

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 Brünner

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.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Systemisk adjuverende kemoterapi er ikke et standardtilbud efter operation for rectumcancer (RC). Baseret på tidlige positive resultater fra et stort hollandsk projekt [8], bliver RC-patienter tilbudt præoperativ stråleterapi, men langtidseffekten af behandlingen har desværre vist sig at være begrænset til selekterede patienter og er associeret med en lang række bivirkninger [9]. Imidlertid foreligger der nu resultater, som tyder på, at RC-patienter kan have gavn af systemisk adjuverende kemoterapi i kombination med stråleterapi [10]. Derfor er der også behov for udvikling og implementering af biologiske markører ved RC, således at unødigt behandling begrænses.

Trods intenderet kurativ operation med tillæg af stråleterapi ved RC og systemisk adjuverende kemoterapi ved KC vil mange patienter alligevel få recidiv. Igennem mange års forskning har man forsøgt at finde metoder til detektion af recidiv på et stadium, hvor intervention endnu er mulig, men hidtidige resultater fra randomiserede eller populationsbaserede projekter har kun vist en minimal effekt [11, 12]. Derfor har ASCO's og European Group on Tumour Markers (EGTM)'s ekspertpaneler [13] anbefalet, at nye metoder til monitorering af kurativt opererede patienter bør udvikles, evalueres og standardiseres. Denne anbefaling har fået større betydning end hidtil antaget, da nye resultater har vist, at systemisk behandling af patienter med fjermetastaser forbedrer både den ellers begrænsede overlevelse og livskvaliteten [14].

Formålet med denne oversigt er at gennemgå litteraturen om udvalgte serologiske, biologiske markører ved KRC, evaluere disse markører og endelig komme med rekommandationer for fremtidig anvendelse. Gennemgangen foretages

Level	Evidens
I	Evidens fra et enkelt prospektivt, klinisk kontrolleret studie med høj statistisk styrke, som er specielt designet til at teste en specifik markør, eller evidens fra metaanalyser og/eller reviews af level II- eller III-studier.
II	Evidens fra et studie, i hvilket data er bestemt i forbindelse med en prospektiv terapeutisk afprøvning, men ikke specifikt designet til at teste en markørs mulige anvendelse (markørstudiet er sekundært effektmål i protokollen). Patientmateriale og data skal indsamles prospektivt, og den statistiske analyse skal være et sekundært mål.
III	Evidens fra store, retrospektive studier fra hvilke et varierende antal prøver er tilgængelige eller udvalgte. Terapeutiske aspekter og patientfollowup kan være, men behøver ikke at være foretaget prospektivt. Den statistiske analyse af en biologisk markørs værdi behøver ikke at være indført i den terapeutiske protokol.
IV	Evidens fra mindre retrospektive studier, som ikke er relateret til protokollert afprøvning af nye terapeutika, followup, selektion af prøvemateriale, eller statistisk analyse.
V	Evidens fra små pilotstudier designet til at bestemme eller estimere fordelingen af markører i prøver fra en population af syge og/eller raske personer. Studiedesignet kan inkludere en korrelationsanalyse med andre kendte markører, men studierne er ikke designet til bestemmelse af den kliniske anvendelighed af markøren.

Figur 1. Level of evidens (LOE)-niveauer ved udvikling af klinisk anvendelige biologiske markører.

Tabel 1. Anerkendte og potentielt anvendelige markører ved kolorektal cancer.

Markør	Anvendelse	Udviklingsfase	LOE	Ref.
CEA	Prognose	Under evaluering	III	[13]
	Opfølgning	Anvendes klinisk	I	[13]
	Monitorering af behandling	Anvendes klinisk	III	[13]
CA 19-9	Prognose	Under evaluering	III	[15]
CA 242	Prognose	Under evaluering	III	[15]
TIMP-1	Detektion	Under evaluering	III	[16, 17]
	Prognose	Under evaluering	III	[18, 19]
suPAR	Prognose	Under evaluering	III	[20]
Tetranektin	Prognose	Under evaluering	III	[21]
MASP-2	Prognose	Under evaluering	III	[22]
YKL-40	Prognose	Under evaluering	III	[23]

LOE: level of evidence.

CEA: karcinoembryonalt antigen

CA 19-9: cancerantigen 19-9

CA 242: cancerantigen 242

TIMP-1: tissue inhibitor of metalloproteinases-1

SuPAR: soluble urokinase plasminogen activator receptor

MASP-2: mannosebindende lectinassocieret serin protease-2

med fokus på detektion, prognose, opfølgning og monitorering. Nogle af de mest interessante biologiske markører er vist i **Tabel 1**, hvor evidensniveauet (*level of evidence* - LOE) [24] (**Figur 1**) samtidig er anført. **Tabel 2** viser hidtidige rekommandationer for anvendelse af biologiske markører ved KRC.

Metode

Engelsksprogede publikationer, der omhandler serologiske, biologiske markører ved KRC er fundet i MEDLINE og Embase med søgeordene: *Colorectal cancer, proteins, markers, prognosis, prediction, screening, selection, monitoring, serum og plasma*. Søgningen blev begrænset til tidsrummet 1995-2005. Efterfølgende blev der foretaget en selektion efter LOE-systemet, således at alle inkluderede publikationer skulle have mindst level III i to uafhængige publikationer.

Detektion/screening ved KRC

Umiddelbart ser FOBT ud til at opfylde alle væsentlige kriterier ved screening; den har høj specificitet og rimelig sensitivitet [25]. Metoden har dog en ikke uvæsentlig begrænsning som en generel og anbefalelsesværdig test, fordi kompliansen er relativt lav [26]. Mange mennesker betragter metoden som uacceptabel og grænseoverskridende og vil bl.a. derfor ikke gennemføre den som hjemmetest, hvor den ellers har størst værdi [27]. Hvis den ringe komplians inkluderes i vurderingen af testens kliniske anvendelighed, reduceres sensitiviteten, hvilket medfører, at testen ikke umiddelbart vil kunne anbefales til befolkningscreening uden en aktiv indsats for forbed-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ret kompliance [28]. Arbejdet med at finde en test, der har høj specificitet og sensitivitet og samtidig acceptabel compliance, har bl.a. inkluderet den klassiske markør karcinoembryonalt antigen (CEA) i serum/plasma [29]. Afhængig af det valgte *cut-off*-niveau (2,5 eller 5,0 ng/ml) vil 50-70% af KRC-patienterne have negativt CEA-test-resultat på diagnosetidspunktet. Samtidig er CEA ikke specifik nok, da forhøjet CEA-koncentration kan ses ved mange andre både benigne og maligne sygdomme. Så lav specificitet og sensitivitet taler imod, at CEA kan anvendes ved screening for KRC. Denne konklusion støttes af anbefalinger fra ASCO's [30] og EGTM's [13] ekspertpaneler. Andre serologiske markører som CA 242, CA 19-9 og CA 50 har også været vurderet som detektionsmarkører ved KRC. Desværre har ingen af disse alene eller i kombination vist sig at have tilstrækkelig specificitet og sensitivitet, og de kan derfor ikke anbefales.

Der findes metoder til at øge værdien af en markør ved screening, f.eks. ved at koncentrere screeningen efter specifikke udvalgte kriterier, herunder alder, risikofaktorer som tidligere adenomer, en eller flere familiemedlemmer med KRC, personer tilhørende hereditær nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)- eller familiær adenomatøs polyposis (FAP)-familier. Derved ville specificiteten af en test forøges væsentligt. Man kunne også koncentrere testen om personer med symptomer, som er forenelige med KRC. Endvidere vil en test med høj negativ prædiktiv værdi sammen med sigmoideoskopi kunne spare mange mennesker for en efterfølgende koloskopi [31].

En ny serologisk markør, som måske i fremtiden kan anvendes ved detektion af KRC i befolkningsgrupper med høj risiko, er *tissue inhibitor of metalloproteinases-1* (TIMP-1). Denne markør kan findes i lav koncentration i plasma hos alle mennesker, men tilstedeværelsen af forhøjede plasmakoncentrationer kan muligvis detektere tidlige og sene stadier af både højre- og venstresidig KC med høj specificitet og sensitivitet

[16], mens det ikke ser ud til, at man med testen kan identificere personer med benigne polypper [17]. Selv om TIMP-1 er en mulig biologisk markør ved fremtidig detektion af KRC, bør dens kliniske værdi dog evalueres ved iagttagelse af LOE-retningslinjer, hvilket anbefales af et ekspertpanel fra National Academy of Clinical Biochemistry (NACB).

Baseret på hidtil publicerede resultater konkluderer NACB's ekspertpanel, at testen for usynligt blod i afføring endnu er den eneste klinisk anvendelige markør ved screening for KRC. Samtidig anbefales det, at nye tester gennemgår en LOE-guidet evaluering i prospektive projekter med tilstrækkelig styrke og korrekt design [32]. Derfor bør fremtidige screeningsmetoder formentlig initialt udvikles og valideres til risikogrupper, som ovenfor anført.

Prognose

Med en optimal prognostisk markør skal man kunne forudsige det mulige forløb af sygdommen hos en patient, således at den kan anvendes som beslutningsgrundlag for behandling, herunder kirurgi, adjuverende terapi, opfølgning osv. Ved KRC er den histologiske stadiemæssige inddeling den hidtil stærkeste markør, men som nævnt ovenfor kan man med stadiemæssige inddelingen ikke tage fuldstændig højde for risikoen for at få recidiv efter en ellers intenderet kurativ operation. Derfor må stadiemæssige biologiske markører identificeres, evalueres og standardiseres. CEA er den mest gennemvaliderede biologiske markør ved KRC, og i en række projekter er det vist, at høj CEA-koncentration i en præoperativ serumprøve er stadiemæssigt relateret til dårlig prognose [33], mens man i andre projekter ikke har kunnet eftervise uafhængighed af stadiet [23]. Imidlertid har nye resultater vist, at høje præoperative CEA-koncentrationer formentlig kan anvendes til selektion af KC-patienter med stadium II-sygdom med dårlig prognose [34], således at disse kunne blive tilbudt systemisk adjuverende terapi. Dog findes der endnu ikke resulta-

Tabel 2. Internationale ekspertgruppers anbefalinger af anvendelse af serologiske markører ved kolorektal cancer.

Markør	Anvendelse	ASCO	EGTM	NACB
CEA	Screening	Nej	Nej	Nej
	Prognose	Ja, men kun ved planlægning af behandling	Ja	Ja, men skal kombineres med andre markører
	Opfølgning	Ja, for at identificere levermetastaser	Ja, for at identificere levermetastaser	Ja, hvis operation for levermetastaser er mulig
	Monitorering af dissemineret sygdom	Ja, hvis der ikke findes andre markører	Ja	Ja, specielt hvis behandling ikke kan monitoreres på anden på anden vis

ASCO: American Society of Clinical Oncology
 EGTM: European Group on Tumour Markers
 NACB: National Academy of Clinical Biochemistry
 CEA: karcinoembryonalt antigen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

ter, som tyder på, at systemisk adjuverende terapi, som f.eks. kemoterapi gavner patienter med høje, præoperative CEA-koncentrationer. EGTM-ekspertgruppen [13] anbefaler, at CEA bestemmes i præoperative serumprøver fra patienter i prospektive protokoller, hvor effekten af systemisk adjuverende behandling af KC-stadie II evalueres, således at CEA i fremtiden evt. kan anvendes som selektions- og/eller stratifikationsmarkør.

Andre serologiske markører kan formentlig også anvendes ved fastlæggelse af prognosen ved KRC. Således anbefaler EGTM, at markørerne CEA, CA 19-9, CA 242 og TIMP-1 evalueres og sammenlignes i fremtidige prospektive protokoller [13]. Tidligere projekter med inklusion af multivariatanalyse har vist, at den prognostiske værdi af CA 19-9 er uafhængig af stadiet og præoperativ koncentration af CEA ved KRC [35]. Baseret på dette og lignende fund anbefaler NACB, at CA 19-9 bliver evalueret i prospektive protokoller med henblik på at bringe værdien op på LOE I [24]. Resultater fra få projekter har vist, at CA 242 formentlig også er en markør, som efter gennemgribende evaluering vil kunne anvendes ved stadiuafhængig fastlæggelse af prognosen ved KRC [36]. TIMP-1 er blandt de serologiske markører, som både NACB og EGTM anbefaler bliver gennemtestet og evalueret både alene og i sammenligning med andre markører [15] med henblik på at bringe evidensen op på LOE I [24]. Hidtil har resultater fra to uafhængige projekter vist, at høj præoperativ koncentration af TIMP-1 i plasma er stadiuafhængigt relateret til dårlig prognose ved KRC [18, 19]. Ved stadium II (Dukes' B)-sygdom blev det således vist, at de 70% af patienterne, der havde de laveste plasmakoncentrationer af præoperativ TIMP-1, havde en overlevelse, der var sammenlignelig med den alders- og kønsmatchedede danske befolknings overlevelse, mens de 30%, der havde de højeste plasma-koncentrationer, havde en dårlig prognose [18]. Lignende, men ikke nær så overbevisende resultater blev fundet blandt patienter med stadium III (Dukes' C)-sygdom. Resultaterne tyder på, at det i fremtiden måske bliver muligt stadiuafhængigt at skelne mellem de patienter, som efter operation bør tilbydes systemisk adjuverende terapi, som f.eks. kemoterapi, og dem, som ikke bør. Andre nye serologiske markører er plasmaurokinase plasminogenaktivatorreceptor (suPAR), serumtetranectin og serummannosebindende lectin (MBL)-associeret serinprotease-2 (MASP-2). Disse markører er i præoperative prøver vist at have stadiuafhængig prognostisk værdi [20-22] og bør derfor evalueres som enemarkører eller i kombination med f.eks. TIMP-1 og/eller CEA.

Opfølgning

Mulighederne for fornyet, intenderet kurativ intervention øges, jo tidligere recidiverende sygdom opdages. Derfor er der udtalt behov for implementering af metoder til opfølgning efter den primære operation, således at recidiv kan detekteres så tidligt som muligt. Den eneste anerkendte serologiske mar-

kør til denne anvendelse er CEA, som på dette område har nået LOE I (Tabel 2). Værdien af CEA understreges af resultater fra metaanalyser [37, 38], som viser, at overlevelsen forbedres mere hos patienter, som overvåges med serielle CEA-målinger, end hos patienter, som tilbydes standardopfølgning uden CEA-måling. Derfor anbefaler EGTM [13], at serum-CEA implementeres ved KRC. Konkret anbefales det, at markøren bestemmes hver anden/tredje måned hos patienter, som har stadium II eller III og er mulige kandidater til operation for metastaser til leveren. Pga. den lave frekvens af recidiv ved stadium I-sygdom anbefales der ingen opfølgning af disse patienter. Imidlertid differentieres EGTM's anbefalinger af NACB, som fremhæver, at man med postoperativ serum-CEA kun finder ca. 70% af de patienter, som får recidiv [39]. Derfor må kliniske symptomer sammen med en normal CEA-koncentration ikke afholde klinikerne fra at fortsætte en minutøs udredning. Bl.a. på denne baggrund anbefaler ASCO, at der gennemføres forskning, som kan identificere mere effektive og nøjagtige biologiske markører [7].

Monitorering

Det er velkendt, at systemisk adjuverende kemoterapi ikke er lige effektiv hos alle patienter. Monitorering af effekten af en given behandling er derfor nødvendig for hurtigt muligt at identificere de patienter, hos hvem behandlingen ikke er effektiv, således at der evt. kan skiftes til anden anerkendt eller eksperimentel pallierende terapi. Serologiske markører til monitorering må nødvendigvis afspejle effekten af behandlingen, dvs. at ændringer i koncentrationen i forhold til behandlingsstart afspejler behandlingens effektivitet. Der findes endnu ingen anerkendt serologisk markør til monitorering af systemisk adjuverende kemoterapi, men resultater, som viser reduktion af CEA-koncentrationer under behandling for metastatisk sygdom [40], tyder på, at også markører til monitorering af systemisk adjuverende kemoterapi kan identificeres. Resultater fra prospektive projekter afventes inden for de næste få år. Hvis sådanne markører kan identificeres, kunne disse måske også anvendes som et surrogat for en given behandlings effekt. Således kunne man måske »nøjes« med f.eks. at give systemisk adjuverende terapi, herunder kemoterapi indtil markørkoncentrationen ændres til en nærmere bestemt *cut-off*-værdi. Der ved kunne kliniske afprøvninger af nye behandlingsmodaliteter foretages langt hurtigere end i dag, hvor vi er nødsaget til at afvente definitivt verificerbare slutmaal som recidiv eller død.

Konklusion

De bioteknologiske fremskridt har bl.a. medført en øget forståelse af cancerbiologi, herunder vækst og disseminering. Igangværende forskning i molekyler/proteiner relateret til tumorbiologien kan formentlig medvirke til implementering af serologiske markører, som kan anvendes ved detektion,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

prognose, opfølgning og monitorering af patienter med KRC. Serum-CEA er den eneste endnu anerkendte serologiske markør på LOE I-niveau til KRC, mens mange andre markører endnu er under evaluering. Nogle af disse kan formentlig inden for en kortere årrække implementeres ved behandling af patienter med KRC. Men inden da må resultater fra retrospektive projekter valideres i prospektive forskningsprojekter med inklusion af et tilstrækkeligt antal patienter til at afgøre værdien af en eller flere af de nye markører. Sådanne projekter er under etablering via et tværfagligt (kirurger, onkologer, biokemikere, patologer og genetikere) samarbejde i Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG). I disse af Den Videnskabetiske Komité og Datastyrelsen godkendte protokoller samles serum, plasma, leukocytter og væv fra patienter, som skal opereres for primær KRC. Der efterfølges med frekvente serum- og plasmaprøver i en opfølgingsperiode på mindst 3-5 år. Resultater fra efterfølgende analyser af biologiske markører vil blive relateret til stadium, lokalisation, kirurgisk og onkologisk behandling etc. Det anbefales, at alle patienter, som skal gennemgå behandling for KRC, tilbydes deltagelse i prospektive videnskabelige projekter, som via blod- og vævsprøver kan anvendes til udvikling, validering og implementering af biologiske markører.

Korrespondance: *Hans Jørgen Nielsen*, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: h.j.nielsen@dadnet.dk

Antaget: 6. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
- Hartcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7.
- Mapp TJ, Hardcastle JD, Moss SM et al. Survival of patients with colorectal cancer diagnosed in a randomized controlled trial of faecal occult blood screening. *Br J Surg* 1999;86:1286-91.
- Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:846-51.
- Tomiak A, Vincent M, Kocha W et al. Standard dose (Mayo regimen) 5-fluorouracil and low dose folinic acid: prohibitory toxicity? *Am J Clin Oncol* 2000;23:94-8.
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22:3395-407.
- Benson AB, Schrag D, Somerfeld MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-19.
- Kapitajn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
- Marijnen C, van de Velde CJ, Putter H et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomised trial. *J Clin Oncol* 2005;20:1847-58.
- Rodel C, Sauer R. Neoadjuvant radiotherapy and radiochemotherapy for rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:221-30.
- Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000;355:395-9.
- Korner H, Soreide K, Stokkeland PJ et al. Systematic follow-up after curative surgery for colorectal cancer in Norway: a population-based audit of effectiveness, costs, and compliance. *J Gastrointest Surg* 2005;9:320-8.
- Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718-27.
- Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-48.
- Diamantis EP, Fritsche HA, Lilja H et al, red. *Tumour Markers, Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications*. Washington: AACCC Press, 2002:1-541.
- Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nielsen HJ et al. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:156-64.
- Holten-Andersen MN, Fenger C, Nielsen HJ et al. Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 2004;40:2159-64.
- Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ et al. High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels is associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:4292-9.
- Holten-Andersen MN, Christensen IJ, Nilbert M et al. Association between preoperative plasma levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and rectal cancer patient survival: a validation study. *Eur J Cancer* 2004;40:64-72.
- Stephens RW, Nielsen HJ, Christensen IJ et al. Plasma urokinase receptor levels in patients with colorectal cancer: relationship to prognosis. *J Natl Cancer Institute* 1999;91:869-74.
- Hogdall CK, Christensen IJ, Stephens RW et al. Serum tetranectin is an independent prognostic marker in colorectal cancer and weakly correlated with plasma suPAR, Plasma PAI-1 and serum CEA. *APMIS* 2002;110:630-8.
- Ytting H, Christensen IJ, Thiel S et al. Serum mannan-binding lectin-associated serine protease levels in colorectal cancer: relation to recurrence and survival. *Clin Cancer Res* 2005;11:1441-6.
- Cintin C, Johansen JS, Christensen IJ et al. Serum YKL-40 and colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1494-9.
- Hayes DF, Bast R, Desch CE et al. A tumor marker utility grading system (TMUGS): a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Institute* 1996;88:1456-66.
- Young GP, St. John JB, Winawer SJ et al. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2499-507.
- Provenzale D, Gray RN. Colorectal cancer screening and treatment: review of outcomes research. *J Natl Cancer Institute Monographs* 2004;33:45-55.
- Collins JF, Lieberman DA, Durbin TE et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Int Med* 2005;142:81-5.
- Church TR, Yaezel MW, Jones RM et al. A randomised trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Institute* 2004;96:770-80.
- Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Int Med* 1986;104:66-73.
- Anonymous. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
- Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al. Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2003;139:959-65.
- Sargent DJ, Conley BA, Allegra C et al. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005;23:2020-7.
- Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 1997;9:380-7.
- Harrison LE, Guillem JG, Paty P et al. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:55-9.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C et al. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5195-8.
- Carpelan-Holmström M, Haglund C, Lundin J et al. Preoperative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1156-61.
- Rosen M, Chan L, Beart RW et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116-26.
- Renahan AG, Egger M, Saunders MP et al. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2000;324:813-6.
- Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993;17:417-24.
- Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;47:624-30.