

Rekommandationer

- Patienter, radikalt opereret for coloncancer Stadium III, bør tilbydes 6 måneders adjuverende kombinationskemoterapi med 5-FU/Leukovorin og Oxaliplatin A
- Ved valg af 5-FU som monoterapi er peroral behandling med enten Capecitabin (Xeloda) eller UFT ligeværdig med intravenøs behandling A
- Patienter med højrisiko coloncancer Stadium II bør tilbydes adjuverende kemoterapi med 5-FU ved én eller flere risikofaktorer for recidiv: Lavt differentieret adenokarcinom, T4-tumor, perineural tumorvækst, venevækst, ileus, perforation, <12 lymfeknuder i operationspræparatet A
- Patienter ≥ 70 år, der påtænkes behandlet med Oxaliplatin-holdig kemoterapi, skal være nøje udvalgt (god AT, ingen betydende komorbiditet) B
- Der bør foreligge MSI-status hos patienter, der påtænkes behandlet med 5-FU som monoterapi B
- Forlænget tid fra radikal kirurgi til påbegyndelse af adjuverende kemoterapi er associeret med dårligere overlevelse. Behandlingen bør påbegyndes så snart patienten vurderes at være restitueret til at kunne påbegynde kemoterapi B

Den første randomiserede undersøgelse, som viste signifikant effekt af 5-FU (Fluorouracil) baseret kemoterapi blev offentliggjort i 1990, hvor man fandt en relativ reduktion af 1 års mortaliteten på 33 % (*Moertel 1990 Ib*)[1]. Siden fulgte en række undersøgelser, som har bekræftet effekten af adjuverende kemoterapi, og har forbedret behandlingen (*O'Connell 1997 Ib, Wolmark 1998 Ib, Francini 1994 Ib*)[2,3,4]. Effekten af 5-FU blev senere forbedret ved tillæg af leukovorin (*O'Connell 1998 Ib, Popin 2005 Ib*)[5,6], og behandlingens længde blev reduceret fra 12 til 6 måneder, da effekten ikke nedsattes (*O'Connell 1998 Ib*)[5]. Der er udviklet mange regimer for behandling med 5-FU, som viser samme effekt. Bivirkningsmæssigt har kontinuert behandling færre alvorlige bivirkninger end bolus-behandling, hvorfor førstnævnte er standardbehandlingen i dag (*Andre 2007 Ib*)[7]. Desuden har peroral behandling med enten Capecitabin eller UFT vist sig at være ligeværdig med intravenøs behandling (*Scheithaur 2003 Ib, Twelves 2006 Ib, Lembersky 2006 Ib*)[8,9,10]. Et populations-baseret kohortestudie viste, at patienter > 70 år har lige så god effekt af behandlingen som yngre (*Iwashyna 2002 2a*)[11], dog har nyere data fra poolede analyser vist, at der skal udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med nyere kemoterapi som Oxaliplatin, ligesom en metaanalyse har konkluderet, at ældre patienter ikke har gavn af Oxaliplatin-baseret kemoterapi (*Sanoff 2009 Ia*)[12].

I 2004 blev Mosaic-studiet publiceret og viste, at tillæg af Oxaliplatin til 5-FU baseret kemoterapi til c. coli stadium III nedsatte 3-års recidivfrekvensen med 7 % og øgede overlevelsen signifikant, sammenlignet med 5-FU og leukovorin som monoterapi (*Andre 2004 Ib*)[13]. Nyere opdatering af data viser, at hos

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved coloncancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra 15. juni 2015	Gælder til: 1.marts 2018

patienter med Stadium III sygdom øges 5 års recidivfri overlevelse fra 58,9 % til 66,4 % samt 6 års overlevelsen fra 68,7 % til 72,9 % (*Andre 2009 Ib*)[14]. Effekt og tolerabilitet er siden bekræftet i flere studier (*Haller ECCO 2009, Kuebler 2007 Ib*)[15,16]. Tillæg af Irinotecan havde derimod ingen effekt, hvilket formodentlig skyldes flere toksiske dødsfald på grund af Irinotecan (*Rothenberg 2003 Ib*)[17].

De nye targeterede stoffer (bevacizumab og cetuximab) er også blevet testet i adjuverende sammenhæng. Data fra de første studier med Avastin (bevacizumab)(NSABP C-08 og AVANT) og Erbitux (cetuximab) (NO0147 og PETACC-8) har overraskende og skuffende ikke vist, at der var gevinst ved tillæg af disse nye stoffer til standard kemoterapi (*de Gramont 2011 Ib*)[18].

Flere prædiktive markører har for nylig været undersøgt såsom mikrosatellit instabilitet (MSI), 18q deletion, k-ras mutation, TP53, TGFBR2, DCC og TS gen ekspression. I øjeblikket er de mest lovende risikofaktorer tab af kromosom 18q (negativ for prognosen) og MSI (positiv for prognosen). Tilmed tyder det på, at 5-FU-baseret kemoterapi ikke er effektiv eller endog nedsætter overlevelsen hos MSI+ patienter (15 % af kolorektale cancere). Data bør dog bekræftes i større, randomiserede studier, men aktuelt anbefales, at der foretages MSI-status på patienter, der påtænkes behandlet med 5-FU monoterapi (*Sinicropo, Sargent 2012 2a*)[19].

Flere igangværende studier (SCOT, TOSCA, IDEA) undersøger, om behandlingens længde kan reduceres til tre måneder og dermed reducere forekomsten af den kroniske neuropati.

Stadium III

Standardbehandlingen er 6 måneders kombinationsbehandling med 5-FU/leukovorin og Oxaliplatin. Internationalt er det hyppigst anvendte regime Folfox, som består af Oxaliplatin samt en kombination af bolus 5-FU, leukovorin og kontinuert 5-FU indgivet over 46 timer (modificeret regime), i alt 12 gange med 14 dages mellemrum. Som alternativ kan kombinationen Capecitabin og Oxaliplatin (Xelox) formodentlig vælges, idet dette regime skønnes at være ligeværdigt med Folfox (*Schmoll 2007 2a*)[20]. Patienter, som ikke er kandidater til kombinationsbehandling kan behandles med enten Capecitabin eller UFT som monoterapi.

Stadium II

Behandling af Stadium II har været diskuteret igennem mange år. Næsten alle undersøgelser har vist en positiv effekt af kemoterapi, men på grund af patientmaterialernes størrelse er effekten ikke signifikant. I 2007 viste Quasar-studiet, at både den relative risiko for recidiv og risikoen for død var lavere efter 5-FU baseret kemoterapi sammenlignet med kontrolgruppen (*Quasar Collaborative Group 2007 Ib*)[21]. Pooled data fra 7 randomiserede studier har siden støttet dette og vist en signifikant reduktion af recidivfri overlevelse (*Gill 2004 Ia*)[22].

Adjuverende kemoterapi ved coloncancer

Forfattere: JP, LWV, SEN

Gælder fra 15. juni 2015

Gælder til: 1.marts 2018

Mosaic-studiet sammenlignede 5-FU med 5-FU + Oxaliplatin og viste en signifikant nedsat recidivrisiko, men ingen overlevelsesgevinst (*Andre 2004 Ib*)[13]. Der er nu international enighed om, at patienter med højrisiko coloncancer Stadium II har den samme relative gevinst (omkring 30 %) af kemoterapi med 5-FU som patienter med Stadium III. Det betyder, at en patient med en recidivrisiko på 20 % vil få denne reduceret med 6 procentpoints - sammenholdt med en mortalitet på 0,5-1 % på grund af kemoterapien, foruden de dermed forbundne gener. Det er vigtigt at forklare patienten sammenhængen mellem gevinsten af behandlingen i forhold til risikoen – især ved kardiopulmonal komorbiditet.

Den optimale tid fra kirurgi til start af adjuverende kemoterapi er ikke kendt, da spørgsmålet aldrig har været undersøgt i randomiserede studier. De fleste kliniske studier vedrørende adjuverende kemoterapi har typisk rekommanderet et tidsspænd på 6-8 uger. Endvidere vurderer de fleste klinikere, at der kun er lidt eller ingen effekt af adjuverende behandling mere end 3 måneder efter radikal kirurgi. Spørgsmålet har derfor været undersøgt i en metaanalyse, hvor man gennemgik 10 studier, de fleste kohorte- og populationsbaserede, involverende 15410 patienter (*Biagi 2011*). Metaanalysen demonstrerede, at en 4 ugers tidsforøgelse var associeret med en signifikant dårligere OS og DFS (HR: 1,14 for begge).

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Adjuverende kemoterapi ved coloncancer		
Forfattere: JP, LWV, SEN	Gælder fra 15. juni 2015	Gælder til: 1.marts 2018

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman P et al. "Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma". N Engl J Med, Vol. 322, No. 6, 1990, pp. 352-358.
2. O'Connell MJ, Maillbrd JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. "Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer". J Clin Oncol, Vol. 15, No. 1, 1997, pp. 246-250.
3. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER et al. "Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01". J Natl Cancer Inst, Vol. 80, No. 1, 1998, pp. 30-36.
4. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G et al. "Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer". Gastroenterology, Vol. 106, No. 4, 1994, pp. 899-906.
5. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr., Erlichman C, Shepherd L et al. "Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer". J Clin Oncol, Vol. 16, No. 1, 1998, pp. 295-300.
6. Popin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM et al. "Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer 1". J Clin Oncol, Vol. 23, No. 9, 2005, pp. 1819-1825.
7. Andre T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O et al. "Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1". J Clin Oncol, Vol. 25, No. 24, 2007, pp. 3732-3738.
8. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA et al. "Oral capecitabine as an alternative to iv 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial". Ann Oncol, Vol. 14, No. 12, 2003, pp. 1735-1743.
9. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2006; 17: 239-45.
10. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE et al. "Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-061". J Clin Oncol, Vol. 24, No. 13, 2006, pp. 2059-2064.
11. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. J Clin Oncol 2002;20(19):3992-8.

Adjuverende kemoterapi ved coloncancer

Forfattere: JP, LWV, SEN

Gælder fra 15. juni 2015

Gælder til: 1.marts 2018

12. Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients With Stage III Colon Cancer Diagnosed After Age 75 Years. *J Clin Oncol* 2012; 30(21):2624-34.
13. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. "Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer". *N Engl J Med*, Vol. 350, No. 23, 2004, pp. 2343-2351.
14. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
15. Haller,D, Tabernero,J, Maroun,J et al First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). ECCO 2009. Abstr 5LBA
16. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-2204.
17. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003 June 1; 21 (11): 2059-69.
18. de Gramont A, de Gramont A, Chibaudel B et al. From Chemotherapy to Targeted Therapy in Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *Seminars in Oncology* 2011; 38: 521-532.
19. Sinicrope FA, Sargent DJ. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2012; 18(6): 1506-12
20. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J et al. "Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients 1". *J Clin Oncol*, Vol. 25, No. 1, 2007, pp. 102-109.
21. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS et al. "Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study". *Lancet*, Vol. 370, No. 9604, 2007, pp. 2020-2029.
22. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-1806.
23. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Weidong K, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(22):2335-2342.