

Rekommandationer

Patienter radikalt opereret for rectumcancer stadium II:

- Patienter, der har fået præoperativ (kemo)strålebehandling, har ikke effekt af adjuverende kemoterapi og bør indgå i vanligt kontrolprogram. A
- Patienter, der ikke har fået præoperativ behandling, og som har én eller flere risikofaktorer, kan tilbydes 6 måneders adjuverende kemoterapi med 5-FU præparat. B
- Ved risikofaktorer forstås følgende: T4-tumor, ileus, perforation/obstruktion, lav differentieringsgrad, karindvækst, perineural invasion, < 12 fjernede lymfeknuder eller manglende radikalitet med involvering af mesorectale fascie B

Patienter radikalt opereret for rectumcancer stadium III:

- Patienter, der har fået præoperativ (kemo)strålebehandling, har ikke effekt af adjuverende kemoterapi og bør indgå i vanligt kontrolprogram. A
- Patienter, der ikke har fået præoperativ behandling, kan tilbydes 6 måneders adjuverende kemoterapi med 5-FU præparat. A
- Patienter der havde tumor >10 cm fra anus, kan tilbydes adjuverende behandling med samme overvejelser som ved coloncancer C

Overordnede rekommandationer for både stadium II og III:

- Ved valg af 5-FU præparat vurderes intravenøs behandling at være ligeværdig med peroral behandling med Capecitabin. D
- Behandlingen bør påbegyndes så snart patienten vurderes at være restitueret til at kunne påbegynde kemoterapi. B

Ansvarlige:

Laurids Østergaard Poulsen, Onk afd, Aalborg Universitetshospital
Mette Yilmaz, Onk afd, Aalborg Universitetshospital
Lene Weber Vestermark, Onk afd, Odense Universitetshospital
Svend Erik Nielsen, Onk afd, Hillerød Hospital

Generelt:

Adjuverende kemoterapi til patienter, radikalt opereret for rectumcancer, er generelt dårligere belyst i litteraturen og et mere kontroversielt emne end hos patienter, opereret for coloncancer. 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

Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer

udført ved coloncancer. Dette kan problematiseres idet nyere studier viser genetiske forskelle mellem colon og rectum(2,3). Desuden er både udredning og behandling af patienterne vidt forskellig. Dette lige fra stadie-inddeling til brug af præoperativ (kemo)strålebehandling og forskellige operationsmetoder. En nyere metaanalyse fra Cochrane-centret har vist signifikant gevinst på både DFS og OS med 5-FU monoterapi sammenlignet med kontrol(4). Metaanalysen inkluderer dog studier udført over en 30 års-periode, skelner ikke imellem en evt. forbehandling eller kirurgisk teknik. Metaanalysen har derfor ikke kunnet bidrage til endelig afklaring af den adjuverende kemoterapis rolle for hele patient populationen. Det er af betydning om patienterne har fået præoperativ behandling eller ej, og derfor er anbefalingerne opdelt i disse to forskellige kliniske scenarier.

Patienter opereret efter præoperativ (kemo)strålebehandling:

I Danmark gennemgår cirka 20% af patienterne præoperativ (kemo)strålebehandling. I mange lande er dette tal væsentligt højere, hvilket afspejles i den patient population, der indgår i de fleste nyere studier. Et Hollandsk systematisk review med meta-analyse har inkluderet data fra fire europæiske studier, hvor alle patienterne havde fået præoperativ (kemo)strålebehandling og efterfølgende opereret, og så randomiseret til +/- adjuverende kemoterapi. Resultatet af undersøgelsen viste, at patienter, som er forbehandlet, ikke har effekt af adjuverende kemoterapi, hverken på OS eller DFS(5) (1A). En subgruppe analyse viste dog en mulig gevinst for de højt beliggende tumorer i form af en forbedret DFS.

Patienter opereret uden præoperativ behandling:

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 colon- og rectumpatienter og primært stadium II. Der var effekt på både hele studie-populationen og subgruppen med rectumcancer, både på OS og DFS(6). 1/3 af patienterne i studiet var rectumpatienter, og af dem havde halvdelen fået strålebehandling, enten præ- eller postoperativt. Asiatiske studier har også testet adjuverende kemoterapi ved rectumcancer, og der er publiceret flere studier. Det seneste studie med 5FU vs. kontrol er fra 2011, hvor der blev fundet signifikant overlevelsesegevinst(7) (1B). I nyere asiatiske studier testes derfor kombinationsbehandling overfor monoterapi, se nedenfor.

Selektion ud fra tumorhøjde:

Studier på effekt af adjuverende kemoterapi ligger primært på patienter der har fået præoperativ behandling. EORCT 22921-studiet viste i en subgruppe analyse at patienter med tumorer beliggende > 5 cm havde gavn af adjuverende kemoterapi, hvorimod de lave tumorer ikke havde gavn(8). En opdatering af studiet publiceret i 2014 kunne dog ikke længere påvise denne subgruppe-effekt(9). Fra Proctor/script studiet viste en subgruppe analyse også, at patienter med en tumor beliggende over 10 cm havde forbedret OS, men der var meget få patienter med få hændelser i denne gruppe(10). Et

svensk register-studie publiceret i 2014 med 436 patienter viste signifikant effekt på tumorer over 10 cm(11) (2D). Alle ovenstående data er på 5-FU overfor kontrol. Tillæg af oxaliplatin til tumorer beliggende over 10 cm er baseret på data fra coloncancer.

Monoterapi vs. kombinationsbehandling:

Alle data nævnt i de ovenstående afsnit er på 5-FU som monoterapi. Ved coloncancer er der vist en øget effekt ved at kombinere 5-FU med oxaliplatin. Denne kombination er væsentligt dårligere belyst hos patienter med rectumcancer. 3 studier har testet oxaliplatin i den præoperative konkommitante setting(12–14). Alle med signifikant øget toksicitet uden effekt på downstaging. To studier har undersøgt peroperativ oxaliplatin, både konkommitant til kemostrålebehandlingen og adjuverende, begge studier foreligger kun i abstract-form på deres primære endepunkt: 3-års DFS. CAO/ARO/AIO-04 studiet er det eneste som har vist effekt på downstaging(15), og på DFS var der også signifikant gevinst ved oxaliplatin-kombinationen(16). Studiet er blevet kritiseret for, at kontrol-armens 5-FU regime var det mere toksiske Mayo-regime i forhold til vanligt infusions-regime eller capecitabin. Det andet studie, PETACC-6 har præsenteret interrim analyse på 3 års DFS, hvor der ikke fandtes nogen gevinst ved at tillægge oxaliplatin(17). Tillæg af oxaliplatin udelukkende i den postoperative adjuverende del af behandlingen er testet i to studier for patienter med rectumcancer. Det britiske CHRONICLE-studie, randomiserede patienter, som havde gennemgået præoperativ kemostrålebehandling og TME-kirurgi, til kombinationsbehandling overfor kontrolforløb. Studiet havde store rekruterings-problemer og måtte lukke efter kun 113 patienter var inkluderet. Blandt de inkluderede kunne der ikke påvises nogen forskel imellem de to arme(18). Det andet studie, det japanske ADORE-studie, randomiserede ligeledes patienter, som havde gennemgået kemostrålebehandling og TME-kirurgi, til enten 5-FU eller kombinationsbehandling. Endepunktet var 3-års DFS, og her sås signifikant effekt ved kombinationsbehandling frem for monoterapi(19). Studiet har fået kritik for, at patienter i kontrol-armen klarer sig dårligere end i øvrige studier, og diskussionen om, hvorvidt resultater fra asiatiske studier kan ekstrapoleres til kaukasiske patienter, er forsat omdiskuteret.

Tid til start af adjuverende behandling:

Behandling med adjuverende kemoterapi bør påbegyndes så snart patienten er restitueret til en tilstand, som tillader start af den adjuverende behandling. Patienter opereret for rectum cancer har traditionelt et længere postoperativt forløb, og har derfor påbegyndt den adjuverende kemoterapi senere, sammenlignet med patienter opereret for colon cancer. Litteraturen for patienter med rectum cancer er yderst sparsom, hvorfor der henvises til en metaanalyse som primært er baseret på patienter opereret for colon cancer.(20) Her konkluderer forfatterne at en fire ugers forsinkelse i opstart af adjuverende kemoterapi, er forbundet med signifikant forringelse af både DFS og OS.

Adjuverende kemoterapi ved rectumcancer**Valg af 5-FU præparat:**

Sammenligning af forskellige 5-FU præparater er hos kaukasiske patienter med rectum patienter, alene foretaget i den konkommitante præoperative kombination med stråleterapi, hvor capecitabine er fundet ligeværdig med infusionsbehandling. I den adjuverende behandling er der ingen data på patienter med rectum cancer. Derfor henvises til data fra patienter opereret for colon cancer. Her har en ny publiceret pooled analyse af 4 store studier på stadium III patienter vist signifikant gevinst uanset om der er behandlet med capecitabine eller infusions-regime(21).

MSI-status:

Alle patienter bør testes for MSI-status. Hos patienter med rectum cancer er der vist sjældnere forekomst af MSI-H(22,23) sammenlignet med coloncancer, helt ned til 1 %. Der er derfor yderst sparsomme data på den prognostiske og prædiktive værdi i forhold til brug af adjuverende kemoterapi til disse patienter. Ved coloncancer er det vist at patienter med Stadium II og MSI-H-status har en god prognose og at de ikke har gavn af adjuverende kemoterapi.

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, Lejbkowicz 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 meta-analysis 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. 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.
8. 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.
9. Bosset J-F, Collette L. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer – Authors' reply. *Lancet Oncol* 2014;15:e197–8.
10. 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.

11. Tiselius C, Gunnarsson U, Smedh K, Glimelius B, Pahlman L. Patients with rectal cancer receiving adjuvant chemotherapy have an increased survival: a population-based longitudinal study. *Ann Oncol* 2013;24:160–5.
12. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773–80.
13. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558–65.
14. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin in the Preoperative Multimodality Treatment of Rectal Cancer: Surgical End Points From National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934
15. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679–87.
16. Rodel C, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Graeven U, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):suppl; abstr 3500.
17. 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.
18. 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
19. 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.
20. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2335–42.
 21. Schmoll H-J, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controll. *Lancet Oncol* 2014;15:1481–92.
 22. 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.
 23. 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.