Neoadjuverende kemoterapi (NAC) til kolon cancer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
6. marts 2024 (DCCG)
Administrativ godkendelse
12. marts 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 6. marts 2027

INDEKSERING
DCCG, NAC, neoadjuverende kemoterapi, kolon cancer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Behandling – neoadjuverende kemoterapi 2
2. Introduktion 3
3. Grundlag 4
Behandling – neoadjuverende kemoterapi 4
4. Referencer 8
5. Metode 10
6. Monitorering 11
7. Bilag 11
8. Om denne kliniske retningslinje 12

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling – neoadjuverende kemoterapi

1. **Neoadjuverende kemoterapi (NAC) bør overvejes, hvis det vurderes afgørende med tumorregression, for at øge chancen for en mikroradikal R0 resektion, når alle fire kriterier er opfyldt (A)**
    - **God almen tilstand, PS 0-1**
    - **Histologisk verificeret pMMR/MSS adenokarcinom i colon**
    - **Klinisk T3 (≥5mm's nedvækst) eller T4 tumor**
    - **Beslutningen er taget på MDT**
2. **Som NAC anbefales 3 serier CAPOX eller 4 serier FOLFOX (A)**
3. **EGFR-inhibitorer anbefales ikke til RAS wildtype tumorer (A)**
4. **Efter endt NAC anbefales fornyet vurdering på MDT (C), ligesom beslutning om adjuverende behandling efter NAC og operation bør foretages til MDT (C)**

2. Introduktion

I 2022 blev der konstateret 3000 nye tilfælde af kolon cancer, adenokarcinom. Der foreligger ingen data på antallet af patienter med det tumorstadie (T4/T3 med nedvækst ≥5 mm), som den retningslinje omhandler.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler neoadjuverende kemoterapi (NAC) til patienter med lokalavanceret kolon cancer T4/,T3 med nedvækst ≥5 mm, adenokarcinom, pMMR, der har en almentilstand, der tillader systemisk onkologisk behandling efterfulgt af operation.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Behandling – neoadjuverende kemoterapi

1. **Neaoadjuverende kemoterapi (NAC) bør overvejes, hvis det vurderes afgørende med tumorregression, for at øge chancen for en mikroradikal R0 resektion, når alle fire kriterier er opfyldt (A)**
    - **God almen tilstand, PS 0-1**
    - **Histologisk verificeret pMMR/MSS adenokarcinom i colon**
    - **Klinisk T3 (≥5mm's nedvækst) eller T4 tumor**
    - **Beslutningen er taget på MDT**
2. **Som NAC anbefales 3 serier CAPOX eller 4 serier FOLFOX (A)**
3. **EGFR-inhibitorer anbefales ikke til RAS wildtype tumorer (A)**
4. **Efter endt NAC anbefales fornyet vurdering på MDT (C), ligesom beslutning om adjuverende behandling efter NAC og operation bør foretages til MDT (C)**

Indledning

Igennem de sidste 30 år er overlevelsen efter operation for kolon cancer øget betydeligt, hvilket først og fremmest skyldes forbedret kirurgi, men også hurtigere og bedre udredning. Desværre er sygdomsfri overlevelse (DFS) stadig meget lav for patienter med avancerede tumorer (T3c-T4, N2) med 5-års DFS på 15 -60 % (1). Adjuverende kemoterapi øger DFS med 15 – 20 % (1).

Flere studier af rektumcancer viser, at NAC plus strålebehandling øger DFS i forhold til kemostrålebehandling alene, idet der ses en reduktion i fjernmetastaser (2, 3). Disse studier har blandt andre været baggrunden for at afprøve NAC til kolon cancer.

Retrospektive undersøgelser har vist, at R1 resektioner af både primær tumor eller/og af regionale lymfeknuder øger risikoen for lokalrecidiv samt for fjernmetastasering (8). Rationalet bag NAC er at opnå tumorregression mhp. øgede antal R0 resektioner samt clearing af evt. mikrometastaser mhp. nedsættelse af frekvensen af fjernmetastaser. Endvidere kan behovet for efterfølgende adjuverende kemoterapi muligvis reduceres.

Der foreligger 4 randomiserede undersøgelser med NAC til kolon cancer: Prodige 22 (4), Optical (5), Foxtrot (6) og Neocol (7)(Tabel 1 og 2).

I alle undersøgelserne er patienterne randomiserede til enten kirurgi direkte eller NAC efterfulgt af kirurgi. I alle fire undersøgelser gav man oxaliplatin-holdig kemoterapi, dog i lidt forskellige regimer. I Prodige 22, Optical og Foxtrot var der planlagt postoperativ kemoterapi til alle patienter, modsat i Neocol, hvor kun de patienter, som på baggrund af det patologiske stadie efter NAC opfyldte kriterierne for adjuverende kemoterapi, fik tilbudt

dette. I Prodige 22 og Foxtrot fik patienter med RAS wildtype tumorer cetuximab. Begge undersøgelser konkluderede dog, at der ikke var ekstra gevinst ved at tillægge dette.

Primære endpoints var forskellige i de fire undersøgelser. I Prodige 22 var målet en øgning af tumor regression grade (TRG) fra 10 til 35%, hvilket man ikke opnåede. I Optical var det en øgning i 3 års DFS fra 70 til 78,8%, hvilket man heller ikke opnåede. I Foxtrot var målet en 25 %´s relativ reduktion af 2 års recidivfrekvens fra 32 til 24%. De oprindeligt planlagte data på 2-års skæringspunktet var negative. Efterfølgende har man inddraget scanninger foretaget senere end 2 år, hvorefter der er opnået et signifikant resultat (23 til 17%). Dette er blevet problematiseret i efterfølgende kommentarer. I Neocol var målet en øgning i 2 års DFS fra 80 til 90%. Undersøgelsen var negativ (80 versus 80% (aflæst på kurve), p = 0,94. Post hoc analyse viste ingen forskel på DFS imellem grupperne i Prodige 22. I Foxtrot fandt man en signifikant forskel fra 18 versus 23% (p = 0,014).

Overlevelse (OS) var sekundære endpoints i Neocol og Optical. I Prodige 22 og Foxtrot var de ikke endpoints, men man har dog lavet OS analyserne. I Prodige 22, Foxtrot og Neocol var der ingen signifikant OS-gevinst ved NAC. I Optical fandt man en potentiel 3 års OS-gevinst (HR = 0,43), hvilket dog ikke afspejler sig i 3 års DFS (HR = 0,78) (Tabel 2)

Subgruppeanalyser af Prodige 22, Optical og Foxtrot tyder på, at specielt T4 tumorer har effekt af NAC, hvorimod der ses ingen effekt af NAC ved tumorer med dMMR. Der foreligger ingen subgruppeanalyser fra Neocol.

På trods af forskellige design, så var der flere overensstemmende resultater:

- Det er sikkert at give NAC. Øgningen i kemobivirkningerne ved NAC var minimale i forhold til postoperativ kemoterapi.
- Der var tendens til færre postoperative komplikationer hos patienter, der fik NAC
- NAC medførte regression både ift. T-, N- og V-kategori og flere R0-resektioner
- NAC medførte komplet patologisk respons hos ca. 4%
- Ved selektion ud fra ovenstående kriterier er risikoen for overhandling med NAC til patienter med lavrisiko sygdom (UICC I og II uden risikofaktorer) ca. 25% (Data fra Optical og Neocol foreligger ikke endnu)

Sammenfattende finder gruppen ikke, at data på nuværende tidspunkt er modne til, at man kan anbefale NAC til kolon cancer med T4 eller T3 med nedvækst ≥5 mm som standardbehandling. NAC vurderes dog at være som minimum ligeværdigt med vanlige behandlingssekvens og kan derfor anvendes i udvalgte tilfælde efter beslutning på MDT, hvis det vurderes afgørende at opnå tumorregression for at øge chancen for R0 resektion.

Hvis man vælger at give NAC, så anbefales 3 serier Capox eller 4 serier Folfox efterfulgt af fornyet scanning og MDT inden operation. EGFR-hæmmer anbefales ikke til RAS wild type tumorer ved lokal sygdom. Adjuverende kemoterapi bør gives iht gældende retningslinjer ud fra det patologiske fund fra operationspræparatet. Længden af både NAC og den adjuverende kemoterapi var ikke ens i studierne. Vi har valgt at lægge os op ad fremgangsmåden fra Neocol, hvilket betyder, at det samlede antal serier præ- og postoperativt ikke bør overstige det antal der er anført i anbefalingerne.

Tabel 1:

	Antal patienter samt inklusionskriterie	Primære endpoint	Længden af NAC	Længden af adjuverende
Prodige 22	104 Alder 18 – 75 år T4/T3≥5mm nedv. eller N2	Tumor regression grade (TRG)	8 uger	16 uger
Foxtrot	1052 Alder ≥ 18 år T4/T3≥1mm nedv.	2 års Recidivfrekvens	6 uger	6 eller 18 uger
Optical	738 Alder 18 – 75 år T4/T3≥5mm nedv.	3 års DFS	12 uger	12 uger
Neocol	248 Alder ≥18 år T4/T3≥5mm nedv.	2 års DFS	8-9 uger	Iht retningslinje

Tabel 2:

	TRG	Downstaging med NAC		R0 sektion	3 års DFS	OS
		pT	pN	NAC v kirurgi	NAC v kirurgi	NAC v kirurgi
Prodige 22	8 %	√	√	94 % v 98 %	76,8 % v 69,2 % HR = 0,73 p = 0,03	90,4 % v 90,4 %
Foxtrot	7,6 %	√	√	93 % v 88 %	80,7 % v 75,8 % HR = 0,73 p = 0,03	85 % v 82 % HR = 0,76 p = 0,1
Optical	16,8 %	√	√	97 % v 95 %	78,7 % v 76,6 % HR = 0,78, p =0,16	94,9 % v 88,5 % HR = 0,43 p = 0,01
Neocol	3 %	√	√	93 % v 90 %	P = 0,94	P = 0,95

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenstående gennemgang er baseret på 4 randomiserede undersøgelser: Prodige 22, Optical, Foxtrot og Neocol. Resultaterne fra Prodige 22 og Foxtrot er publicerede. Data fra Optical og Neocol er hentet fra abstract og slides fra præsentationerne på ASCO 2022/23. Der planlægges derfor en gennemgang af anbefalingerne mhp. evt. justeringer, når de endelige publikationer foreligger.

Patientværdier og – præferencer

Undervejs i et behandlingsforløb er der mange valg, der skal træffes. Det er vigtigt at disse valg træffes i samarbejde med patienten og ud fra patientens præferencer situation og komorbiditet, således at patienten får den behandling, der er meningsfyldt for lige præcis den enkelte patient. Herunder findes naturligvis retten til at fravælge behandling helt eller delvist. Denne proces kan evt. faciliteres ved brug af beslutningsstøtteværktøj.

Bemærkninger og overvejelser

Der vurderes ingen særlige bemærkninger i forbindelse med retningslinjen.

4. Referencer

1. Sobrero AF, Puccini A, Shi Q, et al. A new prognostic and predictive tool for shared decision making in stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2020;138:182-188.

2. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.

3. Conroy T, Bosset J, Etienne P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.

4. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: A phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg*. 2020;271(4):637-645. doi: 10.1097/SLA.0000000000003454.

5. Hu L, Huang Y, Li Y, Wang Z. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX or CAPX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. . 2022;LBA3500(ASCO 2022).

6. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1541-1552. doi: 10.1200/JCO.22.00046.

7. Jensen LH, Kjaer ML, Larsen FO, Hollader NH. Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy
and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: The NeoCol trial. *ASCO 2023*. 2023;LBA3503(LBA 3503).

8. Smith HG, Skovgaards DM, Chiranth D, Schlesinger NH. The impact of subdivisions of microscopically positive (R1) margins on patterns of relapse in stage III colorectal cancer - A retrospective cohort study. *Colorectal Dis*. 2022;24(7):828-837. doi: 10.1111/codi.16121.

5. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjerne er opnået ved gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne (ved ad hoc søgning i PubMed), samt ved at tage udgangspunkt i eksisterende nationale- og internationale guidelines som anført.

Litteraturgennemgang

Se ovenfor.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne.

Interessentinvolvering

Der er i denne omgang ikke involveret patienter eller øvrige interessenter foruden DCCG.

Høring

Retningslinjen har været i høring via DCCG.dk.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen er udarbejdet af og fagligt godkendt af forfattergruppen. Forfattergruppen er bredt nationalt repræsenteret. Derudover har anbefalinger været i høring via DCCG.dk, herefter tilrettet ud fra høringssvar og godkendt. Indholdet i retningslinjen afspejler konsensus i DMCG'en.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 12. marts 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være en betydelig merudgift forbundet med anbefalingerne.

Forfattere og habilitet

- Svend Erik Nielsen, Afdeling for kræftbehandling, Herlev Hospital
- Torben Frøstrup Hansen, Afdeling for kræftbehandling, Vejle Sygehus
- Mads Klein, kirurgisk afdeling, Herlev Hospital
- Kåre Gotschalck, Kirurgisk afdeling, Regionshospitalet Randers

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne – fraset forfattere tilknyttet til medicinrådet - til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer de seneste år. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejde

Plan for opdatering

DCCG styregruppe samles en gang om året mhp. revision af retningslinjerne. Der planlægges revision om 3 år. Eventuel tidligere revision, når der foreligger publikationer på alle studier, der er indgået i anbefalingerne.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DCCG.dk database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Aktuelt foreligger ikke registreringer i databasen på behandling af NAC.

Et fremtidigt ønske er monitorering af behandlingen baseret på molekylær/tumorbiologisk undersøgelser, patologisk responserate (TRG), R0-resektioner samt DFS.

7. Bilag

Ingen bilag

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.