Adjuverende kemoterapi ved koloncancer stadium III

Version 2.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
17.oktober 2021 (DCCG)
Administrativ godkendelse
3. januar 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. november 2025

INDEKSERING
DCCG, Adjuverende kemoterapi, koloncancer stadium III, adenokarcinom og almentilstand, systemisk onkologisk behandling

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Behandling 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Behandling 5
4. Referencer 12
5. Metode 15
6. Monitorering 16
7. Bilag 16
8. Om denne kliniske retningslinje 17

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Formål	Opdatering af behandlingslængden
Patientgruppe	C. coli stadium III
Anbefalinger	For højrisikogruppen ændres behandlingslængden fra 6 til 3 måneder. Eventuel yderligere tillæg af behandling på 3 måneder behandling skal overvejes sammen med patienten.
Referencer	Tilføjet: Andre T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. The Lancet Oncology. 2020;21(12):1620-9.
Forfattere	Revideret: Svend Erik Nielsen, Camilla Qvortrup, René Olesen, Lars Reiter, Lise Ventzel, Line Schmidt Tarpgaard, Anne Ramlov

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling

1. **Adjuverende kemoterapi med 5-fluorouracil (5-FU) præparater evt. i kombination med oxaliplatin (OX) anbefales til patienter radikalt opereret for koloncancer (adenokarcinom) UICC stadium III (A).**

2. **Til patienter radikalt opereret for lavrisiko koloncancer (T1-T3, N1), anbefales capecitabin + oxaliplatin (CAPOX) i 3 måneder (sv.t. 4. serier) (A).**

3. **Til patienter radikalt opereret for højrisiko koloncancer (T4 og/eller N2) anbefales, at man i samråd med patienten diskuterer evt. yderligere 3 måneders behandling med CAPOX (A).**

4. **Ved valg af 5-FU + oxaliplatin (FOLFOX) gælder samme anbefalinger som ved behandling med CAPOX (A).**

5. **Ved behandling med 5-FU-præparater givet som monoterapi anbefales 6 måneders behandlingslængde (A).**

6. **Der anbefales som standard ikke OX til patienter med alder ≥70 år (B).**

7. **Patienter over 80 år tilbydes som standard ikke adjuverende kemoterapi (C).**

8. **5-FU anbefales ikke som monoterapi ved tumorer med defekt mismatch repair proteiner (dMMR) (B).**

9. **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).**

2. Introduktion

I 2018 blev der konstateret godt 3000 nye tilfælde af koloncancer i Danmark, hvoraf 23% blev kategoriseret i stadie III (DDCGs årsrapport). Denne retningslinje gennemgår evidensen af og anbefalinger for adjuverende kemoterapi efter radikal operation til denne gruppe af patienter.

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 adjuverende kemoterapi til patienter efter radikal operation for UICC stadium III kolon cancer, adenokarcinom og almentilstand, der tillader systemisk onkologisk behandling.

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

1. **Adjuverende kemoterapi med 5-fluorouracil (5-FU) præparater evt. i kombination med oxaliplatin (OX) anbefales til patienter radikalt opereret for koloncancer (adenokarcinom) UICC stadium III (A).**

2. **Til patienter radikalt opereret for lavrisiko koloncancer (T1-T3, N1), anbefales capecitabin + oxaliplatin (CAPOX) i 3 måneder (sv.t. 4. serier) (A).**

3. **Til patienter radikalt opereret for højrisiko koloncancer (T4 og/eller N2) anbefales, at man i samråd med patienten diskuterer evt. yderligere 3 måneders behandling med CAPOX (A).**

4. **Ved valg af 5-FU + oxaliplatin (FOLFOX) gælder samme anbefalinger som ved behandling med CAPOX (A).**

5. **Ved behandling med 5-FU-præparater givet som monoterapi anbefales 6 måneders behandlingslængde (A).**

6. **Der anbefales som standard ikke OX til patienter med alder ≥70 år (B).**

7. **Patienter over 80 år tilbydes som standard ikke adjuverende kemoterapi (C).**

8. **5-FU anbefales ikke som monoterapi ved tumorer med defekt mismatch repair proteiner (dMMR) (B).**

9. **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).**

Litteratur og evidensgennemgang

Fluorouracil (5-FU) givet som adjuverende behandling efter radikal operation for UICC stadium III koloncancer (adenokarcinom) øger overlevelsen (OS) med en relativ reduktion af 5 års mortalitet på 30 % (12 % i absolutte tal)(1). Effekten blev forbedret ved tillæg af leukovorin (2, 3). Behandlingslængden blev i slutningen af 1990'erne reduceret fra 12 til 6 måneder (2).

Peroral behandling med capecitabin er ligeværdig med intravenøs 5-FU (4-6).

Tillæg af oxaliplatin (OX) til 5-FU nedsætter recidivfrekvensen (DFS) samt øger OS yderligere sammenlignet med behandling med 5-FU alene (Tabel 1) (7-9).

Ti års opfølgning på Mosaic-studiet viser, at OX øger OS hos patienter med koloncancer stadie III. Den største gevinst ses hos patienter med N2 sygdom (Δ12.9 % (p=0.13)) (10). Specielt bemærkes, at effekten øgedes årligt fra det andet til det ottende år (Trompetfacon af kurverne).

Tabel 1: Studier, som viser effekt af tillæg af OX til 5-FU hos koloncancer stadium III

	3 yr DFS		5 yr OS	
Study	HR	Δ	HR	Δ
MOSAIC (7, 10, 11)	0.78 0.7-0.9	7.5% 58.9 % ⇨ 66.4%	0.80 0.65-0.97	4.2% 68.7% ⇨ 72.9%
NSABP C-07 (9)	0.78 0.7-0.9	6.6% 57.8% ⇨ 64.4%	0.85 0.72-1.0	2.7% 73.8% ⇨ 76.5%
XELOXA (8)	0.8 0.7-0.9	4.4% 66.5% ⇨ 70.9%	0.87 0.72-1.05	3.4%

Andre stoffer
Tillæg af irinotecan havde ingen effekt, hvilket formodentlig skyldes flere toksiske dødsfald på grund af irinotecan (12-14).

Ligeledes har tillæg af antistofferne bevacizumab eller cetuximab ikke haft nogen signifikant effekt på OS (15-19).

Behandlingsvarighed
Seks randomiserede non-inferiority studier har sammenlignet 3 måneders OX-baseret adjuverende kombinationskemoterapi (FOLFOX el CAPOX) med 6 måneders behandling. Data fra studierne er samlet i en fælles metaanalyse – IDEA studiet (20).

I alt indgik 12834 patienter. i IDEA metaanalysen. Det største enkelt-studie var SCOT, som bidrog med knap 4000 patienter, inklusiv en undersøgelse af livskvalitet blandt 1828 patienter (21).

Som formodet fandt man, at bivirkningsfrekvensen var betydeligt højere i 6 måneders armen. Den behandlingsrelaterede mortalitet var dog ens i de to arme.

Specifikt var der signifikant forskel på frekvensen af kronisk perifer neuropati (OX-induceret perifer neuropati). Patienter, som havde svære neuropatigener, havde signifikant dårligere livskvalitet HRQoL. Samtidig fandt man noget overraskende, at der ikke var signifikant forskel på livskvalitet 1-7 år efter endt behandling, hvis man kiggede på data fra alle de patienter, som besvarede spørgsmål om livskvalitet (EQ-5D) (21).

Tabel 2

CTC (v3) Grad 3/4 bivirkninger afhængig af behandlingsvarighed								
	Diarré (%)		Neutropeni (%)		Plantopalmart erytem (%)		Neuropati (%)	
	3 mdr.	6 mdr.	3 mdr.	6 mdr.	3 mdr.	6 mdr.	3 mdr.	6 mdr.
FOLFOX	5	7	20	27	0	1	3	16
CAPOX	7	9	8	12	1	3	3	9

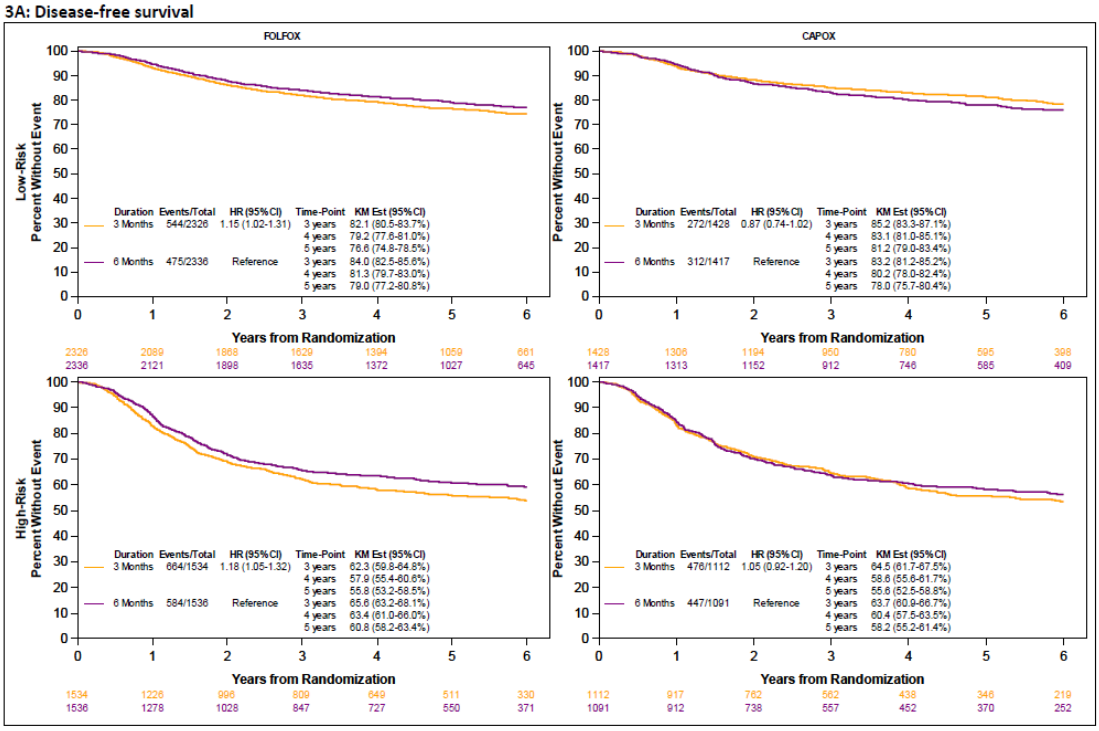
I 2020 kom den seneste artikel fra IDEA konsortiet med opdatering af 5 års DFS samt 5 års Overlevelsesdata (20, 22). Det er særligt overlevelsesdata fra denne artikel, som er brugt som det væsentligste beslutningsgrundlag for de danske guidelines.

Overordnet set var studiet negativt, da man ikke kunne vise ligeværdighed (noninferioritet) for 5 års OS imellem 3 måneders og 6 måneder (HR 1,02 (0,95-1,11), men den absolutte forskel var kun på 0,4%, hvilket man ikke fandt klinisk betydende, specielt set i forhold til de forskellige bivirkninger.

Nedenunder gennemgås data for hhv lavrisikogruppen (T3 og N1) og højrisikogruppen (T4 og/eller N2) ved behandling med hhv. CAPOX of FOLFOX.

5 års sygdomsfri overlevelse (DFS) (Figur 3A)
For lavrisikogruppen fandt man ligeværdighed imellem 3 og 6 måneders behandlingsvarighed ved behandling med CAPOX. Der var en tendens til lavere recidivrate ved 3 måneders behandling (81,2 v 78,0%, HR 0,87 (0,74-1,02)). Ved behandling med FOLFOX var der ikke sikker ligeværdighed (76,6 v 79%, HR 1,15 (1,02-1,31)).

For højrisikogruppen var der ikke sikker ligeværdighed ved behandling med hverken CAPOX eller FOLFOX. Ved behandling med CAPOX var forskellen imellem 3 og 6 måneders behandling 2,6 % (55,6 v 58,2%, HR 1,05 (0,92-1,20)). Det bemærkes, at der først fra det 4. år ses en begyndende adskillelse af kurverne (trompetfacon). For FOLFOX var forskellen imellem 3 og 6 måneders behandling 5% (55,8 v 60,8%, HR 1,18 (1,05-1,32)).

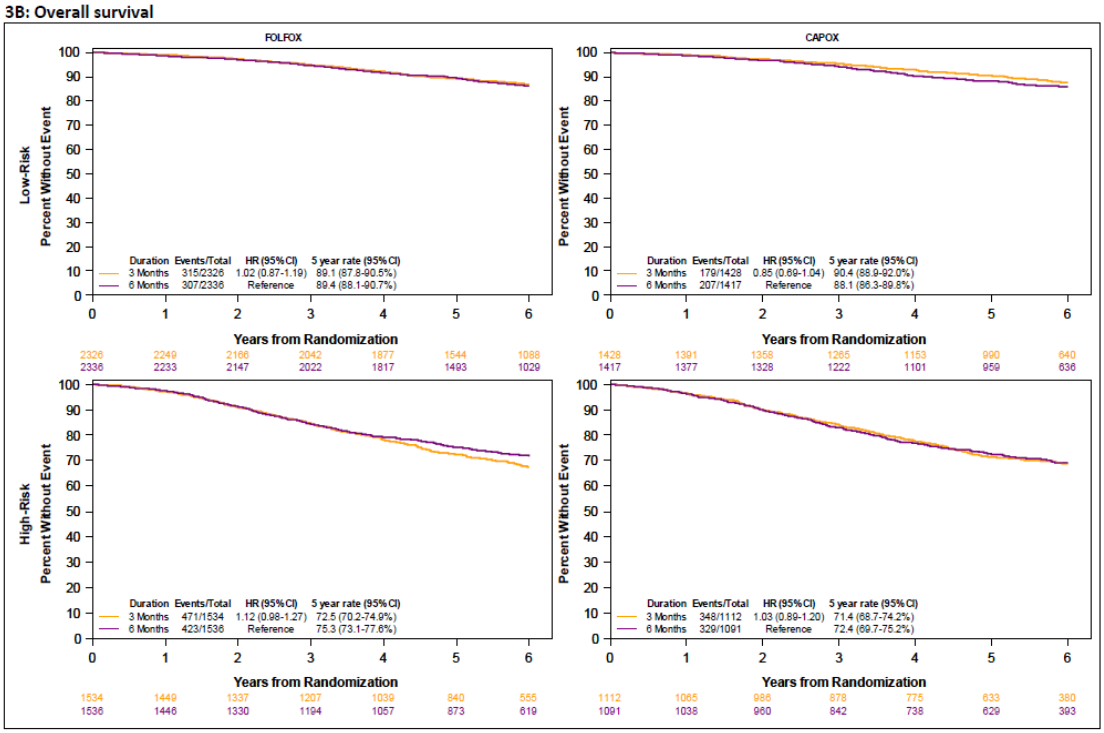


(Figur 3A fra Lancet Oncol. 2020; 21: 1620-29 suppl.)

5 års overlevelse (OS) (Figur 3B)

For lavrisikogruppen var der ligeværdig imellem 3 og 6 måneders behandling med CAPOX. Der var en ikke signifikant forbedring af OS ved 3 måneders behandling på 2,3 % (90,4 v 88,1%, HR 0,85 (0,59-1,04)). Ved behandling med FOLFOX var der ikke sikker ligeværdighed, men forskellen imellem 3 og 6 måneders behandling var kun på 0,3 % (89,1 v 89,4%, HR 1,02 (0,87-1,19).

For højrisikogruppen var der ikke sikker ligeværdighed ved behandling med hverken CAPOX eller FOLFOX. Ved behandling med CAPOX var forskellen dog kun 1 % (71,4 v 72,4%, HR 1,03 (0,89-1,20)). Ved behandling med FOLFOX var forskellen imellem 3 og 6 måneders behandling 2,8% (72,5 v 75,3%, HR 1,12 (0,98-1,27)).



(Figur 3B fra Lancet Oncol. 2020; 21: 1620-29 suppl.)

Alder og kemoterapi

På trods af, at omkring halvdelen af de patienter., 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 denne gruppe må således forventes at være stærkt selekterede (23).

Poolede data fra 7 randomiserede studier har vist, at 70+ årige patienter. har effekt af adjuverende kemoterapi med 5-FU som monoterapi (23). Dette er samstemmende med flere cancerdatabaseundersøgelser (24, 25). Dog er effekten på OS mindre end hos patienter. yngre end 70 år, hvilket skyldes, at de ældre dør af andre årsager end kræft (23).

Tillæg af OX til 5-FU øger generelt bivirkningsfrekvensen i forhold til monoterapi med 5-FU (11, 15, 26). I en poolet analyse fandt man flere grad 3 og 4 bivirkninger hos 70+ årige patienter end hos yngre (27). Desuden er effekten af tillæg af OX til 5-FU til de 70+ årige patienter begrænset. Der foreligger to metaanalyser, som hhv. viser ingen eller begrænset effekt på DFS og OS for de 70+ årige patienter i forhold til yngre patienter (27, 28). I Mosaic-studiet, hvor øvre aldersgrænse for inklusion i undersøgelsen var 75 år, var der ingen gevinst på OS for patienter imellem 70 og 75 år (29).

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

Som udgangspunkt i inddelingen i lav- og højrisikogrupperne fra IDEA studiet, så er der foretaget en ny metaanalyse af 3 adjuverende studier, og her finder man fortsat ingen effekt af tillæg af OX til patienter over 70 år (30).

dMMR (defekt mismatch repair protein) og kemoterapi
Tre retrospektive undersøgelser har vist, at behandling med 5-FU som monoterapi til patienter. med koloncancer stadium III, hvor tumorerne havde dMMR, hverken øgede DFS eller OS (31-33). Dette bekræftes i en metaanalyse af 11 studier med 3690 patienter med dMMR, hvoraf 75% af patienter havde koloncaner stadium III. Her fandt man heller ikke effekt på hverken DFS eller OS ved 5-FU som monoterapi (34). En enkelt retrospektiv analyse fandt dog, at arvelig koloncancer måske kunne have gavn af 5-FU som monoterapi (35). Kombinationskemoterapi med tillæg af OX til 5-FU har i to retrospektive undersøgelser vist effekt på DFS (HR 0,35 (0,19-0,65)) (33, 36).

I Mosaic-studiet fandt man ligeledes effekt på OS ved tillæg af OX til tumorer med dMMR (10).

Patienter 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 senest 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) (37). Derfor er anbefalingen, at adjuverende kemoterapi bør gives, så snart patienten er restitueret efter operation, almindeligvis inden for 4 uger.

Rationale

Som udgangspunkt har vi for anbefalingerne lagt vægt på overlevelsesdata sammenholdt med de betydelige forskelle i bivirkninger.

3 måneders behandling med capecitabin og OX anbefales som standard til radikalt opereret UICC stadium III koloncancer, også for højrisikogruppen på trods manglende ligeværdighed ved 3 måneders behandling, idet den absolutte forskel imellem 3 og 6 måneders behandling kun er 1 %.

For højrisikogruppen kan den begyndende trompetfacon fra det 4. år for DFS muligvis give sig udslag i større overlevelsesforskel ved en længere observationsperiode, hvilket man så i langtidsdata for patienter med N2 sygdom i Mosaic-studiet (10). Derfor anbefales det for højrisikopatienterne, at man sammen med patienten (gerne med beslutningsværktøjer udarbejdet af DCCG samt artikel af Sobrero (38)) undervejs i behandlingsforløbet, diskuterer fordele og ulemper ved tillæg af yderligere 3 måneders behandling.

Udover den prædefinerede opdeling i lav- og højrisikogrupperne, så er der også foretaget en multipel regressionsanalyse, som kunne antyde, at patienter under 50 år samt patienter med højresidige tumorer har større effekt af 6 måneders behandling, om end det er hypotetisk. Dette kunne også tages med i overvejelserne om forlængelse af behandlingsperioden

Ved valg af FOLFOX anbefales 3 måneders behandling til lavrisikogruppen. For højrisikogruppen må man i samråd med patienten overveje 6 måneders behandling på samme måde, som ved behandling med CAPOX.

4. Referencer

1. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, 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):1797-806.
2. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Jr., Erlichman C, Shepherd L, 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, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, 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):1819-25.
4. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7:CD008398.
5. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2003;14(12):1735-43.
6. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. The New England journal of medicine. 2005;352(26):2696-704.
7. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. The New England journal of medicine. 2004;350(23):2343-51.
8. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, 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):1465-71.
9. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, 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):3768-74.
10. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, 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;33(35):4176-87.
11. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, 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):3109-16.
12. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol. 2007;25(23):3456-61.

13. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol. 2009;27(19):3117-25.
14. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2009;20(4):674-80.
15. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, 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):1383-93.
16. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. J Clin Oncol. 2013;31(3):359-64.
17. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2012;13(12):1225-33.
18. Huang J, Nair SG, Mahoney MR, Nelson GD, Shields AF, Chan E, et al. Comparison of FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer; NCCTG (Alliance) intergroup trial N0147. Clin Colorectal Cancer. 2014;13(2):100-9.
19. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2014;15(8):862-73.
20. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. The New England journal of medicine. 2018;378(13):1177-88.
21. Iveson T, Boyd KA, Kerr RS, Robles-Zurita J, Saunders MP, Briggs AH, et al. 3-month versus 6-month adjuvant chemotherapy for patients with high-risk stage II and III colorectal cancer: 3-year follow-up of the SCOT non-inferiority RCT. Health Technol Assess. 2019;23(64):1-88.
22. Andre T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. The Lancet Oncology. 2020;21(12):1620-9.
23. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. The New England journal of medicine. 2001;345(15):1091-7.
24. Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, 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):2624-34.
25. 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(11):2839-44.
26. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, 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):11-6.

27. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, Twelves CJ, McKenna EF, Sun W, 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. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(4):715-24.
28. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem 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):2600-6.
29. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, 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):3353-60.
30. Margalit O, Boursi B, Rakez M, Thierry A, Yothers G, Wolmark N, et al. Benefit of Oxaliplatin in Stage III Colon Cancer According to IDEA Risk Groups: Findings from the ACCENT Database of 4934 Patients. Clin Colorectal Cancer. 2021;20(2):130-6.
31. Lanza G, Gafa 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. 2006;24(15):2359-67.
32. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, 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):3219-26.
33. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. J Natl Cancer Inst. 2016;108(7).
34. 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):1890-6.
35. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, 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):863-75.
36. Zaanan A, Flejou JF, Emile JF, Des GG, Cuilliere-Dartigues P, Malka D, 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):7470-8.
37. 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):2335-42.
38. Sobrero AF, Puccini A, Shi Q, Grothey A, Andre T, Shields AF, et al. A new prognostic and predictive tool for shared decision making in stage III colon cancer. Eur J Cancer. 2020;138:182-8.

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 og godkendt i den onkologiske 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 og habilitet

- Svend Erik Nielsen, Overlæge/Consultant, Onkologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Camilla Qvortrup, Overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
- Line Schmidt Tarpgaard, Overlæge, Onkologisk afdeling Odense Universitetshospital
- Rene Krøjgaard Olesen, Overlæge, Onkologisk afdeling, Ålborg Universitetshospital
- Lars Reiter, Overlæge, Sjællands Universitetshospital
- Lise Ventzel, Læge, Institut for Klinisk Medicin - Eksperimentel Klinisk Onkologi
- Anne Ramlov, Afdelingslæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Ovenstående forfattere har ingen interessekonflikter.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

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

7. Bilag

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: 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, 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/

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