

### Hormonbehandling

I mere end 20 epidemiologiske studier har man undersøgt kvinders reproduktionshistorie og risiko for KRC [1, 4], men resultaterne er inkonsistente. Imidlertid fandt man i 1983 en statistisk signifikant lavere risiko for KRC hos kvinder, der fik p-piller med højt østrogenindhold, end hos kvinder, der ikke fik p-piller [1]. Siden har resultaterne af en række observationelle studier peget på, at regelmæssig brug af hormoner postmenopausal synes at halvere risikoen for KRC [1, 4]. I et randomiseret placebokontrolleret studie har man netop fundet, at postmenopausal kombinationsbehandling med østrogen og progestin reducerer risikoen for KRC signifikant, men dog også, at kvinder i hormonbehandling havde mere fremskredne stadier af KRC på diagnosetidspunktet end kvinder, der fik placebo [9]. Den gunstige virkning af postmenopausal hormonbehandling skal dog sættes i relation til risici ved denne behandling inden evt. kemoprævention kan anbefales.

### Andre tilstande

Inflammatoriske tarmsygdomme er en veletableret risikofaktor for KRC, og alle studier er således stort set konsistente [1]. For Mb Crohn gælder den øgede risiko for KRC overvejende for patienter med Crohns sygdom lokaliseret i colon og tidlig debut [1]. For colitis ulcerosa ses der først øget risiko efter 8-10 års sygdom [10].

Sammenhængen mellemolecystektomi og KRC er undersøgt i en række studier [1]. Fundene er inkonsistente, idet stærke positive korrelationer er rapporteret i nogle studier, mens der ikke findes nogen korrelation i andre. Baggrunden for en evt. forøget risiko menes at være eksponeringen af sekundær galdesyre til intestinallumen og formentlig kan den evt. øgede risiko for KRC relateres til galdestenssygdom i stedet for tilolecystektomi.

### Konklusion

I modsætning til de fleste andre cancertyper findes der for KRC adskillige faktorer med en stærk evidens for en reel sammenhæng med risikoen for cancer. Desuden betyder tilstedeværelsen af en præneoplastisk tilstand (adenomatøse polypper), at screening er mulig og effektiv. Der er således forskellige interventionsmuligheder, når det gælder primær forebyggelse. Incidensen og mortaliteten formodes derfor at kunne reduceres.

Korrespondance: *Mette Nørgaard*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-9000 Aalborg. E-mail: [uxmeno@aes.nja.dk](mailto:uxmeno@aes.nja.dk)

Antaget: 28. maj 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Potter JD, Hunter D. Colorectal cancer. I: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, red. Textbook of cancer epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 2002:188-211.
- Sundhedsstyrelsen. Kræft i Danmark. Et opdateret billede af forekomst, dødelighed og overlevelse. København: Sundhedsstyrelsen, 2005.
- Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. Br Med Bull 2002; 64:1-25.
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:925-43.
- Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE et al. Natural history of untreated colonic polyps. Gastroenterology 1987;93:1009-13.
- Bagnardi V, Blangiardo M, la Vecchia C et al. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. Br J Cancer 2001;85:1700-5.
- Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr et al. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. J Natl Cancer Inst 1993;85:912-6.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000; 342:1946-52.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C et al. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:991-1004.
- Ekborn A, Helmick C, Zack M et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. N Engl J Med 1990;323:1228-33.

## Arvelig kolorektal cancer

Overlæge Inge T. Bernstein & overlæge Steffen Bülow

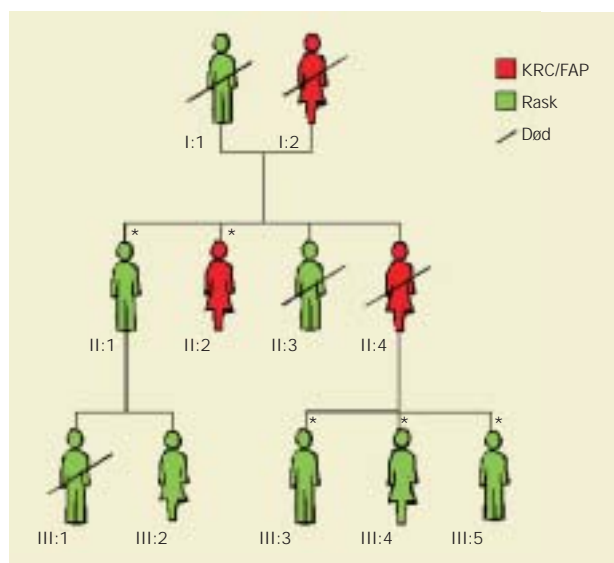
H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden 435, HNPCC-registret og Polyposeregistret

Kolorektal cancer (KRC) er hyppig i Danmark, og livstidsrisikoen er 4-6%. Ætiologien er heterogen, og både miljø og genetiske faktorer har betydning. De hyppigste former for arvelig KRC er hereditær non-polyposis kolorektal cancer (HNPCC) og familiær adenomatøs polyposis (FAP), hvor livstidsrisikoen for KRC er 80-100% hos genbærere. Polyposis manifesterer sig

med multiple adenomer i rectum, hvorfor diagnosen kan stilles ved sigmoideoskopi på den enkelte patient. HNPCC udgør et væsentligt større klinisk problem, da diagnosen ikke kan stilles hos den enkelte patient pga. manglende fænotypiske karakteristika, men må baseres på forekomsten af kræft i familien og stamtræsvurdering (**Figur 1**).

### Hereditær non-polyposis kolorektal cancer

HNPCC-patienter er ofte unge (median 45-50 år) med øget forekomst af højresidig coloncancer og flere synkron KRC'ere hos 9-22% og metakron KRC hos 17% og 50% efter henholdsvis ti år og 30 år. Prognosen for KRC i HNPCC-fami-



Figur 1. Stamtræ på HNCCP- eller FAP-familie (II:4 var 35 år på diagnostetidspunktet). Personerne markeret med \* bør tilbydes screening/behandling. Hvis familiens sygdomsfremkaldende mutation (genfejl) kan findes i en blodprøve hos den levende afficerende (II:2), kan de øvrige familiemedlemmer tilbydes gentest mhp. at konstatere, om de har arvet mutationen eller ej.

HNPPC: hereditær non-polyposis kolorektal cancer  
FAP: familiær adenomatøs polypose

lier er bedre end for sporadisk KRC, og femårsoverlevelsen er steget signifikant i takt med større opmærksomhed, registrering, opsporing og screening [1, 2]. Hyppigheden af HNPCC varierer fra 2- 5% af alle KRC [3-5].

Der er øget forekomst af ekstrakoloniske cancere i endometriet, de øvre urinveje, ventriklen, tyndtarmen, ovarierne, galdevejene og hjernen samt større adenomer, der er mere villose og dysplastiske end sporadiske adenomer. Tumorernes har ofte DNA-mikrosatellitinstabilitet (MSI) og manglende proteinekspresion af *mismatch repair*-gener (MMR-gener). Jo flere af ovennævnte karakteristika der observeres, jo større er sandsynligheden for HNPCC [1].

HNPCC defineres til forskningsbrug ved Amsterdam I- og II-kriterierne, som dog er for snævre til identifikation af alle højrisikogrupper, og beslutningen om screening er derfor en vurderingssag (Tabel 1).

### Familiær adenomatøs polypose

FAP er karakteriseret ved udvikling af fra 100 til flere tusinde kolorektale polypper (adenomer) i 10-20-årsalderen og ved ekstrakoloniske manifestationer: desmoider i bugvæggen eller intraabdominalt, ventrikelpolypper (*fundic gland polyposis*), duodenale adenomer, osteomer og epidermoidcyster. Incidensen er ca. 1:7.000 fødsler pr. år, svarende til 5-10 nye FAP-tilfælde. Under 0,1% af KRC i Danmark skyldes FAP [6].

Polypose giver oftest ingen symptomer. Blødning, slimafgang per anum, diare og lette abdominalsmerter ses dog - især ved KRC, som udvikles hos alle, hvis de ikke behandles. Kun

3% af de asymptomatiske polyposepatienter har KRC ved diagnose af FAP som følge af screening, mens hyppigheden er 67% blandt patienter, der er diagnosticeret pga. symptomer. Desmoider og duodenalt karcinom er nu til dags de hyppigste dødsårsager [6].

Klinisk stilles diagnosen ved sigmoideoskopi og histologisk undersøgelse af polypperne, og videre udredning omfatter koloskopi og gastroskopi. Ved mistanke om desmoid udføres der computertomografi og biopsi.

### Moderat risiko for arvelig KRC

Ud over HNPCC og FAP er arvelige faktorer formentlig medvirkende til udviklingen af en tredjedel af alle KRC'ere. Livstidsrisikoen for KRC stiger med antal KRC-patienter i familien - den er let forøget ved et KRC-tilfælde og er på 17% i familier med to KRC-tilfælde. Screeningsprogrammer varierer nationalt og internationalt [5, 7].

Danish Colorectal Cancer Group anbefaler colonscreening i familier med en ung KRC-patient (diagnosealder <50 år) og familier med to direkte beslægtede KRC-patienter i samme familiegren uanset diagnosealder.

### Arvegang og gendiagnostik

HNPCC og FAP er autosomt dominante sygdomme og genbæreres børn har 50% risiko for at arve familiens mutation (genfejl) og dermed høj livstidsrisiko for KRC. Sygdomsdisponerende mutationer er identificeret i APC-genet ved FAP og i MMR-generne (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*) ved HNPCC. MMR-generne sørger for reparation af DNA-fejl opstået under celledeling. Fejl i de simple, ikkekodende DNA-sekvenser betegnes mikrosatellitinstabilitet (MSI). MSI-analyse af tumorer er resursekrævende og anvendes primært til forskning. Immunhistokemisk påvisning af ekspresion af MMR-proteiner i tumor anvendes rutinemæssigt. Begge analyser er indikatorer for HNPCC, men kan ikke anvendes til at stille diagnosen med.

En sygdomsdisponerende mutation i et MMR-gen eller APC-gen er ultimativt bevis på HNPCC eller FAP. Analyserne er resursekrævende med isolering og opformering af DNA fra en blodprøve på et afficeret familiemedlem og efterfølgende polymerasekædereaktionssekventering og deletionsanalyse. Påvises der mutation, kan de øvrige familiemedlemmer tilbydes gentest, og ikkegenbærere kan afslutte screening. Er gentest ikke mulig, må alle risikopersoner tilbydes klinisk screening.

### Forebyggelse

Adenom-karcinom-udviklingen tager 5-10 år og er accelereret hos arveligt disponerede, men kan reduceres ved successiv adenomfjernelse. Risikopersoner er afficerede personer og deres førstegradsslægtninge (direkte blodsbeslægtede) og personer med påvist mutation. Der ses sjældent overspringende generationer, hvorfor screening af andengradsslægtninge ikke anbefales.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Hereditær non-polyposis kolorektal cancer**

I HNPCC-familier anbefales det at udføre koloskopi, gynækologiske undersøgelser med vaginal ultralydskanning, urincytologi og urinstiks hvert andet år fra 25-års-alderen (Tabel 2).

Koloskopiscreening i HNPCC-familier reducerer forekomsten af KRC med 62% [8]. Ved diagnosticeret KRC anbefales pga. risikoen for metakron KRC subtotal kolektomi med ileorektal anastomose (IRA) eller proktokolektomi. Efter IRA udføres der regelmæssigt endoskopisk kontrol af tilbageværende colon-rectum. Ved operation for KRC kan profylaktisk hysterektomi og ooforektomi overvejes hos kvinder, der ikke ønsker flere børn.

*Late onset*-familier har sen debut af KRC og sjældent ekstrakoloniske cancere. Screening omfatter derfor kun koloskopi fra 45-års-alderen. Der er ikke evidens for subtotal kolektomi eller proktokolektomi ved operation for KRC.

Ved colonscreening i danske HNPCC-familier fandt man asymptomatisk neoplas i knap en femtedel af undersøgelserne hos godt en fjerdedel af de undersøgte. Af de fundne KRC'ere var 77% Dukes' stadium A eller B, hvilket er betydelig hyppigere end ved symptomgivende sporadisk KRC og formentlig også hyppigere end ved befolkningsscreening. Knap to tredjedele af KRC'erne og godt en tredjedel af adenomerne fandtes i højre colonhalvdel, hvorfor koloskopi skal gennemføres til caecums bund. Screening er relevant også selv om de strikte Amsterdam-kriterier ikke er opfyldte [3].

**Familiær adenomatøs polypose**

Når polypose konstateres hos en patient, skal risikopersoner i familien undersøges profylaktisk. I familier med kendt mutation følges genbærere med sigmoideoskopi til adenomudvikling, og i familier uden kendt mutation følges risikopersoner med sigmoideoskopi fra tiårsalderen (Tabel 2). Behandlingen omfatter sædvanligvis kolektomi i 15-18-års-alderen. Hos patienter med et beskedent antal rectumpolypper og en fredelig fænotype i familien udføres kolektomi og IRA. Hos næsten alle andre patienter udføres proktokolektomi med ileoanal *pouch*, mens permanent ileostomi kun anvendes ved sfinkterinsufficiens eller lav rectumcancer [9].

Der udføres livslang endoskopisk kontrol af rectum efter kolektomi og IRA med destruktion af større polypper pga. cancerrisiko, og stigende adenomatose behandles evt. med celecoxib (Onsenal) eller med reoperation med proktektomi og ileoanal *pouch*. Duodenal adenomatose følges med regelmæssig gastroskopi og multiple biopsier, og svær adenomatose forsøges behandlet med celecoxib. Hvis dette ikke har effekt, kan operation med pancreasbevarende duodenektomi komme på tale [10]. Desmoider i bugvæggen kan excideres, mens intraabdominale primært behandles medicinsk-onkologisk.

**Moderat risiko**

Familier med moderat risiko for arvelig KRC anbefales koloskopi alternativt sigmoideoskopi + Hemocult Sensa hvert

**Tabel 1.** Kriterierne for diagnosen arvelig kolorektal cancer. Risikopersoner i familier, der opfylder et af ovenstående kriterier, anbefales forebyggende undersøgelser som angivet i Tabel 2.

Familietype	Kriterier for arvelig kolorektal cancer
HNPCC	<i>Amsterdam I</i> Tre familiemedlemmer med verificerende KRC i to generationer, en under 50 år på diagnosetidspunktet, og en er førstegradsslægning til de to andre FAP er udelukket <i>Amsterdam II</i> Som Amsterdam I, dog kan KRC erstattes af cancer i endometriet, øvre urinveje eller tyndtarm <i>Mutation</i> Påvist sygdomsdisponerende mutation i MMR-gen
HNPPC sansynlig	To familiemedlemmer med verificeret KRC i en lille familie, en diagnosticeret før det fyldte 50. år To familiemedlemmer med verificeret KRC og en med adenom (svær dysplasi) Tre familiemedlemmer (ikke direkte blodsbeslægtede) med verificeret KRC i en lille familie, en diagnosticeret før det fyldte 50. år
<i>Late onset</i> -HNPPC	Opfylder Amsterdam-kriterierne, bortset fra at ingen har fået stillet diagnosen før det fyldte 50. år
Moderat risiko KRC	En KRC-patient diagnosticeret før det fyldte 50. år eller to KRC-tilfælde over 50 år i samme gren af familien
FAP	<i>Klinisk polypose</i> Fra 100 til flere tusinde kolorektale adenomer <i>Mutation</i> Påvist sygdomsdisponerende mutation i APC-gen

KRC: kolorektal cancer

HNPPC: hereditær non-polyposis kolorektal cancer

FAP: familiær adenomatøs polypose

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

**Tabel 2.** Screeningsprogrammer til risikopersoner i familier med arvelig disposition for KRC. Risikopersoner omfatter afficerede og deres førstegradsslægninge, dvs. direkte blodsbeslægtede.

Program	Organ	Undersøgelse	Tidspunkt
Almindeligt HNPCC-program	Colon	Koloskopi	Hvert andet år fra det 25. år
	Uterus	Gynækologisk undersøgelse+ vaginal ultralydskanning	
	Øvre urinveje	Urincytologi ×2 Urin for blod	
Late onset-HNPCC-program	Colon	Koloskopi	Hvert andet år fra det 45. år
Moderat risiko	Colon	Koloskopi eller sigmoideoskopi+ Hemoccult Sensa	Hvert femte år begyndende ti år før diagnosealder for yngste KRC-patient
FAP	Colon	Sigmoideoskopi	Hvert andet år i 10-40-årsalderen og herefter hvert 3.-5. år til det 60. år

KRC: kolorektal cancer

HNPCC: hereditær non-polyposis kolorektal cancer

FAP: familiær adenomatøs polypose

femte år begyndende ti år før debutalderen hos yngste KRC-patient (Tabel 2).

### Registrering

HNPCC-registret og Polyposeregistret er landsdækkende offentlige databaser, hvor epidemiologiske, kliniske og molekylærgenetiske data på danske HNPCC- og FAP-familier registreres, for at man kan koordinere og sikre behandlingstilbud til familiemedlemmerne. Overordnet er formålet at forbedre prognosen og evaluere den nationale screeningseffekt med løbende revidering af programmerne.

HNPCC-registret blev etableret i 1991 og omfatter nu oplysninger om 1.400 familier. Det er sandsynligt, af KRC nedarves på baggrund af HNPCC i omkring 600 af disse familier, der omfatter 4.100 nulevende risikopersoner. Skønsmæssigt er en fjerdedel til en femtedel af de danske HNPCC-familier identificeret. Polyposeregistret blev etableret i 1971 og omfat-

ter nu 173 familier med 455 polyposepatienter, hvoraf 243 er i live. Registreringskompletheden er næsten 100% [2].

### Konklusion

Colonscreening i familier, der er arveligt disponeret for KRC, kan reducere både forekomsten og mortaliteten af KRC. Polyposeregistrets arbejde har således reduceret prævalensen af KRC ved FAP med 55%, og overlevelsen er forbedret væsentligt [3]. Erfaringer fra HNPCC-registret viser siden 1990 en signifikant bedre overlevelse efter KRC, og 77% af de KRC'ere, der blev fundet ved screening var i et lokaliseret stadium. Koloskopisk screening i HNPCC-familier er omkostningseffektiv og reducerer forekomsten af KRC med over 60% samt nedsætter mortaliteten. Screening er relevant, også selv om Amsterdam-kriterierne ikke er opfyldt [3].

Det anbefales at fortsætte den centrale registrering i HNPCC-registret og Polyposeregistret for kontinuerligt at evaluere den nationale effekt af opsporing og screening i forskellige højrisikogrupper.

#### Arveligt disponerede

Høj livstidsrisiko for kolorektal cancer

#### Colonscreening

Relevant i højrisikogrupper

Reducerer forekomsten af kolorektal cancer

Bedrer overlevelsen

Omkostningseffektiv

#### Central registrering

Sikrer ensartet behandling

Hindrer dobbelt udredning

Sikrer løbende evaluering

Korrespondance: Inge T. Bernstein, HNPCC-registret, Gastroenheden 435, H:S Hvidovre Hospital, Kettegaard Allé, DK-2650 Hvidovre.  
E-mail: inge.bernstein@hh.hosp.dk

Antaget: 11. juni 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

- Myrholm T, Bisgaard ML, Bernstein I et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: Clinical features and survival: results from the Danish HNPCC register. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:572-6.
- Bernstein I, Bisgaard ML. Årsrapport 2003, HNPCC-registret. København: HNPCC-registret, 2004.
- Bernstein IT, Bisgaard ML, Myrholm T. Forebyggelse af kolorektal cancer i hereditær non-polyposis kolorektal cancer-familier. *Ugeskr Læger* 2003;165:221-5.
- Katballe N. Hereditary non-polyposis colorectal cancer in West Denmark [ph.d.-afhandling]. 2001. Århus Universitet, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveil-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

lance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.

6. Bülow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742-6.
7. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002;51(suppl 5):V17-V20.
8. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34.
9. Bülow C, Vasen H, Jarvinen H et al. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:1454-60.
10. Bülow S, Björk J, Christensen IJ et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004;53:381-6.

## Serologiske markører ved kolorektal cancer

Professor Hans Jørgen Nielsen,  
forskningsleder Ib Jarle Christensen &  
professor Nils Åge Brønner

H:S Hvidovre Hospital, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435, og  
Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Institut for Patobiologi

### Resume

I Danmark diagnosticeres ca. 3.600 mennesker årlig med kolorektal cancer (KRC). 75-80% af disse mennesker kan gennemgå intermitteret radikal operation, men inden for de efterfølgende få år oplever halvdelen desværre, at sygdommen breder sig enten lokalt eller til andre organer. Resultatet er, at mindre end halvdelen af dem, der rammes af KRC, overlever de efterfølgende fem år. Desuden har stråleterapi ved rectumcancer og systemisk adjuverende kemoterapi ved coloncancer en begrænset effekt på overlevelsen. Det er derfor afgørende at optimere den samlede behandling af mennesker med denne sygdom. Et væsentligt bidrag hertil vil være implementering af biologiske markører, som kan anvendes ved tidlig detektion/screening, fastlæggelse af prognose, opfølgning, selektion til terapi uafhængig af den konventionelle stadienddeling og monitorering af behandlingen.

75-80% af de ca. 3.600 patienter, som hvert år diagnosticeres med kolorektal cancer (KRC), vil kunne opereres med kurativt sigte. Imidlertid vil op mod halvdelen af disse patienter alligevel opleve at få recidiv inden for de følgende fem år. Det er velkendt, at risikoen for recidiv og efterfølgende død af KRC er relateret til stadiet af den primære sygdom. Derfor antages det, at overlevelsen vil blive væsentligt forbedret, hvis flere patienter får konstateret sygdommen i et tidligt stadium. Antagelsen støttes af resultater af store projekter, hvor det er vist, at man med populationsbaseret screening for KRC med tester for usynligt blod i afføringen (*faecal occult blood test*, FOBT) kan identificere symptomfrie personer med tidlige stadier af KRC [1, 2], og at efterfølgende intervention forbedrer overlevelsen [3, 4].

Af de patienter, som opereres for tidlige stadier (stadium I og II, Dukes' A og B) af coloncancer (KC) har 25-30% risiko for

at få recidiv. Der tilbydes ikke systemisk adjuverende kemoterapi til patienter med tidlige stadier af KC. Tilbageholdenheden skyldes, at det endnu er uvist, om patienter med ikkedissemineret sygdom overhovedet har gavn af en sådan terapi [5, 6]. I opdaterede rekommandationer fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) konkluderes det, at der fortsat ikke er evidens for systemisk adjuverende kemoterapi til patienter med tidlige stadier af KC [7]; behandling bør kun foregå i forbindelse med kontrollerede kliniske projekter [6]. Det er trods mange års forskning endnu ikke muligt generelt at identificere de patienter med tidligt stadium af sygdommen, som har risiko for at få recidiv efter ellers kurativ operation, men implementering af nye biologiske markører kan formentlig indgå i fremtidig selektion af patienter med risiko for recidiv. Derved kunne systemisk adjuverende kemoterapi reserveres til disse risikopatienter, hvilket formentlig ville medvirke til en forbedring af prognosen. Samtidig ville selektion forhindre en unødigt behandling af patienter, som alligevel ikke har behov for systemisk adjuverende kemoterapi.

Blandt KC-patienter med disseminering af sygdommen til lymfeknuderne (stadium III, Dukes' C) er risikoen for at få recidiv på 60-65%. Disse patienter bliver i al væsentlighed tilbudt systemisk adjuverende kemoterapi med antimetabolitter (5-FU), folininsyre, oxaliplatin og/eller irinotecan med god effekt på langtidsoverlevelsen. Det bør imidlertid fremhæves, at 30-35% af patienterne med stadium III-sygdom bliver helbredt alene ved kirurgisk intervention. Der eksisterer i dag ikke klinisk anvendelige markører, med hvilke man vil kunne identificere stadium III-patienter, som er blevet kureret ved kirurgi. Derfor bliver den del af patienterne nødvendigvis også tilbudt systemisk adjuverende kemoterapi med risiko for bivirkninger [5]. Som ved stadium II-sygdom vil det også ved stadium III-sygdom være afgørende for forbedring af behandlingstilbuddet, at udvikle og implementere nye biologiske markører, med hvilke man optimalt vil kunne identificere de patienter, som bør tilbydes systemisk adjuverende kemoterapi, og patienter, som ikke bør tilbydes en sådan behandling.