

Rekommandationer

- Patienter med resektabel rectumcancer bør tilbydes præoperativ kemostråleterapi
 - Hvis tumor er lokaliseret i midterste tredjedel og klassificeret som avanceret T3 med CRM < 5mm A
 - Hvis tumor er lokaliseret i nederste tredjedel og klassificeret som T4 og T3 A
 - Hvis tumor er lokaliseret i øverste tredjedel og klassificeret som T4 og ikke resektabel A
- Stråledosis bør mindst være 50,4Gy/28fraktioner kombineret med 5-FU eller et ækvivalent cytostatikum A
- I individuelle tilfælde kan patienter med primært resektabel T3 tumor behandles med kort strålebehandling (25 Gy på 5 fraktioner), såfremt det skønnes vanskeligt at gennemføre langvarig kemo-strålebehandling A

Formålet med præoperativ onkologisk behandling er for patienter med ikke-resektable tumorer at opnå resektabilitet, og for patienter med resektable tumorer at mindske risiko for lokalrecidiv og forbedre langtidsoverlevelse. I dette kapitel vil baggrunden for de forskellige behandlingsmodaliteter blive gennemgået og slutteligt redegøres for selektion af patienter.

Ældre data

I en metaanalyse fra 2001 indgik 22 studier, hvor man randomiserede mellem kirurgi versus præ- eller postoperativ stråleterapi. De indgåede studier er af ældre dato (1963-1984) og er gennemført, inden optimal kirurgi med total mesorectal excision (TME) blev indført (Colorectal Cancer Collaborative Group. 2001 1a)[1].

Samlet fandt man en reduktion af lokalrecidivfrekvensen primært i de studier, hvor der blev anvendt biologisk effektive stråleterapidoser (BED) på >? 30 Gy, hvilket har været grundlaget for senere års studier.

Metaanalysen viste, at præoperativ strålebehandling af rectumtumorer kun gav anledning til en beskedent overlevelsesevinst. Det største enkeltstudium, der indgik i metaanalysen, er et svensk studium (Swedish Rectal Cancer Trial, 1997 1b)[2], hvor man randomiserede patienter med resektable rectumtumorer til kirurgi med eller uden præoperativ kort stråleterapi (25 Gy på 5 Gy pr. fraktion). I dette studie fandtes en signifikant øget overlevelse med 58 % i den strålebehandlede gruppe versus 48% i gruppen, der udelukkende blev behandlet med kirurgi.

Præoperativ versus postoperativ stråleterapi af rectumcancer

I metaanalysen fra 2001 fandtes en signifikant reduktion i lokalrecidivfrekvens på ca. 50 % i den strålebehandlede gruppe. Der var desuden en tendens til at præoperativ strålebehandling medførte en større reduktion i lokalrecidiv

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Neoadjuverende behandling af resektabel rectumcancer		
Forfattere: LNP, JP, MY	Gælder fra: 1. maj 2014	Gælder til:

frekvens end postoperativ strålebehandling. Dette blev senere konfirmeret i et tysk studie (Sauer 2004 1b)[3], hvor patienter med Stadium II og III rectum tumorer blev randomiseret til enten præ- eller postoperativ kemo-radioterapi. Præoperativ kemoradioterapi resulterede i en 5- års kumulativ incidens af lokale recidiver på 6 % vs. 13 % efter postoperativ kemo-radioterapi. Der var ingen forskel i overlevelsen (76 % hhv. 74 %).

Effekt af neoadjuverende stråleterapi til rectum cancer

Et af kritikpunkterne mod især den svenske undersøgelse har været, at TME-kirurgi ikke er anvendt konsekvent. Dette er der taget højde for i en stor hollandsk undersøgelse (Kapiteijn 2001 1b)[4]. I dette studie inkluderedes 1861 patienter med resektabel rectumcancer, som blev randomiseret mellem optimal kirurgi (TME) med eller uden præoperativ stråleterapi (25 Gy). Man fandt en signifikant reduktion i lokalrecidiv frekvens i den strålebehandlede gruppe på 5 % versus 11 % i den ikke-strålebehandlede gruppe ved 10 års follow-up (Gijn et al. Lancet Oncology)[5].

I det engelske/canadiske studie MRC CR07 NCIC CO16 blev 1350 patienter randomiseret mellem præoperativ kort strålebehandling versus ingen strålebehandling. I undersøgelsen fandtes en signifikant reduktion i lokal recidivfrekvensen på 6,2 % uafhængig af tumors placering i rectum. Der var ingen forskel i overlevelse. (Sebag-Montefiore et al. Lancet 1b)[6].

Konkomitant kemostråleterapi

Effekten af konkomitant kemo-radioterapi i behandling af rektal cancer er undersøgt i flere randomiserede studier. I et stort EORTC studium (Bosset J-F M 2006, 1b og Bosset J-F 2005 1b) [7,8] blev 1011 patienter med T3 eller resektable T4 tumorer - uanset lokalisering i rectum - randomiseret til 4 behandlingsmodaliteter med henholdsvis præoperativ radioterapi (a), præoperativ kemo-radioterapi (b), præoperativ radioterapi fulgt af postoperativ kemoterapi (c) eller præoperativ kemo-radioterapi fulgt af postoperativ kemoterapi (d). Studiet viste ingen forskel i 5-års overlevelse mellem de forskellige behandlings arme. Kemoterapi derimod, uanset om den blev givet præ- eller postoperativt, medførte en signifikant reduktion i lokalrecidiv raten med 5-års kumuleret recidiv rate på henholdsvis 8,7 % (b), 9,6 % (c) og 7,6 % (d) i forhold til gruppen, der udelukkende fik præoperativ radioterapi, hvor lokalrecidiv raten var 17,1 %.

I et andet stort, randomiseret fase III studium FFCD 9203 (Gérard J-P 2006, 1b)[9] blev 733 patienter med resektable T3 eller T4 tumorer i den midterste eller nederste del af rectum randomiseret til alene præoperativ stråleterapi versus samme præoperative strålebehandling konkomitant med 5-FU. Opgørelse efter 5 år viste, at lokalrecidiv raten var signifikant lavere for patientgruppen, der modtog præoperativ kemo-stråleterapi (8,1 %) i forhold til gruppen, der fik stråleterapi alene (16,5 %). Der var ingen forskel i overlevelse.

Tillæg af Oxaliplatin til den konkomitante kemostråleterapi har været undersøgt i 2 studier (ACCORD og STAR-01). Hensigten var at øge effekten

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Neoadjuverende behandling af resektabel rectumcancer		
Forfattere: LNP, JP, MY	Gælder fra: 1. maj 2014	Gælder til:

af stråleterapi. Indtil videre har man ikke kunne påvise effekt på reduktion af ypCR (komplet response i resektat efter kemostråleterapi). Vi afventer data for lokalrecidiv frekvens og overlevelse [10,11].

Kort eller lang strålebehandling?

Internationalt eksisterer 2 præoperative strålebehandlingsstrategier af rectum tumorer med henholdsvis kort stråleterapi (25 Gy fordelt på 5 fraktioner) umiddelbart efterfulgt af resektion af tumor eller lang strålebehandling (ca. 50 Gy fordelt på 25-28 fraktioner) givet samtidig med kemoterapi (5-FU derivat) og med resektion af tumor 6-8 uger efter afsluttet kemostråleterapi. Der eksisterer kun 1 studie, som sammenligner disse to modaliteter. I dette polske studie randomiseredes 312 patienter med T3 eller resektable T4 rectum tumorer i midterste og nederste del af rectum til enten præoperativ stråleterapi med 5 Gy x 5 eller præoperativ kemo-stråleterapi med 50,4 Gy og 5-FU (Bujko. 2006; 1b)[12]. Efter 4 år fandt man ingen signifikant forskel i overlevelse, lokalrecidivrate eller sent opstået toxicitet, men studiet er formentlig underdimensioneret til at detektere mindre forskelle og follow-up perioden for kort til at detektere sent opstået toxicitet. Der pågår internationalt aktuelt studier, som forsøger at belyse spørgsmålet om hvorvidt kort eller lang strålebehandling er ligeværdige med hensyn til effekt og toxicitet.

Bivirkninger

Det er veldokumenteret, at hypofraktioneret (høj dosis pr. fraktion) præoperativ stråleterapi giver anledning til sent opstået toxicitet. I det svenske studium (Swedish Rectal Cancer Trial 1997. 1b) hvor patienter med resektabel rectum cancer blev randomiseret til præoperativ kort strålebehandling (25 Gy, 5 Gy pr. fraktion) versus operation alene, fandt man at frekvensen af patienter med fækal inkontinens og vandladningsproblemer var signifikant større i den strålebehandlede gruppe end i den ikke-strålebehandlede gruppe med 69 % versus 43 % (Pollack J 2006, level 1b og Dahlberg 1998 level 1b)[13,14]. Ligeledes blev der, i forbindelse med follow-up af Quality of Life i det hollandske studie påvist højere frekvens af bivirkninger i form af seksuel dysfunktion (Marijnen C A M 2005, 1b) [15] samt fækal inkontinens og rektal blødning (Peeters K C M J 2005, level 1b)[16] hos patienter, som havde modtaget præoperativ hypofraktioneret stråleterapi versus ikke-strålebehandlede patienter. Der er desuden beskrevet akutte bivirkninger i form af manglende sårheling og øget blodtab ved kort præoperativ stråleterapi i det hollandske studium (Marijnen C A M 2002; level 1b)[18].

I det franske fase III studium FFCD 9203 (Gérard J-P 2006), hvor patienterne blev randomiseret mellem præoperativ stråleterapi versus præoperativ kemostråleterapi fandtes en signifikant øget grad 3 og 4 akut toxicitet hos patienter, der fik kemostråleterapi med 14,6 % versus 2,7 % for patienter der kun fik stråleterapi.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Neoadjuverende behandling af resektabel rectumcancer		
Forfattere: LNP, JP, MY	Gælder fra: 1. maj 2014	Gælder til:

Der findes ingen randomiserede undersøgelser, hvor lang strålebehandling kombineret med kemoterapi efterfulgt af kirurgi er sammenlignet med kirurgi alene.

Der har de seneste år været en betydelig teknologisk udvikling i strålebehandlingen. Med moderne teknik som omfatter 3D konform og IMRT, kan man i langt højere grad målrette strålebehandlingen til kun at omfatte det maligne væv og skåne normalvævet. Dette formodes at nedsætte både akut og sent opstået toxicitet.

CRM og risiko for lokalt recidiv

I en norsk opgørelse fandt man, at kort afstand fra tumor til cirkumferentielle resektionsmargin (CRM) er en prognostisk indikator for udvikling af lokalt recidiv bedømt ud fra operationspræparatet hos patienter, som ikke havde modtaget præoperativ onkologisk behandling (Wibe A 2002; level IIb)[19]. I den norske opgørelse var hyppigheden af lokalt recidiv 22 % for CRM på ≤ 1 mm, og faldt til 7-8% for CRM på 2-10 mm. I det hollandske studie undersøgte man ligeledes sammenhængen mellem lokalrecidivrate og afstand til CRM hos den gruppe af patienter, der ikke fik stråleterapi. Her fandtes at risiko for lokalrecidiv var 16 %, hvis margin var ≤ 2 mm, hvorimod risikoen var 5.8 % hvis afstanden var >2 mm ($p < 0.0001$)? (Nagtegaal 2002 level 1b)[20]. Danske data for samme kendes ikke.

En metaanalyse fra 2005 fandt, at MR skanning er den mest akkurate billeddiagnostiske modalitet med hensyn til præoperativt at forudsige afstanden til CRM (Lahaye 2005 Ia)[21].

De danske retningslinjer

- *Valg af behandlingsmodalitet*
Vi har i Danmark valgt at rekommandere lang kemostråleterapi som præoperativ behandling til avanceret rectumcancer. Dette på baggrund af de dokumenterede væsentlige senfølger til kort strålebehandling (hollandske og svenske data). Endvidere er det veldokumenteret indenfor andre diagnosegrupper, at hyperfraktionering (den samlede stråledosis fordelt på mange fraktioner) nedsætter frekvensen af senfølger
- *Selektion af patienter med rectumtumorer til præoperativ kemoradioterapi*
Generelt nedsættes risiko for lokalt recidiv med ca. 50 % ved præoperativ onkologisk behandling af rectumtumorer, uanset tumors størrelse og uanset placering af tumorerne i rectum. I det hollandske studie er der påvist en øget dødelighed i den strålebehandlede gruppe, dels p.g.a mere sekundær malignitet samt anden ikke-cancerrelateret mortalitet.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Neoadjuverende behandling af resektabel rectumcancer		
Forfattere: LNP, JP, MY	Gælder fra: 1. maj 2014	Gælder til:

Da præoperativ kemoradioterapi endvidere kan være bivirkningsfuld og ikke har vist overlevelsesevinst er det væsentligt at udvælge relevante patienter til denne behandling omhyggeligt.

For T1 og T2 tumorer, som per se har en risiko for lokalt recidiv på ca. 2 % findes det ikke indiceret at tilbyde præoperativ kemoradioterapi.

For midtrektale T3 tumorer gælder, at en afstand fra tumor til CRM på **>?** 5 mm medfører recidivrisiko på ca. 6-9 %, og risikoen falder med større afstand. For midtrektale T3 tumorer er der derfor ikke fundet indikation for præoperativ behandling, når afstand fra tumor til CRM er større end 5 mm.

For tumorer beliggende i den nederste del af rectum, hvor der principielt ikke er nogen afstand til CRM, og hvor alle T3 tumorer ligger tæt på omgivelserne, er der tilsvarende en øget risiko for recidiv, og præoperativ behandling vil derfor være relevant for alle T3 tumorer.

For T3 tumorer beliggende i den øverste del af rectum er det ikke fundet indiceret med præoperativ kemostråleterapi, dels på baggrund af den bedre prognose for højtbeliggende tumorer, og dels på baggrund af en subgruppe analyse af det hollandske studie, som ikke viste effekt af strålebehandling på lokalrecidiv frekvensen på tumorer beliggende i den øverste 1/3 af rectum.

Generelt har T4 tumorer en dårligere prognose, og det er fundet indiceret at give præoperativ kemostråleterapi til disse uanset lokalisation i rectum. Undtaget herfor er dog resektabel T4 tumorer i øverste 1/3 af rectum.