



Adjuverende kemoterapi ved rektumcancer

Version 1.0.

GODKENDT

Faglig godkendelse

01.april.2018 (DCCG)

Administrativ godkendelse

5. november 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. december 2019

INDEKSERING

Rektumcancer, adjuverende kemoterapi,
DCCG

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Overordnede rekommandationer for adjuverende kemoterapi	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Overordnede rekommandationer for adjuverende kemoterapi:	7
4. Referencer	8
5. Metode	10
6. Monitoreringsplan.....	11

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patienter radikalt opereret for rektumcancer *med* forudgående præoperativ (kemo)stråleterapi

1. Der er ingen effekt af adjuverende kemoterapi for hverken ptt. med stadium II eller III (A).

Patienter radikalt opereret for rektumcancer uden forudgående præoperativ (kemo)stråleterapi

2. Ptt. som er radikalt opereret for rektumcancer stadium II med højrisikofaktorer (pT4, <12 påviste lymfeknuder, signetcellekarinom og akut primær operation (stentning, aflastende stomi eller tumorresektion) kan tilbydes 6 måneders adjuverende kemoterapi med 5-fluorouracil (FU) (B).
3. Ptt. som er radikalt opereret for rektumcancer stadium III tilbydes 6 måneders adjuverende kemoterapi med FU (A).
4. Ptt. der havde tumor >10 cm fra anokutane overgang, kan tilbydes adjuverende behandling med samme overvejelser som ved koloncancer (B).
5. Patienter der er over 80 år tilbydes som udgangspunkt ikke adjuverende kemoterapi og for kombinationsbehandling (ved tumorer > 10 cm) er aldersgrænsen 75 år. Patienter med WHO performance status > 2 anbefales ikke kemoterapi (B).

Overordnede rekommandationer for adjuverende kemoterapi

6. Capecitabin er ligeværdig med intravenøs FU (A).

2. Introduktion

Adjuverende kemoterapi til ptt. radikalt opereret for rektumcancer, er generelt dårligere belyst i litteraturen og et mere kontroversielt emne end hos ptt. opereret for koloncancer. Det afspejler sig i vidt forskellige anbefalinger i de enkelte landes retningslinjer, der strækker sig fra at fraråde adjuverende kemoterapi til at give kombinationsbehandling til alle stadier (1). I lyset af manglende studier vælger nogen at ekstrapolere data fra studier udført ved koloncancer. Dette er problematisk, idet nyere studier viser genetiske forskelle mellem kolon og rektum (2,3). Desuden er både udredning og behandling af ptt. vidt forskellig. Dette lige fra stadiet til brug af præoperativ (kemo)strålebehandling og forskellige operationsmetoder.

De danske kriterier for præoperativ (kemo)strålebehandling [link] resulterer i at ca 20% af ptt. modtager præoperativ behandling. I mange lande er dette tal væsentligt højere, hvilket afspejles i den patient population, der indgår i de fleste nyere studier (5).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje er målrettet patienter opereret for kræft i endetarmen med eller uden forudgående præoperativ (kemo)stråleterapi.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Den primære målgruppe er læger i sekundær sektor, som er involveret i behandlingen af patienter med kræft i endetarmen.

3. Grundlag

Patienter radikalt opereret for rektumcancer med forudgående præoperativ (kemo)stråleterapi

- 1. Der er ingen effekt af adjuverende kemoterapi for hverken ptt. med stadium II eller III (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Kemostråleterapi: En meta-analyse med data fra fire europæiske studier, hvor alle patienterne havde fået præoperativ (kemo)strålebehandling, efterfølgende opereret og derefter randomiseret til +/- adjuverende kemoterapi viste ingen effekt af adjuverende kemoterapi (6). En subgruppe analyse viste dog en mulig gevinst for de højt beliggende tumorer i form af en forbedret DFS.

Shortcourse radiotherapy med 5 Gy x 5 (SCRT) med umiddelbar kirurgi: Adjuverende kemoterapi til denne gruppe ptt. er undersøgt i bl.a. en subgruppe af Quasar-studiet og også en subgruppe af patienterne i Proctor/Script studiet. Metanalysen og Quasar viste en ikke-signifikant effekt (6,7).

SCRT med delayed kirurgi (6-8 uger): Et præoperativt behandlingsregime som vinder frem, ikke mindst grundet Stockholm III studiet (8), hvor der sås ligeværdige resultater sammenlignet med long-course stråleterapi. Adjuverende kemoterapi er ikke undersøgt i dette scenarie. En af årsagerne til at adjuverende kemoterapi ved long-course kemostråleterapi ikke har effekt, er formentlig den lange periode fra diagnose til patienten påbegynder adjuverende kemoterapi (9). Den lange periode er også gældende for dette regime og derfor anbefales ikke adjuverende kemoterapi til denne gruppe.

Patienter radikalt opereret for rektumcancer uden forudgående præoperativ (kemo)stråleterapi

- 2. Ptt. som er radikalt opereret for rektumcancer stadium II med højrisikofaktorer (pT4, <12 påviste lymfeknuder, signetcellekarcinom og akut primær operation (stentning, aflastende stomi eller tumorresektion) kan tilbydes 6 måneders adjuverende kemoterapi med 5-fluorouracil (FU) (B).**
- 3. Ptt. som er radikalt opereret for rektumcancer stadium III tilbydes 6 måneders adjuverende kemoterapi med FU (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Denne patientgruppe udgør den største gruppe i Danmark. Her er der ingen nye data, og det kommer der formentlig heller ikke, da man, som nævnt ovenstående, bruger væsentlig mere præoperativ behandling i de øvrige lande. På kaukasiske patienter er Quasar-studiet det eneste i nyere tid. Studiet inkluderede både kolon-

og rektumpatienter og primært stadium II. Der var effekt på både hele studie-populationen og subgruppen med rektumcancer, både på OS og DFS (6). 1/3 af patienterne i studiet var rektumpatienter, og af dem havde halvdelen fået strålebehandling, enten præ- eller postoperativt. Asiatiske studier har også testet adjuverende kemoterapi ved rektumcancer. Det seneste studie med FU vs. kontrol er fra 2011, hvor der blev fundet signifikant overlevelsesgevinst (10). I nyere asiatiske studier testes derfor kombinationsbehandling overfor monoterapi, se nedenfor.

Monoterapi vs. Kombinationsbehandling

Alle data nævnt i de ovenstående afsnit er på FU som monoterapi. Ved koloncancer er der vist en øget effekt ved at kombinere FU med oxaliplatin. Denne kombination er væsentligt dårligere belyst hos patienter med rektumcancer. To studier har undersøgt tillæg af perioperativ oxaliplatin, givet både konkomitant til kemostrålebehandlingen og adjuverende. Det første studie, CAO/ARO/AIO-04 studiet, er det eneste studie, hvor tillæg af oxaliplatin har vist effekt på downstaging (pCR) og DFS (15). Studiet er blevet kritiseret for, at kontrol-armen anvendte det mere toksiske toksiske FU Mayoregime i forhold til vanligt infusions-regime eller capecitabin. Det andet studie, PETACC-6 har præsenteret interrim analyse på 3 års DFS som abstract, hvor der ikke fandtes nogen gevinst ved at tillægge oxaliplatin (16). De to studier bidrager således ikke tydeligt til konklusion vedr. postoperativ adjuverende kombinationsbehandling. Tillæg af oxaliplatin udelukkende i den postoperative adjuverende del af behandlingen er undersøgt i to studier for ptt. med rektumcancer.

CHRONICLE-studiet randomiserede patienter, som havde gennemgået præoperativ kemostrålebehandling og TME-kirurgi, til kombinationsbehandling overfor kontrolforløb. Studiet havde store rekrutteringsproblemer og måtte lukke efter inklusion af kun 113 ptt. Blandt de inkluderede kunne der ikke påvises nogen effekt (17). Det andet studie, det japanske ADORE-studie, randomiserede ligeledes ptt., som havde gennemgået kemostrålebehandling og TME-kirurgi, til enten FU eller kombinationsbehandling. Endepunktet var 3- års DFS, og her sås signifikant effekt ved kombinationsbehandling frem for monoterapi (18). Studiet har fået kritik for, at patienter i kontrol-armen klarer sig dårligere sammenlignet med ptt. i andre studier. Det diskuteres fortsat om resultater fra asiatiske studier kan ekstrapoleres til kaukasiske patienter.

Tid til start af adjuverende behandling

Behandling med adjuverende kemoterapi bør iværksættes uden forsinkelse, lige så snart ptt. er tilstrækkeligt restitueret, almindeligvis indenfor 4 uger. Behandlingen bør være påbegyndt senest 3 måneder efter operationsdatoen.

Mismatch repapir (MMR)-status

Ptt. med rektum cancer har sjældnere forekomst af dMMR sammenlignet med koloncancer, helt ned til 1 % (20,21). Der er derfor sparsomme data vedrørende den prognostiske og prædiktive værdi af dMMR. Ved koloncancer er det vist at ptt. med Stadium II og dMMR-status har en god prognose og at de ikke har gavn af adjuverende kemoterapi.

4. Ptt. der havde tumor >10 cm fra anokutane overgang, kan tilbydes adjuverende behandling med samme overvejelser som ved koloncancer (C).

Litteratur og evidensgennemgang

Studier der undersøger effekt af adjuverende kemoterapi er primært foretaget på ptt. der har fået præoperativ behandling. I Proctor/Script studiet og EORTC-studiet, viste en subgruppe analyse, at ptt. med en tumor beliggende > 10 cm fra anokutane overgang havde forbedret overlevelse af adjuverende behandling (11-13). Et svensk register-studie med 436 patienter viste signifikant effekt på tumorer beliggende > 10 cm fra anokutane overgang (14). Alle ovenstående data er på FU overfor kontrol. Evt. tillæg af oxaliplatin til tumorer beliggende > 10 cm fra anokutane overgang er baseret på data fra koloncancer.

- 5. Patienter der er over 80 år tilbydes som udgangspunkt ikke adjuverende kemoterapi og for kombinationsbehandling (ved tumorer > 10 cm) er aldersgrænsen 75 år. Patienter med WHO performance status > 2 anbefales ikke kemoterapi (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Generelt foreligger der få studier om adjuverende kemoterapi til patienter opereret for rektumcancer og anbefalingerne for alder og performancestatus er derfor ekstrapoleret fra studier om koloncancer, se st. II (se retningslinje "Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II" og "Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III).

Overordnede rekommandationer for adjuverende kemoterapi

- 6. Capecitabin er ligeværdig med intravenøs FU (A).**

Ved valg af FU præparat er capecitabin ligeværdig med infusion (19).

Opsummering, rationale, bemærkninger og overvejelser for alle anbefalinger

For patienter radikalt opereret for rektumcancer med forudgående præoperativ (kemo)stråleterapi er der ingen effekt af adjuverende kemoterapi for hverken ptt. med stadium II eller III.

Patienter som er radikalt opereret for rektumcancer stadium II med højrisikofaktorer, stadium III kan tilbydes 6 måneders adjuverende kemoterapi med 5-fluorouracil (FU). Der foreligger få studier om adjuverende kemoterapi til patienter opereret for rektumcancer og anbefalingerne vedrørende alder og performancestatus er derfor ekstrapoleret fra studier om koloncancer. Anbefalingerne er resultatet af gennemgang af tilgængelig litteratur.

Patientværdier og – præferencer

Adjuverende kemoterapi er et tilbud, men patientværdier og -præferencer er ikke undersøgt i denne retningslinje.

Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger.

4. Referencer

1. Poulsen LØ, Qvortrup C, Pfeiffer P, Yilmaz M, Falkmer U, Sorbye H. Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer – why do treatment guidelines differ so much? *Acta Oncol.* 2015;54:437–36.
2. Russo AL, Borger DR, Szymonifka J, Ryan DP, Wittekind C, Blaszkowsky LS, et al. Mutational analysis and clinical correlation of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014;120:1482–90.
3. Sanz-Pamplona R, Cordero D, Berenguer A, Lejbkovicz F, Rennert H, Salazar R, et al. Gene expression differences between colon and rectum tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:7303–12.
4. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3(3):CD004078.
5. Breugom AJ, Swets M, Bosset J, Collette L, Sainato A, Cionini L, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer : a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;2045:1–8.
6. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020–9.
7. Gray R, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer - authors reply. *Lancet* 2008;371:15023.
8. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicenter, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18:336- 346.
9. Glimelius B. Optimal Time Intervals between Pre-Operative Radiotherapy or Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer. *Front Oncol* 2014;4:50
10. Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, Yoshida S, Kodaira S, Ohashi Y. Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67:587–96.
11. Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Rad. *J Clin Oncol* 2007;25:4379–86
12. Bosset J-F, Collette L. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer – Authors’ reply. *Lancet Oncol* 2014;15:e197–8.

13. Breugom a. J, van Gijn W, Muller EW, Berglund a., van den Broek CBM, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26:696–701.
14. Tiselius C, Gunnarsson U, Smedh K, Glimelius B, Pålman L. Patients with rectal cancer receiving adjuvant chemotherapy have an increased survival: a population-based longitudinal study. *Ann Oncol* 2013;24:160–5.
15. Rödel C, Graven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicenter, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet oncol* 2015;16:979-89.
16. Schmoll H-J, Haustermans K, Price TJ, Nordlinger B, Hofheinz R-D, Daisne J-F, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):suppl; abstr 3501.
17. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: Results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (Xelox) versus control. *Ann Oncol* 2014;25:1356-62
18. Hong YS, Nam B-H, Kim K-P, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1245–53.
19. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD008398
20. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261–70.
21. Hong SP, Min BS, Kim T II, Cheon JH, Kim NK, Kim H, et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:1235–43.

5. Metode

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

Litteratursøgning

I denne omgang er der søgt ad hoc efter litteratur i PubMed omkring adjuverende kemoterapi til voksne patienter opereret for rektumcancer med eller uden forudgående (kemo)stråleterapi.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af forfatterne, og studier vedrørende adjuverende kemoterapi til patienter med rektumcancer.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne og godkendt af onkologisk arbejdsgruppe (se nedenstående).

Interessentinvolvering

Patienter og andre ikke lægefaglige personer har ikke været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DCCG's onkologisk arbejdsgruppe som er en lægefaglig, videnskabeligt understøttende arbejdsgruppe med reference til DCCG's bestyrelse i henhold til DCCG's vedtægter. Alle onkologiske afdelinger i Danmark, der varetager onkologisk behandling af patienter med kolon og rektum cancer, er repræsenteret i Onkologi-arbejdsgruppen.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for yderligere forskning omkring adjuverende (kemo) stråleterapi til patienter med rektumcancer.

Forfattere

- Laurids Østergaard Poulsen, Onk afd, Aalborg Universitetshospital
- Camilla Qvortrup, Onk Klinik, Rigshospitalet
- Mette Yilmaz, Onk afd, Aalborg Universitetshospital
- Lene Weber Vestermark, Onk afd, Odense Universitetshospital
- Svend Erik Nielsen, Onk afd, Herlev Hospital

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Alle patienter med kolorektal kræft, bliver registreret i DCCGs database og monitorering kan foregå ved udtræk fra databasen.