

**Denne retningslinie gælder kun coloncancer UICC stadium III**

For UICC stadium II se ny instruks:

[Indikationer for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon eller rektumcancer i UICC stadium II](#)

## 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 Oxaliplatinholdig 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 behandlingstidslængden 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

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

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 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 foreligger MSI-status på patienter, der påtænkes behandlet med 5-FU monoterapi (*Sinicrope, 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-

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

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].

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 tidsspand 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).