

**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III****Forfattere:**

LHJ, LWW, RKO, CQ, SEN

Version: 4.1

Gælder fra: 1.marts 2018

Gælder til: 1.januar 2021

**Rekommandationer**

- Der anbefales 6 måneders kombinationskemoterapi med Fluorouracil (FU) og Oxaliplatin (Ox) til patienter (ptt.) radikalt opereret for koloncancer UICC stadium III. A
- Dog kan ptt. med lavrisiko tumorer (T1-T3,N1), behandles med CAPOX (Capecitabin + Ox) i 3 måneder (sv.t. 4. serier) B
- Der anbefales som standard ikke Ox til ptt. med alder  $\geq 70$  år B
- Ved behandling med FU monoterapi anbefales 6 måneders behandlingslængde. A
- FU anbefales ikke som monoterapi ved defekt mismatch repair protein (dMMR) B
- Ptt. over 80 år tilbydes som standard ikke adjuverende kemoterapi C
- Adjuverende kemoterapi bør gives, så snart patienten er restitueret efter operation, almindeligvis inden for 4 uger. Opstart senere end 3 måneder anbefales generelt ikke B

**Ansvarlige:**

Svend Erik Nielsen, Onk afd, Herlev Hospital

Lene Weber Vestermark, Onk afd, Odense Universitetshospital

Rene Krøjgaard Olesen, Onk afd, Regionshospitalet Herning

Lars Henrik Jensen, Onk afd, Vejle Sygehus

Camilla Qvortrup, Onk Klinik, Rigshospitalet

FU givet som adjuverende behandling efter radikal operation for stadium III kolon cancer øger overlevelsen (OS) med en relativ reduktion af 5 års mortalitet på 30 %<sup>1</sup>. Effekten blev forbedret ved tillæg af leukovorin<sup>2,3</sup>. Behandlingslængden blev i slutningen af 1990'erne reduceret fra 12 til 6 måneder<sup>2</sup>.

Peroral behandling med capecitabin er ligeværdig med intravenøs FU<sup>4-6</sup>.

Tillæg af Ox til FU nedsætter recidivfrekvensen samt øger OS yderligere sammenlignet med behandling med FU alene<sup>7-9</sup>

Ti års opfølgning på Mosaic-studiet bekræfter, at Ox øger OS hos ptt med koloncancer stadie III sygdom. Den største gevinst ses hos ptt med N2 sygdom ( $\Delta 12.9\%$  ( $p=0.13$ ))<sup>10</sup>.

## Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III

Forfattere: LHJ, LWV, RKO, CQ, SEN	Version: 4.1	Gælder fra: 1.marts 2018	Gælder til: 1.januar 2021
---------------------------------------	--------------	--------------------------	---------------------------

## Studier, som viser effekt af tillæg af Ox til FU hos koloncancer stadium III

Study	3 yr DFS		5 yr OS	
	HR	Δ	Hr	Δ
<b>MOSAIC</b> <sup>7,10,11</sup>	0.78 0.7-0.9	7.5% 58.9 % ⇒ 66.4%	0.80 0.65-0.97	4.2% 68.7% ⇒ 72.9%
<b>NSABP C-07</b> <sup>8</sup>	0.78 0.7-0.9	6.6% 57.8% ⇒ 64.4%	0.85 0.72-1.0	2.7% 73.8% ⇒ 76.5%
<b>XELOXA</b> <sup>9</sup>	0.8 0.7-0.9	4.4% 66.5% ⇒ 70.9%	0.87 0.72-1.05	3.4% 74,2% ⇒ 77,6%

Δ = forskel

## Behandlingsvarighed

En række randomiserede non-inferiority studier har sammenlignet 3 måneders versus 6 måneders Ox-baseret adjuverende kombinationskemoterapi (FOLFOX (FU + Ox) el CAPOX). Seks af disse studier er samlet i en fælles metaanalyse – IDEA studiet<sup>12</sup>. Primære endepunkt var 3 års DFS, som tidligere har vist at være en god surrogatmarkør for 5 års OS<sup>13</sup>. Samlet indgik 12834 ptt. i IDEA metaanalysen. Det største enkelt-studie var SCOT, som bidrog med knap 4000 ptt.

Flere ptt. gennemførte de planlagte serier i 3 måneders armen (FOLFOX/CAPOX: 90/86 %) sammenlignet med 6 måneders armen (71/65 %). Ligeledes blev flere dosisreduceret i 6 måneders armen: FU (92,4 versus 81,6 %), capecitabin (91,2 versus 78 %) og Ox (for FOLFOX 91,4 versus 72,8; CAPOX 89,8 versus 69,3 %).

Bivirkningsfrekvensen var betydeligt højere i 6 måneders armen. Perifer neuropati var langvarig og associeret med dårligere scoring af livskvalitet QoL.

CTC (v3) Grad 3/4 bivirkninger afhængig af behandlingsvarighed (data fra SCOT studiet)								
	Diarré (%)		Neutropeni (%)		Plantopalmart erytem (%)		Neuropati (%)	
	3 mdr.	6 mdr.	3 mdr.	6 mdr.	3 mdr.	6 mdr.	3 mdr.	6 mdr.
FOLFOX	7	11	19	28	0	3	4	17
CAPOX	13	19	3	6	3	6	3	16

I den samlede studie population kunne der ikke demonstreres non-inferioritet for 3 måneders behandling ift. 6 måneder, idet HR var 1,07 (1,00-1,15), hvor

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III			
Forfattere: LHJ, LWV, RKO, CQ,SEN	Version: 4.1	Gælder fra: 1.marts 2018	Gælder til: 1.januar 2021

den øvre sikkerhedsgrænse for non-inferioritet var sat til 1,12. Imidlertid var den numeriske forskel dog beskedent på 0,9 mdr. i 3 års DSF.

En planlagt subgruppe analyse blev udført på behandlingsregime og på risikogrupper. Lavrisikogruppen blev defineret som T1-3,N1 og højriskogruppen T4 og/eller N2. Subgrupperne fremgår af nedenstående tabel.

3 yr DFS (%) by regimen and risk group		Regimen						CAPOX/FOLFOX combined		
		CAPOX		FOLFOX		CAPOX/FOLFOX combined				
Risk group		3 yr DFS,(95%CI)		HR (95%CI)	3 yr DFS, (95% CI)		HR (95%CI)	3 yr DFS (95% CI)		HR (95%CI)
		3m	6m		3m	6m		3m	6m	
Low-risk (T1-T3, N1) ~60%		85,0 (83,1-86,9)	83,1 (81,1-85,2)	0,85 (0,71-1,01)	81,9 (80,2-83,6)	83,5 (81,9-85,1)	1,10 (0,96-1,26)	83,1 (81,8-84,4)	83,3 (82,1-84,6)	1,01 (0,90-1,12)
	High-risk (T4 and/or N2) ~40%	64,1 (61,3-67,1)	64,0 (61,2-67,0)	1,02 (0,89-1,17)	61,5 (58,9-64,1)	64,7 (62,2-67,3)	1,20 (1,07-1,35)	62,7 (60,8-64,4)	64,4 (62,6-66,4)	1,12 (1,03-1,23)
Risk groups combined		75,9 (74,2-77,6)	74,8 (73,1-76,6)	0,95 (0,85-1,06)	73,6 (72,2-75,1)	76,0 (74,6-77,4)	1,16 (1,06-1,26)			

(Figur forevist på ESMO 2017 af Axel Grothey)

#### **Lavrisikogruppen defineret som T1-3,N1:**

Der er konsensus om, at lavrisikogruppen (T1-3,N1) bør behandles med kemoterapi i 3 måneder, såfremt der vælges CAPOX. Denne patientgruppe udgør skønsmæssigt halvdelen af patientpopulationen.

Såfremt der vælges FOLFOX til lavrisikogruppen, kan en behandlingsslængde på op til 6 mdr. overvejes.

#### **Højriskogruppen defineret som T4 og/eller N2:**

Der syntes at være forskel på effekten afhængigt af valgt behandlingsregime.

Ved brug af CAPOX til højriskogruppen synes 3 måneders behandling at være ligeværdigt med 6 måneder (HR 1.02). Estimatet (0,89-1,17) er dog så usikkert, at der ikke er konsensus om at ændre guidelines for denne gruppe

FOLFOX i 3 måneder er inferiort sammenlignet med 6 måneder, hvorfor anbefalingen for FOLFOX uændret er 6 måneders behandling for denne gruppe.

**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III****Forfattere:**

LHJ, LWW, RKO, CQ, SEN

Version: 4.1

Gælder fra: 1.marts 2018

Gælder til: 1.januar 2021

IDEA studiet udgør en mulig ramme for individuel diskussion med ptt. om effekt af de sidste 3 måneders kemoterapi versus risiko for flere bivirkninger.

**Alder og kemoterapi**

På trods af, at omkring halvdelen af de ptt., der diagnosticeres med koloncancer er 70 år eller ældre, udgør de kun 16 % af populationen i kliniske studier. De 80+ årige udgør en minimal andel på kun 0,7 %, og de må forventes at være stærkt selekterede<sup>14</sup>.

Pooled data fra 7 randomiserede studier har vist, at 70+ årige ptt. har effekt af adjuverende kemoterapi med FU som monoterapi<sup>14</sup>. Dette er samstemmende med flere cancerdatabaseundersøgelser<sup>15,16</sup>. Dog er effekten på OS mindre end hos ptt. yngre end 70 år, hvilket skyldes, at de ældre dør af andre årsager end kræft<sup>14</sup>.

Tillæg af Ox til FU øger generelt bivirkningsfrekvensen i forhold til monoterapi med FU<sup>11,17,18</sup>. I en poollet analyse fandt man flere grad 3 og 4 bivirkninger hos 70+ årige ptt. end hos yngre<sup>19</sup>. Endvidere er effekten af tillæg af Ox til FU til de 70+ årige ptt. begrænset. Der foreligger to metaanalyser, som hhv. viser ingen eller begrænset effekt på DFS og OS for de 70+ årige ptt. i forhold til yngre ptt.<sup>19,20</sup>. I Mosaic-studiet, hvor øvre aldersgrænse for inklusion i undersøgelsen var 75 år, var der ingen gevinst på OS for ptt. imellem 70 og 75 år<sup>21</sup>.

Der findes ingen publicerede studier, som har underopdelt effekten på N1 og N2 sygdom specifikt for aldersgruppen 70 til 75 år.

**dMMR (defekt mismatch repair protein) og kemoterapi**

Tre retrospektive undersøgelser har vist, at behandling med FU som monoterapi til ptt. med koloncancer stadium III, der havde dMMR, hverken øgede DFS eller OS<sup>22-24</sup>. Dette bekræftes i en metaanalyse af 11 studier med 3690 ptt. med dMMR, hvoraf 75 % af ptt. havde koloncancer stadium III. Her fandt man heller ikke effekt på hverken DFS eller OS ved FU som monoterapi<sup>25</sup>. En enkelt retrospektiv analyse fandt dog, at arvelig koloncancer måske kunne have gavn af FU som monoterapi<sup>26</sup>. Kombinationskemoterapi med tillæg af Ox til FU har i to retrospektive undersøgelser vist effekt på DFS<sup>22,27</sup>.

I Mosaic-studiet fandt man ligeledes effekt på OS ved tillæg af Ox til tumorer med dMMR<sup>10</sup>.

Ptt. over 70 år med dMMR må vurderes på individuel basis.

**Optimal tid til opstart af kemoterapi efter operation**

Den optimale tid fra kirurgi til start af adjuverende kemoterapi har aldrig været undersøgt i randomiserede studier. I de fleste kliniske studier skulle behandlingen være iværksat højest 12 uger efter operation. En metaanalyse inkluderende 10 studier, hvor de fleste var kohorte- og populationsbaserede, viste, at en 4 ugers tidsforøgelse var associeret med en signifikant dårligere OS og DFS (HR: 1,14 for begge)<sup>28</sup>. Et dansk populationsbaseret studie har

**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III****Forfattere:**

LHJ, LWV, RKO, CQ,SEN

Version: 4.1

Gælder fra: 1.marts 2018

Gælder til: 1.januar 2021

fundet et lignende resultat<sup>29</sup>. Derfor er anbefalingen, at adjuverende kemoterapi bør gives, så snart patienten er restitueret efter operation, almindeligvis inden for 4 uger.

**Litteraturliste**

1. 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(10):1797-1806.
2. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):295-300.
3. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1819-1825.
4. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-2704.
5. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: Safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol*. 2003;14(12):1735-1743.

**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III****Forfattere:**

LHJ, LWV, RKO, CQ, SEN

Version: 4.1

Gælder fra: 1.marts 2018

Gælder til: 1.januar 2021

6. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7:CD008398.
7. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343-2351.
8. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: Updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-3774.
9. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-1471.
10. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol.* 2015.
11. 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(19):3109-3116.
12. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based

**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III****Forfattere:**

LHJ, LWV, RKO, CQ,SEN

Version: 4.1

Gælder fra: 1.marts 2018

Gælder til: 1.januar 2021

therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (international duration evaluation of adjuvant chemotherapy) collaboration. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(15 suppl):3500-3500.

13. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: Observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT group. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4569-4574.

14. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1091-1097.

15. van Erning FN, Creemers GJ, De Hingh IH, Loosveld OJ, Goey SH, Lemmens VE. Reduced risk of distant recurrence after adjuvant chemotherapy in patients with stage III colon cancer aged 75 years or older. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2839-2844.

16. 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):2624-2634.

17. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: A randomized trial. *JAMA*. 2012;307(13):1383-1393.

**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III****Forfattere:**

LHJ, LWV, RKO, CQ,SEN

Version: 4.1

Gælder fra: 1.marts 2018

Gælder til: 1.januar 2021

18. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):11-16.
19. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: A pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015;26(4):715-724.
20. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2600-2606.
21. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: Subgroup analyses of the multicenter international study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3353-3360.
22. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: A large multicenter AGEO study. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(7):10.1093/jnci/djv438. Print 2016 Jul.
23. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical



**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III****Forfattere:**

LHJ, LWV, RKO, CQ,SEN

Version: 4.1

Gælder fra: 1.marts 2018

Gælder til: 1.januar 2021

outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.*

2006;24(15):2359-2367.

24. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3219-3226.

25. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(10):1890-1896.

26. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(11):863-875.

27. Zaanan A, Flejou JF, Emile JF, et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011;17(23):7470-7478.

28. 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(22):2335-2342.

**Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III**

<b>Forfattere:</b> LHJ, LWV, RKO, CQ,SEN	<b>Version:</b> 4.1	<b>Gælder fra:</b> 1.marts 2018	<b>Gælder til:</b> 1.januar 2021
---	---------------------	---------------------------------	----------------------------------

29. Klein M, Azaquoun N, Jensen BV, Gogenur I. Improved survival with early adjuvant chemotherapy after colonic resection for stage III colonic cancer: A nationwide study. *J Surg Oncol.* 2015;112(5):538-543.