Indikation for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon- eller rectumcancer i UICC stadie II

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
21. oktober 2021 (DCCG)
Administrativ godkendelse
22. januar 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 21. oktober 2024

INDEKSERING
DCCG, kolon- eller rectumcancer, UICC stadie II, adjuverende kemoterapi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Indikation for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon- eller rectumcancer UICC stadie II 2
Adjuverende kemoterapi 2
Flowchart for behandling 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Indikation for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon- eller rectumcancer UICC stadie II 5
Adjuverende kemoterapi 5
4. Referencer 15
5. Metode 19
6. Monitorering 20
7. Bilag 21
8. Om denne kliniske retningslinje 22

1. Anbefalinger (Quick guide)

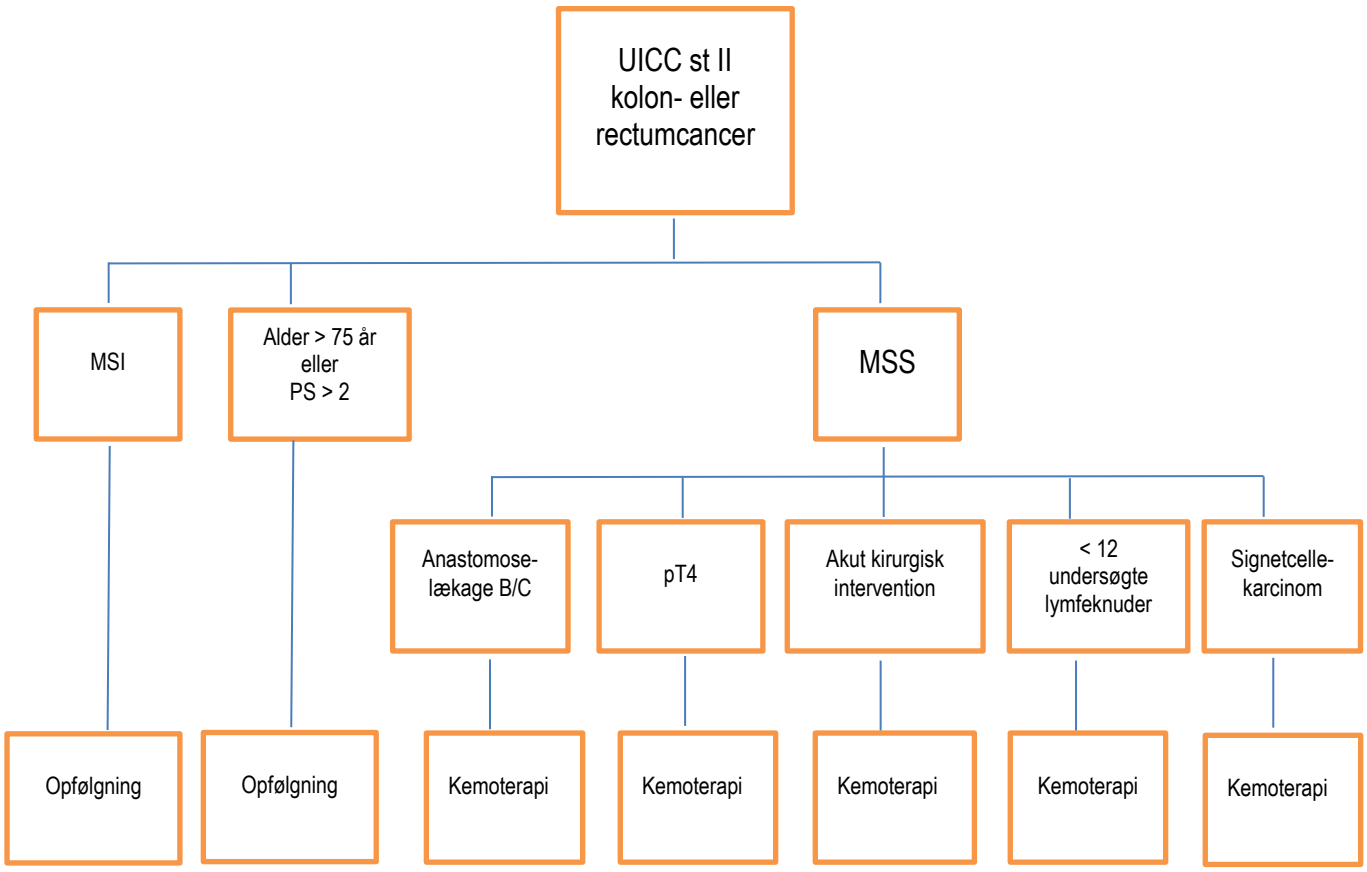
Indikation for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon- eller rectumcancer UICC stadie II

1. **Akut intervention (dvs. stentning, aflastende stomi eller resektion af tarm) for perforation eller ileus (B).**
2. **Anastomoselækage grad B eller C (B).**
3. **Færre end 12 undersøgte lymfeknuder (B).**
4. **Tumor i pT4-kategori (B).**
5. **Signetringscellekarcinom (A).**

Adjuverende kemoterapi

6. **Flourourasil som monoterapi anbefales (B).**
7. **Adjuverende kemoterapi anbefales til patienter yngre end 75 år (B).**
8. **Patienter med WHO performance status > 2 anbefales ikke adjuverende kemotarapi (B).**
9. **Patienter med kolon- eller rektumcancer i UICC stadium II med mikrosatellit instabile (MSI) adenokarcinomer skal IKKE have kemoterapi, uanset om der er højrisikofaktorer (B).**

Flowchart for behandling



2. Introduktion

I 2018 blev der konstateret knap 4.500 nye tilfælde af kolorectalcancer. Heraf var knap 1.000 i UICC stadie II (DDCGs Årsrapport 2018). Denne retningslinje gennemgår evidensen og anbefalingerne for adjuverende kemoterapi efter radikal operation i den patientgruppe og er enslydende med retningslinjerne fra European Society for Medical Oncology (ESMO).

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 indikationen for adjuverende behandling til patienter med kolon- eller rectumcancer i UICC stadie II.

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

Indikation for adjuverende kemoterapi til patienter med kolon- eller rectumcancer UICC stadie II

1. **Akut intervention (dvs. stentning, aflastende stomi eller resektion af tarm) for perforation eller ileus (B).**

2. **Anastomoselækage grad B eller C (B).**

3. **Færre end 12 undersøgte lymfeknuder (B).**

4. **Tumor i pT4-kategori (B).**

5. **Signetringscellekarcinom (A).**

Adjuverende kemoterapi

6. **Flourourasil som monoterapi bør tilbydes til patienter med kolon- eller rectum-cancer UICC stadie II (B).**

7. **Adjuverende kemoterapi anbefales som standard til patienter yngre end 75 år (B).**

8. **Adjuverende kemotarapi anbefales til patienter med WHO performance status ≤ 2 (B).**

9. **Patienter med kolon- eller rektumcancer i UICC stadium II med mikrosatellit instabile (MSI) adenokarcinomer skal IKKE tilbydes kemoterapi, uanset om der er højrisikofaktorer (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Evidensen for adjuverende kemoterapi til patienter med kolorectal cancer i UICC stadie II er baseret på flere store randomiserede studier incl. subgruppe analyser heraf, som det fremgår af nedenstående gennemgang. Disse danske retningslinjer er enslydende med retningslinjerne udarbejdet af ESMO (tabel 1).
Anbefalingerne bygger på studier, som i Oxford 2009 modellen, svarer til niveau 1 og 2.

Adjuverende kemoterapi til patienter med koloncancer UICC stadium III er en veletableret behandling med gode undersøgelser, der understøtter denne strategi (1–3). I modsætning hertil er adjuverende kemoterapi til patienter med koloncancer UICC stadium II stadig et internationalt debatemne (4).

Mange undersøgelser har vist en ikke-signifikant gevinst både på sygdomsfri overlevelse (DFS) og overlevelse (OS). I 2004 kom en opdateret meta-analyse af den tidligere IMPACT-B2 analyse, hvor der var tilføjet yderligere 2 randomiserede undersøgelser, således at den medtog 7 randomiserede undersøgelser (1440 patienter/1440 UICC stadium II). Den viste ikke signifikant effekt på OS, men kun på DFS (5). Samme år kom en endnu større meta-analyse (20317 patienter/7803 UICC stadium II), som ikke kunne vise effekt af adjuverende kemoterapi på mortalitet (6).

I 2007 kom QUSAR undersøgelsen, som var en randomiseret undersøgelse mellem kemoterapi eller observation. Patienter (n=2693) med koloncancer UICC stadium II deltog. Undersøgelsen viste signifikant gevinst ved kemoterapi, både på sygdomsfri overlevelse (DFS) HR (0,78 (0,60-0,93 p=0,001) og overlevelse (OS) 0,84 (0,68-1,00 p=0,046)) (7).

I alle de randomiserede undersøgelser, som er indgået i ovenstående meta-analyse, er patienterne uselekterede, således at de både indeholder lav- og højrisiko UICC stadium II patienter. I 1999 blev der afholdt en konsensuskonference blandt patologer (8) beslutningerne herfra dannede grundlag for de patologiske prognostiske faktorer i de efterfølgende ASCO guidelines (tabel 1). I 2004 kom de første anbefalinger om selektering på basis af høj-/lavrisikofaktorer af UICC stadium II patienterne (9). Udvælgelsen af faktorerne er kun sket på grundlag af retrospektive analyser. De er ikke testede i prospektive randomiserede undersøgelser, hvilket betyder, at viden om, om kemoterapi overhovedet har en gavnlig effekt i forhold til de enkelte faktorer, ikke findes.

De fleste af de undersøgelser, som danner grundlag for den nuværende behandlingsalgoritme, stammer fra 1990'erne, hvor både den præoperative stadieinddeling, kirurgien og den patologiske tilgang til patienterne var anderledes end i dag. Alle patienter CT scannes nu. De tekniske muligheder for kirurgerne er bedret betydeligt, og der er fokus på de områder, som forbedrer patientoverlevelsen (undgåelse af blodtransfusion, hurtig postoperativ mobilisering m.m.). Yderligere er kvaliteten af patologernes arbejde øget. Eksempelvis bliver der nu fundet betydeligt flere lymfeknuder end tidligere (DCCG.dk's Årsrapport 2015). Disse forbedringer afspejles i overlevelsesdata, hvor der ses en cirka 10 %-stigning i den samlede 5-års overlevelse for UICC stadium II patienter i perioden fra 2001 til 2012 (10). Ligeledes er der internationalt også ved at ske et skift i kolonkirurgien hen mod Complete Mesocolic Excision (CME), som ser ud til at bedre både recidiv fri overlevelse (RFS) og OS, især for UICC stadierne I og II (11). En nordisk gruppe har forsøgt ved gennemgang af litteraturen at estimere DFS, men fandt, at det var stort set umuligt. Data tyder dog på, at DFS er betydeligt højere end tidligere, måske

omkring 80-85 % (12). Senest er der kommet en retrospektiv opgørelse over behandlingen af koloncancer UICC stadium II i Holland, som viser en signifikant overlevelsesgevinst ved adjuverende kemoterapi for patienter med tumorer i pT4- kategorien (13).

Tabel 1
Oversigt over forskellige organisationers rekommandationer

	Antal lymfeknuder	Lavt diff. Tumorceller	LVI*	Pni*	pT4	Kliniske tegn på ileus	Kliniske tegn på perforation
ASCO (2004) (9)	< 13	+	(+)	(+)	+	-	+
ESMO (2008 + 2012) (14,15)	< 12	+	+	+	+	+	+
DCCG.dk (2015)	< 12	+	+	+	+	+	+

Som det fremgår af tabel 1, så medtager European Society for Medical Oncology (ESMO) flere faktorer end American Society of Clinical Oncology (ASCO). I den amerikanske guideline nævnes flere faktorer, som kan indgå i overvejelser (er sat i parentes i tabellen), men i abstraktet anbefaler de kun fire faktorer, som man skal bruge til definitionen af højrisiko. Endvidere gøres der opmærksom på, at der kun er tale om prognostiske og ikke prædiktive faktorer (9,14).

Højrisikofaktorer

Tabel 2: Studier som vurderer flere forskellige potentielle risikofaktorer, som gennemgås nedenfor.

Ad anbefaling 1:
Akut intervention (dvs. stentning, aflastende stomi eller resektion af tarm) for perforation eller ileus
Der foreligger ikke nyere publikationer på ileus' betydning på RFS og OS. De "ældre" data tyder på, at ileus (obstruktion) ikke har signifikant betydning for RFS og OS (16). Hvor man har kombineret perforation og ileus, er HR for RFS ikke-signifikant i 2 ud af 3 undersøgelser (17–19).

En meta-analyse af nyere undersøgelser (publikationer fra 2005 og fremefter), hvor man havde slået perforation og ileus sammen, fandt man en HR for recidiv på 1,97 (1,11-3,51) (17). Verhoeff et al (11) fandt, at akut operation (de havde desværre ikke underinddelt disse) var en ikke-signifikant prognostisk faktor for effekt af adjuverende kemoterapi, hvilket formodentlig skyldes et lavt antal akutte operationer i undersøgelsen.

Mange patienter med ileus får anlagt stent eller aflastende stomi i den akutte fase og bliv er efterfølgende opereret i rolig fase. En undersøgelse af danske patienter behandlet for kolonileus i perioden 2005-10 (20), viste ingen forskel i 5-års recidiv risiko (39% vs. 30%, HR 1,12 (0,99-1,28)) eller 5-års overlevelse (49% vs. 40%, HR 0,98 (0,90-1,07)) for patienter behandlet med henholdsvis stentanlæggelse eller akut operation/ akut resektion. Begge akutte interventioner medførte således en markant forværret prognose sammenlignet med elektivt opererede patienter uden akut intervention for kolonileus.

Ad anbefaling 2:
Anastomoselækage grad B eller C
Klinisk perforation er ofte vagt defineret i de forskellige undersøgelser. Eksempelvis definerer Belt et al. perioperativ perforation som: "Pre-operative bowel perforation requiring emergency surgery or post-operative anastomotic leakage diagnosed by clinical signs and/or radiological investigation requiring re-operation (21). Desuden er stedet for perforationen (i tumoren eller oralt herfor) mange gange ikke beskrevet (22). Mange undersøgelser beskriver perforation og anastomoselækage (AL) for alle UICC stadier (I – III) samlet, hvilket betyder, at det er svært at estimere overlevelsen for patienter i UICC stadium II. Ydermere er der mange undersøgelser, som slår perforation og obstruktion sammen i deres beregninger.
Der er 2 publikationer, som finder, at 5 års RFS falder fra 84-88 % til 60-70 %, afhængig af om det drejer sig om en perforation eller en AL (21,23). De øvrige publikationer opgiver kun HR, og de finder alle, at enten perforation eller AL øger risikoen for recidiv og nedsætter OS. En undersøgelse af danske patienter i UICC stadium I-III, opereret i perioden 2001-08 viste, at AL ingen indflydelse havde på risikoen for lokalrecidiv, men øgede risikoen for fjernmetastaseringn signifikant (24). En confounder var, at færre patienter med AL fik adjuverende kemoterapi, og at de påbegyndte kemoterapien senere end patienter uden AL. I 3 undersøgelser er perforation og ileus (obstruction) slået sammen, og her viser kun e n af dem signifikant dårligere HR (17–19).

En forklaring på den øgede risiko for recidiv ved perforation, det være sig præ- som intraoperativ perforation, kunne være, at udover at perforation igennem tumoren giver øget risiko for karcinomatose, så inducerer en

fækal forurening et kraftigt inflammatorisk respons med frigivelse af diverse cytokiner (21). Dette kunne måske også være en af forklaringerne på AL's indflydelse på prognosen.

Anastomoselækage som risikofaktor, defineres i nærværende retningslinie som; en interventions-krævende lækage, dvs. både grad B- og grad C-lækager.

Perforation som risikofaktor defineres (bredt) i nærværende retningslinie som; præoperativ eller intraoperativ perforation af tumor (tumorperforation), eller perforation af rektum eller kolon oralt eller analt for tumor (tarmperforation).

Ad anbefaling 3:

Antal undersøgte lymfeknuder

Adskillige publikationer har vist, at antallet af undersøgte (d.v.s. kirurgisk fjernet, makroskopisk høstet og mikroskoperet) lymfeknuder er en uafhængig prognostisk markør for patienter i både UICC stadium II og III (25–28). Cut-off grænsen i de forskellige publikationer varierer fra 10-15 lymfeknuder. ESMO har valgt grænsen ved 12 for patienter i både UICC stadium II og III lymfeknuder. Data er dog ikke entydige for patienter med koloncancer i UICC stadium II. En gennemgang af danske patienter opereret i perioden 2003-08 viste, at patienter med færre end 12 undersøgte lymfeknuder havde en signifikant dårligere 5-års overlevelse, end dem med flere end 12 undersøgte lymfeknuder (29). For patienter i UICC stadium I-II (cirka 1/3 var UICC stadium I) faldt overlevelsen fra 71 % til 62 %. Patienternes status m.h.t. om de havde modtaget adjuverende kemoterapi eller ej, var ikke inddraget. Dette fund kunne ikke genfindes i den nyeste danske undersøgelse på patienter med koloncancer i UICC stadium II (30). I Dansk Kolorektal cancer databases årsopgørelse for 2015 havde 97 % af alle opererede patienter i UICC stadium II fået undersøgt flere end 12 lymfeknuder.

Ad anbefaling 4:

pT4-kategori

Stort set alle undersøgelser viser, at tumor i TNM-klassifikationens pT4-kategori er en prognostisk dårlig markør (tabel 2). Fem-års overlevelsen for patienter falder fra en pT3- tumor's 16 % til en pT4-tumor's 7 % (5,15,25,31).

Ad anbefaling 5:

Signetcellekarcinom:

Tumorer, som indeholder > 50 % signetringsceller og diagnosticeres som signetringscellekarcinom jf. WHO (SNOMED M84903), har en betydelig dårligere prognose (32,33). Fem-års OS falde med ca. 10 % point i forhold til mucinøse og ikke-mucinøse adenokarcinomer (32). Grundet den meget lavere diagnosehyppighed på ca. 1% af alle KRC, og oftere mere avanceret UICC stadie, er data vedrørende effekt af adjuverende behandlingseffekt på patienter med koloncancer UICC stadium II meget sparsom.

Ad anbefaling 6:

Fluorouracil som monoterapi bør tilbydes til patienter med kolon- eller rectum-cancer UICC stadie II

I Danmark er 5-fluorouracil (5-FU) den aktuelle rekommandation af standardbehandling til patienter med koloncancer UICC stadium II med højrisikofaktor(er). Behandlingen er ikke ufarlig, idet der er en dødelighed af behandlingen på ca. 0,5 % (2). Det har således stor betydning for DFS og OS, at de valgte højrisikofaktorer (som gennemgået ovenfor) giver mening i forhold til at give adjuverende kemoterapi, med ovenstående risiko for død-af-behandling taget i betragtning.
For forhold vedrørende nedsat DPD-enzym funktion og 5-FU, hvenvisers der til den generelle vejledning om kemoterapi for patienter med kolorectal cancer.

Ad anbefaling 7 og 8:
Alder og WHO performance status:
Patienter over 75 år med kolorektalcancer i UICC stadium II skal som standard ikke tilbydes adjuverende kemoterapi, idet overlevelsesgevinsten er minimal i forhold til restlevetiden. Som hos øvrige patienter skal komorbiditet tages med i overvejelsen om evt. kemoterapi. Således anbefales som standard ikke adjuverende kemoterapi til patienter i WHO performancestatus >2 med kolorektal cancer UICC stadium II.

Ad anbefaling 9
Mikrosatelitinstabilitet (MSI):
Tumorer med mikrosatellit instabilitet (MSI) har stort set i alle undersøgelser vist sig at have en betydelig bedre prognose end tumorer med mikrosatellit stabilitet (MSS) (17,34). Endvidere viser flere opgørelser, at monoterapi med 5-FU til patienter med MSI-tumorer ikke øger hverken DFS eller OS (2,34,35).

Lavrisiko faktorer:
Tumors differentieringsgrad:
Der er ingen entydighed om, om tumors differentieringsgrad har prognostisk betydning (tabel 2) for vanlige adenokarcinomer (NOS). En meta-analyse af undersøgelser fra publikationer fra 2005 og fremefter sammenlignede moderat og højdifferentierede adenokarcinomer med lavt differentierede, hvor man fandt en signifikant HR på RFS (1,58 (1,08-2,33)) for de lavt differentierede (17). I et danske studie med patienter fra 2015 var lav differentieringsgrad ikke en signifikant højrisikofaktor (30). Desværre foreligger der få undersøgelser om tumors differentieringsgrads reelle betydning på DFS og OS. Det Hollandske studie viste, at for patienter med lavt differentierede adenokarcinomer, som eneste højrisikofaktor, øgede den adjuverende kemoterapi 3-års OS (vurderet ved 3-års relative crude survival) fra 96 % til 99 %, hvilket var ikke-signifikant (11). En undersøgelse publiceret af Dalerba viste ingen forskel i DFS for differentieringsgrad 1-2 i forhold til differentieringsgrad 3-4 adenokarcinomer, for CDX2 – negative (tabt/manglende ekspression) tumorer (36). For CDX2-positive (bevaret ekspression) tumorer var DFS dårligere for differentieringsgrad 1-2 (højt og middelhøjt differentierede adenokarcinomer) end for differentieringsgrad 3-4 (lavt og u-differentieret (adeno-)karcinom). Caudal-type homeobox transcription factor 2 (CDX2) er en biomarkør for modent kolonepithelialt væv.

Mucinøst adenokarcinom:
I de tidligere DCCG.dk's guidelines blev mucinøst adenokarcinom defineret som en højrisikofaktor. Det skyldtes formodentlig, at de mucinøse adenokarcinomer tidligere blev klassificeret som lavt differentierede, hvilket de ikke gør længere. Der findes flere undersøgelser, som finder at mucinøse adenokarcinomer enten ikke er en prognostisk markør, eller kun er en svag prognostisk markør (HR 1,02-1,05), som hverken påvirker DFS eller OS (37–40). Mucinøse adenokarcinomer, som er mikrosatelitstabile (MSS) har samme overlevelse som ikke-mucinøse adenokarcinomer, hvorimod mikrosatellitinstabile (MSI) tumorer har en betydelig bedre overlevelse (37,38,41) og ikke opnår tilstrækkelig effekt af 5-FU behandling.

Perineural invasion (PNI):
Der findes ingen nyere undersøgelser, hvor PNI falder ud som en prognostisk markør for koloncancer UICC stadium II. Alle 6 fundne undersøgelser (inklusiv det danske studie), hvor PNI var medtaget, fandt, at PNI ikke var en signifikant prognostisk faktor (16,18,30,33,37). Definitionerne af PNI er heller ikke specifikke. I langt de fleste andre undersøgelser var PNI ikke med i beregningerne.

Lymfekar- og/eller venøs invasion (LVI):
Påvisningen af LVI (samlet definition: lymfekar og/eller venøs invasion) er behæftet med stor interobservatør variation, og nøjagtigheden er ikke forbedret med immunhistokemiske markører for kar- og lymfebaner (42,43). Harris et al stiller spørgsmål ved validiteten af de undersøgelser, som har undersøgt LVI som prognostisk og prædiktiv markør (42). Fem undersøgelser (inklusiv det danske og det Hollandske), som ikke var med i meta-analysen, havde alle en ikke-signifikant HR for RFS (30,43–46). Betydningen af ekstramural venøs invasion (EMVI) synes at være stadiespecifik. Et australsk studie fandt at EMVI havde negativ prognostisk betydning for OS for UICC stadium III og IV koloncancer, men ikke for UICC stadium II (47).

Flere samtidige risikofaktorer
To studier har undersøgt, om antallet af risikofaktorer er afgørende for om prognosen kan forringes så meget, at adjuverende kemoterapi vil gavne. Verhoeff et al (11) fandt, at kun tumorer i pT4-kategorien havde signifikant betydning som højrisikofaktor. For patienter med ≥ 2 tidligere definerede risikofaktorer var det kun i gruppen, hvor pT4-tumorerne indgik, at der var gavn af kemoterapi. Kumar et al (16) havde et lignende fund, at ≥ 2 'mindre betydende' risikofaktorer, hvor pT4-kategorien ikke indgik, ikke havde signifikant effekt af adjuverende kemoterapi (16). Aktuelt er der ingen evidens for, at patienter med ≥ 2 'tidligere definerede risikofaktorer' har gavn af adjuverende kemoterapi. Tabel 2 viser studier som vurderer flere forskellige potentielle risikofaktorer.

Tabel 2. Studier som vurderer flere forskellige potentielle risikofaktorer.

	Behandlings-modalitet	Præ CEA	Akut operation/ileus	Klinisk perforation	Antal lymfeknuder	pT-kategori	Histologisk differentieringsgrad	Lymfekar og/el. veneinvasion
Gill et al, 2004 (5) **Metaanalyse (7 studier)**	5-FU (n=1681) Kontrol (n=1621)	NA	NA	NA	NA	+ (T3/T4)	+	(NA)
Böckelmann et al, 2015 (17) **Metaanalyse (25 studier)**	n=15.559	+	+	+	+	+	+	+
Moertel et al, 1995 (14) **Colon Dukes B**	5-FU (n=159) Kontrol (n=159)	NA	+	+	NA	NA (-)	NA	NA
Compton et al, 1999 (8) **Litt.gennemgang af patol.faktorer**		+	NA	NA	+	+	+	+
Quah et al, 2008 (15)	Kirurgi, alene (n=448)	+	-	-	NA	+	-	+
Sargent et al, 2011 (18)	Kirurgi, alene (n=241)	NA	- + in uni	- + in uni	- + in uni	+	- + in uni	- + in uni
Kjær-Frifeldt et al, 2013 (30) **Ingen effekt af kemoterapi (KT)**	n=764	NA	NA	+	-	+	-	-
Hatano et al, 2013 (48) **Ingen effekt af KT.**	5-FU (n=81) Kirurgi, alene (n=113)	-	+	+	- <12 lymfeknuder	+	-	-
Kumar et al, 2015 (16) **Lav- vs. højrisiko patienter. Kun patienter med T4 tumor havde effekt af KT.**	5-FU høj*(n=375) 5-FU lav* (n=51) Kirurgi, alene høj* (n=913) Kirurgi, alene lav* (n=360)	-	+	+	- <12 lymfeknuder	+	-	-
Verhoeff et al, 2016 (11) **Kun patienter med T4 tumor havde effekt af KT.**	5-FU (n=790) Kirurgi, alene (n=4.150)	NA	- trend til +	- trend til +	- < 10 lymfeknuder	+	-	-

*risiko

Tabel 2 viser kun de studier, som har foretaget beregninger på flere risikofaktorer.
Under anbefalinger på DCCG.dk findes en tabel med uddybende fund og andre undersøgelser.

Samlet konklusion

Udvælgelsen af de hidtidige højrisikofaktorer er sket på basis af retrospektive undersøgelser udført før 1990. Evidensen for at indføre dem har været lille. Der er ikke udført randomiserede undersøgelser, som har bekræftet deres værdi i forhold til effekten af adjuverende kemoterapi. Gevinsten af kemoterapien ligger omkring 3 – 5 % med en risiko for død af behandlingen på 0,5 %.
Gennemgangen af litteraturen har ikke hjulpet meget i vurderingen af faktorerne, idet alle vurderingerne af dem er foretaget på baggrund af retrospektive undersøgelser (Level of evidence = 2a). Der findes ingen prospektive randomiserede undersøgelser, som vurderer effekten af kemoterapi på de enkelte faktorer.

Ved gennemgangen er der lagt vægt på, dels konsistens i de forskellige undersøgelser, dels indikationer på, at den enkelte faktor har betydelig faktuel indflydelse på RFS og OS, således at der teoretisk set, er klinisk gavnlig effekt af kemoterapien i forhold til bivirkninger.

For patienter med kolon- eller rektumcancer i UICC stadium II skal følgende parametre medtages som højrisikofaktorer og initiere overvejelser om adjuverende kemoterapi:

- Akut intervention (stentning, aflastende stomi eller resektion) for perforation eller ileus
- Anastomoselækage grad B eller grad C
- pT4-kategori (UICC TNM-klassifikation version 8)
- Færre end 12 undersøgte lymfeknuder
- Signetringscellekarcinom

Følgende er **ikke** længere at betragte som højrisikofaktorer der initiere overvejelser om adjuverede kemoterapi for patienter med kolon- eller rektalcancer i UICC stadium II:

- Lav differentieringsgrad
- Mucinøst adenokarcinom
- Perineural invasion
- Lymfekar- og/eller venøs invasion (lymfekar-, intra- og/eller ekstramural venøs invasion)

Rektumcancer
Herværende rekommandationer gælder også for rektumcancer. Litteraturen for rektumcancer UICC stadium II er yderst sparsom, og derfor overføres data fra undersøgelser på koloncancer også til rektumcancer.

Patientværdier og – præferencer

DCCG.dk har udarbejdet et 'beslutningsstøtteværktøj' til brug ved fælles beslutningstagning vedrørende til- eller fravalg af adjuverende kemoterapi.
Studier har vist, at patinter med kræft var meget mere tilbøjelige til at tage imod intensiv kemoterapi, hvor risikoen for bivirkninger var høj sammenlignet med sygeplejersker og læger. Derud over har man fundet, at ældre patienter med kræft ofte også har et stort ønske om behandling.

Rationale

Der er i gennemgangen lagt vægt på, at der foreligger evidens for adjuverende kemoterapi til patienter med kolorectal cancer i UICC stadie II. Retningslinjen er baseret på flere store randomiserede studier incl. subgruppe analyser heraf, som det fremgår af ovenstående gennemgang. Disse danske retningslinjer er enslydende med retningslinjerne udarbejdet af ESMO.

4. Referencer

1. Arkenau HT, Bermann A, Rettig K, Strohmeyer G, Porschen R, Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie. 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial. Ann Oncol. marts 2003;14(3):395–9.

2. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, m.fl. 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. 10. december 2015;33(35):4176–87.

3. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, m.fl. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol. 10. april 2011;29(11):1465–71.

4. Påhlman LA, Hohenberger WM, Matzel K, Sugihara K, Quirke P, Glimelius B. Should the Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Be Re-Evaluated? Journal of Clinical Oncology. 20. april 2016;34(12):1297–9.

5. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, m.fl. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol. 15. maj 2004;22(10):1797–806.

6. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol. 15. august 2004;22(16):3395–407.

7. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, m.fl. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet. 15. december 2007;370(9604):2020–9.

8. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, m.fl. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. juli 2000;124(7):979–94.

9. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, m.fl. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol. 15. august 2004;22(16):3408–19.

10. Iversen LH, Green A, Ingeholm P, Østerlind K, Gögenur I. Improved survival of colorectal cancer in Denmark during 2001-2012 - The efforts of several national initiatives. Acta Oncol. juni 2016;55 Suppl 2:10–23.

11. Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VEPP, de Wilt JHW, Pruijt JFM. Adjuvant

chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. Int J Cancer. 1. juli 2016;139(1):187–93.

12. Cutsem EV, Dicato M, Wils J, Cunningham D, Diaz-Rubio E, Glimelius B, m.fl. Adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin, 2001). European Journal of Cancer. 1. juli 2002;38(11):1429–36.

13. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, m.fl. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. oktober 2012;23(10):2479–516.

14. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, m.fl. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. J Clin Oncol. december 1995;13(12):2936–43.

15. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, m.fl. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rectum. maj 2008;51(5):503–7.

16. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, m.fl. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. Cancer. 15. februar 2015;121(4):527–34.

17. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. Acta Oncol. januar 2015;54(1):5–16.

18. Sargent DJ, Resnick MB, Meyers MO, Goldar-Najafi A, Clancy T, Gill S, m.fl. Evaluation of guanylyl cyclase C lymph node status for colon cancer staging and prognosis. Ann Surg Oncol. november 2011;18(12):3261–70.

19. Zaanan A, Fléjou J-F, Emile J-F, Des GG, Cuilliere-Dartigues P, Malka D, m.fl. 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. 1. december 2011;17(23):7470–8.

20. Erichsen R, Horváth-Puhó E, Jacobsen JB, Nilsson T, Baron JA, Sørensen HT. Long-term mortality and recurrence after colorectal cancer surgery with preoperative stenting: a Danish nationwide cohort study. Endoscopy. juni 2015;47(6):517–24.

21. Belt EJT, Stockmann HB a. C, Abis GSA, de Boer JM, de Lange-de Klerk ESM, van Egmond M, m.fl. Peri-operative bowel perforation in early stage colon cancer is associated with an adverse oncological outcome. J Gastrointest Surg. december 2012;16(12):2260–6.

22. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery. april 2000;127(4):370–6.

23. Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. J Gastrointest Surg. januar 2011;15(1):120–9.

24. Krarup P-M, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic Leak Increases Distant Recurrence and Long-Term Mortality After Curative Resection for Colonic Cancer. 2013;259(5):9.

25. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, m.fl. Integrated Analysis of Molecular and Clinical Prognostic Factors in Stage II/III Colon Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 7. november 2012;104(21):1635–46.

26. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, m.fl. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol. 1. august 2003;21(15):2912–9.

27. Ding P-R, An X, Zhang R-X, Fang Y-J, Li L-R, Chen G, m.fl. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts risk of recurrence following curative resection for stage IIA colon cancer. Int J Colorectal Dis. december 2010;25(12):1427–33.

28. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, Ye X, Lee M, Friedman PN, m.fl. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. J Clin Oncol. 10. maj 2013;31(14):1775–81.

29. Lykke J, Roikjaer O, Jess P, Danish Colorectal Cancer Group. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. Colorectal Dis. maj 2013;15(5):559–65.

30. Kjaer-Frifeldt S, Hansen TF, Nielsen BS, Joergensen S, Lindebjerg J, Soerensen FB, m.fl. The prognostic importance of miR-21 in stage II colon cancer: a population-based study. Br J Cancer. 25. september 2012;107(7):1169–74.

31. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol. 10. januar 2010;28(2):264–71.

32. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, Müller T, Maak M, Schuster T, m.fl. Mucinous and Signet-Ring Cell Colorectal Cancers Differ from Classical Adenocarcinomas in Tumor Biology and Prognosis. Ann Surg. november 2013;258(5):775–83.

33. Fernández-Cebrián JM, Nevado Santos M, Vorwald Kuborn P, Pardo de Lama M, Martín-Cavanna J, Pacheco Martínez P, m.fl. Can the clinical outcome in stage II colon carcinomas be predicted by determination of molecular marker expression? Clin Transl Oncol. oktober 2007;9(10):663–70.

34. Lanza G, Gafà R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. J Clin Oncol. 20. maj 2006;24(15):2359–67.

35. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, m.fl. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol. 10. juli 2010;28(20):3219–26.

36. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, m.fl. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. New England Journal of Medicine. 21. januar 2016;374(3):211–22.

37. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, m.fl. Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer. Medicine (Baltimore). april 2015;94(15):e658.

38. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in

colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pathol. maj 2012;65(5):381–8.

39. Catalano V, Loupakis F, Graziano F, Bisonni R, Torresi U, Vincenzi B, m.fl. Prognosis of mucinous histology for patients with radically resected stage II and III colon cancer. Ann Oncol. januar 2012;23(1):135–41.

40. Warschkow R, Tarantino I, Huttner FJ, Schmied BM, Guller U, Diener MK, m.fl. Predictive value of mucinous histology in colon cancer: a population-based, propensity score matched analysis. Br J Cancer. 26. april 2016;114(9):1027–32.

41. Leopoldo S, Lorena B, Cinzia A, Gabriella DC, Angela Luciana B, Renato C, m.fl. Two subtypes of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: clinicopathological and genetic features. Ann Surg Oncol. maj 2008;15(5):1429–39.

42. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, m.fl. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. Am J Surg Pathol. december 2008;32(12):1816–21.

43. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, m.fl. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. Cancer. 1. februar 2012;118(3):628–38.

44. Sato H, Maeda K, Sugihara K, Mochizuki H, Kotake K, Teramoto T, m.fl. High-risk stage II colon cancer after curative resection. J Surg Oncol. 1. juli 2011;104(1):45–52.

45. Mroczkowski P, Schmidt U, Sahm M, Gastinger I, Lippert H, Kube R. Prognostic factors assessed for 15,096 patients with colon cancer in stages I and II. World J Surg. juli 2012;36(7):1693–8.

46. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, Mateo J, Biondo S, Martínez Villacampa M, m.fl. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. Colorectal Dis. april 2013;15(4):414–22.

47. Gibson KM, Chan C, Chapuis PH, Dent OF, Bokey L. Mural and extramural venous invasion and prognosis in colorectal cancer. Dis Colon Rectum. august 2014;57(8):916–26.

48. Hatano S, Ishida H, Ishibashi K, Kumamoto K, Haga N, Miura I. Identification of Risk Factors for Recurrence in High-Risk Stage II Colon Cancer. Int Surg. 2013;98(2):114–21.

5. Metode

Litteratursøgning

Disse retningslinjer er opnået ved gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne samt ved at tage udgangspunkt i eksisterende nationale- og internationale guidelines som anført.

Litteraturgennemgang

Se ovenfor.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne og godkende i den onkologisk arbejdsgruppe (se nedenfor).

Interessentinvolvering

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

Høring og godkendelse

Retningslinjen er godkendt af DCCGs onkologisk arbejdsgruppe som er en lægefaglig, videnskabeligt understøttende arbejdsgruppe med referencer til DCCGs bestyrelse ihht DCCGs vedtægter.

Alle onkologiske afdelinger i Danmark, der varetager behandling af patienter med kolon og rectum cancer, er repræsenteret i Onkologi arbejdsgruppen.

DCCG styregruppe samles en gang om året mhp. revision af retningslinjerne. Ved afgørende gennembrud i diagnostik og behandling vil retningslinjerne ændres oftere.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af retningslinjens anbefalinger vurderes at udløse betydelig merudgift.

Forfattere

- Svend Erik Nielsen (Tovholder), overlæge, Onkologisk afd., Herlev Hospital
- Line Schmidt Tarpgaard, læge, Onkologisk afd., Odense Universitetshospital
- Bodil Engelmann, læge, Onkologisk afd., Herlev Hospital
- Fahimeh Andersen, overlæge, Onkologisk afd., Nordsjællands Hospital, Hillerød
- Lars Henrik Jensen, overlæge, Onkologisk afd., Sygehus Lillebælt
- Rikke Hjarnø Hagemann-Madsen, overlæge, Klinisk Patologi, Sygehus Lillebælt
- Jens Ravn Eriksen, overlæge, Kirurgisk afd., Sjællands Universitets Hospital, Roskilde
- Ole Roikjær, Kirurgisk afd., Sjællands Universitets Hospital, Roskilde

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter.

6. Monitorering

Alle patienter med kolorektal cancer bliver registreret i DCCGs database og monitorering kan foregå ved udtræk herfra.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Denne kliniske retningslinje har 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:

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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
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.

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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser

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