

Utredning og behandling av premaligne polypper og tidlig cancer i rektum

Utarbeidet av Arild Nesbakken

Anbefalt av Referansegruppen til Norsk Colorektalcancer Register

Sammendrag:

Patologisk anatomi og klassifisering: Spesialkunnskap om dette er nødvendig s. 2-4

Preoperativ stadie vurdering er vanskelig og krever stor erfaring. Den består av fleksibel endoskopi, rektal eksplorasjon, rektal ultralyd og biopsi s. 5-7

Anbefalt behandling:

Stilket polypp:

Premalign:		Slyngere reseksjon	s. 7
T1-cancer:	Haggitt nivå 1-2	Slyngere reseksjon	s. 7-8
	Haggitt nivå 3	Slyngere reseksjon. Usikker res.rand: TEM	
	Haggitt nivå 4	Behandles som bredbaset	

Bredbaset, stor polypp:

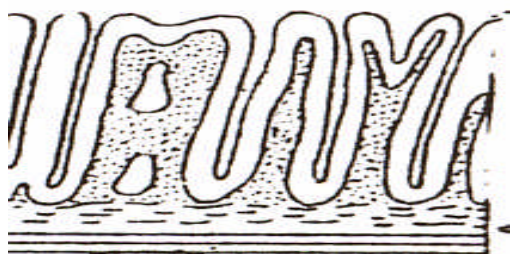
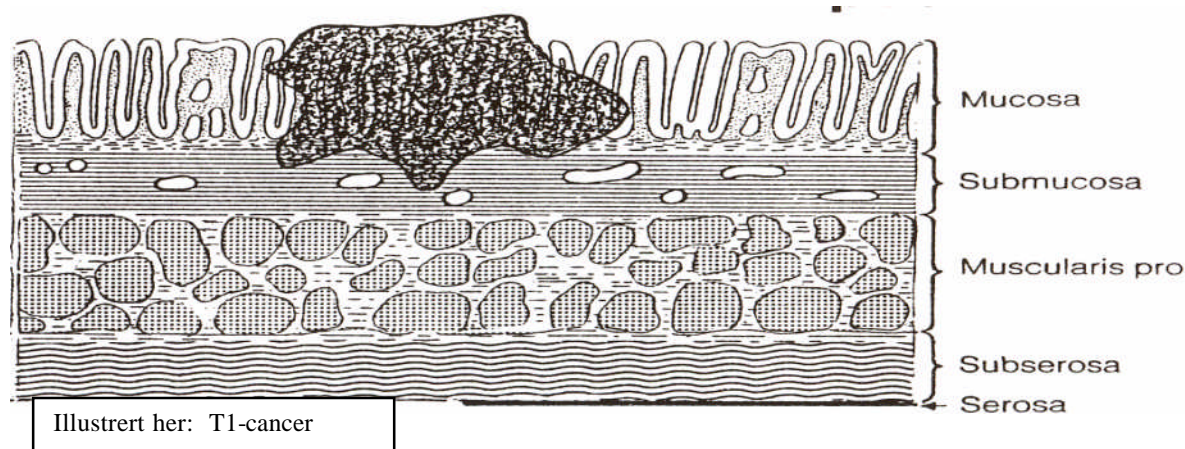
Premalign	God almentilstand	TEM	s. 8
	Eldre, skrøpelig	Slyngere reseksjon + ablasjonsmetode	
T1-cancer	”snill”	TEM (fullveggs reseksjon må være mulig og enkelt)	s. 9-10
	”slem”	Formell reseksjon	

Merk: Omtalen i dette kapittel gjelder ikke for polypper / cancer oppstått hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom.

Generelt

Vi har en del utfordringer i Norge når det gjelder utredning og behandling av disse tilstandene: Endoskopi utføres av både indremedisinere og kirurger og endoskopørens beskrivelse av tumors morfologi og lokalisasjon, samt detaljer omkring utført prosedyre, er ofte mangelfull. Dessuten er preparatene ofte ikke montert og patologens arbeid blir vanskelig. Rektal ultralyd utføres få steder og det er få personer med erfaring og kompetanse til å tolke funn. MR med ekstern spole kan ikke brukes for å vurdere dybdevekst av tidlig cancer. Patologenes kompetanse og interesse innen dette feltet varierer. Mottatt preparat kan være vanskelig å orientere, det er variabel kvalitet på snitte-prosedyrene, ulik kunnskap om klassifisering, og det er uensartet og til dels forvirrende terminologi i patologenes beskrivelser. Kirurgenes kunnskap om patologi og stadie vurdering av tidlige lesjoner er ofte mangelfull. I sum fører dette til suboptimal behandling av denne pasientgruppen. En del pasienter med tidlige lesjoner får utført unødvendig rektum-amputasjon eller lav fremre reseksjon av rektum.

Rectumveggens lagdeling



Mucosa består av 3 deler:

- Epitelet
- Lamina propria
- Muscularis mucosae

Lamina propria og muscularis mucosa er svært tynne i colon / rectum og det er vanskelig for patologene å vurdere infiltrasjonsdybde i forhold til disse to lag, og å skille det fra en helt overflatisk infiltrasjon i submucosa.

Klassifisering av tidlige lesjoner

Tradisjonelt har adenomatøse polyper vært inndelt i tubulære, villøse, tubulovilløse, og serrated adenoma, og med undergruppene lett, moderat og grov dysplasi. Sistnevnte har av noen vært kalt carcinoma in situ, og ved påvist infiltrasjon til lamina propria og/eller muscularis mucosa, har noen brukt begrepet intramucosalt carcinom. Carcinom / Adenocarcinom / infiltrerende cancer har vært brukt ulikt.

Standard klassifisering bør legge til grunn WHO- og TNM-systemenes reviderte retningslinjer, dette vil sikre entydig og konsistent informasjon og kommunikasjon.

WHO deler inn premaligne og maligne lesjoner i følgende grupper:

1. Lavgradig intraepitelial neoplasi

Tilsvarende lett / moderat dysplasi i adenomet

2. Høygradig intraepitelial neoplasi

Lesjoner som har morfologiske karakteristika av adenocarcinom som er begrenset til epitelet og mangler infiltrasjon gjennom muscularis mucosae. (Tilsvarende det som kalles grov dysplasi / carcinoma in situ)

3. Intramucosal neoplasi

Lesjoner med morfologiske karakteristika av adenocarcinoma som infiltrerer lamina propria / muscularis mucosa alene (Tilsvarende det som kalles intramucosalt carcinom)

4. Colorektalt adenocarcinom (T1-T4):

Lesjoner som infiltrerer gjennom muscularis mucosae og ned i submucosa

WHO definerer **adenocarcinoma in-situ** som lesjoner med morfologiske karakteristika av adenocarcinom som er begrenset til epitelet **eller** infiltrerer lamina propria alene, og som ikke infiltrerer gjennom muscularis mucosa (m.a.o. gruppe 2 og 3 ovenfor). (Aldri lymfeknute-metastaser fordi det ikke er lymfedrenasje i lamina propria i colon-rektum).

TNM – klassifiseringen (T-stadium) :

- TX – Primary tumor cannot be assessed
- T0 – No evidence of primary tumor
- Tis – Carcinoma in situ; intraepithelial or invasion of lamina propria
- T1 – Tumor invades submucosa
- T2 – Tumor invades muscularis propria
- T3 – Tumor invades through muscularis propria into subserosa or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues
- T4 – Tumor directly invades other organs or structures and/or perforates visceral peritoneum

For de som behandler polypper i rektum er det først og fremst viktig å skille mellom følgende tre prognostiske grupper :

A. Polypp med moderat dysplasi

Omfatter lett eller moderat dysplasi (noen patologer prøver fortsatt å skille disse to) (= lavgradig intraepitelial neoplasi)

Noen av disse polyppene kan utvikle seg videre til premalign polypp / infiltrerende cancer, men er allikevel på dette stadium prognostisk langt mindre alvorlige enn B og C.

B Premalign polypp (min terminologi) (pTis)

Omfatter grov dysplasi / høygradig intraepitelial neoplasi / carcinoma in situ / intramucosalt carcinom / carcinom med infiltrasjon i lamina propria.

Uansett hvilken term patologen bruker, og om de fortsatt prøver å skille mellom gruppene (hvilket er svært vanskelig), kan vi regne at disse lesjonene tilhører samme prognostiske gruppe og de skal behandles etter samme retningslinjer

Det er ytterst viktig å forstå at dette ikke er infiltrerende cancer, men en premalign tilstand. Det forekommer aldri lymfeknute-metastaser ved dette stadium.

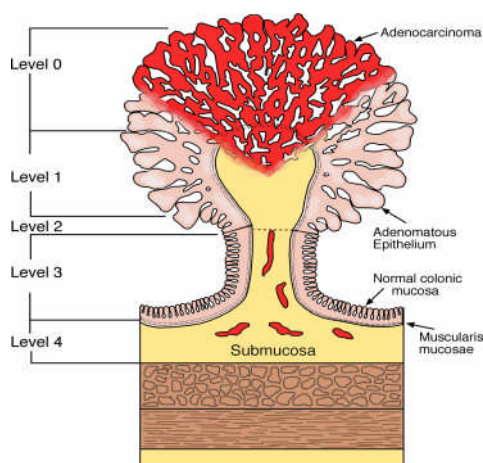
C. Infiltrerende adenocarcinom - T1 - cancer

Infiltrerende adenocarcinom betyr at det er infiltrasjon ned i submukosa.

Merk: Noen ganger kan det være umulig for patologene å påvise nedvekst i submukosa, og det gjelder dersom tumor lager sitt eget stroma (patologene beskriver da ofte infiltrasjon i eget stroma). I disse situasjoner er primærtumor åpenbart malign ved endoskopi / palpasjon.

Risiko for lymfeknutemetastaser og recidiv etter operasjon har vist seg å være forskjellig for ulike typer T1-cancer, og det er derfor nødvendig med subklassifisering av T1-cancer for å kunne velge korrekt behandling

Subklassifisering av T1 – cancer i stilket polypp - Haggitt's klassifisering¹



Haggitt nivå 1: Infiltrasjon til submucosa i toppen av polyppen

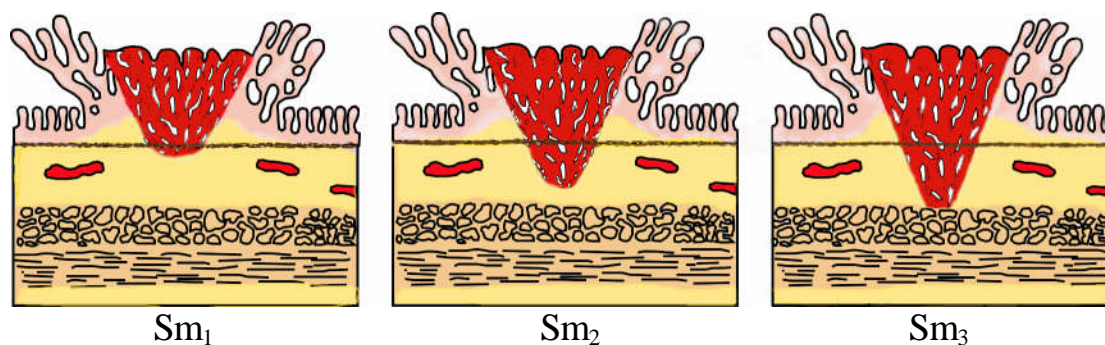
Haggitt nivå 2: Infiltrasjon i submucosa ned til 'halsen' av polyppen

Haggitt nivå 3: Infiltrasjon i stilken

Haggitt nivå 4: Infiltrasjon i basis av polyppen
Her bør brukes sm-klasser, jmf under

Tegning: Ellinor Hoff, Foto- og tegneseksjonen, Medisinsk Fakultet, Universitetet i Bergen

Subklassifisering av T1 – cancer i bredbaset polypp - sm-klassifisering²



Tegning: Ellinor Hoff, Foto- og tegneseksjonen, Medisinsk Fakultet, Universitetet i Bergen

Det er vist i flere studier at prognose etter (lokal) reseksjon av T1-cancer og forekomst av lymfeknutemetastaser, er avhengig av hvor dypt ned i submucosa tumor infiltrerer. Derfor er sm-klassifisering innført og man skiller mellom infiltrasjon til øvre, midtre og nedre tredjedel av submucosa, hhv sm1, sm2 og sm3².

Lymfeknutemetastaser

I ulike materialer varierer forekomsten av lymfeknutemetastaser der det er gjort formell reseksjon av T1-cancer i rektum fra 5 til 13 %.²⁻⁵ Man må anta at de ”snilleste” T1-cancere er behandlet med endoskopi / lokal reseksjon, og at den sanne forekomsten er noe lavere enn disse tallene antyder. I et stort tysk materiale fant man at kun 3 % av pasientene med høyt eller middels høyt differensiert T1-cancer hadde lymfeknutemetastaser, mens 18 % av lavt differensiert cancer hadde metastaser.³ I et japansk materiale var forekomsten av metastaser henholdsvis 0 ved sm1, 10 % ved sm2 og 25 % ved sm3.²

Preoperativ stadie-vurdering

Den preoperative stadietvurderingen baseres på endoskopi, rektal eksplorasjon, transrektal ultralyd og biopsi.

Endoskopi

Selv om alle lesjoner i rektum kan ses med stivt rektoskop, er undersøkelse med fleksibelt endoskop med kamera og forstørrelse svært mye bedre for å visualisere tumor, og det gir mulighet for å bildedokumentere funnene. Rektum undersøkes med rettvendt og loopet skop.


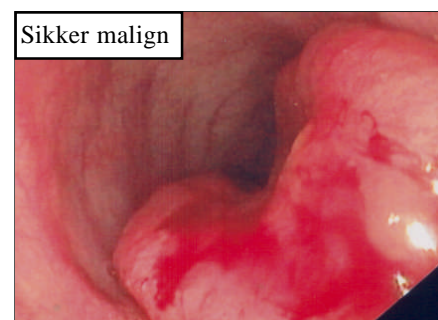
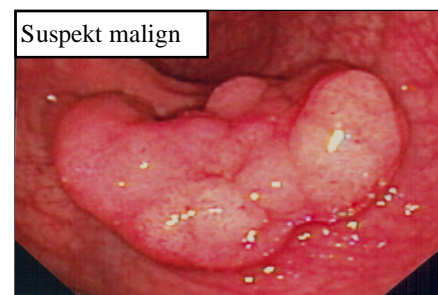
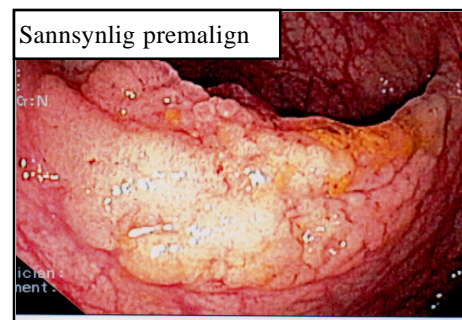
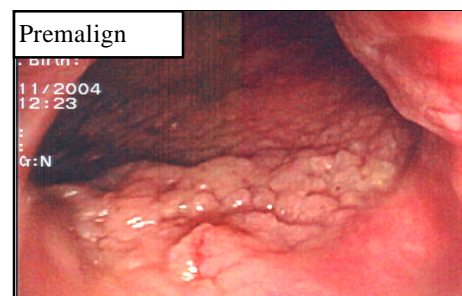
Det endoskopiske bildet kan for en erfaren undersøker gi en god indikasjon på om en polypp er malign eller ikke (jmftr bilde-serien). Polyppens størrelse korrelerer med forekomst av grov dysplasi / infiltrerende cancer (jmftr ramme), men adenom-type og lokalisasjon spiller også inn.⁶⁻⁷

Ved endoskopien kan man ”palpere” lesjoner som ikke nås med eksplorerende finger med biopsitang eller annet instrument, og man kan da få noe inntrykk av fasthet og mobilitet

Det er endoskopørens ansvar å dokumentere funn nøyaktig

- lokalisasjon
 - nøyaktig nivå over analåpning (evt. linea dentata)
 - lokalisasjon rundt circumferensen
(sett inn vann og se lokalisasjon relatert til vannspeilet)
- størrelse
 - størrelse polypp-overflate
 - lengde / bredde av eventuell stilk
- malignitetsvurdering ut fra visuelt inntrykk
- fasthet / mobilitet dersom dette er vurdert med instrumenter via skop

Størrelse / forekomst infiltrerende cancer ⁶	
≤ 5mm	0 %
6-15 mm	2.2 %
16-25 mm	18.6 %

Rektal eksplorasjon

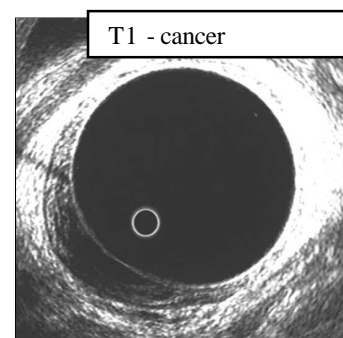
Dette er en svært viktig undersøkelse og premaligne lesjoner kan skilles fra infiltrerende cancer med ganske stor treffsikkerhet – dersom eksplorasjon utføres av erfaren undersøker. Tumors konsistens er det avgjørende – ikke tumors mobilitet - alle tidlige lesjoner vil være fritt mobile i forhold til omgivelsene.

Lesjoner som blir fjernet, ved slyngereseksjon eller annen metode, bør også palperes etter at de er oppspent – og eventuelle fastere partier registreres og helst merkes for patologen.

Rektal ultralyd

Rektal ultralyd er den overlegent beste undersøkelsesmetode for å skille mellom Tis – T1 – T2 cancer i rektum.⁸⁻⁹ Det er en betydelig lærekurve for å tilegne seg kompetansen, og foreløpig er det ikke mange erfarne i Norge. Ultralyd er enklest dersom det gjøres før biopsi-taking med slyngesom som medfører arrdannelse ned i veggen.

Ultrasonografisk har rektum-veggen 5 lag, 3 hvite og 2 mørke, og representerer hhv interface ballong-mucosa (hvit), mucosa (mørk), submucosa (hvit), muscularis propria (mørk) og interface serosa / perirektalt fettvev (hvit).



OBS - MR av tidlige lesjoner

MR med ekstern spole utføres nå ved mange norske sykehus og er standard undersøkelse ved sikker cancer rekti. Metodens styrke er at den viser tumors relasjon til mesorektale fascie og den kan gi en indikasjon vedr. lymfeknute-metastaser. Den er imidlertid ubrukbar til å skille Tis fra T1 – T2, og vi har sett en rekke eksempler på at Tis lesjoner er oppfattet som T2-cancer. Det er derfor ytterst viktig at MR-funnet ses i sammenheng med de øvrige undersøkelser, og dersom disse tyder på Tis eller T1, må ikke MR-funnet tillegges vekt hva gjelder tumors dybdevekst.

Det er mulig at MR i fremtiden kan få betydning for påvisning av lymfeknutemetastaser. Foreløpig er treffsikkerheten for lav, og den lave prevalens av metastaser ved T1-cancer medfører at prediksjonsverdien av MR funn blir alt for lav til at den vil få praktisk konsekvens. Foreløpig er det derfor ingen grunn til å utføre MR ved sikker tidlig cancer.

Biopsi

Preoperativ biopsi kan utføres som

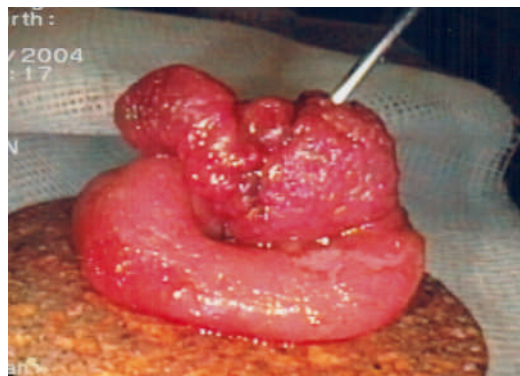
- tangbiopsi (tenger av ulik størrelse)
- slyngereseksjon av bredbaserte polypper, hvor hele eller deler av polyppen ofte er fjernet bitesvis (piecemeal)
- slyngereseksjon av stilket polypp hvor (presumptivt) hele polyppen er fjernet

Ved tangbiopsi og partiell slyngereseksjon er det en betydelig underdiagnostisering, dvs endelig histologi av resektatet vil i 20-50 % av tilfellene vise mer avansert situasjon enn det preoperativ biopsi har vist.¹⁰

Det er svært viktig at endoskopøren dokumenterer nøyaktig hvilken prosedyre som er utført, spesielt gjelder dette slyngereserte stilkede polypper – hvor lang / bred var stilken, hvor på stilken ble slyngen lagt, er det makroskopisk sikker fri rand (og evt. hvor stor margin). Dette har stor betydning for den videre behandling dersom det i ettertid viser seg å foreligge T1 cancer i polyppen.

Det er også viktig at preparatet blir oppspennet på korkplate og montert slik at patologene har mulighet for å orientere seg, spesielt gjelder dette hode / stilk på stilkede polypper. Bredbaserte polypper må også spennes opp på korkplate. Ingen deler av polyppvevet skal komprimeres

Korrekt montering på korkplate



Formålet med de preoperative undersøkelsene er å kunne skille mellom de tre prognostiske gruppene som er nevnt ovenfor. Som konklusjon kan sies at undersøkelsene hver for seg er beheftet med usikkerhet og har en treffsikkerhet som er lavere enn ønskelig. Dersom man sammenholder resultatet av alle undersøkelsene, blir imidlertid treffsikkerheten meget høy hos erfaren undersøker.¹⁰

Behandling av premaligne og tidlig maligne lesjoner i rektum

Lesjoner med kun moderat dysplasi kan oftest behandles med lokale metoder, unntaksvis kan det ved store lesjoner være aktuelt å gjøre transanal excisjon, fortrinnsvis med mikrokirurgisk teknikk.

Den videre diskusjon gjelder lesjoner med fra grov dysplasi til infiltrerende cancer.

I. Behandling av stilket polypp

1. Premalign ved endelig histologi av slyngeresert polypp

Pasienten er ferdigbehandlet dersom det er makroskopisk og mikroskopisk sikker fri rand.

Dersom det er ufri rand, evt. at det er usikkert om randen er fri, og hele polyppstilken er fjernet, kan det anbefales å gjøre en fullveggs eksisjon av arrtomten ved bruk av TEM (transanal endoskopisk mikrokirurgi)

2. Behandling av T1 – cancer i stilket polypp

Dersom det er infiltrasjon til Haggitt's nivå 1 og 2 med makro- og mikroskopisk fri rand, er pasienten ferdigbehandlet med slyngereseksjon alene.^{1,11-12}

Dersom tumor infiltrerer til Haggitt's nivå 3, vil ofte reseksjonsmarginen være usikker eller ufri. Det kan da anbefales å gjøre supplerende fullveggs eksisjon av polypptomten med TEM.¹³ Arrtomt bør fjernes med minst 1 cm fri margin til alle sider.

Dersom det foreligger Haggitt's nivå 4, skal disse behandles iht. retningslinjene for bredbaset polypp, jmf. nedenfor.

II. Behandling av bredbaset tumor i rektum

Det er viktig at man har overveid og så langt mulig avklart malignitetspotensialet før man starter slyngereksjoner eller annen form for intervensjon. Pasienten må likevel gjøres oppmerksom på at man ikke kan oppnå 100 % sikkerhet preoperativt.

1. Behandling av bredbaset, sannsynlig premalign tumor (Tis)

Som hovedregel gjelder at **Tis** i rektum **ikke** skal behandles med stor reseksjon.

Slyngereksjon alene av store polypper gir imidlertid høy recidivfrekvens, og noen ganger er det cancer i recidivet.¹⁴⁻¹⁵

Hos **gamle, skrøpelige** pasienter kan slyngereksjon (evt. repeterte), supplert med en ablasjonsmetode være et godt behandlingsalternativ. Slyngereksjon kan gjerne gjøres etter injeksjon av saltvann i underliggende submukosa. Dersom polyppen løfter seg fra veggen indikerer det at den ikke infiltrerer submukosa, og komplett reseksjon er enklere. Supplerende ablasjon bør virke ned til og med submukosa, og argon plasma koagulasjon¹⁶ og Yag-laser¹⁷⁻¹⁸ er eksempler på velegnede metoder.

Slyngereksjon + ablasjon kan gjennomføres uten narkose og er derfor svært skånsom for pasienten. Recidiv-ratene er akseptable, men ikke så lave som ved eksisjon.¹⁹ Metoden bør ikke brukes dersom det er minste mistanke om infiltrerende cancer hos pasient der man har kurativt siktemål.

Hos pasienter i **god almentilstand** bør det gjøres fullveggs eksisjon av polyppen med gode marginer sideveis på rektumveggen. TEM gir langt bedre mulighet enn konvensjonell transanal teknikk for en nøyaktig disseksjon med god oversikt over reseksjonsmarginer til sidene og disseksjonsplan i dypet, og øker derfor andel med R0-reseksjon og gir færre recidiv.²⁰ For polypper som ligger langt distalt (< 4 cm fra linea dentata) er TEM teknisk noe vanskeligere enn ved lesjoner høyere opp, men også her er TEM bedre enn konvensjonell transanal operasjon ved hjelp av analspekulum. Ved TEM er det raskere og enklere å gjøre fullveggs-reseksjon enn mukosektomi, men helt distalt bør man kun gjøre mukosektomi for ikke å skade analsfinkter-apparatet.

I de fleste studier er lokal recidivrate etter TEM for store, premaligne adenomer rundt 5-6%.¹⁹⁻²⁹

2. Behandling av bredbaset T1 cancer

Det er ikke konsensus om hvordan disse pasientene skal behandles. Lokal reseksjon med konvensjonell, transanal teknikk bør ikke utføres, da lokal recidivrate er høy, i hvert fall når teknikken anvendes ved mange sykehus og hvor kirurgens volum blir lavt, jmf for eksempel norske resultater.⁵

Lokal reseksjon med TEM har imidlertid i visse hender gitt gode resultater. Lokal reseksjon fjerner ikke eventuelle lymfeknutemetastaser, og metoden må reserveres til grupper hvor risikoen for dette er liten, for eksempel under 5 %.

Flere forhold bør vektlegges når man skal velge mellom formell reseksjon og lokal behandling av T1 cancer. Ved formell reseksjon gjelder følgende :

- Mortaliteten er 2-3 %, høyere i visse risikogrupper, jmf for eksempel risikograderingen til ACPGBI (Association of coloproctology of Great Britain and Ireland) (f.eks. pas. 85-89 år, mortalitetsrisiko 6 % hvis ASA 2, 12 % hvis ASA 3).
- Morbiditeten er ikke ubetydelig.
- Operasjonen medfører rektum-amputasjon med permanent stomi hos 40 % av de opererte.
- I Norge er lokal recidivrate 6 % ved formell reseksjon av T1 cancer.⁵

Etter lokal reseksjon med TEM for T1-cancer angis recidivraten til 5 -20 %.^{19,25,27-34} Forskjeller i case-mix og operatør-erfaring er sannsynlige forklaringer på at resultatene varierer så mye. I flere av disse studiene er det uklart hvilke typer T1-cancer som er akseptert for lokal reseksjon. En del forfattere aksepterer en relativt høy recidivrate, fordi kurativ reseksjon av recidiv som regel er mulig.

Det er imidlertid mulig å skille T1 cancer ut fra malignitetspotensialet i en prognostisk ugunstig ("slem") T1 cancer med

- lav differensiering av tumor
- tumor størrelse over 3 cm
- infiltrasjon til dypeste lag av submukosa
- lymfovaskulær infiltrasjon

og en prognostisk gunstig ("snill") T1 cancer :

- tumor er mindre enn 2.5 - 3 cm
- tumor er høyt eller middels differensiert
- tumor ikke infiltrerer dypere enn til øvre / midtre del av submukosa
- det ikke er tegn til infiltrasjon i kar / lymfebaner

Dersom kriteriene for "snill" T1 cancer er oppfylt, er forekomsten av lymfeknutemetastaser sannsynligvis mindre enn 5 %.

I en randomisert kontrollert studie³⁵ og en sammenlignende studie³⁶ ble det funnet like lav lokal recidivrate og like høy 5-års overlevelse ved TEM som ved formell reseksjon av "snill" T1 cancer, og betydelig lavere komplikasjonsfrekvens. I flere serier er lokal recidiv rate etter TEM 5-10 %, og prosedyren anbefales.^{19-20, 29, 35-38}

Det er en forutsetning at tumor ligger i et område av rektum der det kan gjøres fullveggs reseksjon av rektumveggen med minst 1 cm fri margin til sidene. Oppad fortil i rektum vil man komme inn i fri bukhule ved fullveggs reseksjon, og cancer med øvre begrensning ovenfor peritoneale omslagsfold bør derfor ikke behandles med TEM. Likeledes er det vanskelig å oppnå frie marginer helt distalt i rektum, og tidlig cancer i denne lokalisasjon er muligens mer aggressiv. Man bør derfor være tilbakeholden med lokal reseksjon av tidlig cancer i denne lokalisasjon dersom man har kurativ behandlingsintensjon.

Behandling av pasient med kjent cancer bør utføres av kirurg med stor erfaring i TEM-operasjoner, og utredning bør foretas i senter med høy kompetanse i preoperativ stadievurdering. Det er få pasienter pr år og dette tilsier sentralisering av behandlingen.

Dersom histologi på uttatt preparat viser at minst ett av kriteriene for ”snill” T1 cancer ikke er oppfylt, eller at reseksjonsmarginer er snauere enn 5 - 10 mm, bør pasienter i god almentilstand og hvor siktemålet er kurativt, reopereres med formell reseksjon. Det er naturligvis viktig at pasienten har vært informert om denne mulighet på forhånd, og har samtykket til behandlingsopplegget. Tidlig reoperasjon medfører godt onkologisk resultat.³⁹

Enkelte anbefaler at man heller enn reoperasjon med formell reseksjon gir postoperativ strålebehandling til pasienter med ett eller flere kriterier som indikerer risiko for recidiv.

Ved sykehus som tilbyr lokal reseksjon av T1 cancer må det etableres et nært samarbeid mellom kirurg og interessert patolog som må være fullt kompetent på subtype-klassifisering iht. Haggitt / smc.

Det kan også nevnes at for eldre, skrøpelige pasienter med høy risiko ved formell reseksjon, kan TEM være god palliativ behandling for ”slem” T1 cancer og for T2 cancer, dog må man ved T2-cancer regne med en 5-års lokal recidiv rate på ca 30 %.

Oppfølging

Alle pasienter som er lokalbehandlet for Tis / T1 må følges meget nøye med tanke på lokalt recidiv, f. eks hver 4. måned i 2 år, deretter halvårlig til 4-5 år.

pTis kontrolleres med endoskopi og eksplorasjon, pT1 med endoskopi, eksplorasjon og rektal ultralyd, sistnevnte fordi et eventuelt recidiv kan oppstå ekstramuralt.

Tillegg vedr diagnose-koding (ICD-10)

Polypp med moderat dysplasi	D 12.8
Polypp med grov dysplasi, pTis	D 01.2
T1 cancer	C 20

Referanser

1. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89:328-36.
2. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:1286-95.
3. Hermanek P, Gall FP. Early (microinvasive) colorectal carcinoma. Pathology, diagnosis, surgical treatment. *Int J Colorectal Dis*. 1986;1:79-84.
4. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002 ;45:200-6.
5. Endreseth BH, Myrvold HE, Romundstad P, Hestvik UE, Bjerkeset T, Wibe A; The Norwegian Rectal Cancer Group. Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1380-8.
6. Nusko G, Mansmann U, Altendorf-Hofmann A, Groitl H, Wittekind C, Hahn EG. Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorectal Dis*. 1997;12:267-71.
7. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, Feichtinger H, Weiss W. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics . *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:183-8.
8. Bianchi P, Ceriani C, Palmisano A, Pompili G, Passoni GR, Rottoli M, Cappellani A, Montorsi M. A prospective comparison of endorectal ultrasound and pelvic magnetic resonance in the preoperative staging of rectal cancer. *Ann Ital Chir*. 2006;77:41-6.
9. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31:827-39.
10. Mousavi J, Lunde OC, Nesbakken A. Preoperativ stadievurdering av premaligne polypper og tidlig-cancer i rectum. Vitenskapelige forhandlinger, De Norske Kirurgiske Foreninger 2006 Abstract 152.
11. Netzer P, Forster C, Biral R, Ruchti C, Neuweiler J, Stauffer E, Schonegg R, Maurer C, Husler J, Halter F, Schmassmann A. Risk factor assessment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut*. 1998;43:669-74.
12. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Brautigam T, Soehendra N. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1789-96; discussion 1796-7. Review.
13. Schafer HH, Vivaldi C, Holscher AH. Local excision with transanal endoscopic microsurgery (TEM) after endoscopic R1/R2-polypectomy of pT1 "low-risk" carcinomas of the rectum. *Z Gastroenterol*. 2006;44:647-50.
14. Binmoeller KF, Bohnacker S, Seifert H, Thonke F, Valdeyar H, Soehendra N. Endoscopic snare excision of "giant" colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 1996;43:183-8.
15. Walsh RM, Ackroyd FW, Shellito PC. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:303-9.
16. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Suzuki N, Williams CB. Treatment with argon plasma coagulation reduces recurrence after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2002;55:371-5.
17. Brunetaud JM, Maunoury V, Cochelard D. Lasers in rectosigmoid tumors. *Semin Surg Oncol*. 1995;11:319-27.
18. Nesbakken A, Kristinsson J, Svindland A, Lunde OC. Premaligne rectumpolypper behandlet med slyngereleksjon og laserbehandling. *Norsk Gastroenterologisk forening 2006, Abstract 29*.
19. Maslekar S, Beral DL, White TJ, Pillinger SH, Monson JR. Transanal endoscopic microsurgery: where are we now? *Dig Surg*. 2006;23:12-22.
20. Langer C, Liersch T, Markus P, Suss M, Ghadimi M, Fuzesi L, Becker H. Transanal endoscopic microsurgery (TEM) for minimally invasive resection of rectal adenomas and "Low-risk" carcinomas (uT1, G1-2). *Z Gastroenterol*. 2002;40:67-72.

21. Guerrieri M, Baldarelli M, Morino M, Trompetto M, Da Rold A, Selmi I, Allaix ME, Lezoche G, Lezoche E. Transanal endoscopic microsurgery in rectal adenomas: experience of six Italian centres. *Dig Liver Dis.* 2006;38:202-7.
22. Whitehouse PA, Tilney HS, Armitage JN, Simson JN. Transanal endoscopic microsurgery: risk factors for local recurrence of benign rectal adenomas. *Colorectal Dis.* 2006;8:795-9.
23. Ganai S, Kanumuri P, Rao RS, Alexander AI. Local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal polyps and early cancers. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:547-56.
24. Morschel M, Heintz A, Bussmann M, Junginger T. Follow-up after transanal endoscopic microsurgery or transanal excision of large benign rectal polyps. *Langenbecks Arch Surg.* 1998;383:320-4.
25. Smith LE, Ko ST, Saclarides T, Caushaj P, Orkin BA, Khanduja KS. Transanal endoscopic microsurgery. Initial registry results. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(10 Suppl):S79-84.
26. Rokke O, Iversen KB, Ovrebø K, Maartmann-Moe H, Skarstein A, Halvorsen JF. Local resection of rectal tumors by transanal endoscopic microsurgery: experience with the first 70 cases. *Dig Surg.* 2005;22:182-9
27. Buess GF, Raestrup H. Transanal endoscopic microsurgery. *Surg Oncol Clin N Am.* 2001;10:709-31
28. Middleton PF, Sutherland LM, Maddern GJ. Transanal endoscopic microsurgery: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:270-84. Review.
29. Said S, Muller JM. TEM - minimal invasive therapy of rectal cancer? *Swiss Surg.* 1997;3:248-54.
30. Bach S, Mortensen N; the TEM Users Group. Analysis of national database for TEM resected rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2006;8:815.
31. Mentges B, Buess G, Effinger G, Manncke K, Becker HD. Indications and results of local treatment of rectal cancer. *Br J Surg.* 1997;84:348-51.
32. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM, Feliciotti F. Transanal endoscopic microsurgical excision of irradiated and nonirradiated rectal cancer. A 5-year experience. *Surg Laparosc Endosc.* 1998;8:249-56.
33. Stipa F, Burza A, Lucandri G, Ferri M, Pigazzi A, Ziparo V, Casula G, Stipa S. Outcomes for early rectal cancer managed with transanal endoscopic microsurgery: a 5-year follow-up study. *Surg Endosc.* 2006;20:541-5.
34. Floyd ND, Saclarides TJ. Transanal endoscopic microsurgical resection of pT1 rectal tumors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:164-8.
35. Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bunte H. Surgical cure for early rectal carcinomas (T1). Transanal endoscopic microsurgery vs. anterior resection. *Dis Colon Rectum.* 1996;39:969-76.
36. Heintz A, Morschel M, Junginger T. Comparison of results after transanal endoscopic microsurgery and radical resection for T1 carcinoma of the rectum. *Surg Endosc.* 1998;12:1145-8.
37. Nesbakken A, Mousavi J, Lunde OC. Tidlig-cancer i rectum behandlet med TEM. Vitenskapelige forhandlinger, De Norske Kirurgiske Foreninger 2006, Abstract 151.
38. Duek SD, Krausz MM, Hershko DD. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Isr Med Assoc J.* 2005;7:435-8.
39. Borschitz T, Heintz A, Junginger T. The Influence of Histopathologic Criteria on the Long-Term Prognosis of Locally Excised pT1 Rectal Carcinomas: Results of Local Excision (Transanal Endoscopic Microsurgery) and immediate Reoperation. *Dis Colon Rectum.* 2006 Aug 4; [Epub ahead of print]