har neoadjuvant behandling av någon anledning inte givits, bör postoperativ adjuvant behandling övervägas, även om evidensen för att sådan behandling minskar risken för återfall är begränsad (+/++).

16.3.2.2 Konverteringsbehandling

Hos dessa patienter föreligger en begränsad metastasering som inte är primärt resektabel men som potentiellt kan opereras bort om down-sizing uppnås (konvertering). Syftet med behandlingen är att åstadkomma så god tumörkrympning att metastaskirurgi möjliggörs samtidigt som subklinisk sjukdom behandlas. ESMO har gått ifrån distinktionen mellan konvertering och palliation därför att gränsdragningen inte alltid är lätt och därför att senare studier har visat att en intensivare kombinationsbehandling med minst tre läkemedel ökar överlevnaden jämfört med enbart två läkemedel [367]. Vårdprogramgruppen anser att det fortfarande är meningsfullt att göra uppdelningen på sätt som gjordes av ESMO 2012 [268]. I många fall är det uppenbart att det rör sig om en palliativ situation utan att sekundär metastaskirurgi med dagens kunskap är meningsfull ens vid ytterst god antitumöreffekt. Att i dessa fall ge ”maximal konverteringsbehandling” för att åstadkomma så lång överlevnad som möjligt är inte säkert bästa palliativa behandling.

16.3.2.3 Palliativ behandling med behov av snabb tumörkrympning

Detta är den vanligaste kliniska situationen där möjligheten till framtida metastaskirurgi inte finns p.g.a. tumörutbredning, samsjuklighet eller hög ålder. Om patienten har tumörrelaterade symtom eller andra tecken till progressiv sjukdom finns behov av att ge en behandling med god möjlighet till tumörkrympning. Behandlingen syftar till att minska tumörrelaterade symtom, alternativt förebygga uppkomsten av dessa, förlänga tiden till tumörprogress och öka totalöverlevnaden. En kombination av antitumorala läkemedel är här aktuell, precis som i situationerna ovan.

16.3.2.4 Palliativ behandling utan behov av snabb tumörkrympning

Kurativ potential föreligger inte och då patienten ännu inte har fått påtagliga tumörrelaterade symtom eller andra tecken till progressiv sjukdom som just då kräver mer effektiv antitumoral behandling är det lämpligt med en strategi som syftar till att fördröja uppkomsten av symtom

Remissversion

eller sjukdomsprogress med begränsad behandling. Hos en del patienter kan man primärt avvakta (exspektera), hos andra kan man starta med en fluoropyrimidin enbart eventuellt i kombination med bevacizumab, medan kombinationsbehandling kan vara lämplig hos några. Två stora studier (CAIRO och FOCUS) har visat att överlevnaden inte blir sämre om man startar med singelbehandling i form av 5-FU primärt och först i andra linjen ger kombinationskemoterapi (5-FU/kalciumfolinat, alt capecitabin, och irinotekan eller oxaliplatin). Syftet är att patienten ska leva så länge som möjligt med så lite påverkan på livskvaliteten av behandling och tumörsjukdomen som möjligt.

16.3.2.5 Primär exspektans

En nordisk studie visade att effekten av cytostatikabehandlingen är bäst om den sätts in tidigt. Två senare randomiserade studier kunde emellertid inte visa någon överlevnads- eller livskvalitetsvinst av tidigt startad behandling. I de studierna kontrollerades patienten varje månad så att behandling kunde startas vid minsta tecken på tumörprogress. Om man initialt väljer att avvakta med behandlingsstart bör patienten stå under regelbunden och åtminstone initialt tät kontroll. Enstaka symtomfria patienter (fysiskt och psykiskt) med liten tumörbörda kan på detta sätt förbli utan behandling med god livskvalitet under en mer eller mindre lång tid. Idag finns kunskap om ogynnsamma prognostiska faktorer, exv. BRAF V600E-mutation som gör att det primärt troligen är mindre lämpligt exspektera.

16.3.3 Utvärdering av behandlingseffekt, behandlingspaus, underhållsbehandling

Innan behandling startas måste det noga dokumenteras hur effekten ska utvärderas. Baseline-undersökningen bör inte vara äldre än 4 veckor. Effekten utvärderas första gången efter cirka 2 månader. Svarar patienten på given behandling fortsätter man, men har patienten redan efter 2 månader eller vid senare utvärderingar tumörprogression avbryts behandlingen.

Behandlingen kan också avbrytas efter 4–6 månaders behandling om patienten har svarat med respons eller sjukdomsstabilisering och återinsättas vid progress (hög evidensgrad, åtminstone om en oxaliplatin-kombination gavs initialt). Det finns flera randomiserade studier och en metaanalys av dessa som visat att långtidsöverlevnaden inte påverkas negativt av behandlingspauser/minskad behandlingsintensitet. Lämpligt kontrollintervall för att upptäcka progress är 2 (– 3) månader.

Behandlingspauser rekommenderas tills vidare inte hos patienter med BRAF-muterad tumör och om trombocytos eller kraftig CRP-stegring utan annan anledning ses före behandlingsstart (svag evidens för dessa rekommendationer).

Flera studier har undersökt om underhållsbehandling med något mindre biverkningsbelastat läkemedel inte bara förlänger tid till första progress utan också påverkar tid till behandlingssvikt och totalöverlevnad. Efter initial kombinationsbehandling, främst med oxaliplatin, förefaller det som om underhållsbehandling med en fluoropyrimidin och bevacizumab påverkar tid till andra progress och möjligen även totalöverlevnaden (måttlig respektive mycket låg evidensgrad), men då vinstens storlek synes begränsad, rekommenderas för närvarande inte underhållsbehandling.

Den kliniska nyttan av underhållsbehandling kan diskuteras då vinsten av denna är osäker, åtminstone om en adekvat induktionsbehandling under cirka 6 månader givits. Förlängningen av progressionsfri överlevnad bedöms dock vara kliniskt relevant men någon total överlevnadsvinst

Remissversion

är inte säkerställd. Jämförelser mellan kombinationen fluoropyrimidin och bevacizumab, vilken ofta använts och fluoropyrimidin enbart saknas.

Evidensgraden för underhållsbehandling bedöms vara måttlig.

Effekten av palliativ antitumoral läkemedelsbehandling kan ofta monitoreras med tumörmarkörer, klinisk undersökning och bedömning av patientens tumörrelaterade symtom och allmänna välbefinnande. Om patienten vid tumörkrympning kan bli föremål för senare kirurgi måste utvärdering och bedömning också ske vid multidisciplinär konferens i samband med behandlingsutvärdering. Detta gäller inte bara första utan även senare linjers behandling.

16.3.4 Val av läkemedel

Avgörande för val av behandling är många faktorer, främst målet med behandlingen (se ovan) men också tumörutbredning, tid från primärdiagnos, ev. tidigare adjuvant behandling, symtom, allmäntillstånd, samtidiga andra sjukdomar, resultat av blodprover som speglar de inre organens funktion och patientens egen inställning, till exempel beredskap att acceptera vissa biverkningar. De möjliga valen för läkemedelsbehandling sammanfattas i tabell 16.

Tabell 16. Möjliga val av medicinsk behandling i olika kliniska situationer

Mål med behandlingen	1: a linjen		2: a linjen	3: e linjen	4: e linjen
1. Neo-adjuvant /adjuvant	FOLFOX, FLOX, CAPOX		–	–	–
2. Konvertering	RAS-/BRAF vildtyp	RAS-/BRAF muterad			
	FOLFIRI, FOLFOX eller FOLFOXIRI alla med + EGFR–ak	FOLFOXIRI eller FUoxa/FUiri	–	–	–
3.” Snabb” palliation	FUoxa/FUiri ± beva/EGFR–ak beroende på RAS-mutationsstatus		FUiri/FUoxa ± beva /aflibercept /EGFR–ak	RAS-vildtyp Iri+EGFR–ak /EGFR–ak enbart	TAS-102 eller regorafenib
4. Palliation	FU/TAS-102 ± beva eller dosreducerad FUOxa		FUoxa/FUiri ± beva	FUiri/FUoxa	RAS-vildtyp Iri+EGFR–ak/EGFR–ak enbart eller TAS-102 eller regorafenib

Andra alternativ än de angivna är inte säkert sämre.
FU=fluoropyrimidin (5-FU–kalciumfolinat eller capecitabin)
oxa= oxaliplatin
iri= irinotekan
beva=bevacizumab
EGFR–ak=cetuximab eller panitumumab
Med ± beva/EGFR–ak avses att det finns studier som visat positiva effekter på progressionsfri och total överlevnad, men att effekterna inte säkert är tillräckligt stora för rutinanvändning.

Remissversion

I första linjen kan eventuellt TAS102 eller S1±beva användas till äldre patienter baserat på små studier (svag evidens).

16.3.5 Cytostatika

Idag finns ett flertal cytostatika, fluoropyrimidiner (främst 5-FU och capecitabin), irinotekan och oxaliplatin, med väletablerade effekter vid metastaserad kolorektalcancer (hög evidensgrad). Dessa kan ges ensamt men ges oftast i kombinationer. De ges oftast i flera linjer, d.v.s. man börjar med en kombination eller enskilt läkemedel och byter till annan kombination eller läkemedel vid svikt på tidigare given behandling. Många patienter får 2 eller 3 linjers behandling.

Det spelar troligtvis ingen roll för överlevnaden i vilken ordning behandlingarna ges (hög evidensgrad). Däremot kan detta påverka välbefinnandet eftersom biverkningarna skiljer sig påtagligt åt. Oxaliplatin ger en kumulativ neurotoxicitet vilken kan bli besvärande och bestående livet ut, vilket kan motivera att oxaliplatin ges först i andra linjen. Å andra sidan ger irinotekan oftare håravfall vilket för vissa patienter kan vara mycket besvärande och motivera att oxaliplatin ges i första linjen. I USA ges oftast oxaliplatin i första linjen. I Sverige får var femte patient primärt enbart en fluoropyrimidin, var fjärde patient en kombination med irinotekan och varannan en oxaliplatinkombination.

5-FU är en hörnpelare i behandlingen sedan decennier, vilket vid kolorektalcancer ges modulerat med kalciumfolinat. Det kan ges som korttidsinjektion (bolus under cirka 3 minuter) eller infusion (ofta under 46–48 timmar) med vissa skillnader i biverkningar men utan större skillnader i effekt (hög evidensgrad). Det kan löna sig att byta till en annan administrationsform i nästa linje (måttlig evidensgrad). 5-FU/kalciumfolinat eller peroralt capecitabin kan ges ensamt men om man kombinerar det med antingen irinotekan eller oxaliplatin ses en högre andel tumörkrympningar (30–50 % mot 15–30 %) och längre tid till tumörprogress (median 7–9 månader mot 5–6 månader) (hög evidensgrad).

En förutsättning för att starta med singel fluoropyrimidin är att patienten inte har påtagliga symtom från cancern, utbredd tumörbörda, snabb progress vid imaging eller andra tecken till aggressiv sjukdom (till exempel högt CRP, LPK, TPK, ALP).

Trippelbehandling, d.v.s. FOLFOXIRI, medför fler responser (cirka 10 procentenheter) och längre överlevnad än dubbelbehandling (FOLFIRI) om den ges till patienter i mycket gott allmäntillstånd (hög evidensgrad) men ger fler biverkningar och bör därför inte användas i den palliativa situationen om inte många ogynnsamma prognostiska faktorer föreligger. Däremot kan det vara motiverat i konverteringssituationen och rekommenderas om patientens tumör är RAS-muterad. Trippelkombinationen rekommenderas också i olika riktlinjer om tumören är BRAF V600E-muterad, då denna mutation innebär dålig prognos. Vinsten av trippelbehandling med FOLFOXIRI jämfört med FOLFIRI ses också om dessa cytostatikakombinationer kombineras med bevacizumab eller EGFR-ak.

Trifluridin/Tipiracil (TAS 102, Lonsurf) är ett peroralt cytostatikum (antimetabolit) som hämmar tillväxten av cancerceller. Det består av en kombination av trifluridin, som är en nukleosidanalog, och tipiracil, som förhindrar nedbrytning av trifluridin. Eftersom verkningsmekanismen skiljer sig från andra fluoropyrimidiner kan den vara aktiv även efter primär eller sekundär fluoropyrimidinresistens. Indikationen är vuxna patienter med metastaserad kolorektalcancer som tidigare behandlats med eller inte anses lämpliga för tillgängliga behandlingsalternativ.

Lonsurf gav en förlängning av överlevnaden med 1,8 månader (2,0 månader i en uppdaterad analys) jämfört med bästa understödjande behandling (BSC) (30 % relativ förbättring i

Remissversion

överlevnad) [368]. Tillägg av bevacizumab ger i en dansk studie med 80 cytostatikarefraktära patienter en överlevnadsförlängning med 3 månader från 7,3 till 10,3 månader [369]). Antimetaboliten TAS-102 i kombination med bevacizumab har i en nylig liten randomiserad studie visat sig effektmässigt minst likvärdig med capecitabin med bevacizumab [370]. Det öppnar för ett behandlingsalternativ till 5-FU/capecitabin + bevacizumab i första linjen.

S1 är ett läkemedel som innehåller de aktiva substanserna tegafur, gimeracil och oteracil. Det har en mindre risk för hjärttoxicitet än 5-FU och kan därför användas i de fall capecitabin är olämpligt hos hjärtsjuka patienter. En randomiserad holländsk FAS II-studie visade ingen skillnad i effektivitet mellan dessa två substanser [371]. Toxiciteten, fr.a. hand-fot-syndrom, var lägst med S1. S1 har mestadels studerats på asiatiska patienter, men erfarenheterna ökar i västvärlden. I den nordiska IX-studien jämfördes till äldre och sköra patienter fulldos monoterapi med S1 och dosreducerad kombinationsbehandling med oxaliplatin (SOX). SOX gav bättre antitumöreffekt, längre tid till progress och mindre biverkningar än singel S1 [372], vilket gör att man till denna grupp av patienter bör överväga en dosreducerad kombinationsbehandling snarare än singel fluoropyrimidin.

16.3.6 Målinriktade läkemedel

I tillägg till cytostatika finns flera antikroppar, bevacizumab, aflibercept, ramucirumab som påverkar kärlnybildningen (angiogeneshämmare) och cetuximab eller panitumumab som hämmar epidermal growth factor-receptorn (EGFR) och en multi-tyrosinkinashämmare, regorafenib. Dessa nya läkemedel har väldokumenterade effekter (hög evidensgrad) och flertalet av dem kan ha en plats i rutinsjukvården till selekterade patienter någon gång i sjukdomsförloppet trots att de har relativt begränsade effekter och betingar ett högt pris.

Bevacizumab fungerar enbart tillsammans med cytostatika och ger en förlängning av tid till progress både i första och andra linjen. Studier har hittills visat att den numeriskt längsta överlevnadsförlängningen (4–5 månader) har noterats tillsammans med irinotekan/ 5-FU/kalciumfolinat (kombinationen IFL används inte längre) och 5-FU/kalciumfolinat/capecitabin enbart. I kombination med oxaliplatin/ 5-FU/kalciumfolinat eller capecitabin var förlängningen i tid till progression enbart 1,5 månader (statistiskt signifikant). Bevacizumab ger en viss förlängning (median cirka 1,5 månader) av tid till progress och död om det ges i andra linjen även efter det att patienten fått bevacizumab i första linjen och progredierat på denna (TML-studien). Aflibercept (VEGF-trap, Zaltrap) och ramucirumab (Cryamza) ger med cytostatika (FOLFIRI) motsvarande effekt som bevacizumab i andra linjen även om patienten i första linjen fått bevacizumab, och dessa läkemedel kan ges efter övervägande till selekterade patienter.

Det är osäkert om bevacizumab ökar frekvensen av tumörkrympning. Av den anledningen är det mer motiverat ge bevacizumab som palliativ behandling än som konverteringsbehandling. Några möjligheter att förutsäga vilka patienter som svarar på bevacizumab-tillägget finns inte.

Regorafenib (Stivarga) med anti-angiogeneseffekt har i två studier visats påverka överlevnaden i fjärde linjen efter svikt på samtliga etablerade läkemedel. Effekten är mycket begränsad (medianöverlevnaden förlängdes med 1,4 mån, tumörkrympning hos 1 % av patienterna i den pivotala studien).

De två EGFR-hämmande behandlingarna cetuximab och panitumumab fungerar till skillnad från bevacizumab även utan samtidig cytostatika. I en oselekterad population ger de tumörkrympning hos cirka 10 % av patienterna. Senare studier har visat att de fungerar endast om tumören är av

Remissversion

RAS-vildtyp (KRAS och NRAS i exon 2–4) (hög evidensgrad), där remission ses hos 20–30 % av patienterna. Tid till progress och död kan då i median förlängas med flera månader. Det är troligt att det krävs att tumören också är av BRAFV600E-vildtyp och PIK3CA-vildtyp med PTEN-förlust för att ha god antitumöreffekt. Mutationer i dessa gener är dock relativt ovanliga varför säkra evidens från kliniska studier är begränsade. Flera studier har visat att om tumören är BRAF–muterad är överlevnaden kortare än om BRAF är vildtyp oberoende av behandling.

Cetuximab (Erbitux) är en chimär antikropp och panitumumab (Vectibix) human. De två antikropparna har jämförts med varandra i en randomiserad studie i tredje linjen med likartad effekt. Panitumumab ger något färre överkänslighetsreaktioner (cirka 1 % mot 1–3 %).

Om cetuximab kombineras med irinotekan i tredje linjen trots att patienten tidigare behandlats med irinotekan och sviktat på behandlingen fördubblas sannolikheten för tumörkrympning och överlevnadstiderna förlängs ytterligare (median cirka 2 månader). Kombinationen kan användas i rutinsjukvården.

Både cetuximab och panitumumab har kombinerats med olika cytostatikakombinationer i både första och andra linjen. I flertalet studier ökar frekvensen av tumörkrympning, tid till progress och överlevnad men resultaten tycks variera med val av cytostatika. Meta-analyser visar att tillägg av EGFR-antikropp ökar andelen objektiva tumörkrympningar med ca 10 procentenheter och förlänger tid till progress med cirka 2 månader och överlevnad med 1–2 månader (hög evidensgrad). Störst vinst har rapporterats med irinotekan/-5-FU-kombinationer men det är fullt möjligt att motsvarande vinst också kan nås med en oxaliplatin-kombination åtminstone om 5-FU ges som en 48-timmarsinfusion (FOLFOX-kombination).

16.3.7 Behandlingsprediktiva faktorer

Primärtumörens lokalisation har betydelse för prognos och behandlingseffekt vid metastatisk sjukdom.

Högersidig primärtumör innebär kortare överlevnad och är svårare att behandla [373, 374]. Studie visar att om primärtumören sitter på vänster sida och är av RAS-vildtyp är effekten av EGFR-hämmarbehandling i första linjen som störst med en överlevnadsvinst på ca 1 år jämfört med endast cytostatika eller cytostatika i kombination med angiogenesbehandling [375]. Detta bör beaktas vid valet av behandling.

Både cetuximab och panitumumab kan användas med i första hand en irinotekankombination (FOLFIRI) om tumören är av RAS-vildtyp i första (och andra) linjen för down-sizing i den palliativa situationen men är mest angelägen i konverteringssituationen.

I tre randomiserade studier har kombinationscytostatika kombinerats med antingen bevacizumab eller en EGFR-hämmare. Med nuvarande kunskap är jämförelsen relevant endast hos patienter vars tumör är av RAS-vildtyp (och BRAF-vildtyp). I denna grupp visar studierna att EGFR-hämmare leder till bättre behandlingsresultat endast om primärtumören satt på vänster sida (måttlig evidensgrad). Studiernas resultat är inte alldeles entydiga och analyserna för RAS har skett retrospektivt då den kunskapen inte fanns då studierna planerades och genomfördes [376].

Medianöverlevnad runt 30 månader har således rapporterats hos individer med RAS-vildtyp tumör behandlade med EGFR-hämmare. En lika lång medianöverlevnad sågs också i en randomiserad italiensk studie med FOLFOXIRI och bevacizumab oberoende av KRAS–mutationsstatus [377].

Remissversion

Beträffande detaljer i behandlingsresultaten och indikationer för användning hänvisas till det dokument som årligen uppdateras av Gastrointestinal Onkologisk Förening (GOF). Val av kombinationer i olika situationer anges översiktligt i tabell 16.

16.3.8 Immunterapi

Immunterapi med checkpointinhibitorer är ännu så länge endast aktuellt inom ramen för kliniska studier. Ca 5 % av alla kolorektala tumörer i stadium IV är MSI-H, vilket alltså är associerat med ogynnsam prognos vid metastaserad sjukdom i samma grad som BRAF-V600E-muterade tumörer är. Många tumörer är både MSI-H och BRAF-muterade I denna grupp av patienter sågs i en tidig studie en total responsfrekvens (ORR) på över 40 % [378]. De hittills rapporterade studierna är dock ännu relativt små och inte randomiserade. Effekterna är dock övertygande och biologisk rational finns. Exv. rapporterades i Keynote-164 studien 33% ORR hos 128 patienter som tidigare fått minst en linje av kombinationscytostatika [379].

I en randomiserad studie har pembrolizumab jämförts med standardbehandling i första linjen hos patienter stadium IV, MSI-H. Några resultat föreligger inte ännu (december 2019). I Checkmate-142 testades först enbart nivolumab [380] och därefter en kombination med ivolumab+ipilumab i 2: a eller tredje linjen med tillsynes bättre resultat för kombinationen (ORR 55%) än vad enbart nivolumab gav (ca 30%) [381]. Det är vid detta vårdprograms färdigställande inte möjligt att inom rutinsjukvården behandla patienter med metastaserade MSI-H tumörer, men diskussioner pågår. Med hänsyn till den dåliga prognosen med dålig effekt av konventionella cytostatika och de tillsynes goda resultaten med immunhämmande behandling finns ett starkt önskemål inom professionen att kunna erbjuda dessa patienter sådan behandling.

För fördjupande läsning, var god se [268, 367, 368, 380, 382-418].

Remissversion

KAPITEL 17

Understödjande vård, omvårdnad och rehabilitering

Rekommendationer

- Alla cancerpatienter bör få information om möjligheterna till psykosocialt stöd och cancerrehabilitering
- Bedömning av rehabiliteringsbehov (fysiska, psykiska, sociala och existentiella) bör ingå rutinmässigt och återkommande i alla cancerpatienters vård, från det att de får sin cancerdiagnos och framåt i förloppet av sjukdom och behandling
- Varje patient bör ha en egen rehabiliteringsplan som sammanfattar bedömning, åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning
- Patientens rehabiliteringsbehov och insatta rehabiliteringsåtgärder bör dokumenteras kontinuerligt i patientens journal
- Rehabilitering definieras utifrån patientens behov och de åtgärder som sätts in, snarare än utifrån sjukdomsfas, diagnos eller den yrkesgrupp som utför åtgärderna
- Strukturerande bedömningsinstrument bör användas för att identifiera cancerrehabiliteringsbehov
- Alla cancerpatienter bör få information om vikten av fysisk aktivitet före, under och efter cancerbehandling, samt erbjudas hälsosamtal om riskerna med tobak, övervikt, fysisk inaktivitet, alkohol och solning
- Patienter som bedöms vara i behov av mer intensifierade rehabiliteringsinsatser bör remitteras till specialiserad rehabiliteringskompetens för vidare utredning och åtgärder.

Remissversion

17.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa hos Regionala cancercentrum.

Kontaktsjuksköterskan har ett övergripande ansvar för patienten och närstående under hela cancervårdförloppet. I uppdraget ingår att ha särskild tillgänglighet, att informera om kommande steg i behandlingen, ge stöd vid normala krisreaktioner och förmedla kontakter med andra yrkesgrupper. Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal.

17.2 Psykosocialt stöd

Cancer är fortfarande ett laddat ord som berör människor på olika sätt. Att få diagnosen cancer innebär att patienten konfronteras med en ny situation och erfarenhet som ska hanteras.

Psykosocial intervention utgår från den enskilde patientens behov och har som syfte att hjälpa patienten att hantera sin situation genom tillgänglighet, generositet med tid, information och utbildning. Patienten behöver inte enbart hjälp med lindring av symtom och bieffekter av behandling utan kan också behöva psykosocialt stöd i den nya livssituationen. Stödet innebär att hjälpa patienten att återupprätta den egna förmågan och tillvarata resurser för att skapa möjligheter att återvända till vardags-, arbets- och samhällsliv.

Patienters och närståendes behov av psykosocialt stöd bör identifieras med bedömningsinstrument, se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering. En kurator bör finnas kopplad till teamet för att kunna erbjuda patienter och närstående stödsamtal. Utöver stödsamtal kan kuratorn informera om olika samhälleliga rättigheter.

Det är av stor vikt att patientens sociala situation kartläggs. Många patienter har ett behov av att inkludera fler än de närmast anhöriga, men kan ha svårt att uttrycka detta. Särskilt unga cancerpatienter kan ha behov av att ha ett utökat nätverk som stöd, både under vårdtiden och efter utskrivning. Det är också viktigt att introducera patienter till de patientföreningar som finns.

Kontaktssjuksköterskan ansvarar för att barnperspektivet uppmärksammas vid diagnos, samt att det förs vidare via aktiva överlämningar till nästa instans enligt Hälso- och sjukvårdslagen [419, 420].

Individuell hänsyn måste alltid tas till kulturell bakgrund. Tolk ska alltid erbjudas vid annat hemspråk än svenska vid viktiga samtal, inte bara med läkare.

17.3 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Vårdplanen bör skrivas i samråd med och vara skriven för patienten. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet 2011). Under 2019 kommer Min vårdplan att digitaliseras och finnas tillgänglig på den nationella e-tjänsten Stöd och behandling, som ägs och förvaltas av 1177. Läs mer hos Regionala cancercentrum.

17.4 Symtomkontroll

För att kunna erbjuda bästa möjliga behandling behövs optimal symtomkontroll. Detta uppnås i dialog med patienten genom att kontaktsjuksköterskan i teamet kontinuerligt följer upp symtombehandlingen. Se även kapitel 19 Uppföljning.

17.5 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Remissversion

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans har bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan. Speciellt viktigt är detta för patienter med metastaserande kolorektalcancer, där det kan bli aktuell med många olika vårdgivare och lång behandlingsperiod.

En annan viktig aktiv överlämning är när patienten avslutar sin adjuvanta behandling på onkologkliniken och sedan ska följas av kirurgkliniken under fem år.

17.6 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av cancerrehabilitering ska bedömas regelbundet. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Distresstermometern och Hälsoskattning är validerade övergripande diagnostiska hjälpmedel som kan rekommenderas för strukturerad bedömning av cancerrehabiliteringsbehov. Om dessa hjälpmedel inte väljs bör en förberedd lista/guide användas, så att alla relevanta frågor blir belysta på ett strukturerat sätt och resultaten dokumenterade. Be patienten att fylla i formuläret inför eller under samtal och använd den som utgångspunkt då ni diskuterar patientens rehabiliteringsbehov. Läs mer om bedömning av rehabiliteringsbehov hos Regionala cancercentrum.

17.6.1 Rehabiliteringsplan

Varje patient bör ha en egen rehabiliteringsplan som sammanfattar bedömning, åtgärder, mål, ansvar, tidsplan och uppföljning (fysiskt, psykiskt, socialt och existentiellt). Patienten ska få sin egen rehabiliteringsplan med sig. Kopia på rehabiliteringsplanen ska finnas i patientens journal.

17.6.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska och läkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

För personer som drabbas av cancersjukdom förändras livssituationen ofta på ett genomgripande sätt. Patienter med kolorektalcancer löper också stor risk att drabbas av senbiverkningar, vilket innebär att psykosocial påverkan kan uppstå långt efter det att behandling är genomförd. Det professionella teamet kring patienten är därför viktigt och kontaktsjuksköterskan har en nyckelroll genom att följa upp och identifiera patientens psykosociala behov över tid [421, 422].

Remissversion

17.7 Hälsosamtal

> Alla cancerpatienter bör få information om vikten av fysisk aktivitet under och efter cancerbehandling, samt erbjudas hälsosamtal om riskerna med tobak, övervikt, fysisk inaktivitet, alkohol och solning.

Vi vet idag att livsstilsbetingade hälsorisker så som rökning och högt intag av alkohol kan öka risken för komplikationer i samband med kirurgi, strål- och cytostatikabehandling, och att exempelvis rökstopp inför operation eller annan cancerbehandling kan minska dessa risker avsevärt [423].

Vi vet också att vi har mycket att vinna med att rekommendera patienter med cancerdiagnos att vara fysiskt aktiva och motionera även under cancerbehandlingen. De bibehåller livskvalitet, uppnår ett bättre psykiskt och fysiskt välbefinnande och tolererar sina behandlingar bättre [424].

I boken Fysisk aktivitet i sjukdomsprevention och sjukdomsbehandling (FYSS) 2017 finns ett allmänt hållet avsnitt med rekommendationer för fysisk aktivitet vid cancersjukdomar.

Studier visar även att fysisk aktivitet kan minska risken för återfall och ge förlängd överlevnad, men evidensgraden är begränsad [425-427]. Det finns även studier som visar på positiva effekter av fysisk aktivitet även i sent palliativt skede av sjukdomen [428].

Rökning, nedsatt näringsintag, viktminskning och infektioner har betydelse för behandlingens effekt [429-433].

17.7.1 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara mycket restriktiv med alkohol under alla typer av cancerbehandling. Alkoholen ökar kraftigt risken för komplikationer och biverkningar, även i små mängder. Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020–84 44 48 (www.alkohollinjen.se).

För fördjupande läsning se kapitel 23 [434-440].

17.7.2 Rökning

Se också 17.9, Perioperativt omhändertagande och omvårdnad.

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp.

Patienterna kan också kontakta den nationella Sluta-Röka-Linjen, 020–84 00 00. Förutom de generella risker som alla rökare utsätts för, visar forskning att rökning i samband med strålbehandling ökar risken för akuta och sena bieffekter i huden samt risken för att senare i livet utveckla lungcancer och hjärtinfarkt.

För fördjupande läsning, se kapitel 23 [441-446].

17.8 Fertilitetsbevarande åtgärder

Eftersom både kvinnans och mannens fertilitet kan påverkas av radiokemoterapi, bör man samtala om fertilitetsbevarande åtgärder innan behandlingen, och till exempel ordna med

Remissversion

nedfrysning av embryon, spermier eller nedfrysning av ägg. Det är viktigt att dessa frågor tas upp så tidigt som möjligt i förloppet hos patienter i fertil ålder, så åtgärder kan vidtas före behandlingsstart.

17.9 Perioperativt omhändertagande och omvårdnad

Rekommendationer

- Aktiva överlämningar bör ske under hela den kirurgiska vårdprocessen för att säkerställa en trygg vårdkedja för patienten. Min vårdplan bör uppdateras utifrån lokala rutiner.
- Vid planerad kirurgi bör väntetiden fram till operation användas till att optimera patienten och därmed minimera riskerna vid kirurgi. Se avsnitt 17.9.3 Prehabilitering.
- Bedömning av nutritionsstatus med screeninginstrument bör ske tidigt under utredningen för att möjliggöra optimering innan operation [447], se avsnitt 17.9 Nutrition.
- Rökning är en riskfaktor inför kirurgi. Patienten bör informeras om risker med rökning inför cancerbehandling, samt fördelar med rökstopp. Patienten bör erbjudas stöd.
- Alkoholöverkonsumtion ökar risken för postoperativa komplikationer och patienten bör ges stöd för att avbryta minst 4 veckor före operation.
- Individanpassad information bör ges både muntligt och skriftligt inför planerad operation.

17.9.1 Tid till behandling

De flesta patienter upplever väntetiden till behandlingsstart som mycket ångestfull och det är därför av vikt att försöka begränsa den så mycket som möjligt genom att utredningar drivs parallellt i paket och på förbeställda tider.

Enligt det standardiserade vårdförloppet för kolorektal cancer som startade 2016 bör tiden mellan datum för välgrundad misstanke och datum för start av behandling inte överstiga 39 dagar, eller 53 dagar vid utökad utredning.

17.9.2 Förberedelser och information inför operation

Individuellt anpassad och välformulerad information inför kirurgi och anestesi kan minska oro och rädsla hos patienten, och ge förutsättningar för delaktighet och förståelse som kan påskynda återhämtning efter operation. Preoperativ information och undervisning bör ske med personcentrerad kommunikation vilket innebär att samtalet utgår från patientens berättelse och förkunskaper. Information ges i dialog med patienten.

Individanpassad information bör ges både muntligt och skriftligt inför planerad operation. Vid ERAS-protokoll följer behandlande enhet ett standardiserat arbetssätt som syftar till att minska den kirurgiska stressen vid ingreppet samt optimera patientens förutsättningar för tillfrisknande och återhämtning både före och efter operation. ERAS-protokollet innefattar strukturerad preoperativ patientinformation [448]. Se även avsnitt 17.9.4 Enhanced recovery after surgery (ERAS).

Inför planerad operation träffar patienten vårdteamet vid ett preoperativt besök. Sjuksköterskan bör vid det preoperativa samtalet informera om förväntat vårdförlopp, upprätta omvårdnadsanamnes, ge undervisning och information samt utföra kontroller och riskbedömningar enligt lokala preoperativa rutiner.

Remissversion

Vid akut operation är det viktigt att patienten är i ett optimalt gott skick för sövning och operation vad gäller vätskebalans, hjärt- och lungstatus. Preoperativ optimering sker utifrån hur akut operationen måste utföras. Information och undervisning bör ges successivt under vårdtiden utifrån patientens förmåga och återhämtning.

Vid operation med konstruktion av stomi, se avsnitt 17.12 Stomi.

17.9.3 Prehabilitering

Inför cancerbehandling (kirurgi/strålbehandling/medicinsk cancerbehandling) bör patientens behov av prehabiliteringsinsatser bedömas avseende fysisk förmåga, psykologiska aspekter samt levnadsvanor i syfte att optimera effekten av behandling och minska risken för komplikationer.

Cancerprehabilitering kan definieras som en sammanhängande vårdprocess mellan diagnos och behandlingsstart som omfattar fysiska och psykologiska bedömningar för att fastställa ett funktionellt utgångsstatus, identifiera funktionsnedsättningar och erbjuda målinriktade åtgärder för att förbättra patientens hälsa samt minska förekomst och svårighetsgrad av komplikationer.

Det finns ett växande vetenskapligt stöd för interventioner till nyligen diagnostiserade cancerpatienter inför behandlingsstart för att optimera deras hälsa och sjukdomsprognos. Studier tyder på att ett multimodalt förhållningssätt som integrerar både fysiska och psykologiska interventioner kan vara effektivare än enbart det ena eller andra, men mer forskning behövs för att utvärdera de mest effektiva prehabiliteringsinterventionerna och kombinationerna [449, 450].

17.9.4 Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

Rekommendationer

- ERAS är ett koncept för perioperativa rutiner vid bukkirurgi. Syftet är snabb återhämtning efter operation, minimering av komplikationer och sekundärt optimerande vårdtider. (++++)
- ERAS bör vara standard för all kolorektalkirurgisk verksamhet. (+++)
- Det är även visat att deltagande i ERAS-registret ger en ökad följsamhet till protokollet och att man därmed även förbättrar resultaten. (++)

Huvudpunkter i ERAS:
Preoperativt

- Information till patient och anhöriga
- Optimering av patienten (nutrition, anemi, rökning, alkohol)
- Kolhydratladdning inför operation
- Minimal premedicinering

Peroperativt

- Antibiotikaprofylax
- Trombosprofylax
- Standardiserad anestesi
- Reduktion av kroppens stressvar
- Profylax mot illamående/kräkning

Remissversion

- Restriktiv vätsketillförsel
- Skonsam kirurgisk teknik
- Inga bukdrän
- Varm patient

Postoperativt

- Tidig enteral nutrition
- Tidig mobilisering
- Tidig avveckling av kateter/cystofix
- Minimal användning av morfinanalgetika
- Stimulering av tarmmotiliteten
- Ingen ventrikelsond

ERAS följer ett internationellt protokoll designat för att minska den kirurgiska stress som en kolorektal operation innebär. Det gör man genom att följa evidensbaserade riktlinjer för de olika stegen i konceptet, t.ex. rätt vätskeersättning, bättre smärtlindring och tidig mobilisering. Att ERAS fungerar finns väl visat för elektiv kolon- och rektalkirurgi. Det är svårare att applicera vid akut kirurgi, men vissa delar kan användas med gott resultat.

Hela konceptet bygger på samlade åtgärder såväl pre-, per-, och postoperativt.

Mer information om ERAS finns på SWERAS hemsida. Se även riktlinjer för för elektiv kolonkirurgi och för elektiv rektumkirurgi .

17.9.5 Trombosprofylax

Incidensen av asymtomatisk djup ventrombos (DVT) hos patienter som genomgått kolorektal kirurgi utan trombosprofylax är ungefär 30 % med en lungemboli-risk på ca 1 %. Risken ökar för patienter med malign sjukdom, tidigare bäckenkirurgi, preoperativ steroidbehandling, IBD och koagulationssjukdomar. Alla patienter som genomgår stor kolorektal kirurgi ska behandlas med trombosprofylax och kompressionsstrumpor då detta signifikant minskar risken för djup ventrombos (hög evidensstyrka). Lågmolekylärt heparin (LMWH) givet en gång per dag är ekvivalent med två gånger per dag och har i studier visats minska prevalensen av symtomatisk djup ventrombos från 1,8 % till 1,1 %. På grund av blödningsrisk (1/24 000) rekommenderas att epiduralkatetrar inte sätts eller tas bort inom 12 h från administration av LMWH.

Timing av LMWH: Ges med fördel kvällen före kirurgi men fungerar också dagen efter kirurgi (> 6 timmar men inom 8 timmar efter operationsslut). Det flesta tromboser uppkommer inom 14 dagar efter kirurgi men förekommer också senare. Förlängd administration för riskgrupper, däribland kolorektal cancer (28 dagar) rekommenderas även om frågan inte är helt okontroversiell, i synnerhet gällande laparoskopiskt opererade patienter som anses löpa en lägre risk för djup ventrombos.

17.9.6 Antibiotikaprofylax

I den senaste meta-analysen från Cochrane drar författarna slutsatsen att antibiotikaprofylax som täcker både anaeroba och aeroba bakterier inför kolorektal kirurgi minskar risken för postoperativ sårinfektion med upp till 75 % jämfört med om antibiotika inte används (hög

Remissversion

evidensstyrka). Såväl intravenöst som oralt administrerad antibiotika minskar risken för sårinfektion även om evidensläget är svagt för oral antibiotika vid en ej laxerad tarm. Gällande timing av antibiotikaadministrering är evidensläget svagt men det får anses som generellt accepterat att bästa tid för intravenös administrering av antibiotika är 30–60 minuter före operationsstart. Tiden för oral administrering är däremot osäker, i synnerhet i avsaknad av studier på icke rengjord tarm. Upprepade antibiotikadoser under operationen utöver antibiotika givet som profylax bör sannolikt inte ges då detta endast ökar risken för Clostridium difficile-infektion.

Både aeroba och anaeroba bakterier bör beaktas vid val av profylax. Enligt SBU (2010) är Trimetoprimsulfa + Metronidazol den vanligaste regimen i Sverige idag. Trimetoprimsulfa har en lång halveringstid (10 timmar), används sällan vid behandling av bukinfektioner och kan ges peroralt, vilket är fördelaktigt. Cefuroxim + Metronidazol är det näst vanligaste profylaktiska programmet i Sverige idag och ges intravenöst.

17.9.7 Preoperativ laxering

Traditionell per oral laxering före kolonkirurgi ökar risken för dehydrering och är associerad med förlängd postoperativ paralytisk ileus. Dessutom ger preoperativ oral laxering inga statistiskt påvisade vinster avseende dödlighet, anastomosläckage, sårinfektioner eller reoperationer jämfört med patienter som inte har laxeras per oralt (hög evidensstyrka). Även om studier gällande laxering mestadels gäller öppet opererade patienter torde resultaten kunna extrapoleras på laparoskopisk kirurgi. Således bör patienter som opereras med öppen eller laparoskopisk kolonkirurgi inte laxeras preoperativt. För patienter som opereras med rektalcancerkirurgi är evidensläget om preoperativ laxering inte lika klart men undvikande av laxering torde sannolikt kunna utövas selektivt. De flesta kliniker tarmförbereder patienter som ska genomgå rektumresektion, vilket också ter sig logiskt när patienterna avlastas med ileostomi. En Cochrane-analys av värdet av tarmförberedelse vid rektumresektioner är under utarbetande.

17.9.8 Specifika postoperativa komplikationer

Anastomosinsufficiens, ett läckage vid anastomosen, kan leda till peritonit och ge tecken som feber och kraftig buksmärta. Det är viktigt att alltid tänka på anastomosinsufficiens om patienten inte mår bra, speciellt om patienten har haft ett normalt postoperativt förlopp.

Intra-abdominal abscess är vanligare om ingreppet har gjorts i en kontaminerad bukhåla. Tecken kan vara feber, djup buksmärta och nedsatt allmäntillstånd.

Paralytisk ileus kan leda till fekala kräkningar och ventrikelretention. Utebliven gasavgång och uppblåst buk i flera dagar postoperativt är tecken på att magen inte har kommit igång.

Flöden ur en stomi eller kraftiga diarréer är vanliga störningar postoperativt. Vanligtvis stabiliseras tarmfunktionen spontant, men det kan ta veckor till månader och kan i det akuta skedet behöva kompenseras med vätska/dropp.

Fistlar visar sig oftast som avföring i operationssnittet, men kan även uppträda i andra förbindelser, t.ex. i ett gammalt dränagehål eller till urinblåsan, vanligast vid avancerad cancer och hos malnutrierade patienter.

17.9.9 Utskrivning

Inför utskrivning bör patienten få skriftlig och muntlig information om det aktuella ingreppet. Nästa steg i uppföljning och behandling bör tydligt framgå. I informationen bör tydligt framgå

Remissversion

vilka symtom och besvär som kan förväntas efter utskrivning, när och till vilken instans patienten ska vända sig för vård och rådgivning.

Aktiv överlämning bör ske till patientens kontaktsjuksköterska. För stomiopererad bör uppföljning till stomiterapeut finnas. Se även avsnitt 17.12 Stomi.

17.10 Omvårdnad vid onkologisk behandling

Rekommendationer

- Patienter bör få muntlig och skriftlig behandlingsinformation inför behandligsstart.
- Under de första veckorna präglas besvären ofta av förutsägbara biverkningar. Dessa bör förebyggas och behandlas aktivt. Vanliga biverkningar är mukosit relaterat till 5-FU, trötthet, hud-och tarmreaktioner. Biverkningarna ökar ofta gradvis.
- Äldre och ensamboende som får strålning mot bäckenområdet är särskilda riskgrupper för att få besvär och bör ägnas särskild uppmärksamhet. De kan behöva läggas in i slutenvården i samband med behandling.
- Rökning, alkohol, nedsatt näringsintag, viktminskning och infektioner har betydelse för behandlingen och dess effekt.

17.10.1 Information vid start av onkologisk behandling

Vid start av onkologisk behandling bör patienten få muntlig och skriftlig behandlingsinformation. Informationen bör ges av sjuksköterskan som var med vid remissbesöket för att kunna upprepa och sammanfatta informationen som gavs då. Informationen bör ges innan behandlingen påbörjas och miljön bör vara lugn och ostörd. Patienten bör uppmanas att ha med sig någon närstående som kan delta i samtalet. Syftet med informationen bör vara att skapa trygghet och göra patienten redo för behandlingen och för dess biverkningar, för att lättare få följsamhet till behandlingen.

Informationen ska tydligt presentera vad patienten själv ska vara uppmärksam på mellan behandlingarna, och när det kan finnas skäl att kontakta sjukvården.

17.10.2 Symtomkontroll vid behandling

Förväntade biverkningar bör förebyggas och behandlas aktivt. De vanligaste biverkningarna är fatigue, ändrad tarmfunktion och illamående. Vid antikroppsbehandlingar ska beredskap finnas vid hudreaktioner.

17.10.3 Infart och extravasering

Många intravenösa cytostatika är kärlretande och vid extravasering även vävnadstoxiska. Innan behandlingsstart rekommenderas att se över patientens perifera blodkärl och välja infart utifrån cytostatikaregim, behandlingslängd och patientens situation.

Smärta och sveda vid injektionsstället är tidiga symtom på extravasering. Följ lokala anvisningar för åtgärder. Se även Vårdhandboken.

Remissversion

17.11 Biverkningar

17.11.1 Akuta biverkningar vid cytostatika- och strålbehandling

Akuta biverkningar, som uppkommer under behandlingen, inom några timmar eller dagar:

- Överkänslighetsreaktioner, som kan ge allergisk chock. Symtom på detta kan vara andnöd och tryck över bröstet. Avbryt omedelbart behandlingen och följ lokala anvisningar. Vid återstart efter ges ofta behandlingen med en längre infusionstid.
- Diarré. Vid behandling med Irinotekan kan detta vara symtom på kolinergt syndrom. Det ska alltid förebyggas och behandlas med Atropin subkutant.
- Illamående. Ska förebyggas vid behandling med högemetogena preparat som t.ex. Irinotekan och Oxaliplatin [451].
- Parestesier och neuropatier. Visar sig som stickningar, domningar i fingrar och tår, runt munnen eller i halsen. Kan associeras med kramper. Förvärras vid kyla.

17.11.2 Fördröjda, senare biverkningar

Sena biverkningar, eller kroniska biverkningar, är de besvär som finns kvar i 3 månader efter avslutad behandling. Biverkningarna kan skifta i intensitet över tid. Vanligast är fibrotisk vävnad i bäckenområdet. Biverkningarna ökar ofta gradvis.

Biverkningar efter strålbehandling påverkas av viken del av tarmen som är i strålfältet. Vid strålning långt ner i tarmen kan sfinkterfunktionen påverkas och patienten kan ha svårt att sluta tätt. Vanligt är att tarmpassagen blir snabbare, med lös avföring som konsekvens. Nerver kan påverkas så att trängningar känns mer utan att det har med tarminnehåll att göra. Detta påverkar livskvaliteten och kan göra det svårare att leva ett socialt liv [452].

Vanliga sena biverkningar:

- Mucosit. En inflammation i framför allt munnens slemhinna som kan orsaka smärtande blåsor och sår.
- Diarré. Behandlas med Dimor/Loperamid.
- Paresterier. Kan uppträda senare, efter avslutad behandling. Orsakas framför allt av Oxaliplatin. Besvären ska ha klingat av innan nästa behandlingscykel, i annat fall bör man överväga dosreduktion eller utsättning av läkemedlet. Kan förvärras vid kyla.
- Trötthet – Fatigue. Orsakas av såväl cancern som behandlingen. Optimera mat- och näringsintaget och uppmuntra till fysisk aktivitet.
- Illamående. Bör förebyggas, behandlas och utvärderas inför varje ny behandling [451].
- Benmärgspåverkan. En sänkning av immunförsvaret, leukopeni, trombocytopeni och erytrocyter kan leda till dosminskning av cytostatika. Regelbunden provtagning under cytostatikabehandling är nödvändigt.

Äldre och ensamboende som får strålning mot bäckenområdet är särskilda riskgrupper för att få besvär och bör ägnas särskild uppmärksamhet Nationellt vårdprogram Analancer, se kapitlet ”Understödjande vård, omvårdnad och rehabilitering. De kan behöva läggas in i slutenvården i samband med behandling.

När cytostatikabehandlingen har ett palliativt syfte blir det viktigt att skilja på biverkningar orsakade av behandlingen och symtom orsakade av grundsjukdomen.

Remissversion

17.11.3 Behandling av biverkningar

17.11.3.1 Basal utredning och symtomatisk behandling

Funktionsproblem från mag-tarmkanalen efter behandling för både tjock- och ändtarmscancer är vanligt förekommande. Såväl kirurgi som strålbehandling och cytostatikabehandling kan orsaka mag-tarmbesvär och risken ökar om behandlingarna kombineras.

Utifrån symtombilden är det ofta svårt att avgöra vad som ligger bakom besvären, varför en systematisk utredning är nödvändig för att kunna ge rätt behandling. I vägledning för bäckencancerrehabilitering finns en utrednings- och behandlingsalgoritm som kan användas som guide.

Efter att tumörrecidiv har uteslutits bör andra bakomliggande orsaker uteslutas. Beroende av symtombild tar man ställning till utredning och behandling [453].

17.11.3.2 Trötthet – Fatigue

Fatigue är en subjektiv upplevelse av svaghet, kraftlöshet, brist på energi och livslust eller en känsla av snabb uttröttning. Orsaker kan vara cancersjukdomen, onkologisk behandling, psykologiska faktorer och personliga förutsättningar. Om nutritionen är nedsatt och/eller patienten har höga flöden i tarmen är även det en riskfaktor [454]. Råd till patienten är att vara regelbundet fysiskt aktiv och om möjligt öka träningen successivt. I nuläget finns det sammanställningar från befolkningsstudier som påvisar minskad risk för återfall och förbättrad överlevnad för kolorektalcancerpatienter som är fysiskt aktiva. Men eftersom resultaten inte kommer från randomiserade interventionsstudier bedöms evidensen som otillräcklig (++).

17.11.3.3 Förändrad tarmfunktion och buksmärtor

Vid förändrad tarmfunktion bör normaliserad avföringskonsistens vara grundläggande. Formad avföring är lättare att hålla och för hård konsistens kan bli ett bekymmer. Lös avföring behandas med bulkmedel som är resorberande (Inolaxol, Vi-Siblin, Lunelax, Husk). Osmotiskt verkande medel och laktulos bör undvikas. Stoppande läkemedel (Loperamid) kan användas vid otillräcklig effekt av bulkmedel och finns som tablett (Dimor, är delbar) och i kapselform. Ökad gasbildning kan behandlas med Dimetikon.

Obstipation orsakat av cytostatikabehandling är ovanligt, men är vanligt som biverkan av antiemetika.

Patienter med avföringsläckage bör erbjudas förskrivning av inkontinenshjälpmedel. Vissa sjuksköterskor har licens för det, till exempel distriktssjuksköterskor. Vid kvarvarande avföringsläckage trots optimerad behandling bör patienten få möjlighet att diskutera stomi med stomiterapeut och kolorektalkirurg med specialkunskap om bäckenbottenskador.

För fördjupning hänvisas till vägledning för bäckenrehabilitering och vårdprogrammet för rehabilitering.

17.11.3.4 Biverkningar av irinotekan

En akut biverkan av irinotekan kan vara akut kolinergt syndrom. Symtom kan vara yrsel, svettningar, hypotoni och akut diarré. Innan infusionen startar ges Atropin subkutant, 0,25–0,50 mg. Om symtomen inträffar ska man genast upprepa injektion av Atropin sc, 0,25–0,50 mg. Det ska alltså i det akuta skedet inte behandlas med medel mot diarré, utan med Atropin.

Remissversion

Fördröjd diarré kan inträffa från 24 timmar fram tills nästa behandlingstillfälle och behandlas initialt med Atropin. Patienten ska sedan förses med Loperamidschema. Rekommendationen är att efter första diarrén ta 4 mg Loperamid, och sedan ta 2 mg varannan timme. Maximalt intag är 8 tabletter/dygn. Patienten ska även uppmanas att under denna tid dricka rikligt med vatten eller vätskeersättning.

Det ska tydligt framgå i journalen att patienten är under denna behandling och det ska finnas lokala riktlinjer om hur patienter ska behandlas.

Patienter ska tydligt informeras om biverkningarna och hur de ska agera och de drabbas av akut eller fördröjd diarré.

17.11.3.5 Biverkningar av bevacizumab

Risk för tarmperforation föreligger vid behandling med bevacizumab. Detta bör man ha i åtanke hos patienter som drabbas av akuta buksmärtor under denna behandling.

17.11.3.6 Gallsaltsmalabsorption

Flera studier har visat att gallsaltsmalabsorption är vanligt förekommande som orsak till diarré hos patienter som genomgått kolonkirurgi, framför allt högersidig hemikolektomi [453]: det förekommer också efter strålbehandling mot lilla bäckenet. Diagnostik utgörs av anamnes och kontroll av S-7-OH-Kolestenon. I vissa fall kan man utföra 75SeHCAT, då en isotopmärkt syntetisk gallsyra intas peroralt och isotopaktiviteten mäts med gammakamera basalt och efter en vecka. En retention på <10 % anses patologisk. Denna undersökning är dock kostsam och något omständlig för patienten. Alternativt ges behandling ex juvantibus (utifrån symtom utan utredning). Behandlingen består i fettreducerad kost i kombination med gallsyrabindande läkemedel [455].

17.11.3.7 Bakteriell överväxt i tunntarmen (Small Intestinal Bacterial Overgrowth, SIBO)

Prevalensen av bakteriell överväxt i tunntarmen efter resektion av ileocekalvalveln rapporteras till 32 % jämfört med 0–20 % hos friska kontroller [456] och förekommer även efter strålbehandling mot lilla bäckenet. Diagnosen kan ställas med utandningstest eller odling på duodenalaspirat, men båda metoderna är omständliga och innehåller ett mått av osäkerhet, varför behandling ofta sker ex juvantibus. Av antibiotika som studerats för behandling av SIBO finns mest dokumentation för rifaximin, ett rifamycinderivat som inte absorberas från tarmen [457]. Kostnaden för detta läkemedel är dock relativt hög och i Sverige är rifaximin endast indicerat vid hepatisk encefalopati. Andra antibiotika som visats ha effekt vid SIBO och som kan rekommenderas för användning i Sverige är metronidazol och ciprofloxacin [458, 459]. Sparsam dokumentation finns även för användning av probiotika vid SIBO [453].

17.11.3.8 Sekundär laktosintolerans

Ärftlig laktasbrist i vuxen ålder förekommer hos 4–10 % av Sveriges befolkning och kan påvisas med ett blodprov, DNA-laktostolerans. Sekundär laktosintolerans uppkommer hos ca 50 % av patienterna som får strålbehandling mot bäckenet och är övergående hos de flesta patienterna, men blir bestående hos 5–7 % [460]. Diagnosen ställs genom laktosprovokation och behandlingen är laktosfri kost eller laktassubstitution.

Remissversion

17.11.3.9 Exokrin pankreasinsufficiens

Paraaortal strålbehandling kan orsaka pankreasinsufficiens [460]. Diagnosen ställs med analys av feces-elastas eller behandling med pankreasenzymsubstitution ex juvantibus.

17.11.3.10 Främre resektionssyndrom (Low Anterior Resection Syndrome, LARS)

Främre resektionssyndrom karaktäriseras av täta och imperativa trängningar, fragmenterad avföring, inkontinens och känsla av ofullständig tömning och drabbar i någon grad majoriteten av alla patienter som opereras med främre resektion. Bakgrunden till LARS är inte klarlagd men är troligen multifaktoriell och ett antal riskfaktorer är identifierade, såsom preoperativ strålbehandling, låg anastomos, tidigare sfinkterskada och rak anastomos. Trots att de flesta efter hand upplever en viss förbättring, har 60 % av patienterna fortfarande svåra besvär två år efter operationen (”major LARS”) [461].

Det är viktigt att informera patienten preoperativt om risken för LARS och värdera riskfaktorer för att tillsammans med patienten kunna välja om främre resektion eller annan operation är att föredra.

Ett validerat skattningsformulär för svårighetsgraden av LARS finns på svenska (LARS-score) [462].

Hos patienter med LARS och andra patienter med långdragen diarré är det viktigt att tidigt säkerställa att patienten har bra inkontinensskydd och hudskydd för att undvika hudskador.

Behandlingen syftar till att patienten ska få kontroll över sin tarmtömning, och ett antal råd finns beskrivna i Vägledning för bäckencancerrehabilitering. Se också exempel på patientinformation vid LARS och vid bäckencancerkirurgi.

Gällande läkemedelsbehandling vid LARS utgör bulkmedel och loperamid en basbehandling som bör prövas i första hand. En studie har visat effekt av behandling med serotoninantagonist [463]. Andra behandlingsmetoder som visats ha effekt är transanal irrigation och sakralnervstimulering [464], och även perkutan tibialisnervstimulering har visats kunna ha effekt [465]. Som en sista utväg kan operation med anläggande av stomi övervägas.

17.11.3.11 Hudbesvär vid lös avföring

Vid lös eller tät avföring kan patienten uppleva ”skavsår”, sveda och klåda. Patienten bör då få råd om att tvätta med intimolja och skydda huden/slemhinnan runt och på anus med täcksalva, t.ex. inotyolsalva. Patienten bör få rådet att undvika lokalbehandling med kortisoninnehåll då detta kan göra huden ännu tunnare.

17.11.3.12 Illamående

Illamående kan orsakas av grundsjukdomen, mediciner, cytostatika och strålbehandling. Besvären kan variera över tid och vara mycket individuella.

Cytostatikarelaterat illamående delas in i:

- akut illamående, med början inom 0–24 timmar
- fördröjt illamående med början efter 24 timmar
- betingat (förväntat) illamående

Remissversion

Det finns antiemetikariktlinjer för behandling av akut och fördröjt illamående, utifrån den emetogena graden/risken som cytostatikaregimen har.

Oxaliplatin och Irinotekan klassas som medelemetogena. I behandlingsriktlinjerna ingår förebyggande behandling med 5HT3-receptorblockerare som t.ex. Ondansetron 8 mg iv eller netupitant Akynzeo och kortikosteroider, Betapred 8 mg iv.

Fluorouracil klassas som ett lågemetogent läkemedel. Förebyggande läkemedel är även här 5HT3-receptorblockerare. Mot fördröjt illamående ges Betapred eller Primperan. För rekommendationer och riktlinjer, se Regimbiblioteket.

17.11.3.13 DPD-brist Dihydropyramidin dehydrogenase deficiency

DPD-brist innebär att man har brist på eller låg halt av ett enzym som kan bryta ner urat och thymin, som finns i fluorouracil. Om man utsätts för fluorouracil kan man få en livshotande reaktion. Symtom kan vara inflammation, ulceration i slemhinnan från munnen ner i tarmen, mukosit, magont, blödningar, illamående, kräkningar och diarré, neutropeni och trombocytopeni. På huden kan man få rodnad, fjällande hud och hand- och fotsyndrom [466, 467].

17.11.3.14 Benmärgspåverkan

De flesta cytostatika påverkar benmärgens alla celler. En konsekvens av det kan vara trombocytopeni, leukopeni och anemi.

17.11.3.15 Neuropatier

Neurotoxiska läkemedel (Oxaliplatin) är frekvent använt vid kolorektal cancer. En av de vanligaste biverkningarna är påverkan på nervsystemet perifert, vilket kan kännas som domningar i fingertoppar och fötter, med nedsatt känsel. Det kan även leda till smärtsamma tillstånd. En preventiv åtgärd är att vara fysiskt aktiv [467]. Om patienten får symtom under aktiv behandling bör man överväga att avbryta behandlingen och bara fortsätta att ge 5-FU.

17.11.3.16 Håravfall

Håravfall orsakas av vissa cytostatika, tex Irinotekan och Oxaliplatin [468], men håret växer ut igen efter avslutad behandling. Hårbotten kan bli öm och håret kan bli tunnare.

Det finns vetenskapligt stöd för att användningen av kryobehandling reducerar håravfallet under cytostatikabehandling, med det saknas data som visar risken för metastaser i hårbotten, och därför är det inte möjligt att rekommendera eller avråda från kryobehandling [469].

Patienter som tappar håret kan uppleva att hudvård, smink eller peruk ökar välbefinnandet. På flera håll i landet erbjuds stöd i detta, till exempel genom ”Look Good Feel Better”.

17.11.3.17 Slemhinnor

Slemhinnorna i kroppen påverkas ofta av cytostatikabehandling. Behandlingen anpassas efter lokala besvär.

Grundsjukdomen, mediciner och cytostatika kan ge problem i form av sår och blåsor, sköra slemhinnor samt svamp i munnen [470], Nationellt vårdprogram för cancerrehabiliterring, kapitlet ”Egenvård”. Det är viktigt att patienten innan behandlingsstart har varit hos tandläkare/tandhygienist för optimalt munhålestatus innan cytostatikabehandling. I vissa fall kan

Remissversion

kryobehandling hjälpa, med intag av isvatten eller krossad is under och efter behandling. Detta är dock inte tillämpbart vid behandling med Oxaliplatin [471].

17.11.3.18 Hud

Vid behandling med EGFR-hämmare kan hudbiverkningar uppkomma. Besvären på huden påminner om akne, men beror på att fettlagren i huden utarmas. Huden blir torr och skör. Kvisslor, rodnader och sår kan uppkomma, som bör behandlas aktivt med återfuktande och återfettande krämer som motverkar uttorkning. Om det uppstår inflammationer i huden ska detta behandlas med antibiotika

Ansiktshår, ögonbryn, ögonfransar, behåring på överläpp och haka växer ofta snabbare och blir grövre.

Paronychier kan uppstå, ses som finger- eller tåsprickor eller sårigheter runt naglar och nagelband. Rekommendationerna är avlastning och att skydda huden för uttorkning och solexponering.

Hudreaktioner graderas enligt Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) med skalan 0–4 [471, 472].

17.11.3.19 Hand-fot-syndrom

Hand- och fotsyndrom är vanligt förekommande vid behandling med vissa preparat, framför allt capecitabin. Besvären kan kräva dossänkningar, och i svåra fall kan behandlingen behöva avbrytas. Hudbiverkning som uppträder i form av stickningar, känselbortfall, smärta, svullnad eller rodnad. De uppträder vanligen i handflator och under fotsulorna men kan även visa sig som utslag och torr hud. Besvären kan förebyggas genom information och undervisning i hur biverkningarna kan hanteras och behandlas. Man kan testa att svalka händer eller fötter i bad och smörja huden regelbundet med mjukgörande, fuktighetsbevarande kräm eller olja. Patienten bör ha regelbunden kontakt med vårdpersonal.

17.11.3.20 Besvär från urinvägar och sexuell dysfunktion

Såväl sexuell dysfunktion som besvär från urinvägarna är vanligt efter behandling av rektalcancer och andra tumörer i bäckenet. Ofta förekommer sådana besvär samtidigt. Orsaken är oftast skador på autonoma nerver i samband med strålbehandling och kirurgi. En del nervskador är permanenta medan funktionen i andra fall återkommer efter en tid. Redan före operationen är det inte ovanligt med urogenitala funktionsnedsättningar: 16–23 % av alla patienter med rektalcancer har blåsfunktionsrubbningar och 35–50 % har någon form av sexuell dysfunktion preoperativt [473]. Det är därför viktigt att preoperativt informera patienterna om risken för funktionsproblem efter behandlingen och att preoperativt värdera eventuella funktionsnedsättningar med ett validerat instrument.

Både när det gäller sexuell dysfunktion och urologiska problem är det viktigt med tidig intervention. Det är därför viktigt att använda ett skattningsformulär, såsom Distresstermometern eller liknande, vid postoperativa kontroller, eftersom det inte är självklart att patienter tar upp alla problem som har uppstått efter operationen se Nationellt vårdprogram för cancerrehabiliterring, kapitlet ”Strukturerad bedömning, diagnostik och Min Vårdplan”. Ett validerat skattningsinstrument för bedömning av kvinnlig sexuell dysfunktion efter rektalcancerbehandling har nyligen publicerats [474].

Remissversion

17.11.3.20.1 Urinvägsbesvär

Besvär från urinvägarna efter rektalcancerbehandling kan grovt indelas i täta trängningar, urinläckage och blåstömningssvårigheter. Förutom nervskador kan strålbehandling mot rektum ge en fibrosbildning i urinblåsan som kan leda till minskad blåskapacitet som i sin tur orsakar täta trängningar och träningsinkontinens. Inkontinensproblem efter rektalcancerbehandling är vanligast hos kvinnor [475], medan tömningsproblem dominerar hos män framför allt om de tidigare har haft urinvägsbesvär. Andra riskfaktorer är ålder, diabetes och preoperativ strålbehandling [476, 477].

Tömningssvårigheter tenderar att minska över tid från operationen till skillnad från inkontinens där andelen patienter med besvär snarare ökar [478].

I Vägledning för bäckencancerrehabilitering finns rekommendationer om hur urinvägsbesvär efter bäckencancerbehandling bör utredas och behandlas.

17.11.3.20.2 Sexuell dysfunktion

Sexuell dysfunktion efter rektalcancerkirurgi förkommer hos upp till 88 % av männen och 50 % av kvinnorna [479]. För att minska risken för bestående funktionsnedsättning är det angeläget att den sexuella rehabiliteringen påbörjas så tidigt som möjligt [480].

Bland kvinnor är de vanligaste besvären vaginal torrhet samt och ytlig och djup smärta vid samlag. Här utgör lokalt verkande östrogen, glidmedel och vaginalstav i kombination med information och samtalsstöd förstahandsåtgärder. Redan vid preoperativ strålbehandling bör patienten erbjudas vaginalstav och instruktion om hur denna ska användas. Andra problem är minskad sexlust och ändrad vaginal anatomi [473]. Framför allt hos patienter som opereras med rektumamputation kan det uppkomma en bakåtvinkling av vagina som leder till sekretansamling och besvärande flytningar. Det är viktigt att patienterna ges noggrann information om den förändrade anatomin och vid behov erbjuds besök hos gynekolog.

Hos män är erektil dysfunktion, retrograd ejakulation och minskad lust de sexuella besvär som kan uppträda efter rektalcancerbehandling. Under förutsättning att inte permanent nervskada föreligger kan erektionsförmågan återkomma successivt under åtminstone 3 år efter operationen.

För retrograd ejakulation finns ingen behandling utan patienten ska ges information om tillståndet. Vid minskad sexlust bör testosteronbrist uteslutas.

Rekommendationer om utredning och behandling av sexuell dysfunktion efter cancerbehandling finns i Vägledning för bäckencancerrehabilitering.

17.11.3.21 Påverkan på äggstockar

Genom den onkologiska behandlingen försätts den premenopausala kvinnan i ett för tidigt klimakterium. Cytostatika kan ge reversibel påverkan på äggstocksfunktionen men strålbehandling ger en permanent utsläckning av äggstockarnas östrogenproduktion [481]. Sedvanliga klimakteriebesvär kan bli ytterst påtagliga och besvärande. Lokalt östrogen bör rekommenderas. Systemisk östrogensubstituion bör övervägas hos premenopausala kvinnor se Nationellt vårdprogram Analancer, avsnittet ”Hormonella biverkningar hos kvinnor” samt [481].

17.11.3.22 Påverkan på bäckenskelettet

Efter strålbehandling mot bäckenområdet finns risk för mikrofrakturer i bäckenskelettet. Risken tros öka om dosen till bäckenskelettet överstiger 45 Gy. Mikrofrakturerna uppstår vanligen 1–2 år

Remissversion

efter genomgången strålbehandling, oftast i form av insufficiensfrakturer i sakrum eller os pubis. Riskfaktorer för insufficiensfrakturer är kvinnligt kön, postmenopausalt status, lägre BMI och tidigare förekommande osteopeni/-poros [481]. Frakturerna är oftast smärtsamma och påverkar rörelseförmågan, dagliga aktiviteter och livskvaliteten. Patienten bör uppmuntras till fortsatt aktivitet och få möjlighet till individuellt anpassad träning via remiss till sakkunnig fysioterapeut. Se vidare i Vägledning för bäckencancerrehabilitering.

17.11.3.23 Lymfödem

Förekomsten av lymfödem efter rektalcancer är inte definierad men mycket ovanlig. Både lymfkörtelutrymning och strålbehandling kan påverka lymfflödet från ben- och bäckenregionen, med ökad ansamling av lymfa som följd. Patienter bör få en allmän information om detta för att själva kunna uppmärksamma tidiga symtom och därmed kunna söka hjälp. Symtom som tyngdkänsla och svullnad i ben, bäckenregion och underliv bör efterfrågas vid återbesök.

Kunskap om risken och förebyggande insatser är av värde. Vid ett lindrigt ödem kan stödstrumpor/kompressionsbyxa räcka, medan ett etablerat ödem kan behöva specialinsatser av lymfterapeut, med individuellt anpassad kompression och lymfödembehandling. Lymfödem kan öka risken för infektioner (erysipelas – rosfeber) och förvärras efter en sådan händelse. Noggrann hudvård (mjukgörande krämer, undvikande av skador och småsår) och fotvård kan minska risken för infektioner. Se vidare i Vägledning för bäckencancerrehabilitering.

17.12 Stomi

Rekommendationer

- Stomiundervisning bör inkludera både preoperativ och postoperativ utbildning utförd av stomiterapeut/specialistutbildad sjuksköterska.
- För att förebygga stomirelaterade komplikationer och stödja patienten i anpassning till den nya livssituationen bör uppföljning under första året efter stomioperation vara tät och regelbunden.
- Höga stomiflöden hos patienter med ileostomi är vanligt. Patienter med ileostomi måste före hemgång informeras om risk för högt flöde och dehydrering och hur det ska hanteras.

För patienter med kolorektal cancer kan ingrepp som leder till stomi vara aktuellt under olika skeden av sjukdomsförloppet, vid kurativ operation, akut kirurgisk behandling och i palliativ vård.

Stomiopererade patienters upplevelse av livskvalitet efter operation av kolorektal cancer visar olika resultat. Flera studier beskriver att patienter upplever en försämrad livskvalitet efter stomioperation, medan andra indikerar ökad livskvalitet över tid. Oro över cancerdiagnos och behandling före och efter stomioperationen kan leda till minskad förmåga till *coping* och acceptans. Självbild och kroppsuppfattning förändras också efter en stomioperation vilket kan ha negativ inverkan på livskvaliteten. Påverkan av sexualiteten är vanlig [482, 483].

Stomiterapeuten provar ut och förskriver stomihjälpmedel som ingår i läkemedelsförmånen. Aktiva överlämningar bör ske vid exempelvis överflyttning till sjukhus på hemorten, för en sammanhållen och trygg vårdkedja för patienten.

Remissversion

Uppföljande återbesök till stomiterapeut bör ske regelbundet och strukturerat för att förebygga stomirelaterade komplikationer, följa återhämtning samt stödja patienten i anpassningen i den nya livssituationen. Om onkologisk behandling är aktuell är det av vikt att uppnå optimal stomifunktion och sårläkning inför detta.

Patienten bör få 4–5 uppföljande besök under det första året efter stomioperation samt utifrån individuella behov. Första återbesök rekommenderas efter 1–2 veckor efter utskrivning. Man bör tänka på att stomiterapeuten kan ha en viktig roll i uppföljningen, eftersom patienter med stomi har täta kontakter med stomiterapeuten framför allt under det första postoperativa året. Se kapitel 19 Uppföljning.

17.12.1 Preoperativ information

Vid planerad operation bör information ges i god tid innan ingreppet för möjlighet till uppföljning. Den preoperativa undervisningen bör innehålla information om anatomi och tarmens funktion, vilken typ av stomi som planeras, stomikonstruktion, operationsprocessen, psykologiska, fysiska samt sociala aspekter. Patienten bör få en demonstration av stomibandage och dess funktion samt information om aktuella patientorganisationer.

17.12.2 Stomimarkering

Stomins placering har avgörande betydelse för patientens fortsatta liv som stomiopererad. En olämpligt placerad stomi kan orsaka avföringsläckage som kan leda till hudskador och påverka patientens livskvalitet negativt [484].

Stomimarkering ska alltid utföras före den operation som leder till stomi, även vid operation där man misstänker att stomi kan bli aktuell. Opererande enheter bör ha rutiner för stomimarkering även vid akut kirurgi. Stomimarkering utförs på de flesta sjukhus av stomiterapeut. Kirurg bör konsulteras vid tveksamhet om placering och avvikelser från generella riktlinjer för stomimarkering dokumenteras. Patienten bör vara införstådd med varför stomimarkering utförs och vikten av korrekt placerad stomi.

17.12.3 Postoperativ omvårdnad

Undervisning och träning i stomibandagering bör ske kontinuerligt och påbörjas så snart patienten fysiskt och psykiskt orkar. Målet är att patienten ska förstå vad en stomi är, känna sig trygg i den nya livssituationen, hantera bandageringen både praktiskt och känslomässigt och veta hur man förhindrar läckage inklusive hudvård. Stomiterapeuten bör arbeta nära och i dialog med vårdpersonal på vårdavdelningen och följa patienten under vårdtiden, utvärdera resultat och planera uppföljning efter utskrivning. För patienten kan en strukturerad och samstämmig postoperativ information och undervisning på vårdavdelningen leda till ökad trygghet. Lokala rutiner för detta bör finnas på opererande enheter.

Daglig kontroll och dokumentation av stomiutseende, tarmfunktion, avföringskonsistens och mängd bör ingå i rutinmässig postoperativ vård. För mer information om praktisk stomiträning, se Vårdhandboken.

Information om specifika förväntade besvär bör ges innan utskrivning. Patienter som opererats med rektumamputation kan uppleva fantomsmärtor och tyngdkänsla. Det perineala såret kan ha lång läkningstid. Patienter som fått en avlastande stomi och har rektum kvar bör informeras om att det är normalt att tömma slem och sekret via ändtarmen.

Remissversion

17.12.4 Nutrition

Efter stomioperation bör patienten vara försiktig med intag av vissa livsmedel första månaden postoperativt då det uppstår en tillfällig svullnad i tarmen och viss mat riskerar att orsaka stopp i tarmen, se Vårdhandboken. Frukthinnor, grova fibrer etc. kan orsaka knipsmärtor och i sämsta fall ileustillstånd. För många stomi- och tarmopererade är maten av stor betydelse och något patienter bekymrar sig mycket över. Stöd, samtal och uppföljning kring nutrition bör ske regelbundet.

17.12.5 Stomiflöden

Postoperativt börjar en ileostomi vanligen fungera efter cirka 1 dygn och en kolostomi efter cirka 2–3 dygn. Till en början är avföringen ofta tunnflytande och ibland riklig. Vid ileostomi kan stomiflödet postoperativt vara stort. På vårdavdelning postoperativt bör stomiflödet mätas och dokumenteras med samtidig kontroll av patientens vätske- och elektrolytstatus.

Stomiflöde kan drabba alla patienter med enterostomi akut, postoperativt och vid gastroenterit och kan leda till akut dehydrering. Behandling vid dessa tillstånd skiljer sig åt och bakomliggande orsaker till stomiflödet behöver därför hanteras. Stomiflöden som överstiger 1 500–2 000 ml/dygn ökar risken för att patienten ska bli dehydrerad. Grav dehydrering kan leda till akut njursvikt.

Litteraturen visar att den vanligaste komplikationen vid avlastande loopileostomi är högt stomiflöde och dehydrering. Det är inte ovanligt att höga stomiflöden startar efter att patienten skrivits ut, då matintaget ökar. Patienter med ileostomi måste i samband med utskrivning få både muntlig och skriftlig information om riskerna för högt flöde och hur det ska hanteras. Patienten bör få förskrivet stoppande läkemedel.

Vid höga stomiflöden blir påfrestningen på stomibandaget större och risken för läckage ökar. Patienten måste vara uppmärksam på läckage och vara noggrann med hudvård för att förebygga hudskador. Stomiterapeut bör kontaktas då patienten kan vara i behov av ökat stöd, behandling, extra hjälpmedel för stomivård och bandagering.

17.12.6 Stomirelaterade komplikationer

Stomirelaterade komplikationer förekommer frekvent både tidigt och mer långsiktigt efter stomioperation. I litteraturen varierar antalet komplikationer bland annat beroende på typ av stomi, tid till uppföljning, akut eller planerat ingrepp. För patienten leder komplikationer ofta till specifika problem som hud- och bandageringsproblem, ökad otrygghet och konsekvenser för det sociala livet. Det kan påverka copingstrategier i anpassningen till den nya livssituationen med stomi.

17.12.6.1 Hudproblem

Litteraturen beskriver hudproblem under stomiplattan som vanligast förekommande. Den vanligaste orsaken till hudproblem är avföringsläckage med hudirritation med bandageringsproblem som följd.

En nykonstruerad stomi minskar i diameter och höjd över tid, störst förändring sker under de två första veckorna postoperativt. För att undvika avföringsläckage med hudskador som följd måste stomibandaget anpassas regelbundet. Stomikonstruktionen är av stor betydelse för att undvika komplikationer och läckageproblem. Resultatet i en studie visar att stomins höjd är en viktig

Remissversion

faktor för att förebygga komplikationer. Hudskador var vanligast förekommande hos patienter med loopileostomi och flest komplikationer noterades två veckor efter utskrivning [485, 486].

Vid onkologisk behandling med cytostatika och antikroppar kan biverkningar förändra och begränsa patientens förmåga att hantera skötsel av stomin och ge ett ökat behov av stöd och rådgivning. Läkemedlen kan ge lös avföring och stomiflöden med bandageringsproblem och hudskador [487]. Neurotoxiska biverkningar kan påverka finmotoriken och försvåra bandageringsförmågan. Hudproblem vid antikroppsbehandling kan även uppstå på den peristomala huden. Fatigue i samband med behandling och i palliativ vård påverkar även förmåga till stomivård och man bör eftersträva en trygg vårdkedja och uppföljning för patienten.

17.12.6.2 Stominekros

Normalt är stomislemhinnan röd eller rosafärgad. Under de första dygnen postoperativt kan stomin vara ödematös. Tillkomst av cyanotisk missfärgning eller gradvis blekning av stomislemhinnan kan vara tecken på cirkulationsstörning. Beroende på nekrosens omfattning kan en kirurgisk åtgärd krävas eller bandageringsåtgärder.

17.12.6.3 Separation

En separation innebär att stomin släpper från huden, helt eller delvis. Ofta ses separationen tidigt postoperativt. Separationen kan vara partiell och grund, till total och djup. En mindre, grund separation granulerar i allmänhet från botten. Vid större och djupare separation krävs ofta tillägg i bandageringen av stomin. Resuturering eller rekonstruktion av stomin kan vara aktuellt.

17.12.6.4 Stomiretraktion – stomiprolaps

En brist i förankringen till bukväggen kan göra att stomin antingen glider in eller hamnar i eller under hudplan vilket kan leda till bandageringsproblem. Om stomin glider ut, prolaberar, uppstår förutom ett bandageringsproblem även ett estetiskt problem eftersom stomiprolapsen kan bli mycket stor. Om ödem uppstår kan detta leda till cirkulationsrubbningar som ibland kräver en akut kirurgisk åtgärd.

17.12.6.5 Stomistenos

Stomistenos är en förträngning av stomins öppning. Ofta är stenos sekundär till tidigare stominekros men den kan även orsakas av fibros. Stomin blir således för trång och det blir svårt att få ut avföringen viket kan ge besvär med läckage och hudskada. Behandling kan ske med försiktig dilatation och anpassat stomibandage men finns tecken till obstruktion är kirurgi en nödvändig åtgärd.

17.12.6.6 Parastomalt bråck

Det är inte ovanligt med ett bråck som beror på en försvagning i bukväggen där stomin lagts fram. Parastomalt bråck är vanligare vid kolostomi än vid ileostomi. En bråckgördel kan hjälpa men vissa fall krävs operation.

För fördjupande läsning, se kapitel 23 [448, 482-484, 486-505].

Remissversion

17.13 Nutrition

Rekommendationer

- Bedömning av nutritionsstatus bör alltid göras vid varje ny vårdkontakt för att tidigt fånga nutritionsbesvär och ofrivillig viktnedgång [506].
- Patienten bör informeras om värdet av ett adekvat näringsintag inför och efter kirurgi samt vid onkologisk behandling. Patienter med kolorektalcancer kan drabbas av nutritionsproblem som nedsatt aptit, smakförändringar, illamående, diarré och förstoppning i samband med sjukdom och behandling.
- Vid riskidentifiering för undernäring bör dietist kopplas in vid behov för vidare utredning. Undernäring bör behandlas för att minska risken för komplikationer vid kirurgisk och onkologisk behandling.
- Säkerställande av nutritionstillförsel vid kolorektal kirurgi är en central del i vårdprogrammet ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Preoperativt intag av kolhydrathaltig dryck, oavsett preoperativt nutritionsstatus, har visat sig minska postoperativ insulinresistens och även obehag som törst, hunger, oro och illamående. Denna behandling bör ske enligt SFAI:s (Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård) kriterier om preoperativ fasta, då ERAS rutin inte är lämplig för vissa patienter. Efter operationen är målet att så snabbt som möjligt få patienten tillbaka till ett normalt näringsintag. Se även kapitel 17.9 Perioperativt omhändertagande
- Inför planerad kirurgi är det av extra stor vikt att bedöma nutritionsstatus då undernäring i samband med kirurgi är en oberoende riskfaktor för komplikationer, försämrat immunförsvar, lång vårdtid och ökad dödlighet [507].
- Vid kirurgi kan det vara aktuellt med postoperativ supplementering med vitaminer och mineraler beroende på typ av kirurgiskt ingrepp.

17.13.1 Nutritionsbedömning av patienter

Längd och vikt bör mätas, BMI räknas ut och patienten tillfrågas angående aptit, ätsvårigheter och ofrivillig viktförlust. Observera att ett högt BMI kan dölja undernäring vid ofrivillig viktnedgång med negativ energibalans. Likaså behöver inte ett stabilt lågt BMI utan ätsvårigheter innebära svår undernäring.

Tabell 17. Indikationer för dietistkontakt

Ofrivillig viktförlust	10 % förlust av normalvikt under 3–6 månader eller 5 % under en månad.
Ätsvårigheter	Aptitlöshet, illamående, smakförändring, tidig mättnadskänsla, förstoppning, tugg–/sväljsvårigheter.
Undervikt	BMI <20 om <70 år eller <22 om ≥ 70 år.

För utredning, diagnostik och behandling av nutritionsrelaterade problem, se Vårdhandboken.

17.13.2 Åtgärder vid undernäring eller risk för undernäring

Om patienten är inneliggande ska energi- och vätskeintag registreras under 2–3 dygn eller så länge behov finns. Patientens energibehov räknas normalt som 30 kcal x vikt i kg.

Remissversion

Vid sjukdom kan energibehovet öka. Vid stress och skador ökar även förlust av protein och proteinbehovet kan därför vara högre vid sjukdom.

Vid svår undernäring är det högre risk för så kallat refeeding syndrom. För kritiskt sjuka som inte har en stabil metabolism kan för stora mängder tillförd energi ge ett livshotande tillstånd då kroppens vävnader inte förmår att metabolisera den tillförda näringen. Risken för refeeding-syndrom är som störst vid intravenös näringstillförsel [508].

- Planera nutritionsbehandling utifrån energiintag och proteinbehov.
- Skapa dietistkontakt. Dietist kan bedöma näringsintag och näringsbehov, utforma individuell nutritionsplan, anpassade kostråd samt förskriva näringsdrycker för att optimera näringsintag.
- Erbjud patienten anpassad, energiberikad kost, energirika mellanmål och energidryck.
- Önskekost vid behov. Undvik lättprodukter.
- Vid otillräckligt intag peroralt trots insatta åtgärder bör enteral/parenteral nutrition övervägas.
- Viktutveckling, nutritionsproblem och åtgärder ska utvärderas och uppdateras regelbundet under vårdtiden samt överrapporteras till nästa vårdgivare [509].

17.13.3 Kosttillägg

Enligt rekommenderad måltidsordning och energifördelning för respektive måltid på sjukhuset ska frukost och mellanmål täcka minst 50 % av dagens totala energiintag.

Många patienter har behov av kosttillägg/näringsdrycker när intaget av vanlig mat och dryck inte räcker till för att tillgodose näringsbehovet. Kosttillägg är framför allt ett komplement till maten och intas oftast som mellanmål. God effekt av kosttillägg har påvisats postoperativt där viktförlust och svaghet minskas och patienten återhämtar sig snabbare.

Innehållet i olika kosttillägg varierar. Dietist bör rådfrågas angående lämpliga produkter. Förskrivning av kosttillägg ombesörjs av dietist [448].

Remissversion

KAPITEL 18

Palliativ vård och insatser

Se 14.6 Palliativ kirirugi samt 16.3 Antitumoral behandling vid metastaserad kolorektalcancer.

Se även vårdprogrammet för palliativ vård.

Remissversion

KAPITEL 19

Uppföljning

19.1 Mål med uppföljningen

Uppföljningen har fyra huvudsakliga syften:

- att upptäcka tidiga och botbara återfall av sjukdomen som lokalrecidiv och metastaser när kurativ behandling fortfarande är möjlig
- att upptäcka metakrona tumörer (se polypuppföljningsprogrammet)
- att tillfredsställa patientens behov av information, stöd samt inte minst upptäcka och följa patientens behov av rehabilitering.
- att bedöma kvaliteten på den primära behandlingen

Utöver detta kan uppföljningen användas för att samla underlag för forskning och förbättringsarbete.

Övergången från aktiv behandling till uppföljning ska vara väl definierad och markeras med ett eller flera samtal där patienten får en individuellt anpassad uppföljningsplan. Uppföljningsplanen ska dokumenteras i Min vårdplan och består av flera delar:

- en uppdaterad behovsbedömning för rehabilitering
- en översikt över de kommande årens kontroller inkl. datum för den första kontrollen alternativt ett tydliggörande av när och hur patienten kommer att få tid till den
- en tydlig ansvarsfördelning som tydliggör vem som ansvarar för t.ex. sjukskrivning, förskrivning av hjälpmedel och liknande och där även patientens eget ansvar framgår.

19.2 Förnyad behovsbedömning för rehabilitering

En förnyad behovsbedömning för rehabilitering ska göras vid övergången från behandling till uppföljning. Bedömningen ska göras enligt det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, vilket bland annat innebär användning av validerade bedömningsinstrument.

Vid bedömningen ska följande klargöras:

- Målet med rehabiliteringen
- Patientens eget ansvar för rehabiliteringen inklusive egenvårdsråd
- Vart patienten kan vända sig vid frågor eller nya behov
- Nästa avstämning.

19.3 Kontroll av återfall

Rekommendation

Rekommenderad uppföljning efter radikalt opererad kolorektal cancer är:

CT thorax + buk (högupplöst med iv kontrast) + S-CEA efter 1 och 3 år (+++)

Remissversion

19.3.1 Sammanfattning/vetenskapligt underlag

Inget vetenskapligt stöd finns för att tät uppföljning ger förbättrad överlevnad. Rekommendationen är att som rutin följa patienterna med DT thorax + buk (hög upplösning och iv-kontrast) kombinerat med CEA-testning efter 1 och 3 år (evidensgrad +++)

Kontroll med CEA, DT thorax/buk samt endoskopi under 5 år för tidig upptäckt av recidiv, rekommenderas i flera aktuella Nationella riktlinjer [510]. Dessa vilar dock mest på antaganden och äldre metaanalyser av små heterogena studier. gjorda innan modern avbildningsteknik fanns tillhanda och innan modern multimodal behandling av metastaserad sjukdom etablerats och kan inte sägas spegla nuvarande förhållanden. Från mitten av 2000-talet har åtgärder för att behandla recidiv, resektion av lever och lungmetastaser samt förbättrad adjuvant och palliativ cytostatika, förbättrat behandlingsresultaten för våra patienter [511]. Möjligheten till bättre behandling har lett till att 2 större randomiserade studier försökt utvärdera fördelen med ett intensivt uppföljningsprogram under dessa förhållanden. Dels den engelska FACS-studien [512] på 1200 patienter som randomiserade patienter i 4 armar med eller utan CEA respektive DT. Mer intensiv uppföljning ledde till att fler recidiv blev opererade men det innebar dock inte att någon överlevnadsvinst kunde ses. COLOFOL-studien randomiserade 2500 stadium II och III patienter till antingen låg-frekvent uppföljning (CEA + DT thorax-buk efter 1 + 3 år) respektive högfrekvent uppföljning (CEA + DT thorax-buk vid 5 tillfällen under 3 år) [513]. Ingen överlevnadsvinst sågs av mer intensiv uppföljning. Utöver detta har en stor amerikansk retrospektiv kohortstudie (NCDB-studien) gjorts på 8500 fall, vilken visade att låg-frekvens-uppföljning med CEA och lever/lungradiologi två gånger under tre år efter kurativ resektion av kolorektal cancer, inte försämrade långtidsresultaten jämfört med ett mer intensivt uppföljningsschema [514].

Utöver detta har värdet av CEA i uppföljningen värderats i några studier. En engelsk randomiserad studie, The CEA Second- look Trial, som var negativ [515]. En holländsk studie som visade tidigare upptäckt av recidiv och fler behandlade recidiv men inga överlevnadssiffror redovisades [516]. Slutligen publicerades en Cochrane analys som konkluderar att CEA som enda test inte var effektivt [517].

Ingen studie har testat uppföljning mot ingen uppföljning på ett randomiserat sätt men en mindre kontrollerad studie på rektalcancer finns publicerad som är negativ [518].

Patienterna bör utöver detta följas avseende metachrona tarmtumörer enligt rekommendationerna för högriskpolyper, dvs efter 3 år och därefter vart 5:e år.

Sammanfattande bedömning

Även om några studier har visat att tätare uppföljning ledde till att recidiv upptäcktes tidigare [512, 516, 519] har ingen studie kunnat visa någon överlevnadsvinst med tät uppföljning. De sammanvägda resultaten från FACS studien, COLOFOL-studien och NCDB -studien medför att betydande kunskap föreligger för att CEA tester och radiologi oftare än årligen inte förbättrar överlevnaden på ett meningsfullt sätt. Det finns här också ett biologiskt underlag för att så är fallet, nämligen att recidiv som upptäcks vid mer intensiv uppföljning kan vara mer aggressiva och inkurabla. Huruvida patienter med multipla eller starka riskfaktorer har nytta av mer intensiv uppföljning är inte värderat men subgruppsanalys av stadium III-patienter i COLOFOL-studien pekar inte åt det hållet.

Mer frekvent uppföljning måste också värderas utifrån negativa effekter på patienter som oro, ångest, exponering för strålning samt kostnader.

Remissversion

Systematiserad uppföljning enligt ovan skall erbjudas patienter som är radikalt opererade och som har en god funktionsförmåga och allmäntillstånd med en skattad biologisk ålder på upp till 80 år. Patienterna måste självklart inför start av systematiserad uppföljning vara bedömda att kunna klara av kirurgisk eller onkologisk behandling. Viktigt att påpeka är att alla patienter ska utredas noga perioperativt för att utesluta synkron metastasering eller synkrona kolorektala primärtumörer.

För stadium I-patienter som är radikalopererade finns inget vetenskapligt provat uppföljningsschema men risken för recidiv och metastaser är mycket låg, varför uppföljning har ifrågasatts.

För lokalt exciderade tidiga tumörer skall uppföljning inriktas på lokalrecidiv samt lokal körtelmetastasering. För lokalt exciderade T1 Sm1-3 bör uppföljning ske med endoskopi under 3–5 år samt DT buk eller för rektalcancer med MRT bäcken.

MR lever rekommenderas i princip alltid vid DT fynd inför MDK lever. Patienter med små nyupptäkta lungnoduli kan kontrolleras med ny DT thorax om 3–6 månader och om tillväxt, diskussion på MDK thorax. PET-DT rekommenderas inte i den primära uppföljningen utan som ett komplement inför eventuell metastaskirurgi.

19.4 Självrapportering av symtom

Patienten bör uppmanas att höra av sig till kontaktsjuksköterskan vid nytillkomna rehabiliteringsbehov eller om insatta rehabiliteringsåtgärder eller egenvårdsråd inte är tillräckliga.

Patienten bör också uppmanas att höra av sig vid nytillkommen trötthet, ofrivillig viktnedgång eller blod från tarmen eftersom det kan vara tecken på återfall.

19.5 Förslag till uppföljningsintervall

Systematiserad uppföljning enligt nedan bör erbjudas patienter som är radikalt opererade och som har en god funktionsförmåga och allmäntillstånd med en skattad biologisk ålder på upp till 80 år. Patienterna måste inför start av systematiserad uppföljning vara bedömda att kunna klara av kirurgisk eller onkologisk behandling.

Intervallen nedan är att betrakta som en miniminivå Patienter opererade för koloncancer bör följas med DT thorax/buk samt CEA efter 1 och 3 år. Om symtom föreligger som inger misstanke på recidiv mellan eller efter dessa kontroller; utför CEA och DT thorax /buk.

För rektalcancer är numera lokalrecidivfrekvensen klart lägre än tidigare, runt 3 % efter 3 år. Emellertid har med modern onkologisk behandling och kirurgisk TME kirurgi, tiden till att lokalrecidivet uppträder flyttats längre fram i tiden och kan uppträda efter 3-årskontrollen. Vid misstanke om recidiv, som nästan alltid uppträder extraluminalt, utför MRT bäcken. Diskutera på MDK, Överväg PET-DT.

Eftersom viss osäkerhet finns kring om det kan finnas subgrupper som vore betjänta av tätare uppföljning är det flera kolorektalenheter som följer patienter som har hög risk för tumöråterfall och god förutsättning för aggressiv behandling av recidiv enligt den högfrekventa COLOFOL-armen, d.v.s var 6:e mån i 2 år, samt år 3. Vilka patienter som selekteras till denna uppföljning beslutas på postoperativ MDK.

Remissversion

Observera att rehabiliteringsbehovet kan motivera tätare bedömningar. Detta ska tydliggöras i patientens individuella uppföljningsplan. Kontaktsköterskan kan ordna läkarkontakt när behov föreligger.

Tabell 18. Uppföljning

Urval	Uppföljningstid	Kommentar
Alla opererade patienter	30 dagar efter operation	Klinisk kontroll av läkningsförloppet, endoskopi av anastomos(rektalcancer) ev. blodprover– en första behovsbedömning
Patienter utvalda för systematiserad uppföljning	Ev. 6 månader	Besök efter avslutad adjuvans, planera nedläggning av ev avlastande stomi, värdering rehabiliteringsbehov
	1 år	Besök efter DT thorax/buk, CEA; PR+ endoskopi anastomos (op. rektalcancer), värdering rehabiliteringsbehov
	3 år	Besök efter DT thorax/buk, CEA; koloskopi*, värdering rehabiliteringsbehov
	5 år	Inrapportering av uppföljningsdata till Svenska kolorektalcancerregistret, enligt manual till uppföljningsformuläret.

*Koloskopi efter 3-årskontrollen utföres vart 5:e år eller oftare, allt enligt nationella riktlinjerna för polypuppföljning.

19.5.1 Efter behandling av levermetastaser

Uppföljning var 6:e månad i 2 år och därefter minst en kontroll 3 år efter ingrepp för att upptäcka lokalrecidiv samt ny metastas. Detta endast om ytterligare behandling kan bli aktuell.

Efter ablation, R1-resektion samt försvunna icke behandlade metastaser: Tätare uppföljning första året, pga. högre recidivrisk (+).

19.5.2 Efter behandling av lungmetastaser

Uppföljning var 6:e månad i 2 år och därefter minst en kontroll 3 år efter ingrepp för att upptäcka lokalrecidiv samt ny metastas.

Remissversion

19.5.3 Efter behandling av peritoneal carcinos

Tabell 19. Postop uppföljning av patienter med peritoneal carcinos

Postop MDT diskussion för individuell bedömning om postop chemoterapi	
ÅB 6v postop, basline CEA, CA 125, CA 19.9	
Ev stominedläggning efter 1-årskontroll.	
Riktlinjer vidare uppföljning:	
Pseudomyxoma peritonei (PMP)	
DPAM (Ronnet); MUC-L (Bradley): LAMN (Low grade Appendiceal Mucinous Neoplasm):	CT thorax/buk och tumörmarkörer var 6:e månad i 2 år samt om 3, 4, 5, 7 och 9 år.
PMCA-I, PMCA (Ronnet); MUC-H (Bradley)	CT thorax/buk och tumörmarkörer var 6e månad i 2 år samt om 3, 4 och 5 år.
Carcinos orsakat av kolorektal cancer (CRC)	CT thorax/buk och tumörmarkörer var 6:e månad i 2 år samt om 3, 4 och 5 år.
Mesotheliom	CT thorax/buk och tumörmarkörer var 6:e månad i 2 år samt om 3, 4 och 5 år.
	Tumörmarkörer: CEA, CA125, CA19.9, CA15-3, CA 72–4
Mucocele appendix följs inte upp om radikalt opererad och ej tecken till slem i buken.	
Second look: Ej som standard	

19.5.4 Ansvar

Patientens kontaktsjuksköterska ansvarar för att hålla samman och följa upp rehabiliteringen. När patienter får adjuvant behandling bör alla överlämningar mellan kontaktsjuksköterskor vara aktiva så att patienterna alltid vet vem de ska kontakta vid rehabiliteringsbehov.

Sjukskrivningsansvaret bör vara tydliggjort under hela uppföljningstiden. Överlämningar av sjukskrivningsansvar mellan onkologisk enhet och kirurgenhet bör vara aktiva.

Rehabiliteringsplanen ska tydliggöra vilka delar av rehabiliteringen som ska handläggas av primärvården, till exempel av dietist, fysioterapeut, kurator eller lymfterapeut.

19.5.5 Avslut av uppföljning

När uppföljningen avslutas ska den behandlande enheten ha ett avslutande samtal med patienten. Samtalet bör följa rekommendationerna i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering och dokumenteras i Min vårdplan. Patienten bör också få en skriftlig sammanfattning av sin diagnos och behandling inkl. livslånga behov eller risker. I denna sammanfattning bör eventuella råd till primärvården framgå. Det bör framgå vart patienten ska vända sig med nya behov.

19.5.6 Livslång symtomkontroll efter avslutad uppföljning

Patienterna bör följas avseende metakrona tarmtumörer enligt rekommendationerna för högriskpolyper, dvs vart 5:e år.

Remissversion

Överlämning av kvarvarande rehabiliteringsbehov till primärvården bör vara aktiv.

Patienten bör uppmanas att berätta om sin sjukhistoria och sin behandling vid kontakter med primärvården eftersom symtom kan bero på återfall.

D-vitaminbrist kan uppstå hos patienter som fått strålbehandling mot bäckenet, se Vägledning för bäckenrcancerrehabilitering.

För fördjupande läsning se kapitel 23 [520-522].

Remissversion

KAPITEL 20

Underlag för nivåstrukturering

Sammanfattning

Cytoreduktiv kirurgi och cytostatikabehandling (HIPEC) vid peritoneal carcinos av kolorektal cancer ingår i den nationella nivåstruktureringen och bedrivs nu vid fyra nationella enheter (Karolinska universitetssjukhuset, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Akademiska sjukhuset samt Skånes universitetssjukhus).

Flera regioner och landsting har genomfört en centralisering av kirurgi för rektalcancer, men det finns fortfarande lågvolymsenheter som opererar rektalcancer.

Professionen har påbörjat arbetet med att definiera och tillämpa behovs- och kompetensstyrd regional nivåstrukturering.

Remissversion

Rektalcancer handläggs idag oftast vid kolorektalkirurgiska enheter med medelhöga patientvolymer, men under 2017 behandlades 16 % av landets patienter med rektalcancer vid enheter som handlade färre än 50 fall under året, det vill säga i genomsnitt ungefär en patient med rektalcancer per vecka (SCRCS rapporter 2017). Motsvarande andel vad gäller patienter med koloncancer var 9 % som behandlades vid enheter med färre än 50 fall, och det var enbart 2 % av patienterna med koloncancer, som behandlades vid sjukhus med färre än 40 fall under året.

Hur stor volym som krävs vid en enhet för att kunna träna upp nya medarbetare respektive upprätthålla kompetens hos redan tränade kirurger är omdiskuterat. Det finns inte entydiga, internationellt accepterade kvalitetsmått för att bedöma kirurgisk kvalitet, förutom tumör- och överlevnadsrelaterade. Detta till skillnad från till exempel radikaloperation av prostatacancer där det finns flera etablerade mått såsom andel opererade med bestående inkontinens respektive impotens. En faktor som bör vägas in vid centralisering av rektalcancerkirurgi är att uppnå en sådan omfattning av verksamheten att det finns en rimlig chans att utvärdera kvalitet med hjälp av Svenska kolorektalcancerregistret (SCRCR).

Enheterna bör också kunna uppfylla kravet att alla patienter ska erbjudas deltagande i adekvata studier (adekvata i relation till sin sjukdom), ett av flera viktiga jämlikhetskrav i sjukvården.

En annan sida av problematiken rör vikten av att behålla vissa typer av kirurgiska ingrepp vid en verksamhet för att klara av akuta sjukdomsfall. Detta argument kan vad gäller kolorektal cancer ha relevans främst vad avser koloningrepp, eftersom akuta hinder på grund av tumör vanligen behandlas med framläggning av stomi. I akutsituationen kräver detta god kompetens inom koloningrepp.

Tidigare patientkrav på kirurgisk sjukvård i närområdet kan vara på väg att luckras upp, och ersättas av krav på högre kompetens i det kirurgiska teamet i vissa situationer. Patientföreningar efterfrågar ofta ökad nivåstrukturering vad gäller cancerbehandling för att säkerställa kompetens och erfarenhet hos behandlande team.

20.1 Behovs– och kompetensstyrd regional nivåstrukturering

Inom regionerna (avses landstingsregion) har nivåstrukturering vid behov skett till en enhet per region för vissa tillstånd. Den typen av nivåstrukturering kan skilja sig mellan regioner. Inom vissa regioner har en nivåstrukturering inom vården för patienter med kolorektal cancer inneburit att rektalcancer bedrivs vid ett av regionens sjukhus medan vården av patienter med koloncancer har samlats på en eller flera andra enheter som inte längre handlägger patienter med rektalcancer. Detta går att urskilja i SCRCR:s två rapporter för 2017. Det kan också finnas exempel på nivåstrukturering till sjukvårdsregion, av vilka det finns sex i landet.

Regional multidisciplinär behandlingskonferens har på många håll utvecklats, som ett stöd för denna typ av nivåstrukturering, och kan också bidra till en mer jämlik vård.

Exempel på sådan regionalt styrd centralisering är patienter med

- lokalt avancerad koloncancer, till exempel med överväxt på duodenum
- ytlig cancer i rektum som opereras med Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi (TEM)-teknik
- lokalt avancerad rektalcancer med överväxt på bäckenbotten där plastikkirurgiskt rekonstruktionsbehov föreligger
- lokalt avancerad rektalcancer, till exempel för planering av bäckenutrymning.

20.2 Nationell nivåstrukturering

I maj 2011 slöt regeringen och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) en överenskommelse om att påbörja arbetet med en nivåstrukturering på nationell nivå för sällsynta och särskilt svårbemästrade cancersjukdomar. I och med att diagnostik och behandling förändras och blir alltmer komplex ställs krav på koncentration av ovanliga och komplicerade åtgärder från patienter liksom i betänkandet "En nationell cancerstrategi för framtiden" (SOU 2009:11). De första uppdragen till nationella enheter fördelades efter sakkunnigutredning och beslut om nivåstrukturering av landstingsdirektörernas samverkansgrupp, inom ramen för arbetet i SKL. En organisation för handläggning har byggts upp via RCC i samverkan och efter beslut om nivåstrukturering har intresserade enheter ansökt om att få utföra sådan nationellt nivåstrukturerad vård. Efter värdering av ansökningarna har 2–4 enheter fått uppdrag som nationell enhet. Inom fältet ”kolorektal cancerkirurgi”, har dels uppdrag som nationell enhet för strålbehandling (fyra enheter) respektive kirurgi (två enheter) vid analcancer och dels cytoreduktiv kirurgi med cytostatikabehandling (HIPEC) beslutats (fyra enheter). De områden som omfattas av nationell nivåstrukturering ska organisera en nationell multidisciplinär behandlingskonferens, vanligtvis varje vecka. Utvärdering av alla nationella uppdrag sker första gången efter 2 års verksamhet och en enhetlig modell för detta finns och utförs på uppdrag av Socialstyrelsen. Fortsatt utvärdering sker vartannat år. I utvärderingsmodellen ingår även forskning, vilket är en av flera bakomliggande anledningarna till att utveckla en nationell nivåstruktur.

För fördjupande läsning, se kapitel 23 [523-526].

Remissversion

KAPITEL 21

Kvalitetsregister

Rekommendationer

- Alla fall av invasivt växande adenocarcinom utgående från kolon eller rektum bör registreras i registret (utom obduktionsupptäckta)
- Data om utredning, kirurgisk och onkologisk behandling, PAD-utlåtande samt 3 och 5 års uppföljning registreras

21.1 Registrering och rapportering

Registrering av rektalcancer startade 1995 medan koloncancerregistret startade 2007. I och med lanseringen av det senare byggdes blanketten ut väsentligt och har fortsatt utvecklas och avspeglar nu den multimodala behandlingen av kolorektal cancer. Registren har haft en mycket god täckningsgrad, de flesta år över 99 % och innehåller nu data om cirka 85 000 fall.

Alla nya fall av kolorektal cancer skall registreras i Svenska Kolorektalcancerregistret, som täcker den kirurgiska behandlingen, den radiologiska utredningen, den patologiska bedömningen, den onkologiska behandlingen samt långtidsuppföljning. Registrering sker via Regionalt cancercentrums nationella IT-plattform, INCA (Informationsnätverk för Cancervården). Blanketten är uppbyggd som ett fliksystem där de olika specialiteterna ansvarar för ifyllande av respektive flik. Plattformen är gemensam för hantering av register kring cancerpatienter avseende vård och forskning. Registrering gäller även som anmälan till cancerregistret. Adenom med höggradig dysplasi ska canceranmälas, men dessa skall inte anmälas till kolorektal cancerregistret, vilket enbart registrerar invasivt växande adenocarcinom. Följaktligen skall alla andra tumörer i tarmen (analcancer, carcinoider, lymfom, melanom etc.) inte heller registreras här utan i cancerregistret. Ett separat register för analcancer introducerades 2015.

Kopplat till varje tumör finns en onkologblankett där uppgifter om neoadjuvant, adjuvant, konverterings- samt palliativ behandling ska rapporteras av ansvarig onkolog. Ny blankett ska öppnas vid varje ny linje av av behandling.

Slutligen finns uppföljningsblanketter som ska fyllas i efter 3 respektive 5 år där alla händelser som recidiv, behandling av recidiv, död och dödsorsak ska inrapporteras.

21.2 Årsrapporter

Varje år ställs en rapport samman separat för såväl koloncancer som rektalcancer, vilka kan läsas på hemsidan för Regionalt cancercentrum norr. De rekommendationer som vårdprogrammet och våra nationella riktlinjer lyfter fram som viktiga, tas upp i dessa årliga rapporter. Se också kapitel 22, Kvalitetsindikatorer och målnivåer.

Remissversion

21.3 Syfte

Huvudsyftet med registret är att kunna följa kvaliteten på vården för varje behandlande enhet, där enskilda resultat kan jämföras mot riket, regionen och andra centra. Ett annat syfte är att öka intresset och medvetenheten om resultaten och även att kunna utvärdera hur nya metoder och trender introduceras i landet och hur det påverkar resultaten. Goda exempel på detta är andelen patienter som utreds med adekvat preoperativ staging; andel patienter som diskuteras på MDT, andel patienter där mer än 12 lymfkörtlar undersökts som ökat fr 67 % till 88 % sedan registret infördes 2007. Databasen utgör en mycket god källa för populationsbaserad forskning.

21.4 Cancerregistret

Cancerregistret har funnits sedan 1958 och är ett av landets äldsta hälsodataregister. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård och förebyggande insatser som epidemiologisk och tumörbiologisk forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och i Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om uppgiftsskyldighet till cancerregistret (HSLF-FS 2016:7) beskrivs hur samtliga vårdgivare (vilket innefattar landsting, kommuner och privata vårdgivare) är skyldiga att rapportera till cancerregistret. I föreskriften beskrivs också detaljerat vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattas inte bara elakartade tumörsjukdomar utan även vissa tillstånd som är godartade, premaligna, eller har oklar malignitetspotential ingår i registret.

För ytterligare information se Regionala cancercentrum.

Remissversion

KAPITEL 22

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

Vårdprogrammet är nära associerat med Svenska Kolorektalcanceregistret (SCRCR). Många av de parametrar som lyfts fram i detta vårdprogram, och i de nationella riktlinjerna, registreras i kvalitetsregistret. Vissa ledtider kan hämtas från SVF-registrering. Här registreras parametrar gällande diagnostisk, preoperativ utredning och behandling, den kirurgiska behandlingen och komplikationer till den samt onkologisk behandling och komplikationer till denna. I registret finns också en detaljerad registrering av patologin samt uppgifter om uppföljning.

Sedan många år tillbaka har kvalitetsregistret haft en kvalitetsbedömning där samtliga sjukhus har jämförts med varandra. Tidigare har denna utgått från en jämförelse gentemot riksgenomsnittet. Sedan 2010 är poängsättning målstyrd där för närvarande 20 parametrar ingår, varav 8 är så kallade effektmått och avspeglar utfallet av behandlingen och 12 är processmått, se tabell 20 nedan. Om målet uppnås erhålls 0 poäng, medan kliniken erhåller ett eller flera minuspoäng om målet inte uppnås för just den parametern. Målen är högt satta men realistiska. För nästan varje parameter finns det något sjukhus som klarat målet. Fördelen med detta system är att man lättare kan se trender, uppåt eller neråt, för sin klinik och riket. Genom att årligen publicera dessa kvalitetsmål kan varje enskild klinik analysera vilka insatser som krävs och arbeta strukturerat för att förbättra sina resultat och närma sig 0. Systemet medger att målen kan höjas om det finns skäl - till exempel om det visar sig att alla sjukhus snabbt når målet avseende en viss parameter. På så sätt blir kvalitetsregistret ett interaktivt arbetsinstrument där varje enskild klinik, i förhållande till både vårdprogram och aktuella riktlinjer, kan se hur kliniken "ligger till i Sverige" men även hur den förbättras.

Det har varit ett stort fokus på ledtider i cancervården se senaste åren. Flera ledtider registreras i SCRCR: datum då remiss inkommit till kirurgkliniken; tid till första besök; tidpunkter för pre- och postoperativ MDT-konferens; operationsdatum, tidpunkter för given strålbehandling och cytostatikabehandling, svarsdatum för PAD samt tidpunkt för hemgång. Ytterligare ledtider i processen registreras inom SVF uppföljningen. Målnivåer för ledtider inom SVF framgår av tabell 21 och tabell 22.

Ett pilotprojekt med registrering av patientupplevelser (PREM) och patientrelaterade utfall (PROM) av en årskohort kommer att slutföras och utvärderas 2019. Inom SVF registreras också PREM-data avseende själva SVF-processen.

Remissversion

Tabell 20a. Effektmått – kvalitetsindikatorer med målnivåer inom Svenska Kolorektalcancerregistret

A. Radikalt opererad enligt kirurg och patolog, 2017 Urval: Resecerade, M0					
0 p	-1 p	-2 p	-3 p	-4 p	-5 p
≥ 90 %	80–89 %	70–79 %	<70 %		

B. 30 dagars mortalitet, akut opererad, 2015–2017 Urval: Resecerade					
0 p	-1 p	-2 p	-3 p	-4 p	-5 p
<4 %	4–5,9 %	6–7,9 %	8–8,9 %	≥ 10 %	

C. 30 dagars mortalitet, elektivt opererad, 2015–2017 Urval**:** Resecerade					
0 p	-1 p	-2 p	-3 p	-4 p	-5 p
<1 %	1–1,9 %	2–2,9 %	3–3,9 %	≥ 4 %	

D. Relativ 3-årsöverlevnad, akut opererad, diagnosår 2011–2017 Urval: Resecerade, M0					
0 p	-1 p	-2 p	-3 p	-4 p	-5 p
≥ 80 %	75–79 %	70–74 %	65–69 %	60–64 %	<60 %

E. Relativ 3-årsöverlevnad elektivt opererad, diagnosår 2011–2017 Urval**:** Resecerade, M0					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 95 %	90–94 %	85–89 %	80–84 %	75–79 %	<75 %

F. Lokalrecidiv inom 3 år, 2012–2014 Urval: Resecerade					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
<5 %	5–7 %	7–10 %	11–14 %	≥ 15 %	

G. Perop tarmperforation, 2015–2017 Urval: Elektivt resecerade, ej uppg saknas					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
0 %	0,01–2 %	2,01–5 %	> 5 %		

Remissversion

H. Cirkumferentiell marginal (CRM), andel ≥ 1,0 mm, 2017 Urval: Resecerade, ej PT0					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 90 %	80–89 %	70–79 %	<70 %		

Tabell 20b. Processmått – kvalitetsindikatorer med målnivåer inom Svenska Kolorektalcancerregistret

I. Väntetid från diagnos till behandlingsstart, andel inom 4 veckor, 2017 Urval: Elektivt op, cyt/strål/op					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 80 %	70–79 %	60–69 %	<60 %		

J. Väntetid från operation till PAD-svar, andel inom 2 veckor, 2017 Urval: Resecerade					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 80 %	70–79 %	<70 %			

K. Väntetid från operation till start av adjuvant behandling, andel inom 8 veckor, 2015–2017 Urval: Resecerade, stad I-III, remitt till onkklin					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 80 %	75–79 %	70–74 %	65–69 %	<65 %	

L. Täckningsgrad, anmälan, 2017 Urval: Alla					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
100 %	97–99 %	90–96 %	<90 %		

M. Komplett staging, 2017 Urval: Opererade					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 90 %	80–89 %	70–79 %	<70 %		

N. Preoperativ MDK, 2017 **Urval:** Alla men ej end polyp, o ej akut op					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 90 %	80–89 %	70–79 %	<70 %		

Remissversion

O. Ackrediterad kolorektalkirurg och/eller specialist med kolorektal inriktning, 2017 Urval: Resecerade					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 95 %	90–94 %	80–89 %	<80 %		

P. Antal undersökta körtlar, ≥ 12, 2017 Urval: Resecerade					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 95 %	90–94 %	80–89 %	70–79 %	<70 %	

Q. Postoperativ MDK, 2017 Urval: Op eller end polyp, ej 30d mort					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 90 %	80–89 %	70–79 %	<70 %		

R. Remitterad till onkologklinik, 2015–2017 Urval: Resecerade, stad III och ≤75 år					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 80 %	70–79 %	60–69 %	<60 %		

S. Inkluderad i kirurgiska eller onkologiska studier, 2017 Urval: Alla					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
≥ 30 %	20–29 %	10–19 %	<10 %		

T. Täckningsgrad, 3- och 5-årsuppföljning, 2012 och 2014 Urval: Op eller end polyp, ej 30d mort					
0:	-1	-2	-3	-4	-5
100 %	97–99 %	90–96 %	<90 %		

Remissversion

Tabell 21. Målnivåer för ledtider enligt SVF

Föjande ledtider används för nationell uppföljning av de standardiserade vårdförloppen:

Patientgrupp	Från	Till	Tid
Basutredning	Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling	39 kalenderdagar
Utökad utredning	Beslut välgrundad misstanke	Start av första behandling	53 kalenderdagar

Start av behandling kan gälla operation, strål- eller läkemedelsbehandling, stent eller stomiuppläggning oavsett kurativ eller palliativ intention. Som start av behandling räknas även beslut om behandling med *best supportive care*.

Tabell 22. De ingående ledtiderna inom SVF

Från	Till	Tid
Misstanke – beslut om utredning för att bekräfta eller utesluta välgrundad misstanke	Beslut välgrundad misstanke eller ej	10 kalenderdagar
Beslut välgrundad misstanke	Välgrundad misstanke – remiss mottagen	1 kalenderdag
Välgrundad misstanke – remiss mottagen	Första besök i specialiserad vård (block A – koloskopi)	10 kalenderdagar
Block A	PAD-svar, px	5 kalenderdagar
Block A, basutredning	Behandlingsbeslut	14 kalenderdagar
Block A, utökad utredning	Behandlingsbeslut	28 kalenderdagar
Behandlingsbeslut	Start av första behandling	14 kalenderdagar
Operation	PAD-svar	14 kalenderdagar
Operation	Adjuvant cytostatikabehandling	Så snart patienten är läkt, helst inom 6 veckor och senast inom 8 veckor

Remiss version

KAPITEL 23

Referenser

1. Statistik om dödsorsaker. Socialstyrelsen 2019 [2020-10-27]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/dodsorsaker/.
2. Forsberg AM, Kjellstrom L, Agreus L, Nixon Andreasson A, Nyhlin H, Talley NJ, et al. Prevalence of colonic neoplasia and advanced lesions in the normal population: a prospective population-based colonoscopy study. Scand J Gastroenterol. 2012;47(2):184-90.
3. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(6):1043-51.
4. von Renteln D, Pohl H. Polyp Resection - Controversial Practices and Unanswered Questions. Clinical and translational gastroenterology. 2017;8(3):e76.
5. Thorlacius H. Riktlinjer för enoskopisk kontroll efter kolorektal polypektomi. Läkartidningen 2017; 114: EHD6. 2017.
6. Diet Nutrition Physical activity and colorectal cancer. Continuous Update project Expert Report 2018. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; [2020-10-27]. Available from: https://www.wcrf.org/dietandcancer.
7. Consumption of red meat and pro-cessed meat. Lyon: International Agency for Research on Cancer. IARC Working Group. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.; 2015 6–13 September 2015.
8. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2009;124(10):2406-15.
9. Jess T, Simonsen J, Jorgensen 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.
10. Abdalla M, Landerholm K, Andersson P, Andersson RE, Myrelid P. Risk of Rectal Cancer After Colectomy for Patients With Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(7):1055-60.e2.
11. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet. 1990;336(8711):357-9.
12. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? Am J Gastroenterol. 2011;106(11):1911-21; quiz 22.
13. Hussan H, Clinton SK, Roberts K, Bailey MT. Fusobacterium's link to colorectal neoplasia sequenced: A systematic review and future insights. World J Gastroenterol. 2017;23(48):8626-50.
14. Alsheridah N, Akhtar S. Diet, obesity and colorectal carcinoma risk: results from a national cancer registry-based middle-eastern study. BMC Cancer. 2018;18(1):1227.
15. Cancer prevention. World Health Organization (WHO); [cited 2020-10-27]. Available from: https://www.who.int/cancer/prevention/en/.
16. Limit red and processed meat. Eat no more than moderate amounts of red meat and little ia, processed meat, . World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer

Remissversion

Research; [2020-10-27]. Available from: https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limit-red-processed-meat.
17. Wilson JMG, Junger, G. Principles and practice of screening for disease Genève: WHO: Public Health Papers 34; 1968.
18. Lynge E, Tornberg S, von Karsa L, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. Eur J Cancer. 2012;48(5):743-8.
19. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. Gut. 2015;64(10):1637-49.
20. Benard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. World J Gastroenterol. 2018;24(1):124-38.
21. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2010.
22. IARC Handbooks of Cancer Prevention. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Interventions. Colorectal cancer screening. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2019.
23. Införande av allmän tarmcancerscreening. Slutrapport och rekommendation. Version 1.0. Regionala cancercentrum i Samverkan 2018 [2020-09-10]. Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/prevention-tidig-upptackt/tarmcancerscreening/slutrapport_inforande_tarmcancerscreening_18-02-28.pdf.
24. Screening för tjock- och ändtarmscancer – Rekommendation och bedömningsunderlag. Socialstyrelsen; 2014 [2020-10-27]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/slutliga-rekommendationer/tjock-och-andtarmscancer/.
25. Törnberg S, Lundström V, Gustafsson S, Hultkrantz R. Första året med kolorektalcancerscreening i Stockholm. Noggrann monitorering och kvalitetskontroll nödvändigt. Läkartidningen. 2010;107:1709-11.
26. Pålsson B. Tidigare diagnostik för ökad överlevnad vid kolorektal cancer – förutsättningar för screening i Södra sjukvårdsregionen. Lund: 2017.
27. Thorlacius H, Toth E. Screening för kolorektal cancer – evidensläge, metoder och utmaningar. 2018;115:E3PI.: Läkartidningen; 2018.
28. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. Clinical genetics. 2009;76(1):1-18.
29. Halvarsson B, Muller W, Planck M, Benoni AC, Mangell P, Ottosson J, et al. Phenotypic heterogeneity in hereditary non-polyposis colorectal cancer: identical germline mutations associated with variable tumour morphology and immunohistochemical expression. J Clin Pathol. 2007;60(7):781-6.
30. Klarskov L, Holck S, Bernstein I, Nilbert M. Hereditary colorectal cancer diagnostics: morphological features of familial colorectal cancer type X versus Lynch syndrome. J Clin Pathol. 2012;65(4):352-6.
31. Truta B, Chen YY, Blanco AM, Deng G, Conrad PG, Kim YH, et al. Tumor histology helps to identify Lynch syndrome among colorectal cancer patients. Familial cancer. 2008;7(3):267-74.

Remissversion

32. Evaluation of Genomic Applications in Practice Prevention Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2009;11(1):35-41.
33. de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. Familial cancer. 2005;4(3):233-7.
34. Lagerstedt-Robinson K, Rohlin A, Aravidis C, Melin B, Nordling M, Stenmark-Askmalm M, et al. Mismatch repair gene mutation spectrum in the Swedish Lynch syndrome population. Oncology reports. 2016;36(5):2823-35.
35. Moller P, Seppala 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.
36. Bonadona V, Bonaiti 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.
37. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med. 2003;348(9):791-9.
38. 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. Nature genetics. 2002;30(2):227-32.
39. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. American journal of human genetics. 2005;77(1):112-9.
40. Bettstetter M, Dechant S, Ruemmele P, Grabowski M, Keller G, Holinski-Feder E, et al. Distinction of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic microsatellite-unstable colorectal cancer through quantification of MLH1 methylation by real-time PCR. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2007;13(11):3221-8.
41. Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, et al. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. Health technology assessment. 2017;21(51):1-238.
42. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017;35(13):1453-86.
43. Cavazza A, Radia C, Harlow C, Monahan KJ. Experience of the implementation and outcomes of universal testing for Lynch syndrome in the United Kingdom. Colorectal Dis. 2019;21(7):760-6.
44. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. NICE; 2017 [2020-03-20]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/dg27/resources.
45. Win AK, Dowty JG, Antill YC, English DR, Baron JA, Young JP, et al. Body mass index in early adulthood and endometrial cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers. Obstetrics and gynecology. 2011;117(4):899-905.

Remissversion

46. Win AK, Dowty JG, English DR, Campbell PT, Young JP, Winship I, et al. Body mass index in early adulthood and colorectal cancer risk for carriers and non-carriers of germline mutations in DNA mismatch repair genes. Br J Cancer. 2011;105(1):162-9.
47. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med. 2000;342(26):1946-52.
48. 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.
49. Watson P, Ashwathnarayan R, Lynch HT, Roy HK. Tobacco use and increased colorectal cancer risk in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Archives of internal medicine. 2004;164(22):2429-31.
50. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Gut. 2020;69(3):411-44.
51. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. Gut. 2011;60(7):950-7.
52. Renkonen-Sinisalo L, Seppala TT, Jarvinen HJ, Mecklin JP. Subtotal Colectomy for Colon Cancer Reduces the Need for Subsequent Surgery in Lynch Syndrome. Dis Colon Rectum. 2017;60(8):792-9.
53. Caron M, Lamarre G, Gregoire P, Simonyan D, Laflamme N. The fecal immunochemical test (fit): Selected aspects regarding its effectiveness for colorectal cancer screening in Quebec City. Preventive medicine reports. 2018;12:6-11.
54. Ewing M, Naredi P, Zhang C, Mansson J. Identification of patients with non-metastatic colorectal cancer in primary care: a case-control study. Br J Gen Pract. 2016;66(653):e880-e6.
55. Iversen LH, Antonsen S, Laurberg S, Lautrup MD. Therapeutic delay reduces survival of rectal cancer but not of colonic cancer. Br J Surg. 2009;96(10):1183-9.
56. Torring ML, Frydenberg M, Hamilton W, Hansen RP, Lautrup MD, Vedsted P. Diagnostic interval and mortality in colorectal cancer: U-shaped association demonstrated for three different datasets. J Clin Epidemiol. 2012;65(6):669-78.
57. Torring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. Eur J Cancer. 2013;49(9):2187-98.
58. Korsgaard M, Pedersen L, Sorensen HT, Laurberg S. Delay of treatment is associated with advanced stage of rectal cancer but not of colon cancer. Cancer Detect Prev. 2006;30(4):341-6.
59. Tidig upptäckt av symtomgivande cancer. SBU-rapport nr 222. : Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014 [2020-04-27]. Available from: https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/tidig-upptackt-av-symtomgivande-cancer/.
60. Arbman G, Nilsson E, Storgren-Fordell V, Sjodahl R. A short diagnostic delay is more important for rectal cancer than for colonic cancer. Eur J Surg. 1996;162(11):899-904.

Remissversion

61. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. Br J Gen Pract. 2011;61(586):e231-43.
62. Del Giudice ME, Vella ET, Hey A, Simunovic M, Harris W, Levitt C. Systematic review of clinical features of suspected colorectal cancer in primary care. Canadian family physician Medecin de famille canadien. 2014;60(8):e405-15.
63. Forbes LJ, Simon AE, Warburton F, Boniface D, Brain KE, Dessaix A, et al. Differences in cancer awareness and beliefs between Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK (the International Cancer Benchmarking Partnership): do they contribute to differences in cancer survival? Br J Cancer. 2013;108(2):292-300.
64. Hamilton W, Green T, Martins T, Elliott K, Rubin G, Macleod U. Evaluation of risk assessment tools for suspected cancer in general practice: a cohort study. Br J Gen Pract. 2013;63(606):e30-6.
65. 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.
66. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected colorectal cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. Br J Gen Pract. 2012;62(594):e29-37.
67. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJ, Mulder CJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:c1269.
68. Pakkiforlob for kraeft i tyk- og endetarm. Köpenhamn: Sundhedsstyrelsen; 2016 [cited 2020-09-10]. Available from: https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2016/Pakkeforloeb-for-kraeft-i-tyk--og-endetarm.
69. 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.
70. Spada C, Stoker J, Alarcon O, Barbaro F, Bellini D, Bretthauer M, et al. Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. Eur Radiol. 2015;25(2):331-45.
71. 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.
72. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol. 2018;28(4):1465-75.
73. Burney M, Purden M, McVey L. Patient satisfaction and nurses' perceptions of quality in an inpatient cardiology population. J Nurs Care Qual. 2002;16(4):56-67; quiz 8-9.
74. Jones KR, Burney RE, Christy B. Patient expectations for surgery: are they being met? Jt Comm J Qual Improv. 2000;26(6):349-60.
75. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. World J Surg. 2008;32(6):964-70.
76. Litner M ZT, T Z. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? 18: 31–33, 39. Vård i Norden. 181998.

Remissversion

77. 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.
78. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum. 1995;38(12):1286-95.
79. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. Lancet. 1986;2(8514):996-9.
80. West NP, Sutton KM, Ingeholm P, Hagemann-Madsen RH, Hohenberger W, Quirke P. Improving the quality of colon cancer surgery through a surgical education program. Dis Colon Rectum. 2010;53(12):1594-603.
81. Wang Y, Zhou M, Yang J, Sun X, Zou W, Zhang Z, et al. Increased lymph node yield indicates improved survival in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. Cancer medicine. 2019;8(10):4615-25.
82. Lykke J, Rosenberg J, Jess P, Roikjaer O. Lymph node yield and tumour subsite are associated with survival in stage I-III colon cancer: results from a national cohort study. World journal of surgical oncology. 2019;17(1):62.
83. Jestin P, Pahlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. Eur J Cancer. 2005;41(14):2071-8.
84. Stewart CJ, Hillery S, Platell C, Puppa G. Assessment of Serosal Invasion and Criteria for the Classification of Pathological (p) T4 Staging in Colorectal Carcinoma: Confusions, Controversies and Criticisms. Cancers. 2011;3(1):164-81.
85. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. Histopathology. 2007;50(1):103-12.
86. Loughrey MB, Quirke P, Shepherd NA. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for colorectal cancer histopathology reports. : The Royal College of Pathologists; 2017.
87. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours Colon and Rectum. Chichester, West Sussex, UK ;: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
88. Digestive System Tumours. WHO Classification of Tumours tEWCoTEB. World Health Organization (WHO), .
89. 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.
90. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D, et al. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? Br J Cancer. 2006;94(3):351-7.
91. Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases - The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. Eur J Surg Oncol. 2009;35(3):302-6.
92. 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.

Remissversion

93. Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. Preoperative tumour staging with multidisciplinary team assessment improves the outcome in locally advanced primary rectal cancer. Colorectal Dis. 2011;13(12):1361-9.
94. Phelip JM, Molinie F, Delafosse P, Launoy G, Tretarre B, Bara S, et al. A population-based study of adjuvant chemotherapy for stage-II and -III colon cancers. Gastroenterol Clin Biol. 2010;34(2):144-9.
95. Segelman J, Singnomklao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. Colorectal Dis. 2009;11(7):768-74.
96. Swellengrebel HA, Peters EG, Cats A, Visser O, Blaauwgeers HG, Verwaal VJ, et al. Multidisciplinary discussion and management of rectal cancer: a population-based study. World J Surg. 2011;35(9):2125-33.
97. Ye YJ, Shen ZL, Sun XT, Wang ZF, Shen DH, Liu HJ, et al. Impact of multidisciplinary team working on the management of colorectal cancer. Chinese medical journal. 2012;125(2):172-7.
98. Munro A, Brown M, Niblock P, Steele R, Carey F. Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience. BMC Cancer. 2015;15:686.
99. McLaughlin C, Kim NK, Bandyopadhyay D, Deng X, Kaplan B, Matin K, et al. Adjuvant radiation therapy for T4 non-rectal colon adenocarcinoma provides a cause-specific survival advantage: A SEER database analysis. Radiother Oncol. 2019;133:50-3.
100. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Cancer. 1995;75(9):2269-75.
101. Swedish Rectal Cancer T, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med. 1997;336(14):980-7.
102. 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.
103. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol. 2005;23(24):5644-50.
104. 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.
105. Glimelius B, Isacsson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(2):281-7.
106. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. Dis Colon Rectum. 1993;36(6):564-72.
107. 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.

Remissversion

108. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med. 2006;355(11):1114-23.
109. 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.
110. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(22):3687-94.
111. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(6):579-88.
112. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. 2006;93(10):1215-23.
113. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol. 2012;30(31):3827-33.
114. Pettersson D, Lorinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. Br J Surg. 2015;102(8):972-8; discussion 8.
115. Erlandsson J, Martling A. Short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer - Authors' reply. Lancet Oncol. 2017;18(6):e295.
116. Saglam S, Bugra D, Saglam EK, Asoglu O, Balik E, Yamaner S, et al. Fourth versus eighth week surgery after neoadjuvant radiochemotherapy in T3-4/N0+ rectal cancer: Istanbul R-01 study. Journal of gastrointestinal oncology. 2014;5(1):9-17.
117. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). J Clin Oncol. 2016;34(31):3773-80.
118. Evans J, Bhoday J, Sizer B, Tekkis P, Swift R, Perez R, et al. Results of a prospective randomised control 6 vs 12 trial: Is greater tumour downstaging observed on post treatment MRI if surgery is delayed to 12-weeks versus 6-weeks after completion of neoadjuvant chemoradiotherapy? Annals of Oncology. 2016;27(suppl_6).
119. 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.
120. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen C, Putter H, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):4006-.
121. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Krynski 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.

Remissversion

122. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):4007-.
123. Nationella kvalitetsregisterrapporter Tjock- och Ändtarmscancer. Regionala cancercentrum i Samverkan; [cited 2020-04-01]. Available from: https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/tjocktarm-andtarm-och-anal/tjock--och-andtarm/kvalitetsregister/rapporter/.
124. Onkologirapport 2017 från Svenska Koloncancerregistret. Regionalt Cancercentrum Norr; 2019 [2020-04-01]. Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/tjock--och-andtarm-anal/kvalitetsregister/tjock-och-andtarm-fr.-2018/onkologirapport2017.pdf.
125. Glimelius B, Myklebust TA, Lundqvist K, Wibe A, Guren MG. Two countries - Two treatment strategies for rectal cancer. Radiother Oncol. 2016;121(3):357-63.
126. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, et al. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: The MERCURY II Study. Ann Surg. 2016;263(4):751-60.
127. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rodel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv22-iv40.
128. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. J Clin Oncol. 2016;34(27):3300-7.
129. Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):3504-.
130. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011;29(35):4633-40.
131. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR, Jr., Chan E, Cataldo P, Marcet J, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. Ann Surg Oncol. 2012;19(2):384-91.
132. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. Br J Surg. 2012;99(7):897-909.
133. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. Lancet. 2018;391(10139):2537-45.
134. Dattani M, Heald RJ, Goussous G, Broadhurst J, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, et al. Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. Ann Surg. 2018.
135. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant

Remissversion

chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2017;2(7):501-13.
136. Watch and Wait as Treatment for Patients With Rectal Cancer (WoW). U.S. National Library of Medicine, ; [updated August 31, 20182020-10-27]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125343.
137. Rombouts AJM, Al-Najami I, Abbott NL, Appelt A, Baatrup G, Bach S, et al. Can we Save the rectum by watchful waiting or TransAnal microsurgery following (chemo) Radiotherapy versus Total mesorectal excision for early REctal Cancer (STAR-TREC study)?: protocol for a multicentre, randomised feasibility study. BMJ open. 2017;7(12):e019474.
138. Tao R, Tsai CJ, Jensen G, Eng C, Kopetz S, Overman MJ, et al. Hyperfractionated accelerated reirradiation for rectal cancer: An analysis of outcomes and toxicity. Radiother Oncol. 2017;122(1):146-51.
139. Abdel-Wahab MM, Wolfson AH, Raub W, Landy H, Feun L, Sridhar K, et al. The role of hyperfractionated re-irradiation in metastatic brain disease: a single institutional trial. American journal of clinical oncology. 1997;20(2):158-60.
140. Bentzen SM, Baumann M. The linear-quadratic model in clinical practice. In: Steel GG (ed) . Arnold, London pp 134-146. Basic clinical radiobiology. Steel GG ed. London: Arnold; 2002. p. 134-46.
141. Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(5):1267-74.
142. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. Cancer. 2002;95(5):1144-50.
143. Guren MG, Undseth C, Rekstad BL, Braendengen M, Dueland S, Spindler KL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. Radiother Oncol. 2014;113(2):151-7.
144. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. ESTRO; [2020-10-28]. Available from: https://user-swndwmf.cld.bz/Rectal-Cancer-GEC-ESTRO-Handbook-of-Brachytherapy/14#4.
145. Appelt AL, Ploen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(1):74-80.
146. Appelt AL, Ploen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jorgensen JC, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. Lancet Oncol. 2015;16(8):919-27.
147. U.S. National Library of Medicine. OPERA Study: A Study of Two Dosing Regimens of CellCept (Mycophenolate Mofetil) in Kidney Transplant Patients: ClinicalTrials.gov; [2020-10-27]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005562.
148. Plastaras JP, Dionisi F, Wo JY. Gastrointestinal cancer: nonliver proton therapy for gastrointestinal cancers. Cancer journal (Sudbury, Mass). 2014;20(6):378-86.
149. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund A, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):336-46.
150. 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.

Remissversion

151. Bruheim K, Tveit KM, Skovlund E, Balteskard L, Carlsen E, Fossa SD, et al. Sexual function in females after radiotherapy for rectal cancer. Acta Oncol. 2010;49(6):826-32.
152. Bruheim K, Guren MG, Dahl AA, Skovlund E, Balteskard L, Carlsen E, et al. Sexual function in males after radiotherapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(4):1012-7.
153. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol. 2005;23(25):6126-31.
154. Kendal WS, Nicholas G. A population-based analysis of second primary cancers after irradiation for rectal cancer. American journal of clinical oncology. 2007;30(4):333-9.
155. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. J Clin Oncol. 2015;33(15):1640-6.
156. Martling A, Smedby KE, Birgisson H, Olsson H, Granath F, Ekbom A, et al. Risk of second primary cancer in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. Br J Surg. 2017;104(3):278-87.
157. Prescribing RaRPBTR. International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU); [2020-10-28]. Available from: https://icru.org/home/reports/prescribing-recording-and-reporting-photon-beam-therapy-report-62.
158. Prescribing R, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT) (ICRU Report 83), . International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU). Available from: https://icru.org/testing/reports/prescribing-recording-and-reporting-intensity-modulated-photon-beam-therapy-imrt-icru-report-83.
159. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;74(3):824-30.
160. Ng M, Leong T, Chander S, Chu J, Kneebone A, Carroll S, et al. Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) contouring atlas and planning guidelines for intensity-modulated radiotherapy in anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(5):1455-62.
161. Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Chiloiro G, Coco C, Das P, et al. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. Radiother Oncol. 2016;120(2):195-201.
162. Nijkamp J, Swellengrebel M, Hollmann B, de Jong R, Marijnen C, van Vliet-Vroegindeweij C, et al. Repeat CT assessed CTV variation and PTV margins for short- and long-course pre-operative RT of rectal cancer. Radiother Oncol. 2012;102(3):399-405.
163. Nijkamp J, Marijnen C, van Herk M, van Triest B, Sonke JJ. Adaptive radiotherapy for long course neo-adjuvant treatment of rectal cancer. Radiother Oncol. 2012;103(3):353-9.
164. 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.
165. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Wilhelmsen M, et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. Br J Surg. 2016;103(5):581-9.
166. Olofsson F, Buchwald P, Elmstahl S, Syk I. No benefit of extended mesenteric resection with central vascular ligation in right-sided colon cancer. Colorectal Dis. 2016;18(8):773-8.

Remissversion

167. Bertelsen CA, Neuenschwander AU. The safety of complete mesocolic excision once again confirmed. Colorectal Dis. 2018;20(6):552.
168. Bertelsen CA, Larsen HM, Neuenschwander AU, Laurberg S, Kristensen B, Emmertsen KJ. Long-term Functional Outcome After Right-Sided Complete Mesocolic Excision Compared With Conventional Colon Cancer Surgery: A Population-Based Questionnaire Study. Dis Colon Rectum. 2018;61(9):1063-72.
169. Burns EM, Currie A, Bottle A, Aylin P, Darzi A, Faiz O. Minimal-access colorectal surgery is associated with fewer adhesion-related admissions than open surgery. Br J Surg. 2013;100(1):152-9.
170. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study G, Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350(20):2050-9.
171. Guillou 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.
172. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, 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.
173. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy AM, Castells A, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. Arch Surg. 2007;142(3):298-303.
174. Gustafsson P, Jestin P, Gunnarsson U, Lindforss U. Higher frequency of anastomotic leakage with stapled compared to hand-sewn ileocolic anastomosis in a large population-based study. World J Surg. 2015;39(7):1834-9.
175. 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.
176. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2010;11(7):637-45.
177. Scholin J, Buunen M, Hop W, Bonjer J, Anderberg B, Cuesta M, et al. Bowel obstruction after laparoscopic and open colon resection for cancer: results of 5 years of follow-up in a randomized trial. Surg Endosc. 2011;25(12):3755-60.
178. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Furst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(3):210-8.
179. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. Lancet Oncol. 2005;6(7):477-84.
180. Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. Int J Colorectal Dis. 2016;31(9):1577-94.
181. Sondenaa K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H, et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for

Remissversion

colon cancer in open and laparoscopic surgery : proceedings of a consensus conference. Int J Colorectal Dis. 2014;29(4):419-28.
182. Bernhoff R, Sjovall A, Buchli C, Granath F, Holm T, Martling A. Complete mesocolic excision in right-sided colon cancer does not increase severe short-term postoperative adverse events. Colorectal Dis. 2018;20(5):383-9.
183. 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; discussion 64-5.
184. Olofsson F, Buchwald P, Elmstahl S, Syk I. High Tie or not in Resection for Cancer in the Sigmoid Colon? Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society. 2019;108(3):227-32.
185. Hida J, Okuno K, Yasutomi M, Yoshifuji T, Uchida T, Tokoro T, et al. Optimal ligation level of the primary feeding artery and bowel resection margin in colon cancer surgery: the influence of the site of the primary feeding artery. Dis Colon Rectum. 2005;48(12):2232-7.
186. Rouffet F, Hay JM, Vacher B, Fingerhut A, Elhadad A, Flamant Y, et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research. Dis Colon Rectum. 1994;37(7):651-9.
187. Chin CC, Yeh CY, Tang R, Changchien CR, Huang WS, Wang JY. The oncologic benefit of high ligation of the inferior mesenteric artery in the surgical treatment of rectal or sigmoid colon cancer. Int J Colorectal Dis. 2008;23(8):783-8.
188. Titu LV, Tweedle E, Rooney PS. High tie of the inferior mesenteric artery in curative surgery for left colonic and rectal cancers: a systematic review. Dig Surg. 2008;25(2):148-57.
189. Adachi Y, Inomata M, Miyazaki N, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Distribution of lymph node metastasis and level of inferior mesenteric artery ligation in colorectal cancer. Journal of clinical gastroenterology. 1998;26(3):179-82.
190. Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. Br J Surg. 2011;98(8):1171-8.
191. Morikawa E, Yasutomi M, Shindou K, Matsuda T, Mori N, Hida J, et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. Dis Colon Rectum. 1994;37(3):219-23.
192. Swank HA, Eshuis EJ, Ubbink DT, Bemelman WA. Is routine histopathological examination of appendectomy specimens useful? A systematic review of the literature. 2011;13(11):1214-21.
193. Enblad M, Graf W, Birgisson H. Risk factors for appendiceal and colorectal peritoneal metastases. European Journal of Surgical Oncology. 2018;44(7):997-1005.
194. Pai RK, Beck AH, Norton JA, Longacre TA. Appendiceal mucinous neoplasms: clinicopathologic study of 116 cases with analysis of factors predicting recurrence. Am J Surg Pathol. 2009;33(10):1425-39.
195. Delhorme JB, Severac F, Averous G, Glehen O, Passot G, Bakrin N, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei of appendicular and extra-appendicular origin. Br J Surg. 2018;105(6):668-76.
196. McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, Chakrabarty B, Sikand K, Fulford PE, et al. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. Br J Surg. 2012;99(7):987-92.

Remissversion

197. Jimenez W, Sardi A, Nieroda C, Sittig M, Milovanov V, Nunez M, et al. Predictive and prognostic survival factors in peritoneal carcinomatosis from appendiceal cancer after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2014;21(13):4218-25.
198. 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.
199. Kanso F, Lefevre JH, Svrcek M, Chafai N, Parc Y, Tiret E. Partial Mesorectal Excision for Rectal Adenocarcinoma: Morbidity and Oncological Outcome. Clin Colorectal Cancer. 2016;15(1):82-90.e1.
200. 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.
201. Menahem B, Lubrano J, Vallois A, Alves A. Early Closure of Defunctioning Loop Ileostomy: Is It Beneficial for the Patient? A Meta-analysis. World J Surg. 2018;42(10):3171-8.
202. Bianco F, Romano G, Tsarkov P, Stanojevic G, Shroyer K, Giuratrabocchetta S, et al. Extralevator with vs nonextralevator abdominoperineal excision for rectal cancer: the RELAPe randomized controlled trial. Colorectal Dis. 2017;19(2):148-57.
203. Chen Y, Chi P. [Meta-analysis of extralevator abdominoperineal excision for rectal cancer]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2017;20(3):326-32.
204. Frasson M, Garcia-Granero E, Parajo A, Garcia-Mayor L, Flor B, Garcia-Granero A, et al. Rectal cancer threatening or affecting the prostatic plane: is partial prostatectomy oncologically adequate? Results of a multicentre retrospective study. Colorectal Dis. 2015;17(8):689-97.
205. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou 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.
206. Matthiessen A, Folkesson J, Hallböök O, Hjern F, Mangell P, Olsson H, et al. Dynamiskt decennium för svensk kolorektal laparoskopi. Svensk kirurgi. 2018;76(6):54-6.
207. Ptok H, Kube R, Schmidt U, Kockerling F, Gastinger I, Lippert H. Conversion from laparoscopic to open colonic cancer resection - associated factors and their influence on long-term oncological outcome. Eur J Surg Oncol. 2009;35(12):1273-9.
208. Chan AC, Poon JT, Fan JK, Lo SH, Law WL. Impact of conversion on the long-term outcome in laparoscopic resection of colorectal cancer. Surg Endosc. 2008;22(12):2625-30.
209. Park JS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. Ann Surg. 2013;257(4):665-71.
210. 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.
211. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebski 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.
212. Bosch SL, Nagtegaal ID. The Importance of the Pathologist's Role in Assessment of the Quality of the Mesorectum. Current colorectal cancer reports. 2012;8(2):90-8.

Remissversion

213. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. Lancet. 2009;373(9666):821-8.
214. Whiteford MH, Denk PM, Swanstrom LL. Feasibility of radical sigmoid colectomy performed as natural orifice translumenal endoscopic surgery (NOTES) using transanal endoscopic microsurgery. Surg Endosc. 2007;21(10):1870-4.
215. Arroyave MC, DeLacy FB, Lacy AM. Transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer: Step by step description of the surgical technique for a two-teams approach. Eur J Surg Oncol. 2017;43(2):502-5.
216. Simillis C, Hompes R, Penna M, Rasheed S, Tekkis PP. A systematic review of transanal total mesorectal excision: is this the future of rectal cancer surgery? Colorectal Dis. 2016;18(1):19-36.
217. Xu W, Xu Z, Cheng H, Ying J, Cheng F, Xu W, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between transanal and laparoscopic total mesorectal excision for the treatment of mid and low rectal cancer: A meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2016;42(12):1841-50.
218. Ma B, Gao P, Song Y, Zhang C, Zhang C, Wang L, et al. Transanal total mesorectal excision (taTME) for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of oncological and perioperative outcomes compared with laparoscopic total mesorectal excision. BMC Cancer. 2016;16:380.
219. Adamina M, Buchs NC, Penna M, Hompes R. St.Gallen consensus on safe implementation of transanal total mesorectal excision. Surg Endosc. 2018;32(3):1091-103.
220. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, de Lange-de Klerk ES, Sietses C, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. Surg Endosc. 2016;30(8):3210-5.
221. Transanal Total Mesorectal Excision. [2020-04-01]. Available from: https://tatme.medicaldata.eu.
222. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, et al. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. Ann Surg. 2017;266(1):111-7.
223. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, et al. Incidence and Risk Factors for Anastomotic Failure in 1594 Patients Treated by Transanal Total Mesorectal Excision: Results From the International TaTME Registry. Ann Surg. 2018.
224. Denost Q, Adam JP, Rullier A, Buscail E, Laurent C, Rullier E. Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial. Ann Surg. 2014;260(6):993-9.
225. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(9):829-54.
226. Oien K, Forsmo HM, Rosler C, Nylund K, Waage JE, Pfeffer F. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging for staging of early rectal cancers: how well does it work in practice? Acta Oncol. 2019;58(sup1):S49-s54.
227. McCarty TR, Bazarbashi AN, Hathorn KE, Thompson CC, Aihara H. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus transanal endoscopic microsurgery (TEM) for treatment of rectal tumors: a comparative systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2019.
228. Gollins S, Moran B, Adams R, Cunningham C, Bach S, Myint AS, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of

Remissversion

Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Multidisciplinary Management. Colorectal Dis. 2017;19 Suppl 1:37-66.
229. Balyasnikova S, Read J, Tait D, Wotherspoon A, Swift I, Cunningham D, et al. The results of local excision with or without postoperative adjuvant chemoradiotherapy for early rectal cancer among patients choosing to avoid radical surgery. Colorectal Dis. 2017;19(2):139-47.
230. Jones HJS, Goodbrand S, Hompes R, Mortensen N, Cunningham C. Radiotherapy after local excision of rectal cancer may offer reduced local recurrence rates. Colorectal Dis. 2019;21(4):451-9.
231. 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.
232. Chen K, Cao G, Chen B, Wang M, Xu X, Cai W, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: A meta-analysis of classic randomized controlled trials and high-quality Nonrandomized Studies in the last 5 years. International journal of surgery (London, England). 2017;39:1-10.
233. 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.
234. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. Jama. 2017;318(16):1569-80.
235. Corrigan N, Marshall H, Croft J, Copeland J, Jayne D, Brown J. Exploring and adjusting for potential learning effects in ROLARR: a randomised controlled trial comparing robotic-assisted vs. standard laparoscopic surgery for rectal cancer resection. Trials. 2018;19(1):339.
236. van der Pas M, Deijen CL, Abis GSA, de Lange-de Klerk ESM, Haglind E, Furst A, et al. Conversions in laparoscopic surgery for rectal cancer. Surg Endosc. 2017;31(5):2263-70.
237. Petersson J, Koedam TW, Bonjer HJ, Andersson J, Angenete E, Bock D, et al. Bowel Obstruction and Ventral Hernia After Laparoscopic Versus Open Surgery for Rectal Cancer in A Randomized Trial (COLOR II). Ann Surg. 2019;269(1):53-7.
238. Amelung FJ, Consten ECJ, Siersema PD, Tanis PJ. A Population-Based Analysis of Three Treatment Modalities for Malignant Obstruction of the Proximal Colon: Acute Resection Versus Stent or Stoma as a Bridge to Surgery. Ann Surg Oncol. 2016;23(11):3660-8.
239. 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.
240. Gorissen KJ, Tuynman JB, Fryer E, Wang L, Uberoi R, Jones OM, et al. Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer. Br J Surg. 2013;100(13):1805-9.
241. Cao Y, Deng S, Wu K, Zheng H, Cheng P, Zhang J, et al. Oncological consequence of emergent resection of perforated colon cancer with complete obstruction after stent insertion as a bridge to surgery. Int J Colorectal Dis. 2019;34(3):545-7.
242. Lee YJ, Yoon JY, Park JJ, Park SJ, Kim JH, Youn YH, et al. Clinical outcomes and factors related to colonic perforations in patients receiving self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. Gastrointest Endosc. 2018;87(6):1548-57.e1.

Remissversion

243. Parodi A, De Ceglie A, De Luca L, Conigliaro R, Naspetti R, Arpe P, et al. Endoscopic stenting as bridge-to-surgery (BTS) in left-sided obstructing colorectal cancer: Experience with conformable stents. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2016;40(5):638-44.
244. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Lutke Holzik MF, Grubben MJ, et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol. 2011;12(4):344-52.
245. Oistamo E, Hjern F, Blomqvist L, Falken Y, Pekkari K, Abraham-Nordling M. Emergency management with resection versus proximal stoma or stent treatment and planned resection in malignant left-sided colon obstruction. World journal of surgical oncology. 2016;14(1):232.
246. Gibor U, Perry Z, Tirosh D, Netz U, Rosental A, Fich A, et al. Comparison of the Long-Term Oncological Outcomes of Stent as a Bridge to Surgery and Surgery Alone in Malignant Colonic Obstruction. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2017;19(12):736-40.
247. Ho KS, Quah HM, Lim JF, Tang CL, Eu KW. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency surgery for left-sided malignant colonic obstruction: a prospective randomized trial. Int J Colorectal Dis. 2012;27(3):355-62.
248. Ghazal AH, El-Shazly WG, Bessa SS, El-Riwini MT, Hussein AM. Colonic endolumenal stenting devices and elective surgery versus emergency subtotal/total colectomy in the management of malignant obstructed left colon carcinoma. J Gastrointest Surg. 2013;17(6):1123-9.
249. Allievi N, Ceresoli M, Fugazzola P, Montori G, Coccolini F, Ansaloni L. Endoscopic Stenting as Bridge to Surgery versus Emergency Resection for Left-Sided Malignant Colorectal Obstruction: An Updated Meta-Analysis. International journal of surgical oncology. 2017;2017:2863272.
250. Kim BC. Comparison of a Subtotal Colectomy With Self-Expandable Metallic Stent in the Management of Patients With Obstructive Left Colon Cancer. Annals of coloproctology. 2016;32(6):203-4.
251. Law WL, Chu KW, Ho JW, Tung HM, Law SY, Chu KM. Self-expanding metallic stent in the treatment of colonic obstruction caused by advanced malignancies. Dis Colon Rectum. 2000;43(11):1522-7.
252. Nitsche U, Stoss 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.
253. 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.
254. Kannarkatt J, Joseph J, Kurniali PC, Al-Janadi A, Hrinczenko B. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. Journal of oncology practice. 2017;13(4):233-41.
255. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27(19):3109-16.
256. Merkel S, Wein A, Gunther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. Cancer. 2001;92(6):1435-43.

Remissversion

257. 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.
258. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):CD005390.
259. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet. 2007;370(9604):2020-9.
260. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
261. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2018;16(4):359-69.
262. ESMO Clinical Practice Guidelines. Gastrointestinal Cancers. ESMO. Available from: https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers.
263. Practice & Guidelines - Gastrointestinal Cancer. American Society of Clinical Oncology (ASCO); [2020-10-27]. Available from: https://www.asco.org/research-guidelines/quality-guidelines/guidelines/gastrointestinal-cancer.
264. Jonker DJ, Spithoff K, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Adjuvant systemic chemotherapy for Stage II and III colon cancer after complete resection: an updated practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2011;23(5):314-22.
265. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. J Clin Oncol. 2011;29(25):3381-8.
266. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. J Natl Cancer Inst. 2012;104(21):1635-46.
267. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2009;27(6):872-7.
268. Schmoll HJ, Van Cutsem E, 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.
269. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol. 2012;30(27):3353-60.
270. Bockelman 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.
271. Park JS, Chon HJ, Jeung HC, Shin SJ, Rha SY, Ahn JB, et al. High-risk clinicopathological features and their predictive significance in Korean patients with stage II colon cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142(9):2051-9.

Remissversion

272. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. Cancer. 2015;121(4):527-34.
273. 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.
274. 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.
275. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol. 2010;28(20):3219-26.
276. Sinicrope FA, Shi Q, Smyrk TC, Thibodeau SN, Dienstmann R, Guinney J, et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. Gastroenterology. 2015;148(1):88-99.
277. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. Cancer Treat Rev. 2016;51:19-26.
278. Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, Goddard KA. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC Cancer. 2015;15:156.
279. Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. Dis Colon Rectum. 2018;61(9):1016-25.
280. Amri R, England J, Bordeianou LG, Berger DL. Risk Stratification in Patients with Stage II Colon Cancer. Ann Surg Oncol. 2016;23(12):3907-14.
281. Taieb J, Taly V, Vernerey D, Bourreau C, Bennouna J, Faroux R, et al. Analysis of circulating tumour DNA (ctDNA) from patients enrolled in the IDEA-FRANCE phase III trial: Prognostic and predictive value for adjuvant treatment duration. Annals of Oncology. 2019;30:v867.
282. Lund CM, Nielsen D, Dehlendorff C, Christiansen AB, Ronholt F, Johansen JS, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: the ACCORE study. ESMO open. 2016;1(5):e000087.
283. Czaykowski PM, Gill S, Kennecke HF, Gordon VL, Turner D. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: does timing matter? Dis Colon Rectum. 2011;54(9):1082-9.
284. 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.
285. 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.
286. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, Creemers GJ, Punt CJ, van Oijen MG, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. Eur J Cancer. 2015;51(17):2553-61.
287. Gao P, Huang XZ, Song YX, Sun JX, Chen XW, Sun Y, et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study. BMC Cancer. 2018;18(1):234.

Remissversion

288. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol. 2005;23(34):8671-8.
289. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Jr., Erlichman C, Shepherd L, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J Clin Oncol. 1998;16(1):295-300.
290. 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.
291. 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.
292. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol. 1999;17(11):3553-9.
293. Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. J Clin Oncol. 2003;21(15):2896-903.
294. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005;352(26):2696-704.
295. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2007;25(16):2198-204.
296. 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.
297. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol. 2011;29(11):1465-71.
298. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, Andre T, de Gramont A, Schmoll HJ, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. J Clin Oncol. 2016;34(8):843-53.
299. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, Malettou L, Dimopoulos MA, Pentheroudakis G, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. BMC Med. 2011;9:10.
300. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13(12):1225-33.
301. Taieb J, et al. Adjuvant FOLFOX4 with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: DFS and overall survival results and subgroup analysis of the PETACC8 Intergroup phase III trial. . Ann Oncol 2012.

Remissversion

302. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, Choti MA, Huerta S. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. JAMA oncology. 2018;4(7):938-43.
303. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2018;19(4):562-78.
304. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. Ann Oncol. 2010;21(9):1743-50.
305. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. Eur J Surg Oncol. 2015;41(6):713-23.
306. 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.
307. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). Radiother Oncol. 2014;113(2):223-9.
308. Boustani J, Caubet M, Bosset JF. Adjuvant Chemotherapy in Rectal Cancer after Chemoradiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016;28(2):140-5.
309. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CB, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2015;26(4):696-701.
310. Shahab D, Gabriel E, Attwood K, Ma WW, Francescutti V, Nurkin S, et al. Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Improved Overall Survival in Locally Advanced Rectal Cancer After Achievement of a Pathologic Complete Response to Chemoradiation. Clin Colorectal Cancer. 2017;16(4):300-7.
311. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. Br J Surg. 2012;99(7):918-28.
312. Ma B, Ren Y, Chen Y, Lian B, Jiang P, Li Y, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for locally advanced rectal cancer patients with pathological complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery? A systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2019;34(1):113-21.
313. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):979-89.
314. Zhao L, Liu R, Zhang Z, Li T, Li F, Liu H, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy

Remissversion

and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Colorectal Dis. 2016;18(8):763-72.
315. Hong YS, Kim SY, Lee JS, Nam B-H, Kim JE, Kim K-P, et al. Long-term results of the ADORE trial: Adjuvant oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FOLFOX) versus 5-fluorouracil and leucovorin (FL) after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer. 2018;36(15_suppl):3501-.
316. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, Nordlinger B, Hofheinz R, Daisne J-F, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6. 2018;36(15_suppl):3500-.
317. Mols F, Beijers T, Lemmens V, van den Hurk CJ, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse LV. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. J Clin Oncol. 2013;31(21):2699-707.
318. Stefansson M, Nygren P. Oxaliplatin added to fluoropyrimidine for adjuvant treatment of colorectal cancer is associated with long-term impairment of peripheral nerve sensory function and quality of life. Acta Oncol. 2016;55(9-10):1227-35.
319. Altaf R, Lund Brixen A, Kristensen B, Nielsen SE. Incidence of cold-induced peripheral neuropathy and dose modification of adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for patients with colorectal cancer. Oncology. 2014;87(3):167-72.
320. Soveri LM, Lamminmaki A, Hanninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. Acta Oncol. 2019;58(4):398-406.
321. Akiyoshi T, Watanabe T, Miyata S, Kotake K, Muto T, Sugihara K, et al. Results of a Japanese nationwide multi-institutional study on lateral pelvic lymph node metastasis in low rectal cancer: is it regional or distant disease? Ann Surg. 2012;255(6):1129-34.
322. 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.
323. Ueno M, Oya M, Azekura K, Yamaguchi T, Muto T. Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patients with advanced low rectal cancer. Br J Surg. 2005;92(6):756-63.
324. Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prognostic factors of rectal cancer patients with lateral pelvic lymph node metastasis. Hepato-gastroenterology. 2012;59(120):2494-7.
325. Cancer Staging Manual. American Joint Committee on Cancer (AJCC); [2020-10-27]. Available from: https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/pages/default.aspx.
326. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, Ito M, Kinugasa Y, Komori K, et al. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG0212): A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. Ann Surg. 2017;266(2):201-7.
327. Kim JC, Takahashi K, Yu CS, Kim HC, Kim TW, Ryu MH, et al. Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer. Ann Surg. 2007;246(5):754-62.
328. Watanabe T, Tsurita G, Muto T, Sawada T, Sunouchi K, Higuchi Y, et al. Extended lymphadenectomy and preoperative radiotherapy for lower rectal cancers. Surgery. 2002;132(1):27-33.

Remissversion

329. Kim TH, Jeong SY, Choi DH, Kim DY, Jung KH, Moon SH, et al. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. Ann Surg Oncol. 2008;15(3):729-37.
330. Kim MJ, Kim TH, Kim DY, Kim SY, Baek JY, Chang HJ, et al. Can chemoradiation allow for omission of lateral pelvic node dissection for locally advanced rectal cancer? J Surg Oncol. 2015;111(4):459-64.
331. Akiyoshi T, Ueno M, Matsueda K, Konishi T, Fujimoto Y, Nagayama S, et al. Selective lateral pelvic lymph node dissection in patients with advanced low rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy based on pretreatment imaging. Ann Surg Oncol. 2014;21(1):189-96.
332. Kusters M, Slater A, Muirhead R, Hompes R, Guy RJ, Jones OM, et al. What To Do With Lateral Nodal Disease in Low Locally Advanced Rectal Cancer? A Call for Further Reflection and Research. Dis Colon Rectum. 2017;60(6):577-85.
333. Kim TG, Park W, Choi DH, Park HC, Kim SH, Cho YB, et al. Factors associated with lateral pelvic recurrence after curative resection following neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. Int J Colorectal Dis. 2014;29(2):193-200.
334. Ogura A, Konishi T, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, Toda S, et al. Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy With Total Mesorectal Excision Only Is Not Sufficient to Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients With Low cT3/4 Rectal Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(1):33-43.
335. Inoue Y, Saigusa S, Hiro J, Toiyama Y, Araki T, Tanaka K, et al. Clinical significance of enlarged lateral pelvic lymph nodes before and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. Mol Clin Oncol. 2016;4(6):994-1002.
336. Oh HK, Kang SB, Lee SM, Lee SY, Ihn MH, Kim DW, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy affects the indications for lateral pelvic node dissection in mid/low rectal cancer with clinically suspected lateral node involvement: a multicenter retrospective cohort study. Ann Surg Oncol. 2014;21(7):2280-7.
337. Kim MJ, Chan Park S, Kim TH, Kim DY, Kim SY, Baek JY, et al. Is lateral pelvic node dissection necessary after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer patients with initially suspected lateral pelvic node? Surgery. 2016;160(2):366-76.
338. Matsuda T, Sumi Y, Yamashita K, Hasegawa H, Yamamoto M, Matsuda Y, et al. Outcomes and prognostic factors of selective lateral pelvic lymph node dissection with preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2018;33(4):367-74.
339. Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, Kiyomatsu T, Hata K, Nozawa H, et al. Oncological Outcomes of Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. Dis Colon Rectum. 2017;60(5):469-76.
340. Wang P, Zhou S, Zhou H, Liang J, Zhou Z. Evaluating predictive factors for determining the presence of lateral pelvic node metastasis in rectal cancer patients following neoadjuvant chemoradiotherapy. Colorectal Dis. 2019.
341. Akiyoshi T, Matsueda K, Hiratsuka M, Unno T, Nagata J, Nagasaki T, et al. Indications for Lateral Pelvic Lymph Node Dissection Based on Magnetic Resonance Imaging Before and After Preoperative Chemoradiotherapy in Patients with Advanced Low-Rectal Cancer. Ann Surg Oncol. 2015;22 Suppl 3:S614-20.

Remiss version

342. Kim MJ, Hur BY, Lee ES, Park B, Joo J, Kim MJ, et al. Prediction of lateral pelvic lymph node metastasis in patients with locally advanced rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy: Focus on MR imaging findings. PLoS One. 2018;13(4):e0195815.
343. Min BS, Kim JS, Kim NK, Lim JS, Lee KY, Cho CH, et al. Extended lymph node dissection for rectal cancer with radiologically diagnosed extramesenteric lymph node metastasis. Ann Surg Oncol. 2009;16(12):3271-8.
344. Wong JS, Tan GH, Teo MC. Management of para-aortic lymph node metastasis in colorectal patients: A systemic review. Surg Oncol. 2016;25(4):411-8.
345. Choi PW, Kim HC, Kim AY, Jung SH, Yu CS, Kim JC. Extensive lymphadenectomy in colorectal cancer with isolated para-aortic lymph node metastasis below the level of renal vessels. J Surg Oncol. 2010;101(1):66-71.
346. Shibata D, Paty PB, Guillem JG, Wong WD, Cohen AM. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 2002;45(6):795-801.
347. Yamada K, Tsukamoto S, Ochiai H, Shida D, Kanemitsu Y. Improving Selection for Resection of Synchronous Para-Aortic Lymph Node Metastases in Colorectal Cancer. Dig Surg. 2018:1-7.
348. Bae SU, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK. Which Patients with Isolated Para-aortic Lymph Node Metastasis Will Truly Benefit from Extended Lymph Node Dissection for Colon Cancer? Cancer Res Treat. 2018;50(3):712-9.
349. Ogura A, Akiyoshi T, Takatsu Y, Nagata J, Nagasaki T, Konishi T, et al. The significance of extended lymphadenectomy for colorectal cancer with isolated synchronous extraregional lymph node metastasis. Asian J Surg. 2017;40(4):254-61.
350. Gagniere J, Dupre A, Chabaud S, Peyrat P, Meeus P, Rivoire M. Retroperitoneal nodal metastases from colorectal cancer: Curable metastases with radical retroperitoneal lymphadenectomy in selected patients. Eur J Surg Oncol. 2015;41(6):731-7.
351. Lu HJ, Lin JK, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Lan YT, et al. The Prognostic Role of Para-Aortic Lymph Nodes in Patients with Colorectal Cancer: Is It Regional or Distant Disease? PLoS One. 2015;10(6):e0130345.
352. Dumont F, Kothodinis K, Goere D, Honore C, Dartigues P, Boige V, et al. Central retroperitoneal recurrences from colorectal cancer: are lymph node and locoregional recurrences the same disease? Eur J Surg Oncol. 2012;38(7):611-6.
353. Nakai N, Yamaguchi T, Kinugasa Y, Shiomi A, Kagawa H, Yamakawa Y, et al. Long-term outcomes after resection of para-aortic lymph node metastasis from left-sided colon and rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2017;32(7):999-1007.
354. Bosset JF, Horiot JC, Hamers HP, Cionini L, Bartelink H, Caspers R, et al. Postoperative pelvic radiotherapy with or without elective irradiation of para-aortic nodes and liver in rectal cancer patients. A controlled clinical trial of the EORTC Radiotherapy Group. Radiother Oncol. 2001;61(1):7-13.
355. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol. 2010;28(1):63-8.
356. Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. Ann Surg Oncol. 2013;20(13):4224-30.
357. Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal

Remissversion

carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. Oncotarget. 2017;8(33):55657-83.
358. Ihemelandu C, Fernandez S, Sugarbaker PH. A Prognostic Model for Predicting Overall Survival in Patients with Peritoneal Surface Malignancy of an Appendiceal Origin Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2017;24(8):2266-72.
359. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, Beets-Tan RG, DeWitt JM, Donnellan F, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Gastrointest Endosc. 2014;80(5):747-61 e1-75.
360. Mogal H, Chouliaras K, Levine EA, Shen P, Votanopoulos KI. Repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: review of indications and outcomes. Journal of gastrointestinal oncology. 2016;7(1):129-42.
361. Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, Pocard M, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(18_suppl):LBA3503-LBA.
362. Rakic A, Beaudry P, Mahoney DJ. The complex interplay between neutrophils and cancer. Cell Tissue Res. 2018;371(3):517-29.
363. Ribeiro Gomes J, Belotto M, D'Alpino Peixoto R. The role of surgery for unusual sites of metastases from colorectal cancer: A review of the literature. Eur J Surg Oncol. 2017;43(1):15-9.
364. Perrakis A, Juratli TA, Hohenberger W, Croner RS, Schackert G. [Surgery for metastases, anatomical and ethical limits. Special aspect: oligometastases]. Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen. 2016;87(3):208-15.
365. Prasanna T, Karapetis CS, Roder D, Tie J, Padbury R, Price T, et al. The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. Acta Oncol. 2018;57(11):1438-44.
366. Luo D, Liu Q, Yu W, Ma Y, Zhu J, Lian P, et al. Prognostic value of distant metastasis sites and surgery in stage IV colorectal cancer: a population-based study. Int J Colorectal Dis. 2018;33(9):1241-9.
367. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-422.
368. 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.
369. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Maltha L, Krogh M, Zitnjak D, et al. Randomized study evaluating trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus + trifluridine/tipiracil + bevacizumab as last-line therapy in patients with chemorefractory unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC). 2019;37(4_suppl):637-.
370. Lesniewski-Kmak K, Moiseenko V, Saunders M, Wasan H, Argiles G, Borg C, et al. Phase II study evaluating trifluridine/tipiracil + bevacizumab and capecitabine + bevacizumab in first-line unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients who are non-eligible for intensive therapy (TASCO1): Results of the primary analysis. Ann Oncol. 2018;29 Suppl 5:v108.

Remissversion

371. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw AJ, Ten Tije AJ, Creemers GJM, et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. Ann Oncol. 2017;28(6):1288-93.
372. Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, Hofsli E, Shah CH, Poulsen LO, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2019;4(5):376-88.
373. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. Exploring the effect of primary tumor sidedness on therapeutic efficacy across treatment lines in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of FIRE-3 (AIOKRK0306). Oncotarget. 2017;8(62):105749-60.
374. Snyder M, Bottiglieri S, Almhanna K. Impact of Primary Tumor Location on First-line Bevacizumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. Rev Recent Clin Trials. 2018;13(2):139-49.
375. 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. 2017;3(2):194-201.
376. Elez E, Argiles G, Tabernero J. First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. Current treatment options in oncology. 2015;16(11):52.
377. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.
378. 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.
379. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020;38(1):11-9.
380. 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.
381. 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.
382. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet Oncol. 2011;12(7):642-53.
383. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. Ann Oncol. 2017;28(8):1862-8.

Remissversion

384. Bendell JC, Patel MR, Yoshida K, Seraj J, Weaver R, Lemech C, et al. Phase 1 study of cardiac safety of TAS-102 in patients with advanced solid tumors. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2016;77(6):1275-83.
385. Brule 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.
386. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, 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.
387. Berry SR, Cosby R, Asmis T, Chan K, Hammad N, Krzyzanowska MK, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol. 2015;26(3):477-85.
388. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet. 1998;352(9138):1413-8.
389. 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.
390. 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.
391. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25(13):1670-6.
392. 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.
393. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(13):1355-69.
394. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(10):1065-75.
395. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer. 2017;70:87-98.
396. Kim TW, Shen L, Xu JM, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. TERRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology. 2016;27(suppl_6).
397. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and

Remissversion

oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):135-42.
398. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. Cancer Treat Rev. 2015;41(9):777-83.
399. Lesniewski-Kmak K, Moiseenko, V., Saunders, MP., et al. Phase II study evaluating trifluridine/tipiracil + bevacizumab and capecitabine + bevacizumab in first-line unresectable metastatic colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy (TASCO1): results of the primary analysis. ESMO GI 2018;O-013
400. 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.
401. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(1):21-30.
402. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1992;10(6):904-11.
403. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014;25(1):107-16.
404. 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.
405. 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.
406. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet. 2015;385(9980):1843-52.
407. 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.
408. 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.
409. 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.
410. 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.
411. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(10):993-1001.

Remissversion

412. 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.
413. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, Group EGW. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
414. 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.
415. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). 2014;32(15_suppl):LBA3-LBA.
416. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1º) 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). 2016;34(15_suppl):3504-.
417. Nya läkemedel vid gastrointestinal cancer: Gastrointestinal Onkologisk Förenings (GOFs) värdering av klinisk nytta 2017. Gastrointestinal onkologisk förening,; 2017 [2020-10-27]. Available from: http://onkologi.org/wp-content/uploads/2014/11/GOFGuideFinal170213.pdf.
418. Le DT, Kavan P, Kim TW, Burge ME, Cutsem EV, Hara H, et al. KEYNOTE-164: Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. 2018;36(15_suppl):3514-.
419. Barn som anhöriga: konsekvenser och behov när föräldrar har allvarliga svårigheter ea. Stockholm: Socialstyrelsen; 2013.
420. Kontaktsjuksköterskan. Regionala cancercentrum i Samverkan; [2020-10-27]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/.
421. Dunberger G, Bergmark K. Nurse-led care for the management of side effects of pelvic radiotherapy: what does it achieve? Current opinion in supportive and palliative care. 2012;6(1):60-8.
422. Hellbom M, Thomé B. Perspektiv på onkologisk vård. Lund: Studentlitteratur; 2011.
423. Yamashita T, Kato K, Long NK, Makita H, Yonemoto K, Iida K, et al. Effects of smoking and alcohol consumption on 5-fluorouracil-related metabolic enzymes in oral squamous cell carcinoma. Mol Clin Oncol. 2014;2(3):429-34.
424. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst. 2012;104(11):815-40.
425. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The Impact of Exercise on Cancer Mortality, Recurrence, and Treatment-Related Adverse Effects. Epidemiologic reviews. 2017;39(1):71-92.
426. Phipps AI, Shi Q, Zemla TJ, Dotan E, Gill S, Goldberg RM, et al. Physical Activity and Outcomes in Patients with Stage III Colon Cancer: A Correlative Analysis of Phase III Trial NCCTG N0147 (Alliance). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2018;27(6):696-703.

Remissversion

427. Turner RR, Steed L, Quirk H, Greasley RU, Saxton JM, Taylor SJ, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9:Cd010192.
428. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvao DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. Medicine and science in sports and exercise. 2010;42(7):1409-26.
429. Chan RJ, Larsen E, Chan P. Re-examining the evidence in radiation dermatitis management literature: an overview and a critical appraisal of systematic reviews. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(3):e357-62.
430. Feight D, Baney T, Bruce S, McQuestion M. Putting evidence into practice. Clin J Oncol Nurs. 2011;15(5):481-92.
431. Hollinworth H, Mann L. Managing acute skin reactions to radiotherapy treatment. Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987). 2010;24(24):53-4, 6, 8 passim.
432. Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. Journal of medical imaging and radiation oncology. 2010;54(3):264-79.
433. MacBride SK, Wells ME, Hornsby C, Sharp L, Finnila K, Downie L. A case study to evaluate a new soft silicone dressing, Mepilex Lite, for patients with radiation skin reactions. Cancer Nurs. 2008;31(1):E8-14.
434. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. J Gen Intern Med. 2011;26(2):162-9.
435. Cancerfondsrapporten. Cancerfonden 2019. Available from: https://www.cancerfonden.se/cancerfondsrapporten/vard.
436. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. Clin J Oncol Nurs. 2005;9(5):584-92.
437. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1732-41.
438. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2012;62(4):243-74.
439. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. Br J Anaesth. 2009;102(3):297-306.
440. Wåhlin S. Alkohol : en fråga för oss i vården. Lund: Studentlitteratur; 2015.
441. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy among 284 breast cancer patients. Breast Cancer. 2006;13(3):300-7.
442. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
443. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(3):392-8.
444. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. Radiother Oncol. 2004;73(3):367-71.

Remissversion

445. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. Breast. 2013;22(5):634-8.
446. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. Radiother Oncol. 2004;73(2):153-62.
447. Minnella EM, Carli F. Prehabilitation and functional recovery for colorectal cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2018;44(7):919-26.
448. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019;43(3):659-95.
449. Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering. Regionala Cancercentrum i Samverkan, ; [2020-10-27]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/vardprogram/.
450. Silver JK, Baima J. Cancer prehabilitation: an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2013;92(8):715-27.
451. Antiemetika - Rekommendationer. Regimbiblioteket; 2017 [2020-10-27]. Available from: http://www.regimbiblioteket.se/dokument.html.
452. Bentzen AG, Guren MG, Vonen B, Wanderas EH, Frykholm G, Wilsgaard T, et al. Faecal incontinence after chemoradiotherapy in anal cancer survivors: long-term results of a national cohort. Radiother Oncol. 2013;108(1):55-60.
453. Yde J, Larsen HM, Laurberg S, Krogh K, Moeller HB. Chronic diarrhoea following surgery for colon cancer-frequency, causes and treatment options. Int J Colorectal Dis. 2018;33(6):683-94.
454. Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cancer. 2013;133(8):1905-13.
455. Gupta A, Muls AC, Lalji A, Thomas K, Watson L, Shaw C, et al. Outcomes from treating bile acid malabsorption using a multidisciplinary approach. Support Care Cancer. 2015;23(10):2881-90.
456. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Review article: small intestinal bacterial overgrowth--prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(7):674-88.
457. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(5):604-16.
458. Shah SC, Day LW, Somsouk M, Sewell JL. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(8):925-34.
459. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. Digestive diseases (Basel, Switzerland). 2007;25(3):237-40.
460. Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C, Allum WH, Swarbrick E. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Gut. 2012;61(2):179-92.

Remissversion

461. Sarcher T, Dupont B, Alves A, Menahem B. Anterior resection syndrome: What should we tell practitioners and patients in 2018? Journal of visceral surgery. 2018;155(5):383-91.
462. Low anterior resection syndrome (LARS) - Regionalt vårdprogram. Regionalt Cancercentrum Stockholm Gotland; [2020-10-27]. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/cancerrehabilitering/funktionella-besvar-efter-cancer-i-backenet/.
463. Itagaki R, Koda K, Yamazaki M, Shuto K, Kosugi C, Hirano A, et al. Serotonin (5-HT3) receptor antagonists for the reduction of symptoms of low anterior resection syndrome. Clinical and experimental gastroenterology. 2014;7:47-52.
464. Dulskas A, Smolskas E, Kildusiene I, Samalavicius NE. Treatment possibilities for low anterior resection syndrome: a review of the literature. Int J Colorectal Dis. 2018;33(3):251-60.
465. Vigorita V, Rausei S, Troncoso Pereira P, Trostchansky I, Ruano Poblador A, Moncada Iribarren E, et al. A pilot study assessing the efficacy of posterior tibial nerve stimulation in the treatment of low anterior resection syndrome. Tech Coloproctol. 2017;21(4):287-93.
466. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. U.S. National Library of Medicine; [cited 2020-10-27]. Available from: https://ghr.nlm.nih.gov/condition/dihydropyrimidine-dehydrogenase-deficiency.
467. Wonders KY, Stout B. The Role of Exercise in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy, Neurooncology - Newer Developments, Prof. Amit Agrawal (Ed.), InTech Intechopen; 2016 [cited 2020 10 September].
468. Komen MM, Smorenburg CH, van den Hurk CJ, Nortier JW. Factors influencing the effectiveness of scalp cooling in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. Oncologist. 2013;18(7):885-91.
469. Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravall i samband med cytostatikabehandling. SBU Alert-rapport nr 2005-06. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005 [cited 2020-04-27]. Available from: https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/nedkylning-av-harbotten-for-att-forhindra-haravfall-i-samband-med-cytostatikabehandling/.
470. Vårdhandboken. Munhälsa. Vårdhandboken - En tjänst från SKR; [2020-03-19]. Available from: https://www.vardhandboken.se/sok/?q=munh%C3%A4lsa.
471. Nikoletti S, Hyde S, Shaw T, Myers H, Kristjanson LJ. Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. J Clin Nurs. 2005;14(6):750-3.
472. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(5):1341-6.
473. Abdelli A, Tillou X, Alves A, Menahem B. Genito-urinary sequelae after carcinological rectal resection: What to tell patients in 2017. Journal of visceral surgery. 2017;154(2):93-104.
474. Thyo A, Emmertsen KJ, Laurberg S. The Rectal Cancer Female Sexuality Score: Development and Validation of a Scoring System for Female Sexual Function After Rectal Cancer Surgery. Dis Colon Rectum. 2018;61(6):656-66.
475. Contin P, Kulu Y, Bruckner T, Sturm M, Welsch T, Muller-Stich BP, et al. Comparative analysis of late functional outcome following preoperative radiation therapy or chemoradiotherapy and surgery or surgery alone in rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2014;29(2):165-75.

Remissversion

476. Benoist S, Panis Y, Denet C, Mauvais F, Mariani P, Valleur P. Optimal duration of urinary drainage after rectal resection: a randomized controlled trial. Surgery. 1999;125(2):135-41.
477. Bouchet-Doumenq C, Lefevre JH, Bennis M, Chafai N, Tiret E, Parc Y. Management of postoperative bladder emptying after proctectomy in men for rectal cancer. A retrospective study of 190 consecutive patients. Int J Colorectal Dis. 2016;31(3):511-8.
478. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, Wiggers T, Rutten HJ, Kranenbarg EK, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. Br J Surg. 2008;95(8):1020-8.
479. Traa MJ, De Vries J, Roukema JA, Den Oudsten BL. Sexual (dys)function and the quality of sexual life in patients with colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2012;23(1):19-27.
480. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy--effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology. 1993;14(4):283-93.
481. Ehrenpreis ED, Marsh RdW, Small Jr W. Radiation Therapy for Pelvic Malignancy and its Consequences [Elektronisk resurs]. New York, NY: Springer New York :; 2015.
482. Reinwalds M, Blixter A, Carlsson E. A Descriptive, Qualitative Study to Assess Patient Experiences Following Stoma Reversal After Rectal Cancer Surgery. Ostomy/wound management. 2017;63(12):29-37.
483. Reinwalds M, Blixter A, Carlsson E. Living with a resected rectum after rectal cancer surgery-Struggling not to let bowel function control life. J Clin Nurs. 2018;27(3-4):e623-e34.
484. Person B, Ifargan R, Lachter J, Duek SD, Kluger Y, Assalia A. The impact of preoperative stoma site marking on the incidence of complications, quality of life, and patient's independence. Dis Colon Rectum. 2012;55(7):783-7.
485. Carlsson E, Fingren J, Hallen AM, Petersen C, Lindholm E. The Prevalence of Ostomy-related Complications 1 Year After Ostomy Surgery: A Prospective, Descriptive, Clinical Study. Ostomy/wound management. 2016;62(10):34-48.
486. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, Hallen AM, Lindholm E. Stoma-related complications and stoma size - a 2-year follow up. Colorectal Dis. 2010;12(10):971-6.
487. Oliphant R, Czerniewski A, Robertson I, McNulty C, Waterston A, Macdonald A. The Effect of Adjuvant Chemotherapy on Stoma-Related Complications After Surgery for Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2015;42(5):494-8.
488. Feddern ML, Emmertsen KJ, Laurberg S. Life with a stoma after curative resection for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. Colorectal Dis. 2015;17(11):1011-7.
489. Gonzalez E, Holm K, Wennstrom B, Haglind E, Angenete E. Self-reported wellbeing and body image after abdominoperineal excision for rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2016;31(10):1711-7.
490. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Br J Surg. 2008;95(8):1029-36.
491. Johansson AC, Brink E, Cliffordson C, Axelsson M. The function of fatigue and illness perceptions as mediators between self-efficacy and health-related quality of life during the first year after surgery in persons treated for colorectal cancer. J Clin Nurs. 2018;27(7-8):e1537-e48.

Remissversion

492. Nasvall P, Dahlstrand U, Lowenmark T, Rutegard J, Gunnarsson U, Strigard K. Quality of life in patients with a permanent stoma after rectal cancer surgery. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2017;26(1):55-64.
493. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E. Stomi- och tarmopererad : ett helhetsperspektiv. Lund: Studentlitteratur; 2008.
494. Kompetensbeskrivning legitimerad sjuksköterska med specialisering inom stomiterapi. Svensk sjuksköterskeförening (SSKR); 2017 [2020-10-27]. Available from: https://www.swenurse.se/Sa-tycker-vi/publikationer/Kompetensbeskrivningar-och-riktlinjer/legitimerad-sjukskoterska-med-specialisering-inom-stomiterapi/.
495. Nationella riktlinjer för återbesök efter tarm-och stomioperation. Svensk sjuksköterskeförening (SSKR); 2017 [cited 2020-09-10]. Available from: https://www.sskr.nu/files/2018-03/5.12-nationella-riktlinjer-fo-r-a-terbeso-k-efter-stomiopearationriitta-2016-1-.pdf.
496. Carmel J, Colwell J, Goldberg MT. Wound, Ostomy and Continence Nurses Society core curriculum Ostomy management. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
497. Fingren J, Lindholm E, Carlsson E. Perceptions of phantom rectum syndrome and health-related quality of life in patients following abdominoperineal resection for rectal cancer. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2013;40(3):280-6.
498. Gillis C, Fenton TR, Sajobi TT, Minnella EM, Awasthi R, Loiselle SE, et al. Trimodal prehabilitation for colorectal surgery attenuates post-surgical losses in lean body mass: A pooled analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2019;38(3):1053-60.
499. Hafström L, Naredi P, Glimelius B. Mag-tarmkanalens cancersjukdomar. Lund: Studentlitteratur; 2013.
500. Hamberger B, Haglund U. Kirurgi. Stockholm: Liber; 2017.
501. Hansson L-E. Akut buk : diagnostik och behandling av akut buksmärta. Lund: Studentlitteratur; 2013.
502. Holm S, Hansen E. Pre- och postoperativ omvårdnad. Lund: Studentlitteratur; 2000.
503. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. Ann Surg. 2008;248(2):189-98.
504. Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N, Zurich Fast Track Study G. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. Gastroenterology. 2009;136(3):842-7.
505. Pettersson ME, Ohlen J, Friberg F, Hyden LC, Wallengren C, Sarenmalm EK, et al. Prepared for surgery - Communication in nurses' preoperative consultations with patients undergoing surgery for colorectal cancer after a person-centred intervention. J Clin Nurs. 2018;27(13-14):2904-16.
506. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017;36(1):11-48.
507. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623-50.
508. Vårdhandboken. Energi- n-ov. Vårdhandboken - En tjänst från SKR; [cited 2020-03-10]. Available from: https://www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/nutrition/nutrition/energi--narings--och-vatskebehov/.
509. Vårdhandboken. Riskidentifiering och riskbedömning/Behandlingsplan. Vårdhandboken - En tjänst från SKR; [cited 2020-03-19]. Available from: https://www.vardhandboken.se/vard-och-behandling/nutrition/nutrition/behandlingvardplan/.

Remissversion

510. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, Weiser M, Irani J, Buie WD, et al. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. Dis Colon Rectum. 2015;58(8):713-25.
511. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol. 2012;4:283-301.
512. 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.
513. Wille-Jorgensen 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.
514. Snyder RA, Hu CY, Cuddy A, Francescatti AB, Schumacher JR, Van Loon K, et al. Association Between Intensity of Posttreatment Surveillance Testing and Detection of Recurrence in Patients With Colorectal Cancer. Jama. 2018;319(20):2104-15.
515. Treasure T, Monson K, Fiorentino F, Russell C. The CEA Second-Look Trial: a randomised controlled trial of carcinoembryonic antigen prompted reoperation for recurrent colorectal cancer. BMJ open. 2014;4(5):e004385.
516. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doornbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. Eur J Surg Oncol. 2015;41(9):1188-96.
517. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015(12):Cd011134.
518. Komborozos VA, Skrekas GJ, Pissiotis CA. The contribution of follow-up programs in the reduction of mortality of rectal cancer recurrences. Dig Surg. 2001;18(5):403-8.
519. Wille-Jorgensen P, Laurberg S, Pahlman L, Carriquiry L, Lundqvist N, Smedh K, et al. An interim analysis of recruitment to the COLOFOL trial. Colorectal Dis. 2009;11(7):756-8.
520. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD002200.
521. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2002;324(7341):813.
522. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr., Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. Dis Colon Rectum. 1998;41(9):1116-26.
523. En nationell cancerstrategi för framtiden. SOU 2009:11. Socialdepartementet 2009; [2020-09-10]. Available from: https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/statens-offentliga-utredningar/2009/02/sou-200911/.
524. Träning ger färdighet. Koncentrera vården för patientens bästa. Socialdepartementet 2015 [2020-04-27]. Available from: https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/statens-offentliga-utredningar/2015/11/sou-201598/.
525. Nivåstrukturerad cancervård – för patienternas bästa. Stockholm: Sveriges Kommuner och Regioner (SKR); 2013. Available from: https://skr.se/tjanster/merfranskr/rapporterochskrifter/publikationer/nivastruktureradcancervardforpatienternasbasta.30219.html.

Remissversion

526. Nationella kvalitetsregisterrapporter för tjock- och ändtarmscancer. Regionala kvalitetsregister i Samverkan. Available from: https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/tjocktarm-andtarm-och-anal/tjock--och-andtarm/kvalitetsregister/rapporter/.

Remissversion

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande: Bärbel Jung

Norr: Håkan Olsson

Stockholm-Gotland: Annika Sjövall

Syd: Jakob Eberhard, Birger Pålsson

Sydöst: Mats Persborn

Väst: Dan Asplund, Susanne Ottosson

Uppsala-Örebro: Kenneth Smedh

Ansvarig patolog: Rickard Palmqvist

Ansvarig radiolog: Lennart Blomqvist

Ansvarig strålonkolog: Anders Johnsson

Omvårdnadsansvarig: Fotini Koutakis Wolin

Adjungerad onkolog: Bengt Glimelius

24.2 Författare

Bärbel Jung, med dr, överläkare, kirurgkliniken Universitetssjukhuset Linköping

Anders Johnsson, professor, överläkare, onkologkliniken, Skånes universitetssjukhus

Andreas Pischel, med dr, överläkare, specialist i invärtesmedicin och gastroenterologi och hepatologi, Sektion för Gastroenterologi, Sahlgrenska universitetssjukhus

Anna Martling, professor, Karolinska Institutet

Annika Sjövall, docent, överläkare, Kolorektalcancerflödet, Karolinska universitetssjukhuset

Antoni Zawadzki, med. dr, överläkare, kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus

Bengt Glimelius, senior professor, överläkare, Uppsala

Birger Pålsson, docent, överläkare, kirurgkliniken, FoUU, Kronoberg, RCC Syd

Björn Olsson, med dr, överläkare, medicinsk rådgivare, Regionalt Cancercentrum Syd.

Calin Radu, med dr, överläkare, onkologkliniken, Akademiska sjukhuset

Caroline Staff, med. dr, överläkare, St. Görans Sjukhus

Dan Asplund, med dr, överläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra

Daniel Rydbeck, specialistläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra

Remissversion

Eva Angenete, professor, överläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra

Eva Greus, kontaktsjuksköterska, stomiterapeut, Kirurgcentrum Region Västerbotten, Skellefteå

Eva Haglind, fd adjungerad professor, överläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra

Fredrik Hopfgaren, patientrepresentant, Mag- och tarmförbundet

Fotini Koutakis Wolin, onkologisjuksköterska/kontaktsjuksköterska, onkologkliniken, Centralsjukhuset i Karlstad

Gustav Silander, överläkare, cancergenetiska mottagningen, Regionalt Cancercentrum Norr, Norrlands universitetssjukhus

Henrik Iversen, docent, överläkare, kirurg, Karolinska universitetssjukhuset

Håkan Olsson, överläkare, kirurgcentrum, Norrlands universitetssjukhus

Ingrid Ljuslinder, överläkare, cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus

Ingvar Syk, professor, överläkare, kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus

Jakob Eberhard, docent, överläkare, onkologkliniken, Skånes universitetssjukhus

Jenny Drott, med. dr, specialistsjuksköterska, kirurgkliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Jennifer Park, med. dr, specialistläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra

Joakim Folkesson, docent, överläkare, verksamhetsområde kirurgi, Akademiska sjukhuset

Katrine Riklund, professor, radiolog, Norrlands universitetssjukhus

Kenneth Smedh, adj. professor, överläkare, kirurgkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås

Lars Agreus, professor emeritus, Karolinska Institutet, distriktsläkare, Öregrunds VC, Praktikertjänst AB

Lena Söderqvist, sjuksköterska, samordnande kontaktsköterska inom tjock- och ändtarmscancer, Regionalt Cancercentrum Stockholm Gotland

Lennart Blomqvist, professor, radiolog, Karolinska universitetssjukhuset

Lina Hellman, överläkare, kirurgkliniken, Länssjukhuset Ryhov

Louis Banka Johnson docent, överläkare, kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus

Maria Albertsson, professor, överläkare, Linköping

Maria Gustafsson-Liljefors, docent, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset

Martin Nilsson, med dr, specialistläkare, onkologkliniken, Skånes universitetssjukhus

Mikael Hellström, professor, radiolog, Sahlgrenska universitetssjukhuset

Niklas Zar, med dr, överläkare, kirurgkliniken, Länssjukhuset Ryhov

Patricia Maldonado Valdivieso, specialistläkare, kirurgkliniken, Skånes universitetssjukhus

Per Sandström, professor, kirurgkliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Peter Nygren, professor, onkologkliniken, Akademiska sjukhuset

Richard Palmqvist, patolog, Norrlands universitetssjukhus

Remissversion

Stefan Skullman, docent, överläkare, kirurgkliniken, Skaraborgs sjukhus

Torbjörn Swartling, med dr, överläkare, kirurgkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset/Östra

24.3 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har utförts utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Vårdprogramgruppens medlemmar har lämnat in jävsdeklarationer som godkänts av Regionalt cancercentrum och kopior på dessa kan fås från Regionalt cancercentrum norr.

Remissversion

BILAGA 1

Kvalitetsdokument för patologi

KVAST-dokumentet

Remissversion

BILAGA 2

Behandling av kolorektala levermetastaser

Bakgrund

Tvåtusen nya fall med levermetastaser upptäcks årligen. Levermetastasering vid kolorektal cancer upptäcks synkront i ca 15 % av fallen, och metakront i ytterligare ca 10 %. Fyra procent av alla patienter med kolorektal cancer, genomgår leverkirurgi. Femårsöverlevnad ses hos mer än 50 % för hela gruppen som selekteras för ingrepp vid levermetastaserad kolorektal cancer (SweLiv). Dock är överlevnaden beroende av ett antal faktorer inkl. antal tumörer, cytostatikarespons, extrahepatisk sjukdom, primärtumörstatus som N+ och KRAS-status och CEA nivå.

Fördjupande läsning:

Adams, R. B., Aloia, T. A., Loyer, E. et al. Society for Surgery of the Alimentary Tract. (2013). Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. HPB, 15(2), 91–103.

Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F., & Blumgart, L. H. (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Annals of Surgery, 230(3), 309-18; discussion 318-21.

Norén, A., Eriksson, H. G., & Olsson, L. I. (2016). Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. European Journal of Cancer, 53, 105–114.

Norén, A., Sandström, P., Gunnarsdottir, K., Ardnor, B., Isaksson, B., Lindell, G., & Rizell, M. (2018). Identification Of Inequalities In The Selection Of Liver Surgery For Colorectal Liver Metastases In Sweden. Scandinavian Journal of Surgery, 107(4) 294-301

Sorbye, H., Cvancarova, M., Qvortrup, C., Pfeiffer, P., & Glimelius, B. (2013). Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology, 24(9), 2354–2360.

Remissversion

Multidisciplinär terapikonferens (MDK)

Rekommendationer

Patienter med kolorektala levermetastaser bör innan någon behandling startar bedömas multidisciplinärt av leverkirurgisk, kolorektalkirurgisk, GI-onkologisk och GI-radiologisk kompetens. (++)

Faktorer att väga in vid multidisciplinär konferens:

- Prognostiska faktorer (prognostisk scoring)
- Patientens allmäntillstånd/samsjuklighet (WHO/ECOG och ASA)
- Leverfunktion (Lab)
- Preoperativ diagnostisk utredning (DT, MRT, US, PET–DT)
- Tumörmarkörer
- Perioperativ cytostatikabehandling och målinriktad behandling (downsizing/neoadjuvant/adjuvant)
- Sekvens avseende operation (”primary/liver first” eller synkront)
- Operationsteknik (öppen/laparoskopisk/handassisterad/robotassisterad)
- Future liver remnant (hur stor procentandel som förväntas bli kvar efter leverresektionen) samt eventuell portavensembolisering, tvåstegsoperation inkl. ALPPS
- Lokalablativ behandling (MW/RF/SBRT/Annat)
- Transarteriell loko-regional behandling (SIRT, TACE)

Teamets sammansättning

Patienter med kolorektala levermetastaser ska genomgå individuell bedömning i multidisciplinära team innefattande leverkirurg, kolorektalkirurg, GI-onkolog, radiolog och kontaktsjuksköterska för att optimera behandling. Om leverkirurg inte deltar i den bedömningen blir signifikant lägre andel bedömda som resektabla.

Hos patienter med primärt icke-resektabel levermetastasering kan onkologisk behandling minska tumörutbredningen så att de kan bli opererade, vilket kan medföra en 5-årsöverlevnad i nivå med dem som kan opereras primärt. Andelen som remitteras till multidisciplinära kolorektalcancerteam är lägre från sjukhus utan leverkirurgi. Patienter med synkrona levermetastaser ska primärt bedömas av både kolorektal- och leverkirurg i samråd vid den multidisciplinära konferensen.

Prognostiska faktorer

Scoringsystem, t.ex. Fong score, har till stor del ersatts av respons på cytostatikabehandling. Ett stort antal andra prognostiska faktorer har identifierats, t.ex. antal tumörer, CEA, CA19/9, extrahepatisk spridning, primärtumörfaktorer inkl. läge och N+ samt KRAS-status.

Patientens allmäntillstånd

Individuell riskbedömning i samråd med narkosläkare (WHO/ECOG, ASA).

Remissversion

Leverfunktion

Nedsatt leverfunktion begränsar möjligheterna till större resektioner och till att tåla cytostatikabehandling.

Preoperativ diagnostisk utredning

Utredningen omfattar följande:

- Levermetastasernas antal, storlek och segmentella lokalisation samt förhållande till större kärl och gallgångar.
- Förekomst av lung- och skelettmetastaser eller peritoneal carcinos kartläggs före operationen (DT/MRT), (eventuellt (CE)US och PET–DT).
- Tumörmarkörer och inflammatoriska variabler av prognostiskt värde.

Perioperativ cytostatikabehandling och målinriktade läkemedel

Preoperativ behandling kan ges i downsizing-syfte vid primärt icke resektabel tumörbörda eller perioperativt vid resektabel tumör med riskfaktorer (neoadjuvant och/eller adjuvant) i syfte att minska risken för återfall efter operation. Målinriktade läkemedel används främst för att öka chansen till tumörkrympning vid konverteringsbehandling (downsizing). Vid generaliserad sjukdom, se avsnitt om cytostatikabehandling.

Tidsplanering för operation och neoadjuvant/adjuvant behandling

För att minska riskerna för ökad kirurgisk sjuklighet bör antalet cytostatikakurer före operationen begränsas. Samtidigt finns det en önskan att åstadkomma så hög tumörcellsdöd som möjligt av cytostatika.

Operationsteknik

Resektion av levermetastaser kan göras med öppen konventionell teknik och/eller laparoskopiskt (inkl. robotassisterat). Kombinationer av resektion och lokal ablation kan användas för att uppnå radikal resektion (R0-resektion).

Lokal ablativ behandling

Vanligen används mikrovågsbehandling (MW), radiofrekvensbehandling (RF) eller irreversibel elektropores (IRE) för att uppnå lokal ablation av tumörvävnad. Metoderna kan användas i kombination med leverresektion.

Downsizing och tvåstegsoperation med portavensembolisering inkl. ALPPS

Vid omfattande tumörbörda eller tumörlokalisation nära centrala blodkärl med behov av extensiv kirurgi och risk för alltför liten kvarvarande funktionell levervolym kan operation i två steg behövas. En inledande portavensembolisering/ligering av den del som ska tas bort, med eller utan samtidig leverparenkymdelning (ALPPS) kan göras i syfte att inducera tillväxt av funktionell levervolym. Eventuellt görs samtidigt även lokala resektioner/ablationer. Efter en tids tillväxt av funktionell levervolym tas resterande tumörbörda bort i ett andra steg.

Remissversion

Transarteriell lokoregional behandling och stereotaktisk strålbehandling eller cytostatika

Transarteriell kemoemblolisering (TACE) innebär att man via ljumsken kateteriserar de artärgrenar som går till tumören och ger cytostatika samtidigt med embolisering (klistring). Extern strålbehandling av levermetastaser begränsas av leverns känslighet för strålning. Man kan däremot behandla med intern strålning via mikrosfärer laddade med yttrium som infunderas i artärsystemet (SIRT). Ingen av dessa behandlingsmetoder ges rutinmässigt vid kolorektal levermetastasering i Sverige.

Referenser

Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. Arch Surg. 2006;141(5):460-6; discussion 6-7.

Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(5):663-71.

de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. Ann Surg. 2011;253(6):1069-79.

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):38-47.

Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol. 2005;16(8):1311-9.

Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. BMC Cancer. 2008;8:120.

Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, Mitry E, Aparicio T, Des Guetz G, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. Dis Colon Rectum. 2011;54(8):930-8.

Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases - The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. Eur J Surg Oncol. 2009;35(3):302-6.

Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg. 2006;93(7):872-8.

Noguera Aguilar JF, Vicens Arbona JC, Morales Soriano R, Ibarra de la Rosa J, Arrivi Garcia-Ramos A, Cuadra Coll M, et al. Liver resection in metastatic colorectal cancer: a multidisciplinary approach. Rev Esp Enferm Dig. 2005;97(11):786-93.

Remissversion

Nordlinger B, Vauthey JN, Poston G, Benoist S, Rougier P, Van Cutsem E. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. Clin Colorectal Cancer. 2010;9(4):212-8.

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.

Sutcliffe RP, Bhattacharya S. Colorectal liver metastases. Br Med Bull. 2011;99:107-24.

Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review. Int J Clin Oncol. 2011;16(5):452-63.

Tiernan J, Briggs CD, Irving GR, Swinscoe MT, Peterson M, Cameron IC. Evaluation of the introduction of a standardised protocol for the staging and follow-up of colorectal cancer on resection rates for liver metastases. Ann R Coll Surg Engl. 2010;92(3):225-30.

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.

Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Dis Colon Rectum. 2009;52(1):23-30.

Engstrand J, Kartalis N, Stromberg C, Broberg M, Stillstrom A, Lekberg T, et al. The Impact of a Hepatobiliary Multidisciplinary Team Assessment in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases: A Population-Based Study. Oncologist. 2017;22(9):1067-74.

Noren A, Sandstrom P, Gunnarsdottir K, Ardnor B, Isaksson B, Lindell G, et al. Identification of Inequalities in the Selection of Liver Surgery for Colorectal Liver Metastases in Sweden. Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society. 2018;107(4):294-301.

Patologi – Histopatologisk och cytologisk diagnos av kolorektala levermetastaser

Texten i detta dokument stöder de nationella riktlinjer för histopatologisk diagnostik av kolorektala levermetastaser i leverresektat och leverbiopsier som tillhandahålls av Svensk Förening för Patologi genom KVAST-dokumentet i leverpatologi (www.svfp.se).

Vid histopatologisk undersökning av leverresektat bör följande beskrivas:

- Antal identifierade tumörer makro- och mikroskopiskt
- Största tumördiameter
- Tumörtyp enligt WHO 2010 (och eventuell differentieringsgrad)
- Genomväxt av leverkapsel, engagemang av intilliggande strukturer (såsom gallblåsa)
- Radikalitet makro- och mikroskopiskt och marginal i mm till resektionsytan
- Eventuella lymfkörtlar med cancermetastas
- Regressionsbedömning om tillämplig vid preoperativ cytostatikabehandling
- Icke-tumoröst leverparenkym (inflammation, fibrosstadium, steatos, andra relevanta histopatologiska fynd)

Remissversion

Uppgifter på remissen och preparathantering

Klinikern anger klinisk frågeställning på remissen. Denna innefattar en redogörelse för tumörstaging, antal metastaser och storlek vid preoperativ värdering, samt ev. underliggande leverpatologi. Resultat av tidigare relevanta PAD bör också framgå. Lokala rutiner mellan kirurgklinik och patologlaboratorium ska säkerställa optimal hantering av preparatet (till exempel färskhantering med biobankning, makrofotografering och infärgning av relevanta preparatytor).

Innehåll i PAD-utlåtandet

Histologisk diagnos definieras och klassificeras enligt WHO 2010.

För differentialdiagnostik hänvisas till KVAST-dokumentet.

I utlåtandet beträffande resektaten beskrivs tumörtyp, antal tumörer och största diameter. Vidare anges positiva eller negativa resektionsmarginaler med minsta marginal i millimeter. I litteraturen finns ingen samstämmig definition av resektionsmariginal för R0- respektive R1-excision.

Utöver ovan beskrivna parametrar är det önskvärt att den histopatologiska undersökningen även innefattar någon typ av tumörkrympningsbedömning då preoperativ cytostatikabehandling givits. I litteraturen finns ett flertal olika metoder beskrivna som dock alla har teoretiska och praktiska begränsningar. Även om det för närvarande inte finns tillräckligt underlag för att rekommendera någon enskild metod i klinisk rutindiagnostik indikerar litteraturen att någon form av evaluering av tumörkrympning har betydande prognostiskt värde.

Vid histopatologisk diagnostik av kolorektalcancermetastaser i leverresektat kan även andra parametrar som kan ha prognostiskt värde beskrivas, såsom intravasal, perineural och intraduktal tumörväxt.

Under senare år har även metastasers histopatologiska växtmönster visats ha prognostisk betydelse. Flera olika klassifikationssystem finns beskrivna. På grund av deras komplexitet anses de för närvarande inte vara tillämpliga i klinisk rutindiagnostik.

I utlåtandet bör även histopatologiska förändringar i icke tumoröst leverparenkym beskrivas. Eventuell förekomst av inflammation och fibros (klassificeras enligt Batts och Ludwig) samt eventuell fettinlagring bör anges. Vidare är det önskvärt att histopatologiska förändringar som kan vara relaterade till cytostatikabehandling beskrivs i utlåtandet, såsom steatos/steatohepatit, sinusoidal dilatation, perisinusoidal blödning, pericellulär fibros.

Referenser

Kvastdokument: Svensk förening för patologi. Available from: http://www.svfp.se/kvastdokument%5E3

Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol. 1995;19(12):1409-17.

Bosman FT. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010.

Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. HPB (Oxford). 2010;12(4):277-84.

Remissversion

Macsween's Pathology of the Liver (Seventh Edition) [Elektronisk resurs]: Elsevier; 2018.

Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2004;15(3):460-6.

Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg. 2005;241(5):715-22, discussion 22-4.

Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg. 2009;96(10):1101-13.

Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg. 2008;247(1):125-35.

de Ridder JA, Knijn N, Wiering B, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Lymphatic Invasion is an Independent Adverse Prognostic Factor in Patients with Colorectal Liver Metastasis. Ann Surg Oncol. 2015;22 Suppl 3:S638-45.

Fernandez-Acenero MJ, Cortes-Guiral D, Munoz LE, Martinez-Useros J, Pastor-Idoate C. Morphological aspects of the hepatic response to neoadjuvant therapy. Pathology, research and practice. 2015;211(9):665-70.

Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2008;26(33):5344-51.

Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, et al. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. Am J Surg Pathol. 2010;34(9):1287-94.

Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value. Clinical & experimental metastasis. 2012;29(6):541-9.

Fonseca GM, Herman P, Faraj SF, Kruger JAP, Coelho FF, Jeismann VB, et al. Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: implications and proposal for a pathological reporting protocol. Histopathology. 2018;72(3):377-90.

Remissversion

Radiologi – Bilddiagnostik av kolorektala levermetastaser

Sammanfattning och rekommendationer

DT thorax-buk är den primära undersökningstekniken för metastasscreening och uppföljning efter diagnos av kolorektal cancer. MRT med leverspecifik kontrast i kombination med diffusionsviktade sekvenser är den modalitet som har högst sensitivitet för detektion av levermetastaser preoperativt och bör vara gjord inför MDK på alla patienter som kan komma ifråga för aktiv behandling. (Evidens: Måttlig)

I samband med neoadjuvant cytostatikabehandling bör MRT utföras såväl före som efter behandlingen för att öka möjligheterna till intraoperativ identifiering av metastaserna. (Evidens: Låg)

Evidensen för nyttan med FDG-PET och PET-DT är inte tillräckligt hög för att motivera rutinmässig användning.

Perkutana biopsier av misstänkta metastaser bör inte göras rutinmässigt, förutom inför palliativ behandling. (Evidens: Hög)

Den primära undersökningstekniken för metastasscreening och uppföljning efter diagnos av primärtumören är DT thorax-buk, p.g.a. dess förmåga att avbilda såväl levern som övriga möjliga metastaslokaler (thorax, lymfkörtlar, binjurar, peritoneum, skelett) vid samma undersökning. DT har hög sensitivitet för levermetastaser men även hos patienter med känd primärtumör är majoriteten av lesionerna i levern benigna (51–89 % av 1–1,5 cm stora lesioner). Således är såväl hög sensitivitet som god förmåga att karaktärisera lesioner viktig vid leverimaging. En förutsättning för hög effektivitet är att undersökningarna har hög teknisk kvalitet. Även om den portovenösa fasen har högst sensitivitet för detektion av lesioner så förbättrar tillägg av artärfas (och även sen fas efter 3 minuter) möjligheterna till karaktärisering signifikant. Serie utan kontrast kan vara till hjälp för att påvisa leversteatos och för patienter som behandlats med radioembolisering eller ablation, där det kan vara svårt att avgöra om en lesion är viabel eller ej.

MRT har fördelar över DT genom högre mjukdelskontrast samt möjligheten att använda såväl extracellulärt kontrastmedel för dynamisk scanning som hepatocytspecifik kontrast, särskilt i kombination med diffusionsviktade sekvenser (DWI). Nackdelar är benägenhet för rörelseartefakter, längre undersökningstid, klaustrofobi samt säkerhetsaspekter hos patienter med kronisk njursjukdom och implanterade främmande kroppar. De flesta studier visar att jämfört med DT så har MRT med användning av extracellulär gadoliniumkontrast samma eller högre sensitivitet för detektion av kolorektala levermetastaser. Sensitiviteten för metastaser ökar vid användning av hepatocytspecifik kontrast, framför allt för <1 cm stora metastaser. MRT-tekniken utvecklas kontinuerligt och under de senaste 10 åren så har DWI visat sig vara av stort värde, framför allt i kombination med hepatocytspecifik kontrast. I samband med neoadjuvant cytostatikabehandling synes fördelarna med MRT vara speciellt stora. Dels resulterar sådan behandling ofta i steatos, vilket försvårar detektion av metastaserna vid DT och dels försvinner en del av metastaserna, vilket i hög grad försvårar identifieringen i samband med efterföljande kirurgi. En strategi med MRT före insättande av cytostatikabehandling har visats resultera i en lägre andel intrahepatiska recidiv jämfört med hos patienter som inte MRT-undersökts före cytostatikabehandlingen [. Således finns det data som talar för att alla potentiellt resektabla patienter bör genomgå MRT av levern såväl initialt som före resektion [. En begränsning vid användning av det hepatocytspecifika kontrastmedlet Primovist är att det saknas en ren ekvilibriumfas, vilket försvårar karaktäriseringen av lesioner (som till exempel hemangiom). En kombination av DT och MRT resulterar ofta i den bästa diagnostiska träffsäkerheten (iI fall med enstaka och lätt tillgängliga oklara fokala förändringar kan undersökning med kontrastförstärkt ultraljud (CEUS) vara ett fullgott alternativ).

DT thorax har en begränsad roll vid diagnostiken av lungmetastaser eftersom det är vanligt med noduli där det inte går att avgöra om det är metastaser eller benigna förändringar (frekvensen av sådana noduli varierar i studier mellan 25–43 %). Det har visats att ca en fjärdedel av oklara noduli vid preoperativ DT utvecklas till metastaser vid uppföljning. Överdiagnostik av mindre än centimeterstora noduli bör undvikas och observation med upprepad undersökning med intervall på 3–6 månader kan vara den optimala strategin. Trots den låga specificiteten rekommenderar de flesta riktlinjer användning av DT thorax vid baseline Ett flertal studier har visat att FDG-PET och PET-DT har högre sensitivitet för påvisande av extrahepatiska metastaser från kolorektal

Remissversion

cancer jämfört med konventionell utredning med DT eller MRT. Bedömningen av evidensläget försvåras dock av varierande studiekvalitet och av att det är osäkert i vilken grad resultaten från äldre studier kan generaliseras till modern klinisk praxis, eftersom det sker en ständig förbättring av imaging-teknologin. En prospektiv randomiserad studie med högkvalitativa DT och PET-undersökningar av 263 patienter visade en ändrad handläggning i endast 7,6 % efter PET. Sensitiviteten av PET-DT minskar om cytostatikabehandling har givits innan undersökningen. Det nuvarande evidensläget är inte tillräckligt starkt för att kunna rekommendera rutinmässig användning av PET-DT. Vid oklara fynd på DT eller MRT eller vid misstanke om kirurgiskt behandlingsbar extrahepatisk metastasering i övrigt kan dock PET-DT övervägas vid MDT. Om intrakranial metastasering misstänks bör en kontrastförstärkt MRT-undersökning utföras.

Perkutana leverbiopsier av misstänkta levermetastaser i samband med att en kolorektal cancer har diagnostiserats medför ingen klinisk information som förändrar handläggningen av patienten. Det prediktiva värdet av ett punktionsfynd med benign diagnos av en fokal lesion är mycket lågt. Dessutom finns det flera studier som har visat att biopsier av levermetastaser från kolorektal cancer medför en risk för implantationsmetastaser som uppgår till 10–19 %. Perkutana leverbiopsier av misstänkta kolorektala levermetastaser görs därför inte rutinmässigt frånsett vid utbredd metastasering då det är av värde inför palliativ onkologisk behandling.

Kontrastförstärkt intraoperativ ultraljudsundersökning (ICEUS) är till hjälp för kirurgen att lokalisera metastaserna och planera det lämpligaste kirurgiska tillvägagångssättet. ICEUS är av särskilt värde efter neoadjuvant cytostatikabehandling eftersom visualiseringen av metastaserna kan försvåras. Efter föregående preoperativ MRT-undersökning med leverspecifik kontrast minskar risken att tidigare ej kända metastaser påvisas vid ICEUS.

Leversteatos (NAFLD–non-alcoholic fatty liver disease) är en riskfaktor för postoperativa komplikationer efter leverresektion. Fetthalt överstigande 30 %, definierat enligt histopatologiska kriterier, har visats vara associerad med ökad risk efter leverkirurgi. På grund av komplikationsrisken är det dock inte försvarbart att biopsera asymtomatiska patienter och bildgivande metoder spelar därför en viktig roll för påvisande och gradering av leversteatos.

Steatos till följd av neoadjuvant cytostatikabehandling försvårar visualiseringen av metastaserna på DT på grund av reducerad kontrast mellan tumör och leverparenkym. MRT med leverspecifik kontrast kan förbättra den diagnostiska förmågan i denna situation men jämförelse med bilder från undersökning före start av cytostatikabehandlingen är ofta av stor hjälp för att lokalisera metastaserna inför kirurgi.

DT- och MRT-protokoll

DT-protokoll: Lever

- Multidetektorteknik med minst 8 detektorrader
- Använd så tunna detektorer som möjligt
- Minst 2 kontrastfaser: arterioportal + protovenös
- ≥ 500 mg jod/kg kroppsvikt
- Snitt-tjocklek 5 mm eller tunnare
- Rekonstruktioner i 3 plan: axial + coronal + sagittal
- Inkludera thorax + buk/bäcken (stadieindelning)

Remissversion

MRT-protokoll: Lever

- 1,5 eller 3 T med phased array torsospole med multipla kanaler
- Snitt-tjocklek 5 mm eller tunnare, helst utan distans
- T2 Haste tra + cor
- T1 i/o tra
- Diffusion b=50, 500–1000
- T1 3d Gd i.v. minst 4 faser inkl. sen fas, helst leverspecifik
- Komplettera med DT thorax eller lungröntgen om aktuell saknas

Checklista för röntgenutlåtande vid kolorektala levermetastaser

- Tekniskt utförande och kvalitet – tillräckligt god teknisk kvalitet?
- Tumörens storlek, antal tumörer, segmentell lokalisation (enligt Couinauds segmentindelning)?
- Dynamiskt kontrastuppladdningsmönster, typisk metastas:
  - ringuppladdning (ej nodulärt)
  - mörk (hypodens/hypointens/hypoekogen)
  - följer ej kärlens uppladdning – till skillnad från hemangiom som kontrastladdar nodulärt och följer kärlens uppladdning
  - kan vara cystisk med perifer uppladdning
  - kan vara arteriellt laddande, ovanligt (tänk även på hypervaskulära metastaser och primära levertumörer)
  - kolorektala levermetastaser kan bli helt cystiska efter cytostatikabehandling – jämför med äldre undersökning!
- Tecken på cirros (HCC?)
- Lymfadenopati (svårbedömt, exkluderar vanligtvis ej)
- Fjärrmetastaser
- Vid utvärdering inför behandling av kolorektala levermetastaser ska alltid ursprungsbilderna finnas med vid bedömningen.

Referenser

Kaur H, Hindman NM, Al-Refaie WB, Arif-Tiwari H, Cash BD, Chernyak V, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Suspected Liver Metastases. Journal of the American College of Radiology : JACR. 2017;14(5s):S314-s25.

Colorectal cancer: diagnosis and management: NICE, National Institute for Health and care Excellence; 2011. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg131

Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2010;31(1):19-31.

Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, Riitano D, Cameron AL, Maddern GJ. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2016;31(11):1739-49.

Remissversion

Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. Br J Radiol. 2012;85(1015):980-9.

Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim SH, Rhim H, Lim JH, et al. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (</= 1.5 cm in diameter). Investigative radiology. 2012;47(3):159-66.

Kulemann V, Schima W, Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger T, Wrba F, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? European journal of radiology. 2011;79(2):e1-6.

Knowles B, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. Detailed liver-specific imaging prior to pre-operative chemotherapy for colorectal liver metastases reduces intra-hepatic recurrence and the need for a repeat hepatectomy. HPB (Oxford). 2012;14(5):298-309.

Legou F, Chiaradia M, Baranes L, Pigneur F, Zegai B, Djabbari M, et al. Imaging strategies before beginning treatment of colorectal liver metastases. Diagnostic and interventional imaging. 2014;95(5):505-12.

Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultraschall Med. 2013;34(1):11-29.

Maithel SK, Ginsberg MS, D'Amico F, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, et al. Natural history of patients with subcentimeter pulmonary nodules undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer. J Am Coll Surg. 2010;210(1):31-8.

Lazzaron AR, Vieira MV, Damin DC. Should preoperative chest computed tomography be performed in all patients with colorectal cancer? Colorectal Dis. 2015;17(10):O184-90.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-422.

Petersen RK, Hess S, Alavi A, Hoilund-Carlsen PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. American journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2014;4(5):471-82.

Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. Jama. 2014;311(18):1863-9.

Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, Yeung H, Riedel ER, Burt BM, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. J Clin Oncol. 2005;23(34):8713-6.

Metcalfe MS, Bridgewater FH, Mullin EJ, Maddern GJ. Useless and dangerous--fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. BMJ. 2004;328(7438):507-8.

Rodgers MS, Collinson R, Desai S, Stubbs RS, McCall JL. Risk of dissemination with biopsy of colorectal liver metastases. Dis Colon Rectum. 2003;46(4):454-8; discussion 8-9.

Remissversion

D'Hondt M, Vandenbroucke-Menu F, Preville-Ratelle S, Turcotte S, Chagnon M, Plasse M, et al. Is intra-operative ultrasound still useful for the detection of a hepatic tumour in the era of modern pre-operative imaging? HPB (Oxford). 2011;13(9):665-9.

Kartalis N, Brismar TB, Mihocsa L, Isaksson B, Albiin N. The added value of contrast-enhanced ultrasound in patients with colorectal cancer undergoing preoperative evaluation with extensive gadobenate dimeglumine liver MRI. Eur Radiol. 2011;21(10):2067-73.

van Kessel CS, van Leeuwen MS, van den Bosch MA, Borel Rinkes IH, Mali WP, Westers P, et al. Accuracy of multislice liver CT and MRI for preoperative assessment of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. Dig Surg. 2011;28(1):36-43.

Preoperativ cytostatika

Preoperativ cytostatika ges vid flertalet fall av kolorektala levermetastaser men *inte* rutinmässigt vid:

Solitära metakrona kolorektala levermetastaser eller där storlek och lokalisation medför att komplett radiologisk respons innebär svårigheter att lokalt behandla kolorektala levermetastaser. (+)

Vid solitära metakrona levermetastaser utan påvisad extrahepatisk tumörsjukdom är överlevnadsvinsten av perioperativ adjuvant cytostatikabehandling oviss. Om resektionen bedöms kunna genomföras med tumörfria marginaler (R0) kan detta göras utan preoperativ cytostatika.

Vid situationen då små levermetastaser riskerar att helt försvinna radiologiskt efter cytostatikabehandling och där den planerade resektionen är beroende av intraoperativ detektion av lesionen råder det idag oklarhet kring om preoperativ cytostatikabehandling medför någon överlevnadsvinst eftersom patienter med kvarlämnade metastaser med komplett radiologisk respons troligen har sämre långtidsöverlevnad.

Vid förväntad otillräcklig kvarvarande levervolym efter planerad leverresektion tillämpas ibland portavensembolisering och/eller ett tvåstegsförfarande för att öka volymen av kvarlämnad lever. Effekten av cytostatikabehandling på den på detta vis inducerade leverregenerationen är fortfarande otillräckligt studerad och försiktighet med cytostatikabehandling i dessa situationer kan diskuteras.

Referenser

Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? Ann Surg. 2010;252(5):774-87.

Remissversion

Cytostatikabehandlingspaus inför leverkirurgi

Rekommendationer (++)

Cytostatikabehandlingsrelaterad leverparenkymskada kan öka risken för komplikationer efter leverresektion.

Preoperativ cytostatikabehandling bör avslutas 4–5 veckor före leverresektion

Avastinbehandling (bevacizumab) bör avslutas minst 6 veckor före leverkirurgi

Detta gäller inte perkutan ablation eller portavensembolisering.

Preoperativ cytostatikabehandling kan orsaka skador i den icke tumörbärande delen av leverparenkymet. Irinotecan-behandling har kopplats till utveckling av steatohepatit, framför allt hos överviktiga patienter med samtidig leversteatos, och utveckling av sinusoidal obstruction syndrome (SOS) har associerats med oxaliplatin-baserad behandling. Perioperativt kan SOS iakttas i form av en makroskopisk missfärgning av levern, så kallad ”blue liver”.

Vid dessa typer av parenkymskada kan en ökad risk för postoperativa komplikationer föreligga. Den kliniska betydelsen av cytostatikabehandlingsinducerad leverskada är dock inte helt klarlagd då majoriteten av de behandlade patienterna inte verkar utveckla vare sig påvisbara förändringar i parenkymet eller ökad frekvens av komplikationer.

Idag saknas metoder för att preoperativt identifiera patienter med potentiellt förhöjd operationsrisk. Det finns inget entydigt samband mellan behandlingstid, antal givna cytostatikacykler och utveckling av parenkymskada, men det är sannolikt att lång behandlingstid och ett stort antal behandlingscykler innebär en ökad risk. Potentiella vinster med förlängd preoperativ cytostatikabehandling måste vägas mot riskerna för leverparenkymskada.

Det är inte heller klarlagt i vilken utsträckning eventuell parenkymskada är reversibel och hur långt behandlingsfritt intervall man bör ha inför leverkirurgi. Vanligtvis förordas ett behandlingsfritt intervall på 4–5 veckor. Kombinationsbehandling med bevacizumab har rapporterats ge försämrad sårläkning varför ett längre tidsintervall på 6–8 veckor rekommenderas.

Referenser

de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. Br J Surg. 2010;97(9):1331-9.

Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. J Am Coll Surg. 2005;200(6):845-53.

Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2006;243(1):1-7.

Kneuertz PJ, Maithel SK, Staley CA, Kooby DA. Chemotherapy-associated liver injury: impact on surgical management of colorectal cancer liver metastases. Ann Surg Oncol. 2011;18(1):181-90.

Remissversion

Mahfud M, Breitenstein S, El-Badry AM, Puhan M, Rickenbacher A, Samaras P, et al. Impact of preoperative bevacizumab on complications after resection of colorectal liver metastases: case-matched control study. World J Surg. 2010;34(1):92-100.

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.

Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2004;15(3):460-6.

Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, Slomiany BA, Woodall CE, McMasters KM, et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. Ann Surg Oncol. 2009;16(1):35-41.

Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brezault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. Ann Surg. 2010;251(3):454-60.

Tamandl D, Gruenberger B, Klinger M, Herberger B, Kaczirek K, Fleischmann E, et al. Liver resection remains a safe procedure after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab: a case-controlled study. Ann Surg. 2010;252(1):124-30.

Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2006;24(13):2065-72.

Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. Br J Cancer. 2007;96(7):1037-42.

Indikationer för kirurgi

Indikationer för kirurgisk behandling med kurativ intention

Indikation för kurativ kirurgi föreligger om (++):

- Patienten förväntas tåla operationen
- Samtliga tumörlesioner (i eller utanför levern) kan reseceras med radikalitet
- Det är tumörbiologiskt rimligt att resecera patienten med hänsyn till prognostiska faktorer.

De senaste decennierna har det skett en avsevärd vidgning av indikationerna för kurativt syftande behandling av kolorektala levermetastaser. Tidigare ansågs prognostiskt ogynnsamma faktorer som t.ex. bilobära eller extrahepatiska metastaser utgöra relativa eller absoluta kontraindikationer för kurativt syftande behandling. I takt med ökade kunskaper om långtidsöverlevnad efter kirurgisk behandling, förbättrad staging och leverkirurgisk teknik samt allt effektivare systemisk behandling, övergavs dessa principer till förmån för en mer pragmatisk hållning med utökade indikationer där framför allt den kirurgiska marginalen var vägledande. Denna så kallade ”Encentimetersregel” har därefter ifrågasatts eftersom flera studier har visat att den kirurgiska marginalens storlek i levern inte påverkar långtidsöverlevnaden under förutsättning att resektionen är mikroskopiskt radikal (R0). Det har dessutom i vissa studier inte förelegat någon

Remissversion

påvisbar skillnad i 5-årsöverlevnad mellan R0- och R1-resekterade patienter, även om lokalrecidivfrekvensen var högre i R1-gruppen.

Eftersom överlevnadsvinst har kunnat påvisas efter resektion av multipla och bilobära levermetastaser har konceptet för kurativ behandlingsindikation delvis skiftat från att fokusera på patientens tumörsituation till att ge ökad uppmärksamhet till kvarstående leverfunktion efter resektion. För tillräcklig leverfunktion efter resektion krävs åtminstone 2 intilliggande leversegment med fullgott in- och avflöde av blod samt adekvat galldränage. Volymen av kvarvarande lever bör vara minst 20–30 % av ursprunglig levervolym för att minska risken för postoperativ leversvikt.

Om leversjukdom föreligger eller om patienten fått cytostatikabehandling bör sannolikt kvarvarande levervolym vara betydligt större. Ibland råder oklarhet om leverparenkymet har funktionsnedsättning och i sådana situationer kan möjligen leverfunktionstester bidra till den kliniska riskvärderingen, se separat avsnitt om leverfunktionsbedömning.

Vad är resektabelt?

Rekommendationer

Kolorektala levermetastaser betraktas som resektabla om de är möjliga att resekera med tumörfria marginaler (R0) med tillräckligt mycket kvarvarande leverfunktion för att undvika leversvikt. Kolorektala levermetastaser som primärt inte bedöms som resektabla kan med olika behandlingar och tekniker konverteras till att bli resektabla. (++/+++)

Utifrån dessa principer har en gradering av resektabilitet för kolorektala levermetastaser föreslagits:

1. Primärt/enkelt resektabla (t.ex. solitära kolorektala levermetastaser)
2. Marginellt/potentiellt resektabla (t.ex. med svårighet att uppnå tumörfria resektionsmarginaler eller otillräcklig kvarlämnad levervolym)
3. Icke resektabla (t.ex. vid omfattande levermetastasering eller icke resektabla extrahepatiska tumörer).

När förutsättningar för resektion primärt inte föreligger (marginellt/potentiellt resekabla), finns olika strategier för att ändå uppnå resektabilitet. Principiellt kan dessa strategier delas in i tre grupper: Minska tumörvolymen., öka volymen av planerad kvarlämnad lever, använda parenkymsparande behandlingsmetoder.

Preoperativ tumörvolymsreduktion med cytostatikabehandling för att uppnå resektabilitet kallas konvertering (alt. rescue och down sizing). Frekvensen konvertering till resektabilitet har rapporterats till 11–60 %. Långtidsöverlevnaden efter konvertering har rapporterats något lägre jämfört med kolorektala levermetastaser som bedöms som primärt resektabla.

Om den planerade kvarlämnade levervolymen bedöms som otillräcklig, så kan denna volym ökas genom att preoperativt embolisera portavenen till den del som ska resekeras. En annan metod att öka volymen av planerad kvarlämnad lever är att resekera levern i två steg, där den första resektionen inducerar regeneration. Dessa tekniker kan också kombineras. Långtidsöverlevnaden efter resektion föregånget av dessa parenkymökande tekniker har rapporterats som något lägre jämfört med primärt resektabla kolorektala levermetastaser.

Remissversion

En relativt nyligen introducerad teknik som på kort tid kan öka volymen av kvarvarande lever har benämnts ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy). Metoden ökar andelen som blir tumörfria i levern, men dess onkologiska plats är oklar och utvärderas för närvarande i prospektiva studier.

Ytterligare en strategi för att uppnå tumörfrihet utgör parenkymsparande behandlingsmetoder som ablation med RFA (Radio Frequency Ablation) eller mikrovågor (Microwave Ablation, MWA). Precisionsstrålning (stereotactic body radiotherapy, SBRT) är ytterligare en parenkymsparande behandlingsmetod. RFA är i detta sammanhang den mest studerade metoden (se separat avsnitt).

Referenser

Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006;13(10):1271-80.

Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. Arch Surg. 2002;137(6):675-80; discussion 80-1.

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; discussion 57-8.

Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1996;224(4):509-20; discussion 20-2.

Sandstrom P, Rosok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). Ann Surg. 2018;267(5):833-40.

Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Jr., Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg. 1998;227(4):566-71.

Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg. 2002;235(6):759-66.

Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006;13(10):1261-8.

Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2010;11(1):38-47.

de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg. 2008;248(4):626-37.

Remissversion

Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery. 1990;107(5):521-7.

Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. Ann Oncol. 2009;20(6):985-92.

van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1691-700.

Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2006;24(13):2065-72.

Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2007;94(3):274-86.

Val av kirurgisk strategi – sekvens

Rekommendationer – patienter med synkron presentation av kolorektal cancer och levermetastaser

Ordningen för operation av levermetastaserna eller tarmen är beroende av total tumörutbredning och tarmsymtom (+).

Selekterade patienter kan opereras synkront för levermetastaser och primärtumör i kolon/rektum (+).

De möjliga strategierna är:

- Tarmen först, följt av leveroperation (den klassiska modellen)
- Tarm och lever samtidigt (synkron operation)
- Leveroperation först, följt av tarmoperation (liver first)

Kirurgisk strategi planeras på basis av resektabilitet av leverförändring(ar), patientens allmäntillstånd, tumörbördan i levern och tarmtumörens lokalisation och stadium.

Att operera tarmen först har fördelen att leversjukdomen observeras under en tid och denna strategi kan hjälpa till att selektera de patienter som har nytta av leverresektion. Nackdelen är att den leder till fördröjning av metastasbehandlingen vilket gör att en tidigare botbar patient kan bli inoperabel.

Mot bakgrunden av den befintliga rutinen att operera tarmen först kan de andra två alternativen övervägas i selekterade fall. Baserad på det begränsade vetenskapliga underlaget som finns bör synkron operation framför allt övervägas vid lägre antal metastaser och där stor leverresektion (> 3 segment) inte behövs för att uppnå R0-status. Det finns bättre underlag för leverresektioner kombinerade med högersidiga kolonresektioner än vänstersidiga eller rektumoperationer. Liver first kan övervägas när antingen logistiska förutsättningar eller patientens tillstånd inte tillåter

Remissversion

synkron operation, dock förutsätter denna strategi en ”stillsam” tarmsjukdom. Denna strategi kan lämpa sig speciellt bra för (lokalt avancerad) rektalcancer. Det bör poängteras att ingen av dessa strategier har visat sig vara överlägsen de andra vad gäller överlevnad.

De flesta studier på synkron operation visar kortare total vårdtid för synkront opererade patienter (10–12 mot 18–22 dagar). Enbart en studie jämför vårdtid för liver first med tarmen först utan att visa någon skillnad.

Tillgängliga data tyder på att synkront opererade patienter har mindre postoperativa komplikationer än de där tarmen opererades först. Denna faktor har inte rapporterats för liver first-strategin jämfört med tarm först.

De studier som rapporterar överlevnad visar ingen skillnad i 1-, 3- eller 5-årsöverlevnad.

Två studier utan kontrollgrupp har visat 60–80 % treårsöverlevnad för resekerade patienter. En studie på metastaserande rektal cancer (ej randomiserad) visar 67 % femårsöverlevnad för liver first (n=20) jämfört med 28 % för tarm först (n=29). I dessa serier har 70–85 % resektionsfrekvens uppnåtts vilket är högre än i tidigare publicerade (tarm först) studier.

Referenser

Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. Ann Surg Oncol. 2007;14(3):1143-50.

Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y, Zhao G. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. Int J Colorectal Dis. 2011;26(2):191-9.

Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. Dis Colon Rectum. 2004;47(8):1310-6.

de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. Br J Surg. 2010;97(8):1279-89.

de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Beets GL, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. HPB (Oxford). 2011;13(10):745-52.

Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg. 2010;14(12):1974-80.

Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg. 2003;197(2):233-41; discussion 41-2.

Martin RC, 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. J Am Coll Surg. 2009;208(5):842-50; discussion 50-2.

Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg. 2006;93(7):872-8.

Remissversion

Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. Dig Surg. 2008;25(6):430-5.

Radunz S, Heuer M, Trarbach T, Mathe Z, Baba HA, Paul A, et al. Long-term survival after "liver first" approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Int J Colorectal Dis. 2011;26(9):1219-20.

Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. 2007;14(12):3481-91.

Slupski M, Wlodarczyk Z, Jasinski M, Masztalerz M, Tujakowski J. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases. Can J Surg. 2009;52(6):E241-4.

Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. Surgery. 2004;136(3):650-9.

Thelen A, Jonas S, Benckert C, Spinelli A, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2007;22(10):1269-76.

Turrini O, Viret F, Guiramand J, Lelong B, Bege T, Delpero JR. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. Eur J Surg Oncol. 2007;33(6):735-40.

van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. Br J Surg. 2010;97(3):383-90.

Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A, Kondi-Paphiti A, et al. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations. World J Gastroenterol. 2007;13(9):1431-4.

Verhoef C, van der Pool AE, Nuyttens JJ, Planting AS, Eggermont AM, de Wilt JH. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Dis Colon Rectum. 2009;52(1):23-30.

Laparoskopisk teknik

Rekommendationer (++)

Laparoskopisk teknik är säker med kortare vårdtid och mindre komplikationer vid mindre resektioner.

Det onkologiska behandlingsresultatet är jämförbart med öppen kirurgi.

Sedan den första laparoskopiska leverresektionen rapporterades 1992 har antalet utförda ingrepp ökat, framför allt under senare hälften av 2000-talet. Andra internationella konsensusmötet för laparoskopisk leverkirurgi anger att mindre leverresektioner är ”standard of care”, men att hemihepatektomier fortfarande är inom ramen för utveckling. Den första randomiserade studien för laparoskopisk leverkirurgi vid kolorektala levermetastaser (Oslo COMET trial) visar minskade

Remissversion

komplikationer och kortare vårdtid hos patienter med resektion av upp till 2 intilliggande segment. Data om onkologiska effekter saknas fortfarande.

Av de laparoskopiskt utförda leverresektionerna var huvuddelen (65 %) begränsade resektioner i form av kilresektion eller segmentektomi, eller resektioner omfattande vänster leverlobs lateralsegment. Laparoskopisk leverresektion kräver stor erfarenhet inom både öppen och minimalinvasiv leverkirurgi och rekommenderas i första hand för små solitära lesioner, tumörstorlek mindre än 5 cm, lokaliserade perifert inom segment 2–6. Med en strikt patientselektion talar publicerade data för att laparoskopisk leverresektion för kolorektala levermetastaser är en säker och väl genomförbar teknik med ett onkologiskt utfall jämförbart med öppen operation. Laparoskopisk leverresektion kan också kombineras med robotassisterad teknik.

Referenser

Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. Ann Surg. 2015;261(4):619-29.

Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. Ann Surg. 2018;267(2):199-207.

Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. Ann Surg. 2009;250(5):825-30.

Giulianotti PC, Sbrana F, Coratti A, Bianco FM, Addeo P, Buchs NC, et al. Totally robotic right hepatectomy: surgical technique and outcomes. Arch Surg. 2011;146(7):844-50.

Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients. Ann Surg. 2009;250(5):831-41.

Lokalablativ behandling

> Indikation för lokalablativ behandling föreligger (++)
>
> vid behandling av patienter med kolorektala levermetastaser mindre än 3 cm där resektion inte bedöms lämplig i kombination med resektion.

Lokalablation avser i detta kapitel termoablation med radiofrekvens (RFA) eller mikrovågor (MWA) som under senare år används allt mer och nu har en gedigen dokumentation och en marginell fördel gentemot RFA.

Resektion är förstahandsmetod för kurativt syftande behandling av kolorektala levermetastaser frånsett en situation med oligometastatisk sjukdom (lever + en eller flera extrahepatiska platser) då ablation också är ett möjligt förstahandsval.

Lokalablativ behandling kan genomföras perkutant (generell anestesi eller lokal bedövning och sedering), laparoskopiskt eller vid öppen kirurgi, samt i kombination med resektion. Behandlingen guidas med ultraljud eller datortomografi.

Remissversion

Lokalablativ behandling av levermetastaser/tumörer har fördelen att det är oftast en skonsam procedur för patienten, speciellt vid perkutan behandling, samt att behandlingen sparar frisk levervävnad och därmed erbjuder fler möjligheter till behandling vid upptäckt av nya levermetastaser.

Indikationer

- Lokalablation är indicerat för patienter med metastaserad kolorektalcancer där resektion inte är möjlig p.g.a. samsjuklighet och/eller metastaslokalisation.
- Lokalablation kan kombineras med resektion för att nå tumörfrihet.
- Lokalablation kan användas primärt vid oligometastatisk situation (dvs lever + extrahepatisk sjukdom) samt vid förekomst av upp till 5 levermetastaser med maximalstorlek av 3 cm.
- Metastaserna bör inte vara större än 30 mm för kurativt syftande behandling. Metastaser upp till 50 mm kan behandlas med beaktande av den ökande risken för lokalrecidiv. En marginal på 10 mm bör eftersträvas vid ablation.
- Palliativ behandling kan övervägas i utvalda fall.
- Behandlingen kan upprepas.

Det saknas prospektiva randomiserade studier som jämför resektion och lokalablation av potentiellt resektabla metastaser. I en färsk metaanalys av relevanta studier visas en sammanvägd femårsöverlevnad på 52 % efter resektion och 32 % efter RFA. I de inkluderade studierna har RFA använts vid icke-resektabla metastaser vilket gör jämförelsen svårare. Färre än fem metastaser och/eller metastaser mindre än 30 mm ger en bättre femårsöverlevnad jämfört med en större tumörbörda. Frekvensen av lokalrecidiv varierar mellan olika studier men är genomgående högre för lokalablation jämfört med resektion. Lokala recidiv på platsen för tidigare RFA visas i en representativ studie vara 32 % jämfört med 4 % efter resektion. Mikrovågsbehandling har visat lägre lokalrecidivfrekvens än RFA. Andelen lokalrecidiv ökar med metastasens storlek.

Referenser

Otto G, Duber C, Hoppe-Lotichius M, Konig J, Heise M, Pitton MB. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. Ann Surg. 2010;251(5):796-803.

Rempp H, Boss A, Helmberger T, Pereira P. The current role of minimally invasive therapies in the management of liver tumors. Abdom Imaging. 2011;36(6):635-47.

Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. J Natl Cancer Inst. 2017;109(9).

Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. Ann Surg. 2007;246(4):559-65; discussion 65-7.

Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. HPB (Oxford). 2018;20(12):1157-62.

Remissversion

van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, Futterer JJ, de Wilt JHW. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. HPB (Oxford). 2017;19(9):749-56.

Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016;27(8):1386-422.

Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. 2017;189(11):1055-66.

Portavensembolisering

Om leverfunktionen är försämrad, som vid extensiv preoperativ cytostatikabehandling, bör man lämna kvar ca 30 % av ursprunglig volym. För att öka volymen av den framtida leverresten kan man preoperativt få denna att tillväxa genom portavensembolisering. Med perkutan teknik i röntgengenomlysning, i lokal eller generell anestesi, emboliseras portagrenar till de leversegment som ska opereras bort med permanent material, t.ex. polyvinylalkoholpartiklar. Ingreppet medför låg sjuklighet och kräver endast kortvarig sjukhusvistelse. Tillväxten utvärderas radiologiskt efter 3–4 veckor, med typisk tillväxt av ca 40 procentenheter av den icke–emboliserade levern.

Referenser

Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. Ann Surg. 2000;231(4):480-6.

Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. Br J Surg. 2007;94(11):1386-94.

Sturesson C, Keussen I, Tranberg KG. Prolonged chemotherapy impairs liver regeneration after portal vein occlusion - an audit of 26 patients. Eur J Surg Oncol. 2010;36(4):358-64.

Reresektion

Rekommendationer

Patienter med recidiv av levermetastaser från kolorektalcancer bör värderas för reresektion på samma sätt som patienter med förstagångsmetastaser, då överlevnaden är närmast lika bra. (+++)

Förutsatt att en ny metastas i levern från kolorektal cancer är resektabel är det visat att förnyad resektion ger ungefär samma överlevnadsvinst som den första operationen. Detta visades för andragångsoperationer redan på nittiotalet. Vidare har det visat sig att en tredje leverresektion ger samma resultat som den första och andra. Senare arbeten har bekräftat dessa resultat.

Remissversion

Referenser

Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg. 1997;225(1):51-60; discussion -2.

Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. Ann Surg. 2003;238(6):871-83; discussion 83-4.

Ruiz-Tovar J, Lopez Hervas P. Repeated liver resection for recurrence of colorectal cancer metastases. Clin Transl Oncol. 2010;12(9):634-8.

Metastaser som försvinner efter cytostatikabehandling

Rekommendationer

Ett område i levern där radiologiskt försvunna metastaser har funnits bör om möjligt lokalbehandlas (+).

Metastaser som behandlas med cytostatika försvinner i vissa fall helt radiologiskt (i 6–25 % av fallen i studier med gammal radiologisk teknik). De representerar sällan komplett patologisk respons och recidiverar lokalt i 30–83 % av fallen. Om de inte kan återfinnas vid operation är anatomisk resektion av det försvunna metastasområdet indicerat, men stora blinda resektioner rekommenderas inte. Möjlighet att återfinna dem (risk vid metastaser <20 mm och med planerat> 6 cytostatikakurer) kan ökas med coils markering innan cytostatikabehandlingen startar eller med 3D-navigationsteknik. Icke behandlade metastaser kräver tät uppföljning med radiologi (MRT föredras) som möjliggör tidig upptäckt av recidiv och lokalbehandling (ablation eller resektion).

Referenser

Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. Cancer. 2010;116(6):1502-9.

Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. Br J Surg. 2013;100(11):1414-20.

Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. Ann Surg Oncol. 2007;14(11):3188-94.

Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Vigano L, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease. J Gastrointest Surg. 2012;16(4):806-14.

Gaujoux S, Goere D, Dumont F, Souadka A, Dromain C, Ducreux M, et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: what can we expect? Dig Surg. 2011;28(2):114-20.

Remissversion

Goere D, Gaujoux S, Deschamp F, Dumont F, Souadka A, Dromain C, et al. Patients operated on for initially unresectable colorectal liver metastases with missing metastases experience a favorable long-term outcome. Ann Surg. 2011;254(1):114-8.

Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2016;42(12):1798-805.

Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, Giampalma E, Cappelli A, Serra C, et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. Br J Cancer. 2014;111(4):667-73.

Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. Ann Surg. 2009;250(6):935-42.

van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1691-700.

Leverresektion hos patienter med extrahepatisk sjukdom

> Leverkirurgi kan övervägas även vid extrahepatiska metastaser. Beslut om behandling sker vid regional lever-MDK. (+)

Extrahepatisk sjukdom avser spridning av kolorektal cancer utanför primärtumör och lever, vanligen i lymfknutor, lunga eller peritoneum. Resektion av levermetastaser i dessa fall ansågs tidigare kontraindicerad på grund av dåliga resultat. Inställningen har dock omvärderats i takt med att resultaten efter kurativt syftande behandling av levermetastaser, med resektion och effektivare cytostatika, har förbättrats och femårsöverlevnad upp till 58 % har rapporterats.

Flera studier rapporterar en överlevnadsvinst av resektion av både levermetastaser och extrahepatiska metastaser även om risken för recidiv är hög och femårsöverlevnaden sämre än för patienter med endast levermetastaser. Lokalisationen av de extrahepatiska metastaserna påverkar prognosen efter kirurgi såtillvida att lokalisation i lunga är mest gynnsamt med femårsöverlevnad på drygt 30 %. Möjligen påverkas femårsöverlevnaden inte alls jämfört med de fall som har metastaser endast i levern. När det gäller metastaser i lymfknutor har varierande resultat rapporterats. Prognosen kan bero på lokalisationen, där metastaser i lymfknutor i hepatoduodenala ligamentet har bäst prognos med rapporterad femårsöverlevnad upp mot 25 % medan metastaser i lymfknutor längs truncus coeliacus och paraaortalt har betydligt sämre prognos. Peritoneala metastaser är inte en kontraindikation för radikalt syftande kirurgi men i tillgängliga studier är omfattningen av den peritoneala metastaseringen svårvärderad. I dessa fall bör operationen kompletteras med administration av hyperterm intraperitoneal cytostatikabehandling (HIPEC).

Extrahepatisk metastasering på mer än en lokal och recidiv av extrahepatisk metastasering ger i båda fallen en sämre prognos, men även här bör kurativt syftande kirurgi övervägas.

Referenser

Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. Ann Surg Oncol. 2006;13(10):1271-80.

Remissversion

Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? Ann Surg. 2011;253(2):349-59.

Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? J Clin Oncol. 2008;26(22):3672-80.

Aoki T, Umekita N, Tanaka S, Noda K, Warabi M, Kitamura M. Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin. Surgery. 2008;143(6):706-14.

Byam J, Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? Ann Surg Oncol. 2009;16(11):3064-9.

Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2004;30(4):391-8.

Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol. 2009;16(8):2138-46.

Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. Lancet Oncol. 2009;10(8):801-9.

Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. Eur J Cancer. 2012;48(12):1757-65.

Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. Ann Surg Oncol. 2005;12(11):900-9.

Iizasa T, Suzuki M, Yoshida S, Motohashi S, Yasufuku K, Iyoda A, et al. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer. Ann Thorac Surg. 2006;82(1):254-60.

Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. Ann Surg. 2007;245(4):597-603.

Kobayashi K, Kawamura M, Ishihara T. Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118(6):1090-6.

Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. J Am Coll Surg. 2007;205(2):231-8.

Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg. 2003;197(3):386-91.

Remissversion

Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, Yokoyama N, Suda T, Hatakeyama K. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. J Am Coll Surg. 2001;193(2):153-60.

Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. 2011;18(5):1380-8.

Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg. 2006;202(3):468-75.

Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. Ann Surg Oncol. 2006;13(5):668-76.

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.

Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2006;24(24):4011-9.

Levertransplantation vid kolorektal levermetastasering

Levertransplantation på patienter med icke-operabel levermetastasering utan extrahepatiska metastaser har studerats i Norge, med uppskattad femårsöverlevnad på 60 % (Hagness 2013). Recidivfrekvensen var dock hög (90 %), med en mediantid till tumörrecidiv på 6 månader. Ytterligare studier pågår. Även om framtida studier diskuteras görs inte levertransplantation vid kolorektal levermetastasering i Sverige. Det går inte heller att remittera för levertransplantation i andra länder.

Referenser

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.

Komplikationer vid kirurgisk behandling av kolorektala levermetastaser

Sammanfattning

Postoperativ 90-dagarsdödlighet är under 2 procent vid mindre leverresektioner eller ablationer men betydligt högre, cirka 10 procent, vid större leverkirurgiska ingrepp (+++).

Preoperativ cytostatikabehandling kan ge sinusoidal dilatation (fr.a. av oxaliplatin) och/eller uttalad steatohepatit (fr.a. av irinotecan). Vid uttalad steatohepatit och/eller långvarig cytostatikabehandling ökar risken för postoperativa komplikationer och 90-dagarsdödlighet, speciellt vid större leverresektioner (++).

Remissversion

Dindo-Claviens klassifikation används för att gradera postoperativa komplikationer. Postoperativa komplikationer förekommer hos 25–60 procent av patienterna efter leverresektion. Hälften är allvarliga komplikationer som kräver kirurgisk, endoskopisk eller radiologisk intervention eller intensivvård.

De vanligaste komplikationerna är infektioner, pleuravätska, galläckage och leversvikt. Vanligen ligger komplikationsfrekvensen efter lokalablativ behandling (RFA och mikrovågsablation) under 5 %, men är i vissa material upp till 10 %. Komplikationer som förekommer vid lokalablation är pleurautgjutning, intraabdominell blödning, abcessbildning och tarmperforation. Post-ablationssyndrom (låggradig feber, ledvärk, illamående, trötthet, frusenhet) är en effekt av nedbrytningen av den abladerade vävnaden och är en följd av ablation, men inte en komplikation.

Referenser

Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205-13.

Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer. 2006;94(7):982-99.

Spelt L, Hermansson L, Tingstedt B, Andersson R. Influence of preoperative chemotherapy on the intraoperative and postoperative course of liver resection for colorectal cancer metastases. World J Surg. 2012;36(1):157-63.

Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2006;24(13):2065-72.

Sandstrom P, Rosok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). Ann Surg. 2018;267(5):833-40.

Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goere D, Azoulay D, Ayav A, et al. Parenchymal-sparing hepatectomies (PSH) for bilobar colorectal liver metastases are associated with a lower morbidity and similar oncological results: a propensity score matching analysis. HPB (Oxford). 2016;18(9):781-90.

Vogl TJ, Nour-Eldin NA, Hammerstingl RM, Panahi B, Naguib NNN. Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin. 2017;189(11):1055-66.

Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L, et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. World journal of surgical oncology. 2017;15(1):126.

Remissversion

Uppföljning av patienter som genomgått leverresektion eller ablation

Rekommendationer

Patienter bör minst följas var sjätte månad i 2 år och sedan 3 år efter ingrepp för att upptäcka lokalrecidiv samt ny metastas. (+)

Tätare uppföljning (var tredje månad första året) rekommenderas första året efter ablation, R1-resektion samt vid försvunna icke behandlade metastaser, p.g.a. högre recidivrisk. (+)

Radiologi med MRT med primovist eller DT med intravenös kontrast rekommenderas.

Bakgrund

Hög recidivrisk (> 50 %) motiverar uppföljning efter kurativ behandling för kolorektalcancer stadium IV. Mer än 85 % av recidiven kommer inom 3 år. Medianöverlevnad efter reresektion i Sverige är marginellt kortare än efter första leverresektionen.

Uppföljningsintervall

Med ett treårigt uppföljningsprogram var 6:e månad i 2 år och en 3 års kontroll efter ingrepp kan> 85 % av recidiven detekteras.

Efter ablation samt efter makroskopiskt radikal men PAD-mässig R1-resektion liksom vid försvunna tumörer efter neoadjuvant behandling finns motiv för uppföljning med 3 månaders intervall under första året. Då upp till 15 % av recidiven kommer senare än efter 3 år och sannolikt är prognostiskt gynnsamma kan det finnas motiv att förlänga uppföljningen till 5 år. Långt intervall vid metakron metastas (> 12 mån) samt N+ primärtumören är riskfaktorer för senare recidiv än 3 år.

Referenser

Svenska registret för cancer i lever, gallblåsa och gallvägar (SweLiv): Regionala cancercentrum i samverkan.

Kishiki T, Lapin B, Matsuoka H, Watanabe T, Takayasu K, Kojima K, et al. Optimal Surveillance Protocols After Curative Resection in Patients With Stage IV Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study. Dis Colon Rectum. 2018;61(1):51-7.

Galjart B, van der Stok EP, Rothbarth J, Grunhagen DJ, Verhoef C. Posttreatment Surveillance in Patients with Prolonged Disease-Free Survival After Resection of Colorectal Liver Metastasis. Ann Surg Oncol. 2016;23(12):3999-4007.

Omvårdnad hos patienter behandlade för kolorektala levermetastaser

Rekommendationer

Patienter med kirurgiskt åtgärdade kolorektala levermetastaser har flera omvårdnadsrelaterade behov som interfererar med upplevd hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) (++).

Remissversion

> Omvårdnadsrelaterade behov bör diskuteras i vårdteamet, med fokus på patientinformation, behandlingsplanering och strategier för att minska viktnedgång och optimera omvårdnad och uppföljning.

Bakgrund

Ett begränsat antal studier finns avseende specifik omvårdnad för patienter som har genomgått leverresektion för kolorektala levermetastaser. Befintlig evidens om cancerbehandling, symtom och patientrapporterade mått är dock av relevans för omhändertagandet av denna patientgrupp. Patienter som planeras för leverresektion för kolorektala levermetastaser är ofta motiverade till det kirurgiska ingreppet då det kan vara livsförlängande och inge hopp om bot.

Multidisciplinärt team

Ett multidisciplinärt omhändertagande är centralt, och omvårdnadsrelaterade behov behöver ofta diskuteras i vårdteamet [1].

Patientinformation

Patientinformation är en av de viktigaste faktorerna i det stödjande omhändertagandet. Anpassad patientinformation och gemensamt [1] beslut om att genomföra leverresektion kan medföra en förbättrad patienttillfredsställelse och en förstärkt känsla av kontroll hos patienten. Det är också viktigt att patienten informeras om alternativa behandlingar och om riskerna med leverresektion. Patientanpassad information som ibland kan behöva upprepas, pedagogiska illustrationer om det kirurgiska ingreppet/anatomi kan vara ett hjälpmedel för att förklara och förtydliga informationen. Att vårdgivaren tar sig tid att lyssna och ta in patientens perspektiv/önskemål kan medföra ökad trygghet [2, 3].

Hälsorelaterad livskvalitet och patientrapporterade mått

Leverresektion av kolorektala levermetastaser leder till förlängd överlevnad. Det är dock av betydelse att förutom den förlängda överlevnaden beakta patientens upplevda hälsorelaterade livskvalitet (HRQoL).

Kolorektala levermetastaser påvisas i studier påverka patienternas hälsorelaterade livskvalitet både fysiskt, psykiskt och socialt. Patienter som rapporterar låg hälsorelaterad livskvalitet och viktnedgång innan leverresektion av kolorektala levermetastaser påvisar signifikant sämre långtidsöverlevnad. Stor förlust av muskelmassa under preoperativ cytostatikabehandling är signifikant associerat med sämre sjukdomsfri överlevnad efter leverkirurgi av kolorektala levermetastaser [4].

Studier visar att patienternas hälsa och aktivitetsförmåga försämras direkt efter kirurgin, men efter 6 månader och upp till 1 år efter kirurgi så förbättras patienternas funktionella upplevda hälsa [5-7]. Dessa resultat stärker vikten av patientinformation, behandlingsplanering och strategier för att minska viktnedgång och optimera omvårdnad och uppföljning.

I en studie (232 patienter) visar det att samtliga symtom återgick till baslinjen 1 år efter leverresektion. Undantagen var att en tredjedel av patienterna rapporterade svåra sexuella problem samt att cirka en tiondel hade kvarstående buksmärta. Utifrån studiens resultat kan

Remissversion

patienter informeras om att de kan uppleva nedsatt aktivitetsförmåga, risk för sexuell dysfunktion och även buksmärta 1 år efter kirurgi [8].

I en studie med patienter som överlevt 5 år efter leverresektion av kolorektala levermetastaser hade patienterna en övergripande bra hälsa med få rapporterade symtom [9].

Patientupplevelser

Resultat från en kvalitativ studie med 12 patienter (leverkirurgi och cytostatikabehandling) visar att kommunikation med vårdgivare, socialt stöd och patientens inställning påverkade upplevelsen av behandling [3]. En avgörande faktor för upplevelsen av behandling var hur väl kirurg/onkolog eller sjuksköterska hade berättat om och beskrivit patienternas hälsosituation och val av behandling. De inkluderade patienterna i studien uppskattade en rak och ärlig dialog med sjukvårdspersonal om risk och nytta med behandlingen. Patienterna upplevde det som positivt att bli bekräftade och få stöd av vårdpersonal. Stress, att inte ta sig tid att lyssna och personal som berättade vad patienten skulle göra eller välja avseende behandling upplevdes ha en negativ inverkan [3].

Samtliga inkluderade patienter upplevde att socialt stöd var betydelsefullt, både känslomässigt och i beslutsfattande processer avseende behandlingsval och dess konsekvenser. Uppmuntran från familj och vänner var avgörande för hopp och motivation att överleva. Att ha en positiv inställning var ett sätt att hantera leverkirurgin och alla de utmaningar som sjukdomen innebar. Att försöka leva så normalt som möjligt och fortsätta med dagliga rutiner och aktiviteter (t.ex. träning) påtalades som väsentliga. Patienterna upplevde det som befriande att bejaka sina känslor som t.ex. oro istället för att undvika och förneka dem [3].

Kvalitetsindikatorer för leverregistret

- Andel patienter som opereras för kolorektala levermetastaser som preoperativt bedöms på multidisciplinär leverkonferens.
- Total överlevnad (over all survival) hos patienter som radikalbehandlats för sina kolorektala levermetastaser.
- Ledtid: Från remissdatum till informationsdatum till patienten med behandlingsplan. Måltal: 75 % inom 3 veckor.
- Ledtid: Från beslut om behandling till operation hos patienter som ska opereras utan föregående onkologisk behandling. Måltal: 75 % inom 4 veckor.

Referenser

De Greef K, Rolfo C, Russo A, Chapelle T, Bronte G, Passiglia F, et al. Multisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2016;22(32):7215-25.

Husson O, Mols F, van de Poll-Franse LV. The relation between information provision and health-related quality of life, anxiety and depression among cancer survivors: a systematic review. Ann Oncol. 2011;22(4):761-72.

McCahill LE, Hamel-Bissell BP. The patient lived experience for surgical treatment of colorectal liver metastases: a phenomenological study. Palliat Support Care. 2009;7(1):65-73.

Remissversion

Okuno M, Goumard C, Kopetz S, Vega EA, Joechle K, Mizuno T, et al. Loss of muscle mass during preoperative chemotherapy as a prognosticator for poor survival in patients with colorectal liver metastases. Surgery. 2019;165(2):329-36.

Wiering B, Oyen WJ, Adang EM, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, et al. Long-term global quality of life in patients treated for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2011;98(4):565-71; discussion 71-2.

Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, Jensen K, Dolger E, Knebel P, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. HPB (Oxford). 2017;19(6):491-7.

Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, et al. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. Cellular and molecular gastroenterology and hepatology. 2017;3(2):163-73.

Rees JR, Blazeby JM, Fayers P, Friend EA, Welsh FK, John TG, et al. Patient-reported outcomes after hepatic resection of colorectal cancer metastases. J Clin Oncol. 2012;30(12):1364-70.

Rees JR, Blazeby JM, Brookes ST, John T, Welsh FK, Rees M. Patient-reported outcomes in long-term survivors of metastatic colorectal cancer needing liver resection. Br J Surg. 2014;101(11):1468-74.

Författare till leverbilagan

Per Sandström
Jacob Freedman
Malin Sternby Eilard
Gert Lindell
Magnus Rizell
Agneta Norén
Peter Naredi
Bergthor Björnsson
Bengt Isaksson
Jozef Urdzik
Nils Albiin
Mats Andersson
Nikolaos Kartalis
Hanna Nyström
Oskar Hemmingsson
Carlos Fernandez Moro
Olof Danielsson

Remissversion

BILAGA 3

Definition av targetvolymer vid strålbehandling av rektalcancer

Remissversion

Totala target innefattar sammanlagda volymen av deltarget
Deltarget 1-4 ingår alltid, samt beroende på tumörutbredning (och patient) valda delar av deltarget 5-10
Ev. vanishing lesions medtages.
Modiferat från Valentini et al, PMID 27528121 samt Ng et al, PMID 22401917
Isotropt CTVN ritas på MR (om MR finns)
OAR: S1-S2, bladder, bowelbag, femurheads. Ritas på MR (om MR finns) utom bowel bag som ritas på DT.
PTV läggs på av fysiker

Targetritningsmall för strålbehandling av rektalcancer

Deltarget	**Target utbredning CTVN:** 7-8 mm marginal kring kärl minus skelett/muskler om annat ej anges	**Target utbredning ITVN**	**Inkluderas vid**
1 Primärtumör	**Anisotrop maginal:** 15 mm marginal från GTVT till CTVT eller zCTVT men 20 mm kraniellt och kaudalt		Alltid
2 Lgl presakralt, pelvin del	**Övre gräns**: bifurkationen a iliaca ext/int alt promotorium **Nedre gräns**: mesorektums kaudala gräns		Alltid (Sänkt kraniell gräns till S2-S3 om ≤T3,N0,MRF- och ej hög T.* Alltid minst 20 mm från övre GTVT till översta CTVN-snitt)
3 Mesorektum	**Övre gräns**: rektosigmoidala övergången **Nedre gräns**: m levator anis fäste i externa sfinktern (där mesorektalt fett upphör) **Bakre gräns**: presakral loge till början av fossa ischiorectalis I övrigt följ mesorektum	**Isotropt CTV:** Anteriort tas hänsyn till blåsans variation upp till 10 mm. Överväg detsamma om T4 föreligger nära uterus/vesikler. Posteriort tas hänsyn till bäckensvankning ffa lägre tumörer med 5 mm.	Alltid
4 Lgl lateralt, a iliaca interna (ligger lateralt om mesorektum och presakrala lgl)	**Övre gräns**: bifurkation a iliaca externa/interna **Nedre gräns**: levator ani fäste i externa sfinktern (där mesorektalt fett upphör)		Alltid (Sänkt kraniell gräns till S2-S3 om ≤T3,N0,MRF- och ej hög T .*

Remissversion

	Anterior gräns: 8 mm framför kärl i övre pelvis. Mellersta pelvis: fram t externkärl. Nedre pelvis: ca halva m obturatorus buk **Lateral gräns**: m ilopsoas, m piriformis, m obturatorius int samt ben		Alltid minst 20 mm från övre GTVT till översta CTVN-snitt)
5 Lgl lateralt, obturatorius (mkt liten volym)	**Övre gräns:** 5 mm ovan canalis obturatorius **Nedre gräns:** canalis obturatorius **Anterior gräns**: höftkulans bredaste punkt cirka **Medial gräns**: blåsa		Positiva lgl längs a iliaca interna, T4, N2, tumörer nedom peritoneala omslagsvecket
6 Lgl invid a.iliaca externa	**Övre gräns**: bifurkation a iliaca externa/interna **Nedre gräns**: Mellan acetabulums tak och ramus pubis superior **Anteriort gräns**: längs iliopsoas utvidga 15 mm anterolateralt		Överväxt på anteriora organ, som prostata, vesiklar, uterus, urinblåsa & vagina eller positiva lgl i obturatorie- eller inguelogerna
7 Sfinkter	**Övre gräns**: Anorektala övergången–>hela sfinkter medtages		Vid växt i sfinkter/analkanal
8 Fossa ischiorectalis (FIR)	Fettriangel som begränsas av levator ani, m obturatorius och m gluteus, posteriort tills m gluteus ”vänder” medialt **Nedre gräns**: anal verge (sfinktern inkluderas) nedre gräns–>tuberositas ishii		Infiltration av externa sfinktern, levatorer eller fossa ischiorectalis
9 Lgl inguinalt, pars profunda et superficialis	**Övre gräns**: i höjd med externakärlens passage ut ur pelvis **Nedre gräns**: tuberositas ishii **Anteriormedial gräns**: minst 20 mm, medtag synliga lgl/lymfocele **Posterior gräns**: Närliggande muskler		Positiva lgl inguinalt, nedom linea dentata, massiv växt externa sfinktern eller överväxt på nedre vagina
10 Lgl iliaca communis	**Övre gräns**: aortabifurkationen och/eller ca 10 mm ovan positiva lgl **Nedre gräns**: bifurkation a iliaca externa/interna		Vid positiva lgl tas MDT-beslut om detta target övre gräns individuell – beakta risk för toxicitet
Förklaring till deltarget 2 och 4			*Kongruent med Valentini et al. Nedan kan övervägas som kraniell gräns om ≤T3 och ej hög T (Hög T = ≥ 10 cm från anal verge): -MFR- med enbart mesorektala lgl-met: S1/S2 (Syk et al PMID 18495376) -MRF- med N0: S2/S3

Remissversion

			(Nijkamp et al PMID 20646849) Dock **ALLTID** minst 20 mm från övre GTVT till översta CTVN-snitt

Utarbetat av:

Caroline Staff (sammankallande), Cecilia Lagerbäck, Pehr Lind, Jan-Erik Frödin, Alexander Valdman, Mattias Hedman (samtliga i Stockholm)

Martin Nilsson (Lund), Calin Radu (Uppsala), Per Albertsson (Göteborg), Mattias Thomasson (Umeå), Björn Zackrisson (Umeå)

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se