



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Prediktive verdier for MR-deteksjon av maligne lymfeknuter ved cancer recti

—

Christian Sundstrøm

Femteårsoppgave i medisin

Veiledere: Keyur Radiya og Stig Norderval



Forord

Jeg vil takke stud.med. Henrik Dukefoss for et fantastisk samarbeid med innsamling av data, utforming av oppgaven, samt dataanalyse.

Videre vil jeg takke hovedveileder Keyur Radiya (spesialist i generellkirurgi og i spesialisering i gastrokirurgi) og biveileder Stig Norderval (overlege, dr.med, 1. Amanuensis II) for nyttige forklaringer underveis og kritisk gjennomlesning av oppgaven.

I tillegg vil jeg takke patolog Sonja Steigen for patologidemonstrasjon og viktige oppklaringer – tross at hun ikke var veileder i studien.

Tilleggscommentar:

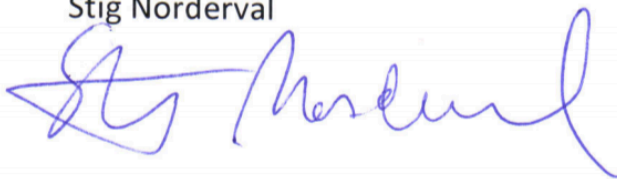
Denne masteroppgaven var i omfang beregnet og godkjent for to studenter. På grunn av uforutsett frafall har stud. med. Christian Sundstrøm gjennomført deler av arbeidet med denne oppgaven alene. Arbeidsmengden har således vært større enn det som forventes ved masteroppgave på medisinstudiet ved UiT Norges arktiske universitet.

Tromsø den 4. juni 2018:

Keyur Radiya



Stig Norderval



Innholdsfortegnelse

Bakgrunn og formål	VI
Metode	VI
Resultater	VI
Konklusjon	VI
1 Innledning.....	1
1.1 Cancer recti	1
1.2 Anatomi	1
1.3 Preoperativ utredning	2
1.3.1 Risiko for residiv	2
1.3.2 Billeddiagnostikk	2
1.4 Radioterapi	3
1.4.1 Bivirkninger.....	3
1.4.2 Low anterior resection syndrome (LARS)	3
1.4.3 Virkning på lymfeknuter	4
1.5 Lymfeknuter	4
1.5.1 Radiologisk vurdering	4
1.5.2 Patologisk vurdering	5
1.5.3 TNM-systemet	5
1.6 Kirurgi	6
1.6.1 Total mesorektal eksisjon.....	6
1.6.2 Lav fremre reseksjon	6
1.6.3 Hartmanns operasjon	7
1.6.4 Rektumamputasjon	7
1.6.5 Partiell mesorektal eksisjon.....	7
1.6.6 Transanal mikrokirurgi.....	7
1.6.7 Laparoskopisk eller åpent?	8
1.7 Formål	8
1.7.1 Problemstilling.....	8
2 Materiale og metode.....	8
2.1 Studiedesign	8
2.2 Utvalg	9
2.3 Lokalt register for cancer recti	9
2.4 Testmetoder	10

2.4.1	Indekstest: MR.....	10
2.4.2	Klinisk referansestandard: Patologi.....	10
2.4.3	Testverdier	11
2.4.4	Bias	11
2.5	Statistisk analyse	11
2.6	STARD	11
3	Resultater	11
3.1.1	Demografi ved utvalget	11
3.1.2	Testresultater	12
3.1.3	Strukturell rapportering?.....	13
4	Diskusjon	13
4.1	Partiell mesorektal eksisjon.....	13
4.2	Enighet mellom radiologer	13
4.3	N-staging på MR	14
4.4	Tumordeposisjoner versus lymfeknuter.....	14
4.5	Usikre radiologiske lymfeknuter.....	14
4.6	Prevalens av maligne lymfeknuter	15
4.7	Handlingsplaner	15
4.8	Diagnostikk og prognose	15
4.9	Tilsvarende studie	15
5	Konklusjon.....	16
6	Referanseliste.....	18
7	Vedlegg.....	22
7.1	PVO-godkjenning.....	22
7.2	Strukturell radiologisk rapport	24
7.3	Strukturert patologisk rapport	26
7.4	Litteraturevaluering 1/5	28
7.5	Litteraturevaluering 2/5	29
7.6	Litteraturevaluering 3/5	30
7.7	Litteraturevaluering 4/5	31
7.8	Litteraturevaluering 5/5	32
7.9	Tabell I.....	33
7.10	Tabell II	33
7.11	Figur.....	34

Definisjoner og ordforklaringer

TME:	<i>Total mesorektal eksisjon.</i> Transabdominal kirurgi med fridisseksjon av mesorektum <i>in toto</i> .
APR:	<i>Abdominoperineal reseksjon, "rektumamputasjon".</i>
Mesorektum:	Perirektalt fettvev innenfor mesorektale fascie. Fettholdig bindevev som omslutter tarmveggen til rektum. Inneholder blodkar, lymfesystem og nerver.
Mesorektal fascie:	Fascie som omgir mesorektum. Offisielt benevnt visceral endopelvic fascia, tidligere kalt fascia propria recti.
CRM:	<i>Circumferential resection margin.</i> Oversettes til sirkumferensiell reseksjonsflate på norsk. Angis av patologen som komplett, delvis komplett eller inkomplett – basert på grad av intakthet av den mesorektale fascien.
Klinisk referansestandard	Beste tilgjengelige metode for å slå fast tilstedeværelse eller fravær av en bestemt tilstand. (Gullstandard ville vært en feilfri referansestandard).
ECLNI	<i>Extracapsular lymph node invasion.</i> Ekstrakapsulær lymfeknuteinvasjon kalles også <i>extranodal extension (ENE)</i> .
N+	Positive lymfeknuter, altså maligne lymfeknuter. Brukt om både radiologiske og patologiske lymfeknuter vurdert til maligne.
TEM:	<i>Transanal endoskopisk mikrokirurgi.</i> Kirurgisk teknikk for lokal eksisjon av tumorvev i rektum.
MDT	<i>Multidisciplinært team.</i> Tverrfaglig beslutningsforum bestående av ulike leger, e.g. gastrokirurg, radiolog, onkolog, patolog. Standard med MDT-møte før operasjon.
STARD	<i>Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies.</i> Kom først i 2003, oppdatert versjon fra 2015. Sjekkliste for å hindre bias i diagnostiske studier.
PPV	<i>Positiv prediktiv verdi.</i>
NPV	<i>Negativ prediktiv verdi.</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control.</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer.</i>

Sammendrag

Bakgrunn og formål

Maligne lymfeknuter kan gi indikasjon for neoadjuvant stråling ved cancer recti. Lymfeknutene diagnostiseres ved hjelp av MR, men det er usikkerhet knyttet til radiologisvarene. Neoadjuvant stråling reduserer risiko for lokalt residiv hos pasienter der svulst eller maligne lymfeknuter vil føre til knapp reseksjonsmargin ved kirurgi, og er i en nederlandsk studie assosiert med bedre totaloverlevelse for stadium III cancer recti. Men stråleterapi av bekkenområdet kan gi en rekke symptomer, med redusert livskvalitet til følge. Derfor er det ønskelig å unngå preoperativ bestråling hos pasienter som ikke vil ha onkologisk gevinst. Denne studien skal finne treffsikkerheten til MR-svar av maligne lymfeknuter i mesorektum, angitt som PPV og NPV, ut fra prevalens i Nord-Norge.

Metode

Retrospektiv studie av alle pasienter med primær cancer recti operert ved UNN i perioden 2009-15, uten preoperativ strålebehandling. Pasientdata innsamlet fra DIPS og analysert i SPSS. Inklusjonskriterier er adenokarsinom, ≤ 15 cm fra ytre analåpning med stivt rektoskop. Lymfeknuter som av radiolog har blitt anført som suspekt eller antatt maligne er klassifisert som positive lymfeknuter. Klinisk referansestandard er patologisvar. Eksklusjonskriterium er pasienter som har gjennomgått preoperativ stråling.

Resultater

Av studiepopulasjonen på 182 med cancer recti uten neoadjuvant stråling på UNN 2009-2015 var det 26 pasienter med manglende lymfeknutedata. Blant de resterende 156 fant vi NPV 75 %, PPV 41 % med p-verdi 0,045 for maligne lymfeknuter på MR- sammenliknet med patologisvar. 62 % hadde *antatt maligne lymfeknuter* på MR-svar, versus 35 % *prevalens av maligne lymfeknuter* på patologisvar.

Konklusjon

Positive lymfeknuter påvist ved MR har i denne studien vist liten nytteverdi, da det etter slikt svar likevel er mer sannsynlig at pasienten ikke har dette. Anbefalingen fra Nasjonal handlingsplan (versjon fire og fem), at usikre lymfeknuter ikke skal tillegges avgjørende betydning, virker således svært god. Om lymfeknuter vurdert av radiolog som sikkert maligne på MR kan predikere malignitet har denne oppgaven ikke undersøkt.

1 Innledning

Overbehandling av cancer recti er en kjent problemstilling. Etter at sakte utvikling av polypper til kolorektal kreft ble dokumentert i 1975 ble det økt interesse for tidlig oppdagelse av krefttypen (1). Pasienter fikk påvist kreft i tidlig stadium, med tilbud om omfattende kirurgi (2). På 80-tallet ble behandlingen av endetarmskreft revolusjonert ved hjelp av standardisert kirurgi (3). Sammen med stråleterapi har dette redusert andel residiv betydelig (4). Ved påvist cancer recti gjøres det rutinemessig preoperativ utredning med MR bekken, for å bestemme T- og N-status. Radiologisvaret beskriver tumors utbredelse presist (5). Derimot er det knyttet usikkerhet til deteksjon av maligne lymfeknuter – tross egne malignitetskriterier for MR (6). Maligne lymfeknuter representerer økt fare for residiv. Antatt maligne lymfeknuter nært den mesorektale fascien på MR gir derfor indikasjon til preoperativ stråling, hvilket krymper malignt vev og øker sjansen for fri reseksjon. Stråleterapi vil imidlertid kunne indusere bivirkninger som vannlatingsforstyrrelser, strålingsproktitt, redusert seksualfunksjon og smerter. Behandlingen bør derfor kun tilbys pasienter som vil ha nytte av den. Dette studium skal analysere treffsikkerheten av maligne lymfeknuter undersøkt ved MR, målt som prediktive verdier. Håpet er at slik kunnskap skal bidra til mindre unødvendig stråling av pasienter med endetarmskreft.

1.1 Cancer recti

Typiske debutsymptomer er rektalblødning, endrede avføringsvaner og magesmerter. Nær alle er adenokarsinomer, og det er disse denne studien omfatter. I Norge blir cirka 1000 personer diagnostisert med endetarmskreft årlig. Alder er den mest markante risikofaktoren. Median alder ved diagnose er 69 år for begge kjønn. Flere menn enn kvinner rammes. Prognosen er nokså god. Relativ 5-årsoverlevelse er omkring 85 % for dem som blir operert i stadia I-III (uten fjernmetastaser ved diagnosetidspunkt). Postoperativ dødelighet innen 100 dager er kun 2 % (7).

1.2 Anatomi

Endetarmen er siste del av tykktarmen, og slutter ved linea dentata, overgangen til anus ved puborektalringen. Øvre begrensning mot sigmoideum er derimot ikke entydig definert. Punktet hvor sigmoideums appendices epiploicæ forsvinner og tæniæ coli fusjonerer med sirkumferensiell, langsgående muskulatur omkring rectum, gir liten klinisk nytte. Derfor er anbefalingen i Norge å måle med stivt rektoskop, og betegne tumor med distal begrensning 15 cm eller mindre fra ytre analåpning for rektumtumor (8, s. 59). Radiologisk er det vanlig å regne rektosigmoidovergangen i nivå med promontorium (9).

Denne oppgaven er anatomisk avgrenset til mesorektum. Mesorektum er et populært, dog ikke internasjonalt anerkjent begrep for perirektalt fettvev (10). Perirektalt fettvev omgir tarmveggen i rektum, og inneholder lymfedrenasje, små nerver og blodårer. Lymfeknuter i perirektalt fett representerer det første spredningspunkt for cancer recti, og er fokus for denne studien. Perirektalt fett er omgitt av en fascie, først skildret i franske og tyske anatomiske verk på slutten av 1800-tallet (11). Fascien benevnes ulikt, e.g. endopelvic fascia,

visceral pelvic fascia, fascia propria recti eller mesorektal fascie. Ekstraperitonealt er den perirektale fascien dobbel, ved at mesorektal fascie er omgitt av fascia presacralis posteriori og Denonvilliers fascie anteriori (12). Den doble fascien utgjør et plan som utnyttes ved kirurgi.

1.3 Preoperativ utredning

1.3.1 Risiko for residiv

En sentral del av den preoperative utredningen er å identifisere pasienter med økt fare for lokalt residiv. Disse kan tilbys kjemoradioterapi for å redusere tumors størrelse og sannsynliggjøre fri reseksjon. Andel pasienter med lokalt residiv har sunket kraftig de siste 20 år, og er nå nede på omkring 4 %, viser tall fra Kreftregisteret (7) (side 10). Den gjeldende nasjonale anbefalingen fra 2017 er å gi neoadjuvant behandling ved T4-svulst, eller dersom avstanden fra tumor eller satelittumor til mesorektal fascie ved MR ≤ 2 mm, eller patologisk kapselkledd lymfeknute er ≤ 1 mm fra MRF. Fordi mesorektum er spesielt tynn distalt vil mange lave svulster gi indikasjon for strålebehandling, på grunn av kort avstand til MRF. Preoperativ kjemoradioterapi bør også tilbys ved sikker patologisk lymfeknute utenfor MRF, heter det i handlingsprogrammet, e.g. laterale lymfeknuter og lymfeknuter i lysken (8, s. 67). Det godtas mindre avstand til malign mesorektal lymfeknute enn tumor, som følge av begrunnet tro om mindre residivfare (8, s. 64-5), og en bør ikke tillegge usikre mesorektale lymfeknuter avgjørende betydning (8, s. 44). Likefult er maligne lymfeknuter en egen, uavhengig indikasjon til kjemoradioterapi.

Avstand fra antatt malign lymfeknute i mesorektum til mesorektal fascie er avgjørende for indikasjon til preoperativ stråling. De to første handlingsplanene (gjeldende 2010-2013) anbefalte ≤ 3 mm, tredje og fjerde (2013-2017) ≤ 2 mm, og siste ≤ 1 mm (2017-). Det godtas stadig mindre avstand til MRF, og strengere indikasjon betyr at færre tilbys neoadjuvant kjemoradioterapi for maligne lymfeknuter i mesorektum.

Radiologisk vurdering av avstand til MRF er kun innrapportert til Kreftregisteret i 40-60 % av tilfellene, i motsetning til 80-90 % innrapportering av avstand til reseksjonsflaten fra patolog i perioden 2009-2015 (7). Likevel er det rimelig å anta at det måles i langt høyere grad, da MR gjøres rutinemessig og er avgjørende for terapivalg.

1.3.2 Billeddiagnostikk

MR er anbefalt metode ved bestemmelse av T- og N-stadia. Rektal ultralyd brukes supplerende for bestemmelse av T1 og T2-svulster (8, s. 45). En metaanalyse fra 2016 fant at høyoppløselig MR eller MR $> 1,5$ T var mest treffsikkert for T-stadium. Ultralyd viste også god treffsikkerhet, men var utsatt for betydelig publikasjonsbias. CT viste liknende sensitivitet, men dårligere spesifisitet, og gir strålebelastning (5).

Dedikert høyoppløselig MR-undersøkelse med overflatespole var det tekniske kravet under de tre første handlingsplanene (gjeldende 2010-2015) (13-15). Snittføringene skulle være vinkelrett på tumors lengderetning. Ved fjerde utgave i 2015 ble det anbefalt å MR-tolke på sentra med rektumkirurgi og multidisiplinære team, e.g. UNN Tromsø. Teknisk var det

fremdeles krav til overflatespole og undersøkelsen skulle inneholde 2D T2 i 3 plan og høyoppløselige snitt vinkelrett på tumoraffiserte tarmavsnitt, samt parallelle høyoppløselige snitt ved lave tumores (16, s. 40).

1.4 Radioterapi

Andel av pasientene i Norge som blir gitt preoperativ strålebehandling for endetarmskreft har steget betraktelig de to siste tiår (5 % i 1996), men sunket noe igjen de seneste år til 33 % i 2015. Det er noe forskjell i strålingsandel mellom ulike helseforetak i landet, selv om ingen avviker signifikant fra landsgjennomsnittet (7).

Strålebehandling har vist bedre effekt preoperativt (neoadjuvant) enn postoperativt (adjuvant), og best i kombinasjon med cytostatika (17, 18). Radioterapi halverte andel lokale residiv i en randomisert studie. Dermed økte kreftspesifikk overlevelse. Overlevelse totalt sett var derimot uendret. Riktignok var det signifikant bedre overlevelse blant dem med stadium III cancer (lymfeknuteaffeksjon uten fjernmetastase) som fikk preoperativ stråling, dersom sirkumferensiell reseksjonsflate var > 1 mm (HR 0,76. 95 % KI: 0,59-0,98). Tiårsoverlevelsen var da 50 %, versus 40 % med kirurgi alene (4). Konvensjonelt stråleregime er 2 Gy x 25, alternativt kort behandling med 5 Gy x 5. Strålefeltet inkluderer tumor, mesorektum og eventuelle lymfeknuter utenfor mesorektum som ikke blir fjernet ved kirurgi. I tillegg gis cytostatika i form av fluorouracil (5-FU) eller kapecitabin (8, s. 64).

1.4.1 Bivirkninger

Strålebehandling av bekkenet affiserer flere organer, hvilket betyr risiko for hyppig avføring, irriterbar blære, inkontinens og sterilitet. For kvinner øker risikoen for prematur menopause, og for menn øker risikoen for impotens. Yngre menn skal tilbys sædbanking før oppstart av strålebehandling. Kvinner under 35 år bør vurderes for kryopreservering av oocytter (19).

Under radioterapi rapporterte over halvparten økende problemer med diaré og utmattelse. Ved avsluttende radioterapi var det høyre forekomst av diaré, utmattelse, tap av matlyst, dårlig fysisk og sosial fungering, og lavere livskvalitet sammenliknet med normalpopulasjon (20). Fem år etter strålebehandling er livskvaliteten hos pasientene nokså god, men flere sliter diaré og lav seksualfunksjon (21).

1.4.2 Low anterior resection syndrome (LARS)

LARS forekommer hos 25-80 % av pasienter behandlet med lav fremre reseksjon, den foretrukne kirurgiske metoden (se 1.6.2). Tilstanden skyldes ulike typer dysfunksjon etter etablering av kolorektal anastomose. Forstyrrelse i tarmmotilitet, neorektalt reservoar eller analsfinkter gir symptomer på endret tømning, e.g. fekal urge, anal inkontinens eller ufullstendig tømning. Neoadjuvant behandling er vist å tredoble sannsynligheten for LARS (22).

1.4.3 Virkning på lymfeknuter

Neoadjuvant behandling reduserer antall lymfeknuter høstet i preparat; kjemoradioterapi med omkring fire og radioterapi alene med gjennomsnittlig to. En metaanalyse fant også reduksjon av maligne lymfeknuter etter kjemoradioterapi (én færre), mens en prospektiv studie viste ingen endring (23, 24). For å unngå en slikt bias ved sammenlikning av radiologisk og patologisk N-status, er neoadjuvant behandling et eksklusjonskriterium for denne studien.

1.5 Lymfeknuter

Regionale lymfeknuter klassifiseres etter antall i TNM-systemet. N1a representerer én, N1b to-tre, N2a fire til seks og N2b syv eller flere maligne, regionale lymfeknuter. Klassifiseringen brukes både ved radiologisk og patologisk vurdering. De er derfor lett å sammenlikne. Regionale lymfeknuter for rectum er definert som perirektale, sigmoid mesenterium, presakrale, sakralt promontorium, langs a. mesenterica inferior, a. iliaca interna, aa. sacrales laterales, og aa. rectalis superior, media et inferior (25). Av lymfeknutestasjonene er det kun den langs a. iliaca interna som ikke fjernes ved standard TME-kirurgi, da resterende (med unntak av sigmoid mesenterium som også fjernes), ligger i mesorektum (personlig meddelelse Stig Norderval, gastrokirurg UNN og biveileder).

Siste nasjonale handlingsplan anbefaler stråling ved patologisk kapselkledd lymfeknute ≤ 1 mm fra MRF. Kapselen omkring lymfeknuten kan brytes ved kraftig neoplasi. Ekstrakapsulær lymfeknuteinvasjon (ECLNI) sees hos 35 % av pasienter med maligne lymfeknuter (26). Infiltrert kreftvev utenfor kapselen til en malign lymfeknute tyder på aggressiv sykdom og er assosiert med lavere overlevelse (27). Slik malign infiltrasjon faller innenfor definisjonen av satelittumor, og kan derfor gi indikasjon for neoadjuvant behandling ved ≤ 2 mm avstand til MRF. ECLNI er angitt i nyere patologibesvarelser, men ikke samlet inn til databasen for cancer recti, og inngår derfor ikke i dette studium.

1.5.1 Radiologisk vurdering

Nasjonal handlingsplan anbefaler strukturert rapport ved MR-beskrivelser av cancer recti, for mer fullstendig vurdering (8, s. 115-7). Dette inkluderer billedkvalitet, tumors lokalisasjon, T-stadium, mucin, affeksjon av anus, ekstramural veneinnvekst, lymfeknuter og tumordeposisjoner, mesorektal fascie, fjernmetastaser eller ascites og tentativt TNM-stadium (se vedlegg 7.2).

Allerede i første utgave av Nasjonal handlingsplan fra 2010 ble det anbefalt å karakterisere lymfeknuter i henhold til "nye" malignitetskriterier (13, s. 38-9). Forskning fra tidlig 2000-tallet viste nemlig at treffsikkerheten økte ved bruk av morfologiske kriterier i forhold til etablerte størrelseskriterier (6). Intern inhomogenitet, spikulert eller uskarp ytre avgrensing viste alle svært høy spesifisitet for malignitet (28).

1.5.2 Patologisk vurdering

Patologisk deteksjonen av lymfeknuter innebærer snitting av mesorektum i tynne skiver. Vev fiksert i formalin deles til 3–5 µm tykke lag som farges (8, s. 101). Patologirapporten viser antall lymfeknuter funnet i preparatet, antall med tumorvev og antall med ekstrakapsulær vekst, og N-status (se vedlegg 7.3). Kreftstadium angis også, hvor påvisning av maligne lymfeknuter uten fjernspredning gir stadium III etter UICCs inndeling, eller Dukes C. Integriteten av mesorektum kommenteres for seg, og beskrives komplett, delvis komplett eller inkomplett. Inkomplett mesorektum er forbundet med dårligere prognose, i.e. risiko for residiv (29).

Allerede i 1991 ble det foreslått høsting av minimum 12 lymfeknuter, for å unngå falskt negativt patologisvar. Antallet er gjengitt i UICC og AJCC sine TNM-utgaver, blitt bekreftet i nyere studier og regnes fremdeles som gjeldende (30). Økt antall høstede lymfeknuter er assosiert med bedre overlevelse for cancer recti stadia II og III (31). Insuffisient høsting av lymfeknuter vil kunne føre til feilinnndeling av stadium. En pasient som er falsk negativ for maligne lymfeknuter, som korrekt blir flyttet til stadium III, vil gi bedre prognose for stadium II (gruppen han forlater), uten at prognosen er endret for noen av individene. Videre kan også stadium III få bedret gruppeprognose, dersom ny test (her suffisient høsting i motsetning til insuffisient) avslører maligne lymfeknuter som er mindre patologiske enn gjennomsnittet for stadium III. Slik stadiemigrering kalles Will Rogers fenomen, hvor prognosen bedres for begge grupper, uten at prognosen endres for individene (32). Det er altså ikke gitt at bedre prognose for begge grupper gir bedre overlevelse totalt sett. På den andre siden vil riktig inndeling av stadium danne grunnlaget for korrekt behandling. Maligne lymfeknuter utgjør en risikofaktor for residiv, og det kan gis adjuvant behandling etter individuell vurdering, dersom det ikke er gitt neoadjuvant (8, s. 68-9).

Injisering av metylenblått i preparat øker antall høstede lymfeknuter, men ikke flere maligne lymfeknuter (33). Det samme gjelder for en nyere metode med acetoneuering og kompresjon (34). Sistnevnte fjerner store mengder fett, hvilket gjør det enklere å detektere tumordeposisjoner. Der er også forsket på *ex vivo* sentinel node teknikk og molekylæranalyser, hvilket kan avsløre mikrospredning. Det gjenstår riktignok enda å se hvilken rolle de får i klinisk praksis (35). Ingen av disse teknikkene gjøres ved UNN (personlig meddelelse Sonja Steigen, patolog ved UNN).

1.5.3 TNM-systemet

TNM-systemet har vært gjennom enkelte endringer med tanke på lymfeknuter. AJCC (American Joint Committee on Cancer) sin sjette versjon fra 2002, korresponderende til UICC (Union for International Cancer Control), skilte på glatte og irregulære noduli. Glatte metastatiske noduli i perirektalt vev ble klassifisert som lymfeknuter og dermed i N-stadium. Irregulære noduli ble oppfattet som sannsynlig venøs invasjon, og derfor anført under T-stadium som V1 eller V2 (36).

I syvende versjon (2010) kom ytterligere inndelinger med bokstavsuffiks. N1 kunne deles i N1a og N1b, med henholdsvis én og to-tre lymfeknuter. N2a ved fire til seks, og N2b ved over syv positive lymfeknuter. I tillegg kom N1c, hvilket representerte tumordeposisjon

(satellitter) i perirektalt vev. Satellitter kunne representere usammenhengende tumorspredning eller venøs invasjon. Satellitter vurdert til sannsynlig komplett erstattet lymfeknute, typisk med glatt kontur, ble telt som regionale lymfeknuter. N1c ble kun angitt ved fravær av regionale lymfeknuter, lik dagens praksis (jf. TNM 8).

I løpet av de syv årene (2009-2015) som analyseres her har det eksistert fire ulike handlingsplaner. Første utgave kom i 2010, andre i 2012, tredje i 2013 og fjerde i 2015. Femte versjon, som kom så sent som i 2017, anbefaler bruk av TNM 7, men p.t. foreligger en nyere versjon (37). TNM 8 er dog uforandret vedrørende T- og N-stadia. Riktignok oppklarer den definisjonen av satellittumor:

Satellittumorer er noduli med kreft i perikolorektalt fettvev (e.g. mesorektum) adskilt fra primærtumor, uten residuelt lymfevev, eller histologisk påvist vaskulære eller nevralt strukturer. Ved påvisning av nevnte strukturer klassifiseres lesjonen som enten venøs, lymfatisk eller perinevral invasjon. Satellittumor påvirker ikke T-stadiet, men benevnes som N1c ved fravær av regionale, patologiske lymfeknuter (38).

Ekstramural tumordeposisjon (satellitter) er en egen, negativ prognostisk faktor for overlevelse (27). Tross ulike definisjoner opp gjennom, har de alltid vært definisjonsmessig skilt fra lymfeknuter, og dermed utenfor dette studium. Likevel er det verdt å merke seg at det eksisterer andre knuter med malignt vev i mesorektum. Hvilke konsekvenser satellitter har hatt for radiologisk, samt patologisk vurdering av lymfeknuter vil bli diskutert senere.

1.6 Kirurgi

Prinsippet ved kurativ kirurgi av cancer recti er radikal reseksjon av tumor og perirektalt vev med lymfatisk spredningsrute *en bloc*. Kirurgi er en forutsetning for denne studien, da preparatet sendes til patologisk tolkning som er klinisk referansestandard.

De transabdominale inngrepene lav fremre reseksjon, rektumamputasjon og Hartmanns operasjon inkluderes alle i studien da disse omfatter fjerning av mesorektum.

1.6.1 Total mesorektal eksisjon

Kirurgi av endetarmen ble standardisert på 80-tallet, etter beskrivelser av den britiske kirurgen Bill Heald (3). Metoden fikk navnet total mesorektal eksisjon (TME). Mesorektum fjernes *in toto* ned til levatormuskulaturen i bekkenbunnen, gjennom skarp disseksjon av "the holy plane" – posteriort mellom fascia presacralis og mesorektal fascie, og anteriort mot Denonvilliers fascie. Den skarpe disseksjonen skåner blodårer og nerver. Standardisert TME reduserte andel lokale residiv betydelig for lav fremre reseksjon, men viste ingen slik effekt ved rektumamputasjon (39).

1.6.2 Lav fremre reseksjon

Lav fremre reseksjon er den foretrukne kirurgien, særlig ved middels til høytsittende tumor. Metoden bevarer sfinktermuskulaturen, i motsetning til amputasjon (abdominoperineal

reseksjon). Pasientene får derfor kolorektal eller -anal anastomose. Utføres med TME-teknikk, hvilket skåner de autonome nervene i bekkenet, ansvarlig for tarm-, blære- og seksuell funksjon. Benyttes til dels ved lave tumores også, og det godtas så lite som én cm distal reseksjonsmargin når det kreves for anastomosering.

En potensielt livstruende komplikasjon ved lav fremre reseksjon er anastomoselekkasje. For å hindre dette kan man under operasjon opprette en avlastende bøyleileostomi. Risikofaktorer for lekkasje er lavtsittende anastomose, mannlig kjønn og preoperativ strålebehandling (40).

1.6.3 Hartmanns operasjon

Ved middels- til høytsittende tumores der pasienten har stor risiko for anastomosesvikt eller det foreligger andre forhold (e.g. fekal inkontinens) velges Hartmanns operasjon med endekolostomi. Hartmanns likner lav fremre reseksjon og kan gjøres som TME, men avsluttes med lukking av distale, anorektale stump. Oppkalt etter den franske kirurgen Henri Albert Hartmann, som skildret operasjonen allerede i 1921 (41).

1.6.4 Rektumamputasjon

Amputasjon eller abdominoperineal reseksjon betyr fjerning av hele rectum og anus via både abdominal og perineal incisjon. Ved lave tumores velges ofte rektumamputasjon. Mesorektum er spesielt tynn nederst, som betyr kort direkte spredningsvei til lokale organer, e.g. m. levator ani eller m. sphincter ani externus. Da vil ikke lav fremre reseksjon være nok til å oppnå fri reseksjonsrand. Amputasjon innebærer fjerning av sfinktermuskulatur, og pasientene får endekolostomi. Også kalt Miles operasjon, etter den britiske kirurgen som beskrev teknikken i 1908 (42).

1.6.5 Partiell mesorektal eksisjon

Et alternativ til total mesorektal eksisjon er partiell. Slik delvis fjerning av mesorektum (også via skarp disseksjon) er indisert ved høytsittende tumor. Kan gjøres ved fremre reseksjon eller Hartmanns, altså med resulterende anastomose eller endekolostomi. Partiell mesorektal eksisjon krever minimum 5 cm margin til distal reseksjonsrand, pga. risiko for spredning til lokale lymfeknuter beliggende i mesorektum. Pasienter operert på denne måten inkluderes i studien, da det antas adekvat kirurgisk resultat, i de tilfeller hvor dette er blitt valgt som metode. Denne mulige feilkilden diskuteres senere i oppgaven.

1.6.6 Transanal mikrokirurgi

Motsetningen til den store transabdominale kirurgien er transanal endoskopisk mikrokirurgi (TEM).. Transanal kirurgi kan gi fri reseksjonsrand ved tidlig cancer recti, men eventuelle maligne lymfeknuter står igjen (43). Indisert som behandling ved enkelte T1-svulster (44). Utføres også hos pasienter med høyere T-stadium som ikke tåler stor, transabdominal kirurgi. En variant av transanal mikrokirurgi er ESD (endoskopisk submucosal disseksjon),

hvilket kan gi *en bloc*-reseksjon ved kun mukosainfiltrasjon, i.e. *carcinoma in situ*, eller minimal submucosal infiltrasjon (45). Alle TEM-operasjoner ekskluderes fra denne studien grunnet manglende fjerning av lymfeknuter.

1.6.7 Laparoskopisk eller åpent?

Transabdominal rectumcancerkirurgi kan gjennomføres laparoskopisk eller åpent (laparotomi). Metodene er sidestilt med tanke på langtidseffekter som femårsoverlevelse og livskvalitet. Laparoskopi har derimot kortsiktige fordeler som færre postoperative sykehusdøgn, og færre komplikasjoner i form av blødning og infeksjon (46). For 2016 ved UNN Tromsø var 87 % laparoskopi, hvorav 9 % ble konvertert til åpen kirurgi (47). Denne oppgaven skiller ikke på pasienter operert åpent eller laparoskopisk, da mesorektum og dens lymfeknuter fjernes ved begge metoder.

1.7 Formål

Undersøke treffsikkerhet ved MR bekken med tanke på beskrivelse av perirektale lymfeknuter, og på den måten øke grunnlaget for å gi pasienter korrekt terapi. Treffsikkerheten skal uttrykkes som prediktive verdier, og dermed ta hensyn til prevalensen, til klinikerens nytte. Målet er å redusere neoadjuvant strålebehandling i tilfeller der det ikke er nødvendig, og dermed hindre bivirkninger som kan føre til redusert livskvalitet hos en allerede utsatt pasientgruppe (se 1.4.1). Større sikkerhet i diagnostikken gir legen bedre forutsetning til å velge rett behandling, hvilket kommer pasienten til gode. Dette retrospektive studiet vil gi tall på hvor god diagnostikken har vært, og kan slik også fungere som en form for kontroll av tidligere praksis.

1.7.1 Problemstilling

Hvor treffsikkert er MR vurdert av radiolog ved UNN til å detektere maligne mesorektale lymfeknuter ved cancer recti?

2 Materiale og metode

2.1 Studiedesign

Studien er retrospektiv med pasientdata fra perioden 2009-2015. Likevel er data innhentet kronologisk for hver enkelt pasient. Det vil si at det først er fastsatt diagnosetidspunkt, så MR-svar og til sist histologisk svar. Personvernombudet har gitt tillatelse til å samle inn data fra DIPS-journaler (se vedlegg 7.1). Populasjonen *pasienter med cancer recti i Nord-Norge*, undersøkes for preoperativ MR-deteksjon av maligne lymfeknuter i mesorektum. MR-svaret er sammenliknet med patologisk svar, klinisk referansestandard i dette studium. Utfallet *maligne lymfeknuter i mesorektum* er klinisk relevant fordi det kan gi indikasjon for preoperativ stråling.

Data fra 2009 og 2010 ble samlet inn av en erfaren lege på gastrokirurgisk avdeling på UNN, hovedveileder for denne oppgaven. Data fra 2011-2015 ble samlet inn av to medisinerstudenter, undertegnede med kollega (se forord). Innsamlingen av de nyeste data foregikk etter fullført tredje og fjerde studieår, sommeren 2017.

2.2 Utvalg

Denne studien tar utgangspunkt i alle pasienter med diagnosen C20 Cancer recti med gjennomgått kirurgisk reseksjon. Ekskludert er de med neoadjuvant radio- eller kjemoradioterapi og TEM-opererte. Primærtumor over 15 cm fra ytre analåpning med stivt rektoskop, er regnet som cancer sigmoidei, og derfor ekskludert. Biopsi skal ha påvist adenokarsinom, andre sjeldne krefttyper ekskluderes. Det er samtidig et krav at det foreligger både radiologisk og histologisk vurdering av N-status. Studien ser kun på primær cancer recti, residivtilfeller er ekskludert. Ved et tilfelle var det synkron cancer sigmoidei. Denne pasienten ble inkludert da den også hadde primær cancer recti.

2.3 Lokalt register for cancer recti

Innsamlingen av data ble gjort i henhold til et lokalt register for endetarmskreft i Nord-Norge. Et slikt register eksisterte allerede for de tidligste årene, 2009 og 2010. For hver pasient operert i 2011-2015 ble det derfor samlet inn en rekke data, i tillegg til de relevante for denne oppgaven. Arbeidet var omfattende, selv for to studenter (se forord).

Datainnsamlingen tok utgangspunkt i kirurgiske prosedyrekoder. Prosedyrekodene var JGB00, JGB01, JGB03, JGB04, JGB06, JGB07, JGB10, JGB11, JGB30, JGB31, JGB34, JGB60, JGB61, JGB96 og JGB97. Derfra ekskluderte vi pasienter uten endetarmskreft, e.g. Mb. Crohn eller cancer sigmoidei. Eventuelle pasienter diagnostisert med cancer recti, som ikke er operert er dermed ikke inkludert i rektumregisteret.

For pasientene som var operert for primær cancer recti noterte vi først pasientdata, i.e. kjønn, fødselsdato, røykestatus, nasjonalitet og eventuell dødsdato fra DIPS. Vekt, høyde og KMI fant vi i anestesirapport fra før operasjon. Så noterte vi sykdomsdata, i.e. diagnosedato (rektoskopi med biopsi), avstand fra ytre analåpning til tumor (med stivt rektoskop), operasjonssted og -dato, planlagt oppfølgingssted (lokalsykehus) og eventuell neoadjuvant behandling. Vi noterte også om den aktuelle hendelsen var et residiv, med dato for både primæroperasjon og residivoperasjon.

Deretter radiologiske data, i.e. TNM-status, avstand fra lymfeknute til MRF, avstand fra tumor til MRF, radiologisk modalitet (MR, CT) og avstand fra linea dentata til tumor. Så kirurgiske, i.e. operasjonsdato, kirurgisk teknikk (åpen, laparoskopisk), om det var elektiv operasjon, rektumamputasjon, koloanal eller –rektal anastomose, ileostomi, endekolostomi, makroskopisk resttumor fra T4 eller intraoperativ tumorperforasjon. Til sist patologi, i.e. histologisk diagnose (e.g. høyt differensiert adenokarsinom), tumors diameter, tumors lokalisasjon (rectum, rectosigmoid eller ikke synlig), histologisk grad (1-4), sirkumferensiell reseksjonsflate (inkomplett/komplett), sirkumferensiell og distal reseksjonsmargin i mm, antall lymfeknuter undersøkt, antall maligne lymfeknuter, ekstramural veneinfiltrasjon,

TNM, Dukes klassifisering, R-status (0=fri reseksjon, 1=mikroskopisk residualtumor eller 2=makroskopisk residualtumor).

Dersom det gjaldt et residiv eller pasienten hadde mottatt neoadjuvant behandling valgte vi å ikke samle radiologiske og patologiske data for disse, da de likevel var ekskludert fra studiet.

2.4 Testmetoder

2.4.1 Indekstest: MR

Denne retrospektive studien innebærer ingen revidering av gamle bilder. Derimot består den kun av gamle radiologitolkninger, lest med tanke på beskrivelse av maligne lymfeknuter i mesorektum. Ved særlig tvil om hva radiologisvaret innebar, ble det kontrollert ved å lese tverrfaglig rapport, hvor radiologen også møter. MR bekken av cancer recti pasienter på UNN i perioden 2009-2015 ble gjort i henhold til nasjonal handlingsplan.

Der hvor radiologirapporten har oppgitt regionale lymfeknuter uten å spesifisere om de ligger intra- eller ekstramesorektalt, har vi gått ut i fra at de er mesorektale. Enkelte ganger har det ikke fremkommet hvor mange lymfeknuter radiologen har sett, e.g. "flere suspekter mesorektale lymfeknuter". Da er det ikke mulig å skille N1 og N2, siden N1 inkluderer opptil tre lymfeknuter. Derfor er disse registrert som N+ for å senere kunne skille pasienter med og uten maligne lymfeknuter.

Selv om datainnsamlingen har tatt utgangspunkt i TNM-systemet, har det vært hensiktsmessig for denne oppgave å modifisere lymfeknuteinndelingen. N-status omfatter nemlig regionale lymfeknuter som også kan ligge utenfor mesorektum, og dermed ikke kommer med ved standard TME-kirurgi. Under datainnsamlingen ble derfor lymfeknuter langs a. iliaca interna vurdert til maligne på MR sett bort fra. Denne modifiserte versjonen av TNM ignorerer ekstramesorektale lymfeknuter, fordi disse ikke ville kommet med i en patologirapport, klinisk referansestandard i denne oppgave.

2.4.2 Klinisk referansestandard: Patologi

Prosedyre for patologi ved UNN følger nasjonal handlingsplan (8, s. 101), og innebærer fiksering av resektat i formalin i tre til fem døgn før beskjæring. Deretter blir det foretatt en makrobeskrivelse etter mal (se vedlegg 7.3). Representative snitt fra tumor, normalvev, lymfeknuter og annet legges i briketter og prosesseres videre slik at det kan støpes inn i paraffinblokker. Deretter lages 3–5 µm tykke snitt som farges med HE (hematoxylin og eosin). Snittene studeres av patolog i lysmikroskop og beskrives etter mal.

Svaret fra patolog etter tolkning av resektat er klinisk referansestandard. Det var et naturlig valg for dette retrospektive studium, da alle pasienter har et slikt svar, hvor lymfeknuter er angitt etter mal. Det finnes heller ingen reelle alternativer til dette.

2.4.3 Testverdier

Cut-off i denne studien er som nevnt fravær eller tilstedeværelse av maligne lymfeknuter i mesorektum, 0 eller ≥ 1 . Dette ble valgt for å kunne få et generelt svar på treffsikkerheten til MR. Den binære inndeling er særlig hensiktsmessig da alle radiologirapporter inneholdt slik informasjon, uten alltid å spesifisere antall suspekterte lymfeknuter.

2.4.4 Bias

Innsamlere av data (undertegnede med studiekollega, og hovedveileder) har hatt ansvaret for innsamling av både radiologi- og patologisvar på samme pasient. Dette representerer et innsamlingsbias, da en person ublindt samler inn data fra både indekstest og referansestandard. For å redusere sannsynlighet for innsamlingsbias har vi samlet inn data kronologisk (i.e. først radiologi, så patologi) for hver enkelt pasient. Patolog vil teknisk sett ha tilgang til radiologirapport under høsting av lymfeknuter, men dette utnyttet ikke i praksis, da fiksert materiale *ex vivo* skiller betydelig fra *in situ* på radiologi (personlig meddelelse Sonja Steigen, patolog ved UNN).

2.5 Statistisk analyse

Data ble samlet inn i Microsoft Access og senere konvertert til SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24. Armonk, NY: IBM Corp.) for analyse. Ut fra rektumregisteret 2009-2015 ble pasienter med neoadjuvant terapi, residiv eller der det ikke var blitt utført preoperativ MR selektert vekk. Deretter ble N-status delt opp i pasienter med og uten påvist malign lymfeknute ved henholdsvis MR- og patologisvar. TEM-opererte ble selektert ut grunnet manglende N-status. Disse modifiserte, binære variablene ble så plottet inn i krystabell.

2.6 STARD

Da dette er et diagnostisk studium har jeg fulgt STARD 2015 (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies). Sjekklisten er konstruert for å minske sannsynlighet for bias.

3 Resultater

3.1.1 Demografi ved utvalget

Rektumregisteret fra 2009 til 2015 omfatter 444 pasienter. Halvparten hadde fått neoadjuvant stråling (223 versus 221 uten). Menn utgjorde 63 % av registeret. Alder ved diagnose viste en spredning på 22-90 år, med median 69 år (data fra 2011-2015). Dessverre manglet data om fødselsår i 2009 og 2010, og av de 288 pasientene fra 2011-2015, hadde 43 manglende data, sannsynligvis grunnet at datainnsamler tidlig så at pasienten fikk neoadjuvant stråling og lot være å skrive fødsels- eller diagnosedato. KMI beregnet ut fra anestesirapport viste for rektumregisteret 2 % undervektige, 37 % normalvektige, 40 %

overvektige og 21 % med fedme (18 % grad én, 3 % grad to og 0,5 % grad tre). 432 ble operert i Tromsø og fire i Harstad, de resterende åtte hadde manglende data. Tre av de som ble operert i Harstad var inkludert i utvalget på 182.

Totalt var 182 pasienter inkluderbare i vår studie; med MR bekken, ≤ 15 cm fra ytre analåpning, uten neoadjuvant behandling. I dette utvalget var andel menn 66 %. Median alder var 70 år, med spredning på 43–90 år. KMI skilte ikke mer enn 1 % for hver kategori, men utvalget hadde ingen med fedme grad tre.

3.1.2 Testresultater

Av de 182 var det 26 pasienter som manglet enten radiologisk eller patologisk N-status. En del av dem med manglende data er TEM-opererte, som ikke ble ekskludert på annen måte. Dermed ble utvalget til slutt 156 pasienter. I utvalget hadde 97 pasienter positive lymfeknuter på radiologi, tilsvarende 62 %. Ved patologi var langt færre positive lymfeknuter, kun 55 av 156, tilsvarende 35 %. Klinisk referansestandard avslører altså at prevalensen av maligne, mesorektale lymfeknuter ved cancer recti er 35 %.

Den relativt lave prevalensen tas hensyn til i prediktive verdier. Krysstabellen viste en positiv prediktiv verdi på 41,2 %, og negativ prediktiv verdi på 74,6 %. I tilfeller hvor radiologen har vurdert MR-bildet til sannsynlig positive lymfeknuter i mesorektum, har vedkommende rett i under halvparten av tilfellene. Negative, radiologiske vurderinger vil stemme tre av fire ganger, viser denne statistikken. Disse prediktive verdiene gjelder riktignok for populasjonen *pasienter med endetarmskreft, operert i Nord-Norge*.

Testegenskapene kan også leses av krysstabellen. Spesifisiteten, her andel pasienter uten maligne lymfeknuter som får negativt svar på MR, var på lave 43,6 %. En gitt pasient uten maligne lymfeknuter vil altså ha under 50 % sjanse for å få dette svaret av radiologen. Sensiviteten, andel pasienter med maligne lymfeknuter som får påvist dette på MR, var betydelig høyere, 72,7 %. Disse testegenskapene tar derimot ikke hensyn til den lave prevalensen av maligne lymfeknuter. Høy sensitivitet er viktig ved screeningsundersøkelser, grunnet lav andel falske negative (faktisk syke med negativ test). Tilsvarende vil spesifisitet vise andel sanne positive, og slik identifisere friske individer som friske. Det er særlig ønskelig med høy spesifisitet ved en diagnostisk test, da en frisk person med falsk positiv test vil lede til unødvendige tiltak og behandling.

Klinikeren, her gastrokirurgen, vil være interessert i prediktive verdier, da disse forteller sannsynligheten for at pasienten (med endetarmskreft) har tilstanden (maligne lymfeknuter) eller ikke etter testen (MR). Selv etter et positivt svar fra radiologen er det mer sannsynlig at pasienten ikke har maligne lymfeknuter (PPV 41 %). Dette gir derfor lite verdifull informasjon. Men motsatt, dersom radiologen rapporterer om ingen maligne lymfeknuter, har det en viss verdi. Det vil nemlig stemme i de fleste tilfeller (NPV 75 %).

Ved hjelp av Pearsons kji-kvadrattest finner vi at resultatene er signifikante for 5 %-nivået. P-verdi på 0,045 vitner om lav sannsynlighet for at resultatet skyldes tilfeldig variasjon.

Likelihood ratio for positivt resultat (LR+) er kun 1,3. Likelihood ratio for negativt resultat (LR-) er 0,6. Det er langt unna en god diagnostisk test som vil ha LR+ over 10 eller LR- under 0,1, hvilket indikerer henholdsvis "rule in" eller "rule out" (48).

Vedrørende høsting av lymfeknuter fra resektat hadde 96 pasienter ≥ 12 , mot 69 pasienter med under 12 og 17 pasienter med manglende data. Fra utvalget på 182 utgjør det 58 % oppfyllelse av retningslinje for høsting av lymfeknuter.

3.1.3 Strukturell rapportering?

Innsamlingen av data til denne oppgaven viste at det konsekvent ble benyttet strukturell rapport for patologisvar ved UNN i perioden 2011-2015. Inntrykket etter gjennomgang av radiologisvar er derimot at det i liten grad ble benyttet strukturert rapport (data fra 2009 og -10 var allerede inkorporert i lokalt rektumregister). MR-besvarelsene ledet sjelden til en TNM-klassifikasjon, slik at dette måtte i ofte tolkes ut fra teksten.

4 Diskusjon

4.1 Partiell mesorektal eksisjon

I denne studien inkluderes pasienter med partiell mesorektal eksisjon. Delvis fjerning av mesorektum tar sikte på å fjerne vev med tumor og eventuelle maligne lymfeknuter. I siste handlingsprogram anbefales minimum 5 cm distal margin under kirurgi. Preparatet krymper imidlertid 30% etter uttak og fiksering (49). Dersom en gastrokirurg lykkes perfekt med 5 cm distal reseksjonsmargin, kan vedkommende forvente å få 3,5 cm på patologisvaret. Fordi intramural tumorspredning ses sjelden over 2 cm fra tumor er det akseptert praksis å sikte på en slik margin (50). I første nasjonale handlingsplan fra 2010 var anbefalingen så lite som 2 cm distal reseksjonsmargin (13, s. 53), men siden andre utgave kom i 2012 har anbefalingen vært 5 cm (8, 14-16).

Både den første anbefalingen, og det faktum at kirurger ikke alltid lykkes med anbefalt margin, taler for at det kan være maligne lymfeknuter som ikke kommer med i preparatet. Det vil i så fall gi falsk lav N-status på patologi. Korreksjon for denne muligheten, lar seg vanskelig gjøre, selv om vi har registrert distal margin på patologi for alle opererte pasienter. Utfordringen er at det godtas ned til én cm margin ved lave tumores, dersom det er nødvendig for anastomosering. I tilfellene med lave tumores vil hele distale del av mesorektum fjernes. Derfor gir ikke de liknende bias. Uansett, da anbefalingen om distal margin er satt etter tumor- og ikke lymfeknutespredning, er det uklart hvorvidt positive lymfeknuter blir liggende igjen. På bakgrunn av dette er pasienter med partiell mesorektal eksisjon inkludert, ut fra antagelse om adekvat kirurgi. En retrospektiv studie fra 2016 viste ingen signifikant forskjell mellom total og partiell mesorektal eksisjon med tanke på residiv og overlevelse ved UNN i perioden 2007-2011 (51).

4.2 Enighet mellom radiologer

MR-svaret avhenger av den enkelte radiologs tolkning. Dette retrospektive studium består kun av gamle, faktiske tolkninger fra enkeltradiologer og bildene er ikke kontrollert med nye tolkninger. Det er derfor ikke mulig å analysere enighet mellom observatører (engelsk *interobserver agreement*). En studie fant 70 % enighet, svarende til "god enighet", mellom

radiologer vedrørende T-staging ved tidlig cancer recti (52). På grunn av større grad av usikkerhet ved klassifisering av maligne lymfeknuter, kan det være lavere enighet om N-status.

4.3 N-staging på MR

Kriterier for å detektere lymfeknuter på MR har ikke endret seg i perioden 2009-2015, men kanskje er det blitt økt fokus på at morfologiske kriterier er overlegne størrelseskriterier. Derimot har indikasjonen for neoadjuvant behandling er blitt redusert fra tre til to millimeter (og senere til dagens én mm). Innstramming kan ha ført til at denne studien ekskluderer flere fra 2009 til 2013, da endringen ble innført, hvilket i seg selv ikke betyr noe for treffsikkerheten av lymfeknuter. Men en tynnere margin i senere år kan i verste fall ha ført til at en lymfeknute blir liggende igjen ved upresis kirurgi. For eksempel ville en malign lymfeknute fra beliggende 1,2 mm fra MRF, fått preoperativ stråling, krympet og med høyere sannsynlighet blitt fjernet i tidligere år. Gjenværende lymfeknuter ville ført til understaging på patologisvar, således lavere PPV. Dette er en svak hypotese som ikke lar seg kontrollere her.

4.4 Tumordeposisjoner versus lymfeknuter

N1c kom med TNM 7 i 2010. Den nye klassifikasjonen omhandler tumordeposisjoner, knuter med tumorvev i mesorektum. Tumordeposisjoner kan representere et bias, dersom de blir feiltolket som lymfeknuter, eller motsatt, at lymfeknuter blir feiltolket som tumordeposisjoner. En studie (n=25) viste stor variasjon blant patologer bedt om å skille på lymfeknuter og tumordeposisjoner (53). Det betyr at klinisk referansestandard i denne studien neppe kan regnes som en feilfri gullstandard. Radiologisk differensiering på MR er regnet som vanskeligere. Dersom en hadde bedt to erfarne radiologer gjennomgå gamle bilder, kunne eventuell inkonsistens vært undersøkt nærmere. En studie av TNM 7 fant at den prognostiske verdien var best dersom alle tumordeposisjoner ble telt som lymfeknuter (54). I dag skiller neoadjuvant indikasjon på deposisjoner (≤ 2 mm) og lymfeknuter (≤ 1 mm). Kanskje vil dette skillet viskes ut i fremtiden.

4.5 Usikre radiologiske lymfeknuter

I handlingsplanen er det anbefalt å ikke tillegge usikre lymfeknuter ved MR avgjøre betydning for terapivalg, og at det derfor kan være hensiktsmessig å beskrive dem som åpenbart maligne, usikre eller benigne (16, s. 40). Forslaget om å skille usikre og åpenbart maligne kom i fjerde versjon fra 2015. Under datainnsamlingen til denne oppgaven er det ikke sortert etter en slik ordning. Det er kun notert N-status. Erfaringen under datainnsamling var uansett at denne betegnelsen anvendes sjeldent, hvilket er naturlig da forslaget er nyere enn mesteparten av data samlet inn. Langt oftere ble det rapportert om "suspekter" lymfeknuter. Disse ble registrert som maligne i radiologisk N-status.

4.6 Prevalens av maligne lymfeknuter

Prediktive verdier avhenger av prevalens. Tester for sjeldne tilstander vil typisk ha lav PPV og høy NPV, e.g. PSA-test for cancer prostatae. Det betyr mange falske positive, hvor pasienter blir bekymret og må gjennomgå videre undersøkelser. I tilfellet *falsk positiv lymfeknute nært MRF*, kan det lede til unødvendig kjemoradioterapi.

Positiv prediktiv verdi øker med prevalens, mens negativ prediktiv verdi synker. Endringen er kraftigst for PPV. Dette har betydning dersom en skal overføre disse resultatene til en annen populasjon, e.g. pasienter med endetarmskreft i Afrika. Hypotetisk sett er det en annen forekomst av maligne lymfeknuter der. Kanskje oppdages endetarmskreft mye senere i andre deler av verden, hvilket fører til høyere prevalens av lymfeknuter. Dersom samme test, i.e. MR bekken, blir brukt i en høyprevalenspopulasjon vil PPV bli høyere.

Innføring av screening kan endre populasjonen med endetarmskreft betraktelig. Flere vil få diagnosen på et tidlig stadium. Da kan en forvente lavere prevalens av lymfeknuter. Det vil i så fall øke NPV noe, og redusere PPV. Dermed øker den kliniske nytteverdien av et negativt resultat.

4.7 Handlingsplaner

Handlingsplanene er ikke juridisk bindende, men skal være styrende for klinisk praksis. Dersom det ikke følges bør en være forberedt på å begrunne dette (13, s. 91). Derfor går jeg i denne oppgaven ut fra at anbefalingene er fulgt.

I Norge har anbefalingene om neoadjuvant behandling i stor grad vært basert på risikofaktorer knyttet til reseksjonsmarginen (8, s. 64).

4.8 Diagnostikk og prognose

Denne studien ser kun på diagnostikk av maligne lymfeknuter, og ikke påfølgende betydning. Økende antall maligne lymfeknuter på patologi er assosiert med dårligere femårsoverlevelse (55). Hvilken betydning vil det ha dersom en går vekk fra preoperativ stråling basert på lymfeknuter nært MRF? Det lokale registeret for cancer recti kan på sikt gi mulighet til å analysere fem- og tiårsoverlevelse.

I denne studien analyseres alle mesorektale lymfeknuter, unntatt dem nært MRF som ekskluderes pga. stråling. Maligne lymfeknuter antas å ha liknende egenskaper på MR uansett avstand til MRF. Dermed vil svarene være overførbare til maligne lymfeknuter detektert nært MRF – lymfeknutene som fører til endret behandling.

4.9 Tilsvarende studie

En fersk studie fra 2017 (n=44) viste langt bedre prediktive verdier for deteksjon av lymfeknuter på MR (52). PPV 71 %, versus 41 % her. NPV 90 %, versus 75 % i dette studie. Forskjellene kan forklares på ulike måter. For det første var det langt færre deltagere i det andre studie som åpner for mer tilfeldig resultat. For det andre ble det der sett på av en

erfaren radiolog, i etterkant. Denne formen åpner for Hawthorne-effekten, hvor en forventer mer nøyaktig diagnostikk, fordi radiologen vet at det er en pågående studie. Dette studium tar kun for seg gamle, faktiske radiologisvar og tolker dem slik de ble skrevet etter N-status. For det tredje ser den mindre studien kun på tidlig cancer recti, $\leq T3b$. Ved lavere T-status er det mindre sannsynlig med positive lymfeknuter (56), hvilket taler for bedre negativ prediktiv verdi. Den tilsvarende studien er systematisk evaluert i vedlegg 7.5.

5 Konklusjon

Maligne lymfeknuter i mesorektum øker risikoen for lokalt residiv etter kirurgi. Preoperativ stråling reduserer denne faren, men kan gi strålebivirkninger og redusert livskvalitet (20). Dette diagnostiske studium gir derfor informasjon nyttig for både prognose og terapi, med ønske om at dette skal skåne pasienter uten behov for neoadjuvant behandling.

Resultatene viser en så lav positiv prediktiv verdi at et positivt MR-svar ikke tilbyr noe verdifull informasjon. Ut fra dette generelle svaret, virker det som om lymfeknuter vurdert til maligne på MR, ikke burde få neoadjuvant behandling, da det likevel er mer sannsynlig at pasienten ikke har maligne lymfeknuter. Basert på denne studien synes anbefalingen fra Helsedirektoratet om å ikke tillegge usikre lymfeknuter avgjørende betydning å være riktig.

Med en PPV på 41 % burde kanskje ingen positive lymfeknuter føre til preoperativ stråling. På den andre siden er dette statistikk for alle "suspekter" lymfeknuter, og ikke gradert etter hvor radiologisk sikkert maligne de er, eller hvilke malignitetskriterier som er benyttet. Heller ikke antall suspekter lymfeknuter, eller N1/2 er analysert. Det må antas betydelig variasjon i gruppen *suspekter lymfeknuter ved radiologi*. Nasjonal handlingsplan anbefaler som nevnt tredelt inndeling i form av benigne, usikre og sikre maligne. Grunnlaget for å gi preoperativ stråling på indikasjonen *positiv lymfeknute nært MRF* bør være at lymfeknuten er vurdert til sikkert malign, slik at den hypotetisk likevel kan predikere malignitet. Dette er også den gjeldende anbefaling fra Helsedirektoratet (8, s. 45). For å finne ut om det er grunnlag for denne hypotesen kreves en liknende studie som skiller på radiologisk usikre og sikre lymfeknuter. Analyse med cut-off $\leq N1$ og $\geq N2$ kunne vært gjort for å skille ut N2 med økt fare for lokalt residiv (57), men er bevisst utelatt i denne oppgave, av frykt for misvisende tall.

Negativ prediktiv verdi var betydelig høyere. NPV på 75 % gjør det overveiende sannsynlig at et negativt MR-svar er korrekt. Samtidig ligger den tett opp mot prevalensen av maligne lymfeknuter på 35 %, slik at et negativt MR-svar senker sannsynligheten for maligne lymfeknuter fra 35 til 25 %.

Mulige bias i denne oppgaven som kan ha bidratt til lav PPV er kirurgisk ved partiell mesorektal eksisjon med eventuelle positive lymfeknuter utenfor reseksjonsmarginen, og ved patologi dersom insuffisient antall lymfeknuter blir høstet fra resektat. Manglende blinding ved innsamling av data kan ha bidratt til økt PPV og NPV. Motsatt er radiologisk forveksling av tumordeposisjoner og lymfeknuter et mulig bias en ville forventet å redusere PPV og NPV.

Basert på svært lav PPV, fare for bivirkninger og relativt liten effekt på totaloverlevelse (4) bør en være forsiktig med å gi neoadjuvant behandling til pasienter med cancer recti og maligne lymfeknuter nært den mesorektale fascien på MR-svar.

6 Referanseliste

1. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1975;36(6):2251-70.
2. Greenaway KJH KS, Kuryba A, et al. National Bowel Cancer Audit Report 2015.
3. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
4. 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.
5. Li XT, Zhang XY, Sun YS, Tang L, Cao K. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44):e5333.
6. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003;227(2):371-7.
7. Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Oslo: Kreftregisteret; 2017; 38-40.
8. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Femte utgave. Oslo: Helsedirektoratet; 2017.
9. Loffeld RJ, Flens M, Fransen G, den Boer FC, van Bochove A. The localisation of cancer in the sigmoid, rectum or rectosigmoid junction using endoscopy or radiology-What is the most accurate method? *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(6):469-73.
10. Rodriguez-Luna MR, Guarneros-Zarate JE, Tueme-Izaguirre J. Total Mesorectal Excision, an erroneous anatomical term for the gold standard in rectal cancer treatment. *Int J Surg*. 2015;23(Pt A):97-100.
11. Chapuis P, Bokey L, Fahrner M, Sinclair G, Bogduk N. Mobilization of the rectum: anatomic concepts and the bookshelf revisited. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):1-8; discussion -9.
12. Lindsey I, Warren BF, Mortensen NJ. Denonvilliers' fascia lies anterior to the fascia propria and rectal dissection plane in total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(1):37-42.
13. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Første utgave. Oslo: Helsedirektoratet; 2010.
14. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Andre utgave. Oslo: Helsedirektoratet; 2012.
15. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Tredje utgave. Oslo: Helsedirektoratet; 2013.
16. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Fjerde utgave. Oslo: Helsedirektoratet; 2015.
17. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):476-92.

18. 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.
19. Balteskard L, Vonen B, Frykholm G, Dahl O, Tveit KM. Strålebehandling av endetarmskreft. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2007;127(23):3.
20. Guren MG, Dueland S, Skovlund E, Fossa SD, Poulsen JP, Tveit KM. Quality of life during radiotherapy for rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(5):587-94.
21. Tiv M, Puyraveau M, Mineur L, Calais G, Maingon P, Bardet E, et al. Long-term quality of life in patients with rectal cancer treated with preoperative (chemo)-radiotherapy within a randomized trial. *Cancer Radiother*. 2010;14(6-7):530-4.
22. Chen TY, Wiltink LM, Nout RA, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Laurberg S, Marijnen CA, et al. Bowel function 14 years after preoperative short-course radiotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(2):106-14.
23. Kreis ME, Maurer CA, Ruppert R, Ptok H, Strassburg J, Junginger T, et al. [Lymph node dissection after primary surgery and neoadjuvant radiochemotherapy of rectal cancer. Interim analysis of a multicenter prospective observational study (OCUM)]. *Chirurg*. 2015;86(12):1132-7.
24. Mechera R, Schuster T, Rosenberg R, Speich B. Lymph node yield after rectal resection in patients treated with neoadjuvant radiation for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;72:84-94.
25. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eight ed. New York: Springer; 2017; 254.
26. Wind J, Lagarde SM, Ten Kate FJ, Ubbink DT, Bemelman WA, van Lanschot JJ. A systematic review on the significance of extracapsular lymph node involvement in gastrointestinal malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(4):401-8.
27. Al Sahaf O, Myers E, Jawad M, Browne TJ, Winter DC, Redmond HP. The prognostic significance of extramural deposits and extracapsular lymph node invasion in colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(8):982-8.
28. Kim JH, Beets GL, Kim MJ, Kessels AG, Beets-Tan RG. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*. 2004;52(1):78-83.
29. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1729-34.
30. Han J, Noh GT, Yeo SA, Cheong C, Cho MS, Hur H, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(38):e4891.
31. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(6):433-41.
32. McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: Current considerations. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4(1):9-19.
33. Markl B, Schaller T, Krammer I, Cacchi C, Arnholdt HM, Schenkirsch G, et al. Methylene blue-assisted lymph node dissection technique is not associated with an increased detection of lymph node metastases in colorectal cancer. *Mod Pathol*. 2013;26(9):1246-54.

34. Gehoff A, Basten O, Sprenger T, Conradi LC, Bismarck C, Bandorski D, et al. Optimal lymph node harvest in rectal cancer (UICC stages II and III) after preoperative 5-FU-based radiochemotherapy. Acetone compression is a new and highly efficient method. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(2):202-13.
35. Resch A, Langner C. Lymph node staging in colorectal cancer: old controversies and recent advances. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8515-26.
36. Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual.* 6th ed. Chicago; 2002; 114-5.
37. Sobin LH, Wittekind C, Gospodarwicz MK. *TNM : classification of malignant tumours.* 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell: UICC; 2010.
38. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *UICC TNM classification of Malignant Tumours.* Eight ed. Chichester; 2017.
39. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg.* 1998;133(8):894-9.
40. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer G. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis.* 2005;7(1):51-7.
41. Hartmann H. Verheaux, Memoires, et Discussions. 30th Congress Francais de Chirurgie-Process1921. p. 411.
42. Corman ML. Classic articles in colonic and rectal surgery. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon: by W. Ernest Miles, 1869-1947. *Dis Colon Rectum.* 1980;23(3):202-5.
43. Arne Wibe BHE. Kirurgisk behandling av endetarmskreft. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2007(22).
44. Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V, Kjellmo A, Tveit KM, Nesbakken A. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol.* 2009;48(3):328-42.
45. Yokoyama J, Ajioka Y, Watanabe H, Asakura H. Lymph node metastasis and micrometastasis of submucosal invasive colorectal carcinoma: an indicator of the curative potential of endoscopic treatment. *Acta Medica Biologica.* 2002;50:1-8.
46. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets GL, Pierie JP, Wiggers T, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4):CD005200.
47. Norsk Register for Gastrokirurgi NoRGast. Gastrokirurgisk avdeling, UNN Tromsø; 2017; 20.
48. Simundic AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC.* 2009;19(4):203-11.
49. Bondeven P, Hagemann-Madsen RH, Bro L, Moran BJ, Laurberg S, Pedersen BG. Objective measurement of the distal resection margin by MRI of the fresh and fixed specimen after partial mesorectal excision for rectal cancer: 5 cm is not just 5 cm and depends on when measured. *Acta Radiol.* 2016;57(7):789-95.
50. Park IJ, Kim JC. Adequate length of the distal resection margin in rectal cancer: from the oncological point of view. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(8):1331-7.
51. Theodorsen TLs. Lokale tilbakefall etter behandling for endetarmskreft: er det forskjell på Partiell Mesorektal Eksisjon (PME) og Total Mesorektal Eksisjon (TME)? : UiT Norges arktiske universitet; 2016.

52. Balyasnikova S RJ, Wotherspoon A, et al Diagnostic accuracy of high-resolution MRI as a method to predict potentially safe endoscopic and surgical planes in patients with early rectal cancer *BMJ Open Gastroenterology* 2017;4:e000151. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000151.
53. Rock JB, Washington MK, Adsay NV, Greenson JK, Montgomery EA, Robert ME, et al. Debating deposits: an interobserver variability study of lymph nodes and pericolonic tumor deposits in colonic adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(5):636-42.
54. Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, McShane P, Nihlberg A, Marshall HC, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better? *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2487-92.
55. Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly A, Hill A. Quantitative lymph node evaluation as an independent marker of long-term prognosis in stage III rectal cancer. *ANZ J Surg.* 2011;81(12):883-8.
56. Saraste D, Gunnarsson U, Janson M. Predicting lymph node metastases in early rectal cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(5):1104-8.
57. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME [corrected] surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(3):359-68.

7 Vedlegg

7.1 PVO-godkjenning



Stig Norderval
Gastrokirurgisk avdeling

Deres ref.: Vår ref.: Saksbehandler/dir.tlf.: Dato:
2018/712 2018/712 Eva Henriksen / 95731836 30.1.2018

GODKJENNING AV BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGER

Det vises til Meldeskjema for forskningsprosjekt, kvalitetsprosjekt og annen aktivitet som medfører behandling av personopplysninger som er melde- eller konsesjonspliktig i henhold til helseregisterloven og personopplysningsloven med forskrifter, mottatt 21.12.2017.

Meldingen gjelder prosjektet/registeret:

Nr. 02013

Navn på prosjektet: *Treffsikkerhet ved karakterisering av lymfeknuder ved MR før operasjon hos pasienter som opereres for endetarmskreft*

Studentprosjektet er et **kvalitetsprosjekt** hvor Universitetssykehuset Nord-Norge HF er behandlingsansvarlig.

Formål: «Behandlingen av rectumcancer er primært kirurgisk med fjerning av rektum inkludert alle mesorektale lymfeknuder. Dersom preoperativ MR viser malignitetssuspekterte lymfeknuder med kort margin til planlagt reseksjonsrand strålebehandles pasienten preoperativt etter nasjonale retningslinjer. Strålebehandling medfører imidlertid bivirkninger i bekkenbunnsfunksjon, inkl. risiko for impotens. Det er derfor et poeng å stråle bare de pasientene som har nytte av dette, og unngå overbehandling. Vi ønsker å se på graden av treffsikkerhet ved MR bekken med tanke på beskrivelse av mesorektale lymfeknuder, og å bestemme positiv og negativ prediktiv verdi sammenlignet med patologisk undersøkelse av lymfeknuder i preparatene.»

Personvernombudet (PVO) har vurdert prosjektet, og finner at behandlingen av personopplysningene vil være regulert av § 7-12 i Personopplysningsforskriften og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26.

PVO forutsetter at prosjektet gjennomføres i tråd med de opplysningene som er gitt, samt i henhold til Personopplysningsloven og Helseregisterloven med forskrifter. Videre forutsettes det at data anonymiseres etter prosjektavslutning ved at kodelista slettes.

Postadresse: UNN HF 9038 TROMSØ	Avdeling: Besøksadr.: Fakturaadr:	Kvalitets- og utviklingssenteret UNN HF, c/o Fakturamottak, Postboks 3232, 7439 Trondheim	Telefon: 07766 Internett: www.unn.no E-post: personvernombudet@unn.no
---------------------------------------	---	--	---

PVO har på bakgrunn av og tilsendte meldeskjema med vedlegg registrert prosjektet og opprettet et eget område (mappe) på <\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning> (O:\) med navn **02013** hvor all data i forbindelse med prosjektet skal lagres. I tillegg er det opprettet et område på <\\hn.helsenord.no\UNN-avdelinger\felles.avd\forskning\key> med navn **02013N** hvor nøkkelfil skal oppbevares. Tilgang til dette området er begrenset til kun å omfatte prosjektleder og den som prosjektleder definerer. PVO vil ha tilgang til området.

PVO gjør oppmerksom på at dersom registeret skal brukes til annet formål enn det som er nevnt i meldingen, må dette meldes særskilt.

PVO skal ha melding når registeret er slettet. PVO skal også ha melding dersom registeret ikke er slettet eller ikke ferdig behandlet innen 3 år.

Med hjemmel i Forskrift om behandling av personopplysninger § 7-12 godkjenner PVO at behandlingen kan iverksettes.

Med vennlig hilsen

UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE HF

PVO-teamet
e.f.

Kopi: Klinikksjef Rolv-Ole Lindsetmo

7.2 Strukturell radiologisk rapport

MR rektum, primær TNM klassifikasjon av cancer recti

Billedkvalitet (god/ suboptimal,/ ikke diagnostisk)

Tumors lokalisasjon

Avstand tumor – m Puborektalis

Tumors lengde i anal-oral retning

Sirkumferensiell utbredelse

T- stadium

- T1 eller T2
- T2/T3a
- T3a-d ekstramural tumor dybde
- T3/mulig T4, mulig innvekst i
- T4a
- T4b, innvekst i

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

Affeksjon av anus

- Innvekst i submucosa
- Innvekst i interne sphinkter
- Innvekst i intersphinkteriske spalte
- Innvekst i eksterne sphinkter
- Gjennomvekst av eksterne sphinkter

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

Lymfeknuter (LK) og tumordeposisjoner

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

MRF (Avstand og klokkeslett)

Tumor – MRF

Malign lymfeknute – MRF

EMVI- MRF

«Stranding» (tumor eller fibrose?) – MRF

Fjernmetastaser eller ascites

Tentativt TNM stadium

Fri tekst:

T3 subclassifisering

T3a – ekstramural tumor dybde < 1 mm

T3b – ekstramural tumordybde 1–5 mm

T3c – ekstramural tumordybde > 6 –15 mm

T3d – ekstramural tumordybde > 15 mm

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

7.3 Strukturert patologisk rapport

Veiledning diagnose:

Preparatets art og hoveddiagnose med histologisk type

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

Vurdering av mesorektum

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

7.4 Litteraturevaluering 1/5

Referanse:			Design: Tverrsnittsstudie med kontroll	
Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. <i>Radiology</i> . 2003;227(2):371-7.			Dokumentasjonsnivå	III
			Grade:	Moderat
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
<p>A evaluere morfologiske kriterier for bruk på MR ved diagnostikk av lymfeknuter for cancer recti. Signalintensitet og grensekarakteristikk på høyoppløselig MR sammenliknet med størrelse som referansekriterium.</p> <p>Konklusjon</p> <p>Prediksjon av N-status på MR er forbedret ved bruk av kriteriene grensekontur og signalintensitet, i stedet for størrelse.</p>	<p>Preoperativ tynn-seksjon MR av 42 pasienter som skulle TME-opereres. Lymfeknuter høstet fra disse 42 kirurgiske preparater. Hvert snitt av hver lymfeknute ble nøye samstemt med lokasjon på korresponderende MR-bilde. Størrelse (maksimal diameter), grensekontur (glatt eller irregulær) og signalintensitet (intensitet ift. tumor og intranodal heterogenitet) på MR-bilde ble beskrevet og sammenliknet med histologisk positive lymfeknuter. Forskjell i sensitivitet og spesifisitet med grensekontur og signalintensitet ble kalkulert med KI ved hjelp av "method 10 of Newcombe".</p> <p>MR protokoll: 1,5 T med overflatespole. Ingen antiperistaltikk- eller kontrastmidler. T2 vektete bilder.</p> <p>Preparat protokoll: Fiksert i formalin og snittet i transversalplan i 3 mm skiver. Høsting av visuelle lymfeknuter og HE-farging av snitt med alle lymfeknuter. Radiolog bisto i lokasjon ift. MR-bilde.</p>	<p>Av 437 høstede lymfeknuter var 102 for små (<3 mm) til å bli detektert på MR-bilde, og kun to av disse representerte metastaser. Hos 15 (68 %) av 22 pasienter med lymfeknutemetastase, var størrelsen til normale eller reaktive lymfeknuter like store eller større enn de positive i samme preparat. 51 lymfeknuter lå over billedområdet, og syv av disse inneholdt metastaser. Diameteren av benigne og maligne lymfeknuter var liknende, derfor er størrelse en dårlig prediktor for N-status. Hvis en lymfeknute er definert som suspekt pga. irregulær grensekontur eller blandet signalintensitet, var treffsikkerheten høyere og resulterte i sensitivitet på 85 % (95 % KI 74-92 %) og spesifisitet 97 % (95 % KI 95-99 %). 85 % enighet mellom to radiologer for morfologiske kriterier.</p>	<p>Sjekkliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Er formålet med studien klart formulert? JA. - Var det en hensiktsmessig sammenlikning mellom den nye testen og en egnet referansetest? JA. - Ble både den nye testen og referansetesten brukt på alle pasientene? JA. - Ble det utført en uavhengig, blindet sammenlikning av den nye testen og referansetesten? NEI. - Ble testen utprøvd på et pasientutvalg som ligner tilstrekkelig på populasjonen testen skal brukes på? UKLART. - Er testprosedyrene detaljert nok beskrevet til at de kan gjentas andre steder? JA. - Hva er resultatene? Sensitivitet og spesifisitet. - Hvor presise er resultatene? Nok så smale konfidensintervaller. - Er resultatene relevante for dine pasienter? JA: <p>Styrke Nye kriterier (morfologi) viser en betydelig forbedring i diagnostikk av lymfeknuter, ift. eksisterende referansekriterium (størrelse). God <i>interobserver agreement</i>. Detaljerte protokoller.</p> <p>Svakhet Lite utvalg, kun 42 pasienter, dog over 300 lymfeknuter til evaluering. Ikke blindet da radiolog er med på preparathøsting. Svært... nøye undersøkt både MR og preparater, muligens ikke like nøye i praksis.</p>	
Land	Storbritannia			
År data innsamling	1999			

7.5 Litteraturevaluering 2/5

Referanse:			Design: Kohortstudie
Balyasnikova S RJ, Wotherspoon A, et al Diagnostic accuracy of high-resolution MRI as a method to predict potentially safe endoscopic and surgical planes in patients with early rectal cancer BMJ Open Gastroenterology 2017;4:e000151. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000151.			Dokumentasjonsnivå IIB
			Grade: Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke MRs evne for differensiering av tumor ved tidlig cancer recti, for å se om treffsikkerheten er god nok til at flere pasienter kan tilbys TEM-kirurgi.	<p>Eksposisjon: MR versus standard klinisk vurdering på MDT.</p> <p>Utfall: Patologisk TN-status.</p> <p>Inndelinger på MR: ≤T1sm2 (delvis bevart submucosa), ≤T2 (delvis bevart muscularis) og >T2 (invadert muscularis).</p> <p>MR protokoll: Standard overflatespole med høy oppløsning (0,6×0,6×3 mm). 1,5 Tesla. T2 vekting. Uten kontrast.</p> <p>Gullstandard: Patologisvar av resektat.</p>	<p>T-status: Av 65 pasienter med ≤T3b var 45 ≤T2 og 14 ≤T1sm2. MRs treffsikkerhet for ≤T1sm2 var 89 % (95 % KI: 63 – 87 %), PPV 77 % og NPV 92 %. For ≤T2 89% (95% KI 79% to 95%), PPV 93% and NPV 81%.</p> <p>Enighet mellom observatører: <i>Interobserver agreement</i> mellom to erfarne radiologer var >0,7 regnet ut fra <i>Cohens K level</i> hvilket antyder god enighet.</p> <p>Andel radikal kirurgi: 44 av 65 pasienter gjennomgikk radikal operasjon, og av disse var 22 ≤T2 på MR. Av de resterende 21 som fikk TEM var 20 av 21 staget til ≤T2 på MR og bekreftet som det på patologi.</p> <p>N-status: MRs sensitivitet for lymfeknuder var 84% (95% KI: 70 - 92%), PPV 71% og NPV 90%. Undersøkt hos pasienter med gjennomgått TME (n=44).</p> <p><i>Follow-up:</i> Ingen residiv etter minimum oppfølging 3,5 år.</p> <p>TEM-behandling basert på MR versus klinisk MDT-vurdering: Dersom TN-status på MR erstattet klinisk vurdering for beslutning om lokal eksisjon, ville organpreserverende kirurgi økt signifikant fra 32 til 60 % (23% forskjell, 95% KI: 9% to 35%).</p>	<p>Sjekkliste: Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? JA Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? JA, alle hadde tidlig endetarmskreft. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? JA, for gruppen tidlig endetarmskreft. Var studien prospektiv? JA, foruten MR-bilder tolket retrospektivt. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? JA. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? UKLART, studium fra enkelstenter over fire år, inkluderte alle mulige i perioden. Er det utført frafallsanalyser? JA, registrert null frafall. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? JA, kreftoperasjon gjøres alltid inne rimelig tid (med patologisk TN-status). Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? JA. Radiolog blindet for patologisvar.</p> <p>Styrke Kohort med prospektiv datainnsamling. Relativt smale konfidensintervaller. Fulgt STARD. Blinding av radiolog for patologisvar.</p> <p>Svakhet Relativt lite utvalg på 65 for T-status og 44 for N-status. Retrospektiv MR-gjennomgang av erfarene radiolog, derfor Hawthorneeffekten. Studien definerer aldri hvor "treffsikkerhet" for T-status kommer fra. Undertegnede har dog kommet frem til at prosenten er utregnet fra sanne positive og negative, delt på alle undersøkte, hvilket avhenger av prevalens.</p>
Konklusjon	MR er et nyttig verktøy for multidisiplinære team til å optimalisere behandling av tidlig endetarmskreft.		
Land	Innsamling av data: Prospektiv samling av alle med tidlig cancer recti (≤smT3b) operert for primært tilfeller.		
Storbritannia			
Ar data innsamling			
2010-2014	MR-bilder ble dog gjennomgått på ny, og dermed analysert retrospektivt av en erfarene radiolog (15 års erfaring), blindet for patologisvar. Så ble bildene analysert av en enda en radiolog (med åtte års erfaring), blindet for den første radiologirapporten og patologisvar.		

7.6 Litteraturevaluering 3/5

Referanse:		Design: RCT	
van Gijn W, Marijn CA, Nagtegaal ID, Kranenborg 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2011;12(6):575-82.		Dokumentasjonsnivå	IB
		Grade:	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Undersøke verdien av preoperativ stråling versus ingen stråling ved TME-opererte cancer recti pasienter. Primært utfall for studien var lokalt residiv.	Multisenter Randomisering av pasienter med endetarmskreft uten tegn til metastase til enten TME med neoadjuvant radioterapi 5 x 5 Gy eller kun TME. Ratio 1:1. Inndeling etter seks blokker basert på ulike sentra for kirurgi. Totalt 1861 pasienter mellom 12. januar 1996 til 31. desember 1999.	Tiårs akkumulert insidens av lokalt residiv var 5 % i gruppen med radioterapi og kirurgi, mot 11 % ved kirurgi alene (p<0,0001). Effekten av radioterapi var sterkere ved økende avstand fra ytre analåpning. Denne effekten forsvant riktignok da man ekskluderte pasienter med positiv CRM. Pasienter tildelt neoadjuvant radioterapi hadde mindre residiv og operert med negativ CRM var kreftspesifikk overlevelse høyere. Totaloverlevelsen var lik for begge grupper. For pasienter med stadium III cancer med negativ CRM, var tiårsoverlevelsen 50 % i gruppen med radioterapi og 40 % i gruppen uten (p=0,032).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? JA. • Ble utvalget fordelt til de ulike gruppene med randomiseringsprosedyre? JA. • Ble alle deltakerne gjort rede for på slutten av studien? JA. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? DELVIS. • Var gruppene like ved starten? JA. • Ble gruppene behandlet likt? JA, foruten at en gruppe fikk neoadjuvant stråling. • Hva er resultatene? Reduksjon av lokale residiv vha. neoadjuvant stråling. • Kan resultatene overføres til praksis? JA, terapeutisk nytte for stadium III cancer og har prognostisk nytte for resten. • Ble alle utfallsmål vurdert? JA. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? UKLART. For stadium III er det 20 % bedre tiårsoverlevelse med stråling, men bivirkninger følger. Resterende 80 % vil få potensielle stråleskader uten bedret totaloverlevelse, så for dem er svaret nei. Fremtidige biomarkører vil kanskje skille ut de med nytte.
Konklusjon	Primær- og oppfølgingsdata ble lagret i et datasenter i "case-report"-form. Forskerne som gjennomgikk utfall var blindet for behandling.	Preoperativ radioterapi gav altså mindre lokalt residiv dersom CRM var negativ, uavhengig av tumors lokalisasjon. Effekten på totaloverlevelsen ble derimot utlignet, grunnet økning av andre dødsårsaker hos de bestrålte, og derfor lik for begge grupper totalt sett. Riktignok hadde undergruppen stadium III cancer signifikant bedre tiårsoverlevelse med neoadjuvant radioterapi. NNT <10 for stadium III mhp. lokalt residiv. NNT 10 for stadium III (med negativ CRM) mhp. femårsoverlevelse.	Styrke: Multisenter-RCT. God randomisering. Uavhengige sponsorer. Stort utvalg. Lang oppfølging. Inneholder andre dødsårsaker enn kreft, for å forklare toksisitet av stråling..... Svakhet: Vanskelig å blinde fullt. Innsamling fra flere år tilbake, selv om terapien fremdeles er aktuell. Endret kriterium for tumordeposisjon siden datainnsamling (inkludert som lymfeknuter).
Land			
84 sentra i Nederland, 24 i Sveige, ti i andre europeiske land og et kanadisk.			
År data innsamling			
1996-1999			

7.7 Litteraturevaluering 4/5

Referanse:			Design: Systematisk gjennomgang	
Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. J Natl Cancer Inst. 2007;99(6):433-41.			Dokumentasjonsnivå	II B
			Grade:	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer	
Undersøke assosiasjon mellom lymfeknuteevaluering på patologi og onkologisk utkomme hos pasienter med cancer coli.	Databaser fra Medline, Scopus, Cochrane, og National Guidelines Clearinghouse ble gjennomført fra 1. januar 1990, til 30. juni 2006, med bestemte søkeord, etter studier hvor data om overlevelse som funksjon av antall lymfeknuter på patologi var tilgjengelig. Disse studiene ble evaluert i metodisk kvalitet (e.g. mangel på sammenlikningsgruppe og manglende data), design og datakilde (e.g. inkludert i flere studier?). Der hvor studier inkluderte både colon og rectum, ble tallene for rectum ekskludert. Totalt 61 371 pasienter ble inkludert.	17 studier fra ni ulike land kvalifiserte til systematisk gjennomgang. To sekundære analyser av randomiserte multisenterstudier, fem populasjonsbaserte observasjonsstudier og ti retrospektive kohorter fra enkeltinstitusjoner. Tross heterogenitet i metodikk (flere manglet <i>missing data</i> og vurderte ikke konfunderende faktor som kjemoterapi) og ulikhet i grenseverdier for lymfeknuter evaluert (6-40 lymfeknuter), rapporterte 16 av 17 studier økt overlevelse blant stadium II kreft assosiert med økte antall lymfeknuter evaluert. Fire av seks studier med tall fra stadium III kreft rapporterte liknende positiv assosiasjon for overlevelse i denne gruppen.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med oversikten klart formulert? JA. • Søkte forfatterne etter relevante type studier? JA. • Er kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? JA. • Dersom resultater fra de inkluderte studiene er kombinert statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig/forsvarlig? JA, men stor variasjon i grenseverdier. • Hva forteller resultatene? Positiv assosiasjon. • Hvor presise er resultatene? Varierende. • Kan resultatene overføres til praksis? JA, som prognostisk verktøy. • Er fordelene verdt ulemper og kostander? UKLART, fordelene er mer korrekt prognose, muligens terapeutisk i form av postoperativ stråling ved N+ på patologi. Tidkrevende arbeid å høste stort antall lymfeknuter. 	
Konklusjon				
Antall lymfeknuter evaluert på patologi var positivt assosiert med overlevelse av pasienter med stadium II og III. Resultatene støtter bruk av lymfeknutehøsting som et mål på kvalitet innen cancer coli.				
Land				
Forfattet i USA. Data fra ni land.				
År data innsamling				
1990-2006			Styrke Stort utvalg (60 000 pasienter). Stor grad av enighet mellom studiene i gjennomgangen for stadium II (16 av 17). Inklusjon av (to) sekundære analyser av multisenterstudier. Metodisk kvalitet er vurdert for inkluderte studier.	
			Svakhet Mindre grad av enighet mellom studiene for stadium III (4 av 6). Færre studier og mindre utvalg for stadium III (6 studier versus 17 for stadium II). Stor diversitet i grenseverdi for høstede lymfeknuter (6-40). Resultater med økt overlevelse kan skyldes Will Rogers fenomen (pga. stadiumigrering). Stor andel retrospektive kohorter (evidensgrad II B). Kun observasjonsstudier og kan dermed ikke si noe om kausalitet.	

7.8 Litteraturevaluering 5/5

Referanse:		Design: Metaanalyse	
Mehera R, Schuster T, Rosenberg R, Speich B. Lymph node yield after rectal resection in patients treated with neoadjuvant radiation for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2017;72:84-94.		Dokumentasjonsnivå: IB	
		Grade: Lav	
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
N-status er en viktig prognostisk faktor ved cancer recti. Mange studier beskriver <12 lymfeknuter i resesert preoperativ behandling. Denne studien kvantifiserer påvirkningen av preoperativ stråling på lymfeknutehøsting ved cancer recti.	Systematisk gjennomgang og søk på PubMed, EMBASE og Cochrane Library uten språkrestriksjoner fra 1. januar til 1980 til 31. mars 2015. To personer undersøkte alle publikasjoner uavhengig og samlet relevante data dersom studien sammenliknet antall lymfeknuter eller maligne lymfeknuter høstet i preoperativt behandlet pasienter som mottok neoadjuvant behandling mot pasienter som ikke mottok dette.	Totalt 34 artikler ble inkludert i metaanalysen med 37 datasett. Flesteparten retrospektive, foruten to RCTer og en prospektiv kohortstudie. Neoadjuvant kjemoterapi resulterte i median reduksjon på 3,9 lymfeknuter (95 % KI 3,4 – 4,1) og en gjennomsnittlig reduksjon i positive lymfeknuter på 0,7 (95 % KI 0,2 - 1,2) sammenliknet med pasienter uten neoadjuvant behandling. Pasienter som mottok neoadjuvant radioterapi (uten kjemoterapi) hadde gjennomsnittlig 2,1 mindre lymfeknuter (95 % KI 1,7 - 2,5) høstet i preoperativt behandlet med dem uten neoadjuvant behandling. For denne gruppen lot det seg ikke gjøre å analysere positive lymfeknuter, da kun en studie hadde denne informasjonen.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet med studien klart formulert? JA. • Søkto forfatterne etter relevante type studier? JA. • Er det sannsynlig at viktige og relevante enkeltstudier er funnet? JA. • Er kvaliteten på de inkluderte studiene tilstrekkelig vurdert? JA, men selv lavkvalitet ble inkludert. • Dersom resultater fra de inkluderte studiene er kombinert statistisk i en metaanalyse, var dette fornuftig/ forsvarlig? USIKKERT, stor variasjon i kvalitet og resultat. • Hvor presise er resultatene? Lite presise, relativt store konfidensintervaller. • Kan resultatene overføres til praksis? JA. • Ble alle utfallsmål vurdert? NEI, positive lymfeknuter ved radioterapi lot seg ikke analysere. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? UKLART, tidkrevende å detektere lymfeknuter. Styrke Metaanalyse. Undersøkt publikasjonsbias vha. Eggers test, som ikke indikerte bias.
Konklusjon	Søkeord: Det ble brukt MeSH med nøkkelordene "lymph node" og "lymph node ratio". Dem ble kombinert med "colorectal cancer", "rectal cancer", "rectal carcinoma" og "rectal resection". Det søket ble igjen kombinert med MeSH "preoperative therapy", "preoperative chemoradiotherapy", "preoperative radiotherapy" og "neoadjuvant radiochemotherapy".		Svakhet Ikke hentet inn individuelle pasientdata til metaanalyse, kun sett på studier som helhet. De fleste av studiene inkludert har lav til moderat evidensgrad, da de er retrospektive fra ett enkelt senter. Stor variasjon mellom studiene.....
Land	Søket ga treff på 2388 artikler, som basert på titler og abstrakt ble redusert til 109. Disse ble lest i fulltekst og vurdert av to uavhengige personer. Artiklene ble videre vurdert etter kvalitet.		
Ar data innsamling			
1980-2015			

7.9 Tabell I

2 x 2 krysstabell av n=182. Manglende data på 26 stykk.

	Patologisk N+	Patologisk N0	
Radiologisk N+	40	57	PPV: 41 %
Radiologisk N0	15	44	NPV: 75 %
	Sensitivitet: 73 %	Spesifisitet: 44 %	

7.10 Tabell II

Registrering av N-status ved datainnsamling. Kategorien "+" ble som nevnt valgt der hvor det ble rapportert om flere positive lymfeknuter, uten spesifikt antall.

N-status	MR-svar	Patologisvar
0	65	104
1	58	42
2	33	16
+	6	0
Manglende data	20	20
Utvalg	182	182

7.11 Figur

Flytskjema over alle pasienter. Numrene representerer antall pasienter tilhørende hver gruppe.

