

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Postoperativ kontrol		
Forfattere: PWJ	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

Rekommandationer

- Patienter opereret radikalt for kolorektal cancer bør som minimum følges op med CT-scanning af lever og lunger efter 12 og 36 måneder C
- Der bør koloskoperes for metakron cancer hvert 5. år indtil det fyldte 75. år – der er dog særskilt kontrolprogram for patienter med HNPCC C

Baggrund

Efter intenderet kurativ behandling af kolorektal cancer kan postoperativ kontrol foretages med henblik på tidlig diagnostik af lokal- og fjernrecidiv med henblik på kurativ behandling; tidlig diagnostik af ny (metakron) cancer, cancerprævention ved fjernelse af adenomer, psykosocial støtte, kvalitetssikring af behandlingen og evt. vurdering af nye behandlingsmetoder. Patienter bør derfor tilbydes postoperativ kontrol, men det er uklart, hvad kontrollen skal bestå i, og om den skal individualiseres. Flere videnskabelige selskaber (UK-guidelines, ASCRS, ASCO, ESMO) har udgivet meget forskellige retningslinier (1) 2, (2), (3)] (IV) og undersøgelser af den kliniske praksis i både Danmark og UK afslører da også stor uensartethed på nationalt plan (4;5) (III).

Recidiv

Op mod 40% af de kurativt opererede patienter får lokalt- og/eller fjernrecidiv, og 80% af recidiverne optræder inden for de første 3 år med lever og lunge som de hyppigste lokalisationer(6;7) (III), om end nyesre undersøgelser viser at betydelig længerevarende kontrol kan være nødvendig (8) (III). Efter indførelse af TME er risikoen for lokalt recidiv efter rectumresektion faldet til omkring 10%, og en yderligere risikoreduktion er opnået ved præoperativ strålebehandling (9;10) (Ib), Om der også er en effekt på fjernspredningen er endnu uafklaret. Et intensivt kontrolprogram hos kurativt opererede patienter har vist sig at kunne øge overlevelsen med 1-2% (11) (Ia), men tre nyere metaanalyser tyder dog på, at overlevelsesgevinsten kan være 7-8% (1;12-14) (Ia). Nyere analyser mener dog at de primære undersøgelser er for heterogene til at kunne konkludere således (15).

Asymptomatiske, lokale recidiver kan oftere fjernes kirurgisk end symptomatiske, men helbredelse opnås kun hos op til 39% (16-18) (Ib-IIb). Asymptomatiske recidiver diagnosticeres hyppigere, når patienterne kontrolleres med korte intervaller (19) (III), (16) (Ib),(20) (Ia). I et studie kunne kurativ leverresektion for metastaser ikke udføres hyppigere, når patienterne var asymptomatiske(21) (Ib), men en subgruppeanalyse af de 5-6 undersøgelser, der indgik i meta-analyserne kunne påvise en øget overlevelse, når et kontrolprogram indeholdt billeddiagnostik af leveren eller måling af CEA (1;12) (Ia). Endelig er der evidens for, at overlevelsen forlænges når palliativ kemoterapi påbegyndes, før patienten får symptomer (22-24) (Ib).

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Postoperativ kontrol		
Forfattere: PWJ	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

Undersøgelsesmetoder

Serum CEA

Tidligere diagnose af recidiv er i nogle studier opnået ved anvendelse af hyppig måling af serum-CEA(25;26) (Ia-b)), men der er ikke påvist en samlet overlevelsesgevinst i den største undersøgelse(27) (Ib) – en undersøgelse der dog ikke havde et optimalt design på grund af manglende konsekvens af et positivt fund. CEA er imidlertid også vurderet i mange andre ukontrollerede undersøgelser, hvor et recidiv ikke kunne påvises tidligere end hvis man undersøgte lever og lunger når den uspecifikke sænkingsreaktion steg(16) (Ib). CEA indgik i 4 randomiserede undersøgelser(25;26;28;29) (Ib). Meta-analyse af disse studier påviste en statistisk signifikant øget overlevelse med en Risk Ratio på 0,71 (0,60-0,85), hvorimod programmer, der ikke indeholdt CEA, ikke havde overlevelsesgevinst i meta-analysen(1) (Ia).

Andre laboratorieprøver

Måling af hæmoglobinprocent, leverenzymmer, leverfunktionsprøver og afføringsprøver for blod er uanvendelige til tidlig recidivpåvisning(2;30) (Ib).

Endoskopi

Det er velkendt, at lokalt recidiv i rectum kan påvises ved rektaleksploration, men de fleste kolorektale recidiver bryder først ind i tarmlumen, når recidivet er udbredt. Endoskopi er derfor af mindre værdi i recidivdiagnostikken (31)(III), og i flere randomiserede studie af et programmer, der indeholdt koloskopi, var der ingen overbevisende effekt på overlevelsen (16;21;26;32)(Ib). En metaanalyse af disse undersøgelser kunne dog påvise en marginal effekt af systematisk endoskopi(14) (Ia)

Billeddiagnostiske undersøgelser

Ultralydsundersøgelse, MR og CT kan påvise levermetastaser > 2 cm med meget stor nøjagtighed(33) (IV). En metaanalyse af alle billeddannende modaliteter viste, at CT og MR er ultralyd overlegen (*Kinkel et al 2002* Ia). Billeddiagnostik af leveren har ikke vist sig effektiv som enkeltparameter i nogle undersøgelser(21;28) (Ib), men en meta-analyse af de randomiserede programmer, der indeholdt leverbilleddiagnostik, påviste en signifikant overlevelsesgevinst med en Risk Ratio på 0,74 (0,63-0,87)(1) (Ia). Ultralyd med kontrast er mere sensitiv og specifik end uden(34) (II). Det er ligeså godt som CT (35) (II) men sammenlignet med MR med kontrast "vinder" MR i de fleste undersøgelser(36;37) (II). MR-skanning kan konkurrere med transrektal ultralyd (TRUS) uden biopsi ved mistanke om lokalt recidiv i rectum(38) (IIa). Ingen af metoderne er dog specifikke, og der bør foretages TRUS-vejledt biopsi(39;40) (III). Den aftagende forekomst af lokalt recidiv af cancer recti taler dog ikke for systematisk anvendelse af MR eller TRUS efter kurativ rectumkirurgi. Rutinemæssig røntgenundersøgelse af thorax fører kun til en overlevelsesgevinst på 0,5%(41)(III), men anbefales alligevel af nogle(1) (IV).

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Postoperativ kontrol		
Forfattere: PWJ	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

Nuklearmedicinske undersøgelser

Positron emissionstomografi (PET) er formentlig den mest følsomme og specifikke undersøgelse for recidiv(42;43) (III). Undersøgelsen er dyr, og fortsat ikke alment og derfor ikke særlig udbredt og desuden endnu ikke valideret i randomiserede undersøgelser. Systematisk follow-up med PET scanning kan føre til en øget detektionsrate, men hvorvidt det øger overlevelsen er ukendt(44) (III.)Immunoskintigrafi viste sig lovende i mange mindre undersøgelser, og især hos patienter med forhøjet serum-CEA(45;46) (III). Der foreligger heller ikke her evaluering i randomiserede undersøgelser.

Konklusion

Der er således evidens for, at kurativt opererede kolorektal cancerpatienter bør tilbydes postoperativ kontrol mhp. recidivdiagnostik. I de fire meta-analyser (1;12-14) (Ia) af 8 randomiserede orsøg(16;16;21;25;26;28;29;47;48) (Ib) med i alt 2923 patienter blev et intensivt kontrolprogramsammenlignet med et mindre intensivt eller helt sporadisk kontrolprogram. Der var imidlertid stor klinisk heterogenitet mellem undersøgelserne, og ingen af dem fokuserede på kun én metodologi. Trods disse forbehold fandtes en øget overlevelse med en Risk Ratio på ca 0,80 (0,70-0,91). Det svarer til en absolut risikoreduktion på 8% og dermed et NNT("number needed to treat") på ca. 12. Det må dog tilføjes, at de fleste studier er foretaget før TME-operationsteknik, præoperativ strålebehandling og adjuverende kemoterapi blev rutine, og NNT vil formentlig være større i dag.

Der kan ikke aktuelt gives et præcist svar på hvilke metoder, der skal anvendes, men en kombination af CEA-måling og leverbilleddiagnostik er den i øjeblikket bedst dokumenterede strategi (1;12) (III). En af de indgåede undersøgelser havde på baggrund af tumorstadiet stratificeret deltagerne efter høj og lav risiko (26)(Ib). Begge grupper havde gavn af kontrol. Der kan ikke siges noget evidensbaseret om det mest hensigtsmæssige undersøgelsesinterval, men på dansk initiativ er en international, randomiseret multicenterundersøgelse (COLOFOL) igangsat. Der er randomiseret ca 2500 patienter og de første resultater kan forventes i 2014. En vurdering af de økonomiske aspekter af faste kontrolprogrammer baseret på åresultaterne af en af meta-analyserne viste, at kontrol var omkostnings-effektivt og at prisen for et vundet leveår var ca. 3500 Euro(49) (III). En anden analyse påpegede på baggrund af både randomiserede og ikke-randomiserede undersøgelser, at der skulle foretages 360 undersøgelser af forskellig art og foretages 11 operationer for recidiv for at redde ét liv(50) (III). Det er tilsyneladende mere omkostningseffektivt at kontrollere Dukes' C patienter end Dukes' A og B(51) (Ib).

Frasat det ovenfor anførte studie er undersøgelserne ikke stratificeret efter prognostiske faktorer. Der er nu identificeret talrige prognostiske faktorer, som supplerer Dukes' stadietinddeling. Det drejer sig f.eks. om tumorstørrelse, afstand fra anus, vene- og nerveinvasion(52) (III), tumorperforation og anastomoselækage(6;53) (III), colonileus(54) (III), signetcellekarinom (55) (III), se-CEA (56)(III), p53, K-ras, kinase inhibitor p21 og adhæsionsmolekylet CD44 (57-60) (III), aneuploidi(61) (III) og tab af heterozygositet i den lange arm af kromosom 18q21(62)(III). Som det fremgår af en oversigt (63) (IV) er rækken af prognostiske faktorer meget længere, men de fleste er ikke

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Postoperativ kontrol		
Forfattere: PWJ	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

vurderet tilstrækkeligt, fordi patientgrupperne har fået uensartet behandling. Det er derfor i øjeblikket ikke muligt på evidensbaseret baggrund at udvælge grupper af patienter med høj risiko for recidiv, som vil have gavn af intensiv kontrol.

Alt i alt foreligger der således evidens for at foretage opfølgning af radikalt opererede patienter, men på nuværende tidspunkt er det endnu ikke muligt at fremsætte konkrete anbefalinger vedrørende undersøgelsesmetode(r) eller intervaller mellem undersøgelserne.

Indtil resultater af store randomiserede undersøgelser foreligger foreslås billeddiagnostisk kontrol af radikalt opererede patienter efter 12 og 36 måneder.

Metakron cancer

Risikoen for metakron cancer anslås til 2-10% hos patienter med én forudgående, sporadisk cancer. Risikoen er afhængig af alderen ved den første cancer og observationstidens længde(64) (III). Således er risikoen op til 30%, hvis primærtumor debuterer i en ung alder(65) (II). Patienter med synkrone cancere eller adenomer har en højere risiko for metakron cancer(66) (III) og metakrone adenomer (67) (IV). Gentagen koloskopisk polypektomi kan afbryde adenom-karcinom sekvensen, og påvisning af den nye cancer på et tidligt tidspunkt kan muligvis forlænge overlevelsen. I systematiske koloskopiprogrammer med intervaller på flere år viste det sig, at de fleste metakrone tumorer kunne behandles kurativt(31;68) (III) idet tumorstadiet var mindre avanceret end ved den initiale neoplasi. Da adenom-karcinom sekvensen tager adskillige år anvendes koloskopi almindeligvis med 3-5 års intervaller - det korteste interval hos patienter, der oprindeligt havde synkron neoplasi(69) (IV). Det må pointeres, at der endnu ikke foreligger resultater af randomiserede undersøgelser, som kan lægges til grund for hvor hyppigt den endoskopiske kontrol skal foregå. De foreløbige resultater tyder på, at man ikke opnår nedsættelse af risikoen for ny cancer ved at koloskopere oftere end hvert 5. år efter den initiale, perioperative koloskopi hos patienter uden HNPCC (68) (Ib). Hertil kommer, at koloskopi ikke er helt uden komplikationer (70)(III), selvom de er færre, end når colon er intakt (31)(III). Det er muligt, at der i fremtiden kan udpeges patienter med særlig høj risiko for metakron cancer ved hjælp af molekylærbiologiske metoder(71-73) (IIb). Patienter, som bliver kurativt opereret efter 75-års alderen, har en lav risiko for metakron cancer, og man koloskoperer almindeligvis ikke disse patienter.

Psykosocial støtte

Der er ikke påvist en klinisk signifikant indflydelse af et kontrolprogram på patienternes livskvalitet(74) (III), (75) (Ib), men patienterne har ofte et ønske om postoperativ kontrol. Der må sikres adgang til stomisygeplejerske, og den betydelige morbiditet efter rektumkirurgi i form af afføringsforstyrrelser, vandladningsbesvær og seksuelle problemer taler ligeledes for kontrolopfølgning, men ikke nødvendigvis i et fastlagt program(76) (III). Kontrol har traditionelt hvilet på de kirurgiske afdelinger, og det vides ikke i hvor høj grad almen praksis har ønsker om at deltage. I en enquete fra England var kun en tredjedel af de praktiserende læger

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Postoperativ kontrol		
Forfattere: PWJ	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

interesserede(77) (III). Kvinder med brystkræft er lige så trygge ved at blive kontrolleret i almen praksis som i hospitalsregi (78) (Ib), men det er ukendt om dette kan overføres til patienter med kolorektal cancer. I England er der eksperimenteret en del med opfølgning via sygeplejestyrede systematiske telefoninterviews – specielt ved blærecancer, men der er ingen oplysninger om nytteværdien ved KRC.

Prognostiske markører

Omkring 75% af patienter med kolorektal cancer vil kunne behandles "kurativt" ved operation, men 40-45% vil trods optimal kirurgisk og onkologisk intervention udvikle recidiv i løbet af 2-5 år. Dette antyder, at sygdommen trods manglende kliniske, billeddiagnostiske og laboratoriemæssige tegn på fjernspredning på operationstidspunktet alligevel må være dissemineret hos en stor del af patienterne.

Med henblik på at forbedre behandlingsstrategien er det derfor afgørende at identificere prædiktive faktorer for recidivudvikling. Blandt sådanne mulige faktorer er genetisk disposition, mutationer, akut operation for perforation eller ileus, insufficiant kirurgisk teknik, rectumcancer, mucinøst karcinom, kar- og nerveinvasion, mikrometastaser, perioperativ blodtransfusion og postoperative infektiøse komplikationer. Identifikation af følgende patient subpopulationer er særlig interessant:

- Dukes' B patienter, som ikke helbredes ved kirurgi alene og derfor bør tilbydes adjuverende perioperativ terapi.
- Dukes' C patienter, som helbredes ved kirurgi alene og derfor ikke har behov for adjuverende terapi.
- Dukes' C patienter, som ikke har gavn af konventionel adjuverende kemoterapi og derfor bør tilbydes eksperimentel terapi.
- En af flere muligheder er implementering af prognostiske biologiske markører. Den ideelle markør har følgende egenskaber:
 - Specifik for kolorektal cancer.
 - Uafhængig af tumorbyrde, dvs. ændres ved kirurgi eller anden intervention.
 - Uafhængig af tumorstadiet.
 - Korreleret til prognosen.
 - Kan detektere udvikling af recidiv.
 - Kan anvendes til selektion af patienter til behandling.
 - Kan anvendes til monitorering af behandling.
 - Kan anvendes som surrogat end-point.

Den optimale biologiske markør eller markørprofil findes endnu ikke. Den eneste i dag anerkendte markør er CEA (79)(IIa). På trods af en anbefaling fra "European Group of Tumour Markers" (80)(IIa), er det dog yderst tvivlsomt om præoperativ CEA-måling har nogen værdi (81)(IIa). Derimod kan CEA-måling anvendes til postoperativ monitorering af patienter som måtte være kandidater til leverkirurgi i tilfælde af recidiv. Sensitivitet og specificitet af postoperativ CEA lader dog fortsat meget tilbage at ønske. Således ses recidiv og/eller progression af kolorektal cancer uden forhøjet CEA i ca. 30% af tilfældene(82;83) (IIa). Derfor arbejdes på at supplere CEA med andre

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Postoperativ kontrol		
Forfattere: PWJ	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

analyser, men disse kan ikke endnu anbefales til rutinebrug(82-85) (IIa). Der forskes også i en lang række andre cirkulerende og/eller vævs-baserede markører(84;85) (IIa), (86) (IIb), hvoraf nogle formentlig kan anvendes til rutinebrug i en overskuelig fremtid. Adjuverende terapi til patienter med coloncancer er ikke tilstrækkelig effektiv(87) (IIa), og i dag anbefales adjuverende kemoterapi kun til patienter med Dukes' Cstadiet. På denne indikation forbedres overlevelsen for ca. 12-14% af de behandlede patienter. Blandt de behandlede findes imidlertid ca. 30% patienter, for hvem kurativ resektion alene ville have været tilstrækkeligt. Kemoterapi er ikke uden bivirkninger og bl.a. derfor, er det vigtigt for fremtidig, adjuverende behandling at udvikle biologiske markører, som mere nøjagtigt kan selekttere de patienter, der har gavn af behandlingen. Blandt disse markører kan nævnes tumor mikrosatellit-instabilitets (MSI) status. Flere resultater peger på, at patienter med MSI har en god prognose og ikke har gavn af adjuverende kemoterapi (88;89)(IIb). Der arbejdes fortsat på at reproducere disse resultater, så MSI evt. kan implementeres i den fremtidige behandlingsstrategi. Ligeledes anvendes K-Ras mutationen som indikator for om behandling med de nyere biologiske stoffer er noget værd (for detaljer – se dette afsnit)

Blandt patienter med Dukes' B tumor findes en gruppe på ca. 35%, som formentlig kunne have gavn af adjuverende kemoterapi, men uden markører er det er i øjeblikket ikke muligt at identificere disse patienter. Mulighederne for udvikling og implementering af prognostiske markører er mangeartede, men der mangler fortsat et stort tværfagligt forskningssamarbejde, før det vil kunne lykkes.

Fra dansk side arbejdes der på oprettelse af en vævsbank, som bl.a. vil kunne anvendes ved forskning i udvikling af biologiske markører.

FORKORTELSER

ASA American Society of Anaesthesiology
 ASCRS American Society of Colon AND Rectum Surgeons
 ASCO American Society of Clinical Oncology
 CEA CarcinoEmbryonalt Antigen
 CRM Circumferential Tumor Margin
 DCCG Danish Colorectal Cancer Group
 DKS Dansk Kirurgisk Selskab
 DSPAC Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi
 EAES European Association of Endoscopical Surgery
 EMR Endoskopisk Mukosa Resektion
 ESMO European Society of Medical Oncology
 FAP Familiær Adenomatøs Polypose
 Gy Gray
 HNPCC Hereditær Non-Polypøs Colorektal Cancer
 IORTC IntraOperative Radiation Therapy
 KOFudvalg Udvalg vedrørende Kræftplan Og Forskning
 KRC KoloRektal Cancer
 MTV Medicinsk Teknologi Vurdering
 NSAID Non Steroid Anti Inflammatory Drug

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINIER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER		
Postoperativ kontrol		
Forfattere: PWJ	Gælder fra: 15. oktober 2012	Gælder til:

PCR Polymerase Chain Reaction
RCT Randomised Controlled Study
SEMS SelvEkspanderende Metal Stent
TED ThromboEmbolic Deterrent (stocking)
TEM Transanal Endoskopisk Mikrokirurgi
TME Total Mesorektal Ekscision
TNM Tumor – Node – Metastasis
TRUS TransRectal UltraSound
UKKCCR United Kingdom Coordination Committee on Cancer Research
UL Ultralyd
WHO World Health Organisation
5-FU 5-Fluoro-Uracil