

Adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft

Sammendrag

Bakgrunn. Hovedbehandlingen for adenokarsinom i colon er radikal reseksjon. Tilleggsbehandling med cytostatica, adjuvant kjemoterapi, kan hindre tilbakefall av sykdommen. Det er derfor viktig at de som kan ha nytte av behandlingen tilbys optimale regimer på riktig tidspunkt. Her presenteres bakgrunnen for adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft.

Materiale og metode. Manuskriptet er basert på en gjennomgang av publiserte, randomiserte kliniske studier identifisert ved søk i PubMed fra 1990 til 2007, og på egen erfaring med sykdommen.

Resultater og fortolkning. Etter radikal operasjon for tykktarmskreft får pasienter med lymfeknutemetastaser ca. 12 % bedre overlevelse dersom de får behandling med en kombinasjon av oksaliplatin og fluorouracil pluss folinat eller kapecitabin alternativt UFT (kombinasjon av uracil og tegafur (ftorafur)) gitt i seks måneder. Visse undergrupper av pasienter også i TNM-stadium II (Dukes' stadium B) har sannsynligvis også nytte av denne behandlingen.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 3055

Olav Dahl
olav.dahl@helse-bergen.no
Seksjon for onkologi
Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen
og
Kreftavdelingen
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen

Kjemoterapi som gis etter kirurgisk behandling, og som er rettet mot kreftspredning som ikke kan påvises klinisk, men som senere kan utviklet seg til metastaser eller lokalt residiv, betegnes som adjuvant kjemoterapi. Det er i dag ikke mulig å påvise tilstedeværelse av disse tumorcellene, men erfaring viser at enkelte tilsynelatende radikalopererte pasienter senere får tilbakefall.

Riktig bruk av adjuvant kjemoterapi krever derfor at man har godt gjennomførte kliniske studier med definerte kontrollgrupper og et stort nok antall deltakere for at konklusjonene kan baseres på tilstrekkelig vitenskapelig grunnlag. Videre vil adjuvant behandling ofte være forbundet med fysiske og psykiske bivirkninger, og andre omkostninger forbundet med behandlingen, som sykemeldingsperioder. Dette aspektet er ofte viktigere enn ved palliativ behandling, da de aktuelle pasientene uten adjuvant behandling ville vært symptomfrie etter gjennomgått operasjon. Hvor stor forskjellene mellom kontrollgruppen og behandlingsgruppen skal være før behandlingen aksepteres, krever derfor en balansert avveining. Dette blir ekstra krevende når det gjelder å gi et balansert råd til pasienter som i utgangspunktet har meget god prognose, eksempelvis der 80 % helbredes med kirurgi alene. I denne artikkelen presenterer jeg moderne bruk av adjuvant kjemoterapi etter kirurgisk behandling for tykktarmskreft.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på klinisk erfaring med adjuvant kjemoterapi for pasienter med tykktarmskreft og den diskusjon som ligger bak anbefalingene fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe. I databasen PubMed er det brukt søkeordene «adjuvant chemotherapy» and «colon cancer» for perioden 1.1. 1990–1.6. 2007, og der er det lagt hovedvekt på store, randomiserte studier.

Stadieinndeling

Tradisjonelt har man i Norge brukt Dukes' klassifikasjon for å karakterisere tumors relasjon til tarmen, hvor Dukes A er lokali-

sert til tarmveggen, Dukes B er gjennomvekst av tarmveggen, og Dukes C er spredning til lymfeknuter. Internasjonalt har imidlertid TNM-systemet fått stadig større tilslutning (fig 1), og det er derfor vanlig å erstatte Dukes' inndeling med TNM-klassifikasjonen (1). Det må understrekes at TNM-stadium II betegner en tumor som har vokst gjennom veggen (T3–4) uten lymfeknutemetastaser (pN0). TNM-stadium III inkluderer alle primærvulster (T1–4) hvor det påvises lymfeknutemetastaser regionalt (pN1–2) men hvor det ikke er holdepunkter for fjernmetastaser (M0). For at lymfeknutestatus skal kunne evalueres tilstrekkelig, kreves det at det er tatt ut og undersøkt mikroskopisk minst 12 separate lymfeknuter (1).

5-fluorouracil og levamisol eller folinat

I 1988 ble det publisert en metaanalyse over studier som hadde brukt 5-fluorouracil (5-FU) alene etter kirurgi (2). Konklusjonen den gang var at det forelå en forskjell i femårsoverlevelse på rundt 3 %, men denne ble ansett som for liten til å anbefale bruk av 5-FU alene. I 1989 og 1990 ble det publisert to studier fra USA som viste at en kombinasjon av 5-FU og ormemidlet levamisol gitt i 12 måneder etter operasjonen, bedret sykdomsfri overlevelse for pasienter med tykktarmskreft med lymfeknutemetastaser (3–6). Disse studiene var grunnlaget for en generell anbefaling fra National Institutes of Health i USA om å gi adjuvant kjemoterapi til alle pasienter med coloncancer i TNM-stadium III (Dukes' stadium C) som ikke kunne inkluderes i studier (7). Behandling ble ikke anbefalt for TNM-stadium II (Dukes B). Senere er det publisert flere stu-

Hovedbudskap

- Pasienter som har gjennomgått radikal operasjon for tykktarmskreft må få operasjonspreparatet grundig undersøkt (minst 12 lymfeknuter bør vurderes for spredning)
- På grunnlag av stadiet bør pasienter som ikke har kontraindikasjoner tilbys adjuvant kjemoterapi da dette er vist å øke overlevelse
- Pasienter over 75–80 år må alltid vurderes individuelt

dier som bekreftet de opprinnelige dataene, også fra Europa (8–9).

I regi av NGICG ble det gjennomført en studie i Norge som kunne bekrefte at det bare var pasienter med tykktarmskreft og spredning til lymfeknuter som hadde nytte av behandlingen, mens det ikke var effekt hos pasienter med tykktarmskreft i stadium II eller for pasienter med endetarmskreft. I den første amerikanske studien hadde levamisol alene effekt (3), men dette stoffet har ikke hatt påvisbar tilleggseffekt i senere studier, spesielt ikke når det ble kombinert med 5-FU og folinat. Da det samtidig i 1990-årene ble vist at 5-FU med tillegg av folinat økte objektiv respons fra 15% med 5-FU alene til 25–30% som kombinasjonsbehandling av metastaser fra kolorektal cancer, og overlevelsen økte med 3–4 måneder, ble denne behandlingen raskt standard terapi også som adjuvant behandling (10). En annen betydelig fordel med kombinasjon av 5-FU og folinat var at man oppnådde same effekt med denne kombinasjonen med behandling i seks måneder som 5-FU og levamisol gitt i 12 måneder (11, 12). Kjemoterapi øker effekten av stråling for å redusere lokale tilbakefall etter operasjon for rectumcancer, men effekt på overlevelse er ikke påvist å være signifikant i randomiserte studier (13).

Sammenfattet synes femårs sykdomsfri overlevelse å bedres med 4–20% (sannsynligvis rundt 12%) og total overlevelse med rundt 7–8% for tykktarmskreft med kombinasjon av 5-FU og folinat i seks måneder (14).

Oksaliplatin

Ved metastatisk sykdom er det veldokumentert at en kombinasjon av oksaliplatin med 5-FU og folinat gir økt objektiv tilbakegang av metastaser og økt median overlevelse fra rundt 12 måneder til ca. 16–18 måneder (15, 16). Oksaliplatin ble derfor kombinert med 5-FU og folinat i en adjuvant studie, Mosaic-studien, som viste at sykdomsfri overlevelse etter tre år ble bedret fra 73% til 78% med tillegg av oksaliplatin (17). Overlevelsedata er nylig presentert og viste etter seks år en bedring fra 68% til 73% for stadium III, men ingen forskjell (89%) for stadium II (18). Disse resultatene er nylig bekreftet i en studie som benyttet en annen dosering av 5-FU og folinat, og samme dose oksaliplatin (85 mg/m²), men kur ble gitt bare hver tredje uke slik at det totalt ble gitt oksaliplatin ni ganger, mot 12 i Mosaic-studien (19). Etter fire år var sykdomsfri overlevelse henholdsvis 67% med 5-FU og folinat, mens tilsvarende var 73% med tillegg av oksaliplatin. Lengre observasjonstid vil sannsynligvis avklare indikasjonen for adjuvant kjemoterapi ved stadium II (18–20). Estimert overlevelsesevinst ved oksaliplatin gitt som tillegg er gjengitt i figur 2.

Bivirkninger og komplikasjoner

Der er noe økt toksisitet av kombinasjonen med oksaliplatin, særlig forekommer økt tendens til diaré og leukopeni. Spesielt for

Stadium	Klassifisering	Relativ femårsoverlevelse (%)
<i>Lokalisert</i>		
I	T1-2, N0, M0	Dukes A
II A	T3, N0, M0	Dukes B
II B	T4, N0, M0	Dukes B
<i>Regional spredning</i>		
III A	T1-2, N1, M0	Dukes C
III B	T3-4, N1, M0	Dukes C
III C	T(alle), N2, M0	Dukes C
<i>Fjernmetastaser</i>		
IV	T(alle), N(alle), M1	Dukes D

Figur 1 Relativ femårsoverlevelse i Norge etter TNM-stadium og Dukes' klassifikasjon (Kreftregisteret 2006)

oksalipatin ses et akutt symptombilde med kuldeintoleranse som blant annet kan gi larynxspasme, ofte utløst av kalde drikker, eller kuldeutløst smertefull nevropati i fingre og tær.

Mest alvorlig er akutte allergiske reaksjoner som kan innebære akutt hemolytisk anemi med rygg smerter som kan være livstruende. Den vanligste dosebegrensende bivirkningen er en kumulativ perifer sensorisk og senere motorisk nevropati som spesielt øker i hyppighet etter 6–8 kurer. Symptomene bedres oftest med tiden, men kan vare mer enn to år hos over 10% av pasientene (21), men de alvorligste formene forekommer under 1% etter 1–2 års oppfølging. Det er derfor viktig at behandlingen følges av leger med erfaring med medikamentet, og at man kjenner de detaljerte retningslinjene for behandlingen og hele tiden vurderer symptomer mot pasientens yrkesmessige situasjon.

Irinotecan

Ut fra erfaringen med metastatisk sykdom skulle man vente tilsvarende effekt med irinotecan som med oksaliplatin. Det er gjennomført 5–6 randomiserte fase III-studier med irinotecan. Rapporten fra to studier viste ingen statistisk sikker forskjell ved første analyse etter tre år, mens en annen studie som benyttet bolusregime for disse medikamentene, måtte stoppes tidlig på grunn av økt toksisitet og høy mortalitet tidlig i studien hos dem som fikk irinotecan (22–24). Nylig er det publisert at irinotecan i tillegg til 5-FU og folinat ikke bedret resultatene (25). Irinotecankombinasjoner kan derfor ikke anbefales brukt som adjuvant behandling ved tykktarmskreft.

Nye medikamenter

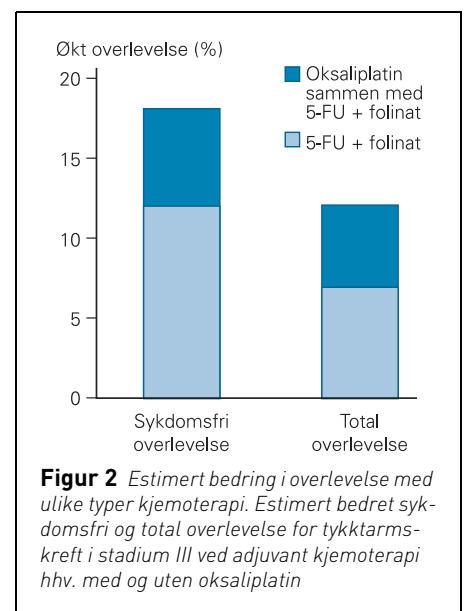
Tyrosinkinasehemmere

Ved metastatisk kolorektal cancer er anti-stoff mot VEGF (vaskulær endotel vekstfaktor), bevacizumab og anti-stoff mot EGFR (epidermal vekstfaktor-reseptor) vist å ha moderat effekt (26). Disse medikamentene er i bruk i adjuvante studier, men det foreligger ikke tilgjengelige data for nytten av dis-

se, og de kan derfor bare anbefales brukt i kliniske studier.

Perorale pyrimidiner

Fra Japan har det kommet flere studier som viser at perorale medikamenter som 1-hexyl-carbamoyl-5-FU og kombinasjonen av tegafur og uracil (UFT) har effekt som adjuvant terapi for tykktarmskreft (27). Capecitabin eller UFT brukes som peroral behandling ved metastatisk kolorektal sykdom med likverdig effekt som kombinasjonen av 5-FU og folinat. Det er nylig publisert to større studier med henholdsvis capecitabin og UFT kombinert med folinat som viser samme effekt som kombinasjonen av 5-FU og folinat som adjuvant behandling (28, 29). Det er ikke påvist større forskjeller i bivirkninger for capecitabin og UFT sammenliknet med 5-FU og folinat (30). Dette er også bekreftet for bivirkningsdata for capecitabin kombinert med oksaliplatin (31). Man skal være oppmerksom på at selv om doseringen er enklere, må pasientene informeres nøye skriftlig og muntlig om de vanligste bivirkningene. For-



Figur 2 Estimert bedring i overlevelse med ulike typer kjemoterapi. Estimert bedret sykdomsfri og total overlevelse for tykktarmskreft i stadium III ved adjuvant kjemoterapi hhv. med og uten oksaliplatin

uten diaré og hematologisk toksisitet, ses hyppigere hudforandringer i håndflater og fotsåler – kjent som det såkalte hånd-fot-syndromet.

Tidspunkt for behandlingsstart

Generelt anbefales det at behandlingen starter 4–6 uker etter operasjonen, forutsatt at pasienten har kommet seg rimelig bra etter inngrepet. Dette er basert på at denne grensen er benyttet i de fleste publiserte studier. Ved senere behandlingsstart anbefales det at behandlingen igangsettes innen tre måneder. Det er i en større oversikt holdepunkt for at effekten reduseres ved start etter tre måneder, men disse pasienten kan også ha fått færre kurer (32). Det foreligger ikke randomiserte studier hvor tidspunkt for behandlingstart er spesifikt undersøkt, men onkologer i NGICG anser det likevel som lite hensiktsmessig å begynne med adjuvant kjemoterapi hvis det har gått mer enn tre måneder siden operasjonen.

Kontroversielle aspekter

Behandling ved stadium II (Dukes' stadium B)

Det har vært mye debatt om stadium II pasienten også skal ha adjuvant kjemoterapi. For hele gruppen er bedring i sykdomsfri overlevelse på 2–4 % som vil si ca. 2 % bedring i overlevelse etter fem år (33). Med andre ord må man behandle ca. 50 pasienter for å kurere en pasient. Vi anbefaler derfor ikke adjuvant kjemoterapi til alle pasienter i stadium II. Da prognosen varierer betydelig innen stadium II, har NGICG valgt å anbefale kjemoterapi til pasienter med perforasjon før eller under operasjonen og til pasienter hvor det er mangelfull undersøkelse av lymfeknutene – begge grupper har økt risiko for tilbakefall på linje med de pasientene som har best prognose i stadium III (e-ramme 1). Det foregår aktiv forskning for å påvise en rekke aktuelle biologiske faktorer som kan hjelpe til med å påvise dem som trenger adjuvant behandling og som har nytte av den, men dessverre er ikke dette verktøyet klinisk anvendelig ennå. Anbefalte regimer er som for stadium III, men dette bør ses i lys av at Mosaic-studien ikke har vist overlevelsesgevinst etter seks år for alle i stadium II (19, 21) (e-ramme 1).

Behandling til eldre pasienter

Det er solide data for at eldre har like god nytte av behandlingen som yngre (34). Bivirkningene er ikke vesentlig forskjellige, men man må oftere redusere dosene hos eldre pasienter på grunn av nøythropeni, for at de skal kunne gjennomføre behandlingen. Andre sykdommer gir imidlertid ofte økt dødelighet hos eldre og dermed redusert gevinst av behandlingen.

Gjennomføring av behandlingen

Ved behandlingsstart må man vurdere pasientens eventuelle andre sykdommer og til-

passe medikamentvalg og dose til pasientens antatte toleranse. Spesielt hos yngre må man også diskutere betydningen av behandling for fertilitet (sæd- eller egglagring) (35) og ellers legge vekt på eventuell reduksjon av finmotorikk hos musikere etc. Erfaringsmessig tolererer pasienter i adjuvant situasjon noe mindre bivirkninger enn pasienter i avansert stadium. Dette skyldes nok at de oftere sammenlikner med et liv uten noen behandling. Det er derfor viktig at behandlerne støtter pasienten og søker å lindre de plager som oppstår på best mulig måte. Dosereduksjoner må vurderes i lys av at behandlingen har kurativt siktemål.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt honorar og reisestøtte fra Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Wyeth, Eli Lilly, og Merck, samt prosjektstøtte fra Sanofi-Aventis.

e-ramme 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Sobin L, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 5. utg. New York: UICC International Union Against Cancer, John Wiley, 1997.
- Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. JAMA 1988; 259: 3571–78.
- Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. J Clin Oncol 1989; 7: 1447–56.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990; 322: 352–8.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 2936–43.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Ann Intern Med 1995; 122: 321–6.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990; 264: 1444–50.
- Glimelius B, Dahl O, Cedermark B et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Acta Oncol 2005; 44: 904–12.
- Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. Br J Cancer 2001; 85: 1437–43.
- Francini G, Petrioli R, Lorenzini L et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. Gastroenterology 1994; 106: 899–906.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 1995; 345: 939–44.
- O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 246–50.
- Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355: 1114–23.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ 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: 1797–806.

- Sørbye H, Glimelius B, Berglund A et al. Multicenter phase II study of Nordic fluorouracil and folinic acid bolus schedule combined with oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 31–8.
- de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2938–47.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343–51.
- De Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. ASCO abstract 4007, J Clin Oncol 2007; 25: 18s.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2198–204.
- Midgley R, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: the time is right! Nat Clin Pract Oncol 2005; 2: 364–9.
- Land SR, Kopec JA, Cecchini RS et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2205–11.
- Fuchs C, Mitchell EP, Hoff PM. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer. Cancer Treat Rev 2006; 32: 491–503.
- Weitz J, Koch M, Debus J et al. Colorectal cancer. Lancet 2005; 365: 153–65.
- Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ et al. Adjuvant treatment of colorectal cancer. CA Cancer J Clin 2007; 57: 168–85.
- Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D 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: 3456–61.
- Saif MW. Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer. Clin Colorectal Cancer 2006; 6: 46–51.
- Watanabe M, Kodaira S, Takahashi T et al. Randomized trial of the efficacy of adjuvant chemotherapy for colon cancer with combination therapy incorporating the oral pyrimidine 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil. Langenbecks Arch Surg 2006; 391: 330–7.
- Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol 2006; 24: 2059–64.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696–704.
- Kopec JA, Yothers G, Ganz PA et al. Quality of life in operable colon cancer patients receiving oral compared with intravenous chemotherapy: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial C-06. J Clin Oncol 2007; 25: 424–30.
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol 2007; 25: 102–9.
- Hershman D, Hall MJ, Wang X et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. Cancer 2006; 107: 2581–8.
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J et al. 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 2004; 22: 3395–407.
- Jensen SA, Vilmar A, Sørensen JB. Adjuvant chemotherapy in elderly patients (>or=75 yr) completely resected for colon cancer stage III compared to younger patients: toxicity and prognosis. Med Oncol 2006; 23: 521–31.
- Storeng R, Åbyholm T, Tanbo T. Kryopreservering av ovarialvev. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 1045–8.

Manuskriptet ble mottatt 12.6. 2007 og godkjent 8.10. 2007. Medisinsk redaktør Kjetil Søreide.