

Medicinsk behandling af patienter med metastatisk kolorektal cancer

Overlæge Per Pfeiffer & overlæge Benny Vittrup Jensen

Odense Universitetshospital, Onkologisk Afdeling R, og Amtssygehuset i Herlev, Onkologisk Afdeling R

I 2003 fik 3.650 danskere diagnosticeret cancer i colon (ca. to tredjedele) – eller i rectum (ca. en tredjedel) (CRC). Næsten 2.000 af disse patienter har eller får senere konstateret metastaserende sygdom (mCRC). Behandlingen af disse patienter har ændret sig radikalt de seneste få år. Specielt i 2003 var verdens største cancerkongres, der årlig afholdes i USA (ASCO) domineret af flere afgørende gennembrud om den medicinske behandling af patienter med CRC. Dette år skiftede fokus fra en primært cellulær, målrettet behandling af mCRC med kemoterapi til en molekylær, målrettet behandling. På kongressen i maj 2005 blev flere af disse gennembrud yderligere bekræftet, og der blev fremlagt positive effektdata på nye kombinationer af kemoterapi og biologisk behandling. Emnet for denne oversigt er de moderne behandlingsprincipper af patienter med mCRC hvor patienter med colon- og rectumcancer behandles ens.

Metode

De udvalgte artikler repræsenterer væsentlige randomiserede undersøgelser, metaanalyser, oversigtsartikler og de væsentligste endnu ikke publicerede abstrakter fra verdens største cancerkongres ASCO.

Cellulær målrettet behandling med kemoterapi

Intravenøs 5-fluorouracil og leukovorin

Cancerceller bruger i højere grad end normale celler uracil, der indbygges i RNA ved stofskifteprocesser og celledeling. Ved at indbygge fluor i uracil (5-fluorouracil (5-FU)) bliver det cellegiftigt og hæmmer cancervækst. Siden opdagelsen af dette i 1957 har 5-FU været grundstenen i behandlingen af CRC [1]. Ved at biomodule 5-FU med folininsyre eller leukovorin (LV) næsten fordobles responsraten, og overlevelsen øges. Kombinationen af 5-FU og LV (5-FU/LV) formindsker tumor hos omkring 23% af patienterne med mCRC og forlænger den mediane overlevelse fra 6-9 måneder til omkring 12 måneder [1]. Ved at indoperere et bærbart kateter i en central vene (*port a cath*) kan man indgive 5-FU jævnt over flere døgn og derved sikre en jævn langvarig eksponering af 5-FU. Et regimen hvor man kombinerer bolus og infusion af 5-FU/LV over 24 timer eller 48 timer er meget udbredt over hele verden. Det er opkaldt efter franskmændene *Andre de Gra-*

mont, der har påvist, at regimenet både har større effekt og mindre toksicitet end bolusregimener. I Danmark anvendes 5-FU/LV i de Gramont-regimenet eller i det nordiske bolusregimen med bolus to dage hver 14. dag. Disse to regimen er ikke direkte sammenlignet, men synes umiddelbart at være ligeværdige med hensyn til virkning og bivirkning.

5-fluorouracil i tabletform – peroral behandling

Kontinuerlig intravenøs behandling er imidlertid besværligt for patienterne. Man har derfor arbejdet med stoffer, der kan indtages i tabletform med efterfølgende enzymatisk aktivering til 5-FU. To sådanne stoffer er nu tilgængelige, capecitabin og tegafur. Især capecitabin har vundet stor udbredelse både i Europa og i USA, efter at man i flere store randomiserede undersøgelser har vist, at langvarig peroral behandling er lige så effektiv som intravenøs bolusbehandling. Stoffet er dog aldrig blevet sammenlignet med kontinuerlig infusionsbehandling. Daglig peroral behandling gennem typisk to uger har færre hæmatologiske bivirkninger, men giver oftere hudbivirkninger specielt med hånd og fodreaktion med rødme og smerter i håndflader og på fodsåler. Capecitabin blev godkendt i USA i 1998.

To nye kemoterapeutika – oxaliplatin og irinotecan

I 1990'erne blev det klart, at yderligere biologisk og farmakologisk modulation af 5-FU kun ville give marginale gevinster. To nye stoffer mod CRC blev designet i laboratoriet. Irinotecan viste sig at have næsten samme selvstændige virkning som 5-FU/LV alene, men effekten blev fordoblet, hvis det blev kombineret med 5-FU/LV, så middeloverlevelsen blev øget med yderligere tre måneder til nu omkring 15 måneder. Den vigtigste og farligste bivirkning af irinotecan er diare [1], og patienterne skal instrueres i straks at påbegynde behandling med loperamid (Imodium) og henvende sig til en behandlende afdeling, hvis diareen fortsætter i mere end 24 timer. Irinotecan blev godkendt i USA i 1998. Oxaliplatin har kun svag selvstændig virkning hos patienter, men det viste sig, at det blev aktiveret af og selv aktiverede 5-FU/LV, så effekten blev fordoblet, og den mediane overlevelse øget med tre måneder, hvis stofferne blev kombineret. Oxaliplatin bør derfor altid kombineres med 5-FU/LV [1]. Den vigtigste bivirkning er akut neuropati primært i form af paræstesier, som forværres af kulde. Grundig information og instruktion af patienterne er helt afgørende for håndtering af denne bivirkning. Desuden ses der en kumulativ perifer neuropati med paræstesier eventuelt med smerter eller nedsat funktion, som kan være begrænsende for fortsat behandling. Dette sker ofte ved kumulerede doser over

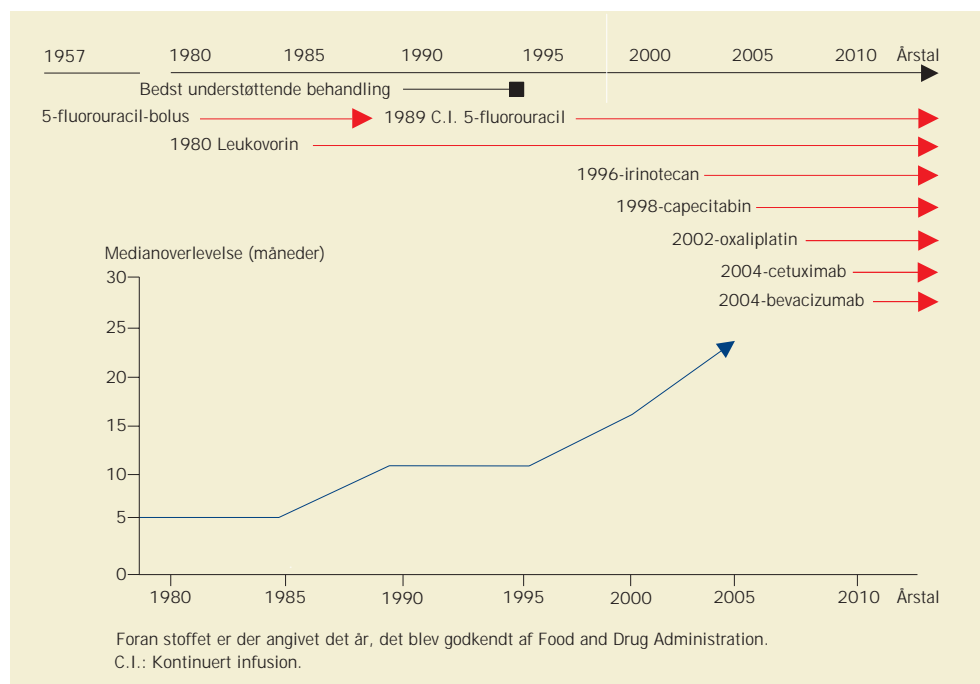
VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

1.000 mg/m² svarende til omkring et halvt års behandling. Oxaliplatin blev godkendt i USA i 2002. **Figur 1** illustrerer den udvikling, der er sket inden for de seneste otte år i mulighederne for aktive behandlinger af patienter med mCRC.

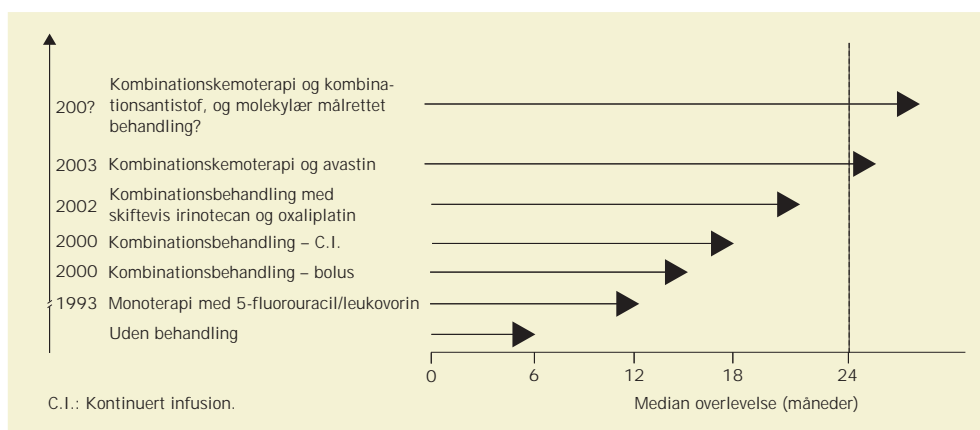
I mange randomiserede undersøgelser [1] har man dokumenteret, at kombinationskemoterapi næsten fordobler responsraten fra omkring 25% til 45-50%, øger den mediane tid til progression (TTP) fra seks måneder til ni måneder og forlænger den mediane overlevelse fra 12 måneder til 16-20 måneder. Betegnelsen for de mange forskellige kombinationsregimener er anført i **Tabel 1**, og de vigtigste undersøgelser er resumeret i **Tabel 2**. Som det ses, er det af mindre betydning, hvilket kombinationsregimen der anvendes som førstelinjebehandling [1, 2]. Som det fremgår af **Tabel 3**, synes overlevelsen at korrelere til, hvor mange patienter der får

tilbudt alle tre kemoterapeutika (5-FU/LV, irinotecan og oxaliplatin), hvorfor alle patienter i god almentilstand bør få tilbudt dette [3]. **Figur 2** illustrerer udviklingen i den mediane overlevelse for patienter med mCRC afhængigt af de forskellige regimener og tilbuddet om flere behandlingsmuligheder. Et ugentligt bolusregimen med irinotecan, 5-FU og leukovorin (IFL) var indtil for kort tid siden standard som førstevalgsregimen i USA. Dette blev radikalt ændret af *Goldbergs* undersøgelse (2004) (Tabel 2), hvori det blev påvist, at FOLFOX-regimenet var signifikant mere effektivt og mindre toksisk end IFL-regimenet. Noget af forskellen kan dog skyldes, at man sammenlignede to forskellige måder at give 5-FU/LV (bolus versus infusion) på, og at oxaliplatin først fra 2004 var tilgængeligt som andenlinjebehandling i USA. IFL-regimenet anvendes ikke længere. Som førstelinjebehandling anvender

Figur 1. Fremskridt i behandlingen af metastaserende sygdom.



Figur 2. Den mediane overlevelse ved forskellige behandlingsregimener ved metastatisk kolorektal cancer. Det har været vanskeligt at øge overlevelsen mere end to år, efter at kolorektal cancer har spredt sig, men dette synes nu at være muligt ved at kombinere kemoterapi med de biologiske behandlinger.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. De hyppigst anvendte forkortelser for regimener med kombinationskemoterapi til patienter med metastatisk kolorektal cancer.

5-fluorouracil-partner	Intravenøs 5- fluorouracil/leukovorin		Peroral 5-fluorouracil	
	bolus	kontinuerlig infusion	capecitabin	tegafur (UFT)
Oxaliplatin	FLOX	FOLFOX FUFOX	CAPOX eller XELOX	TEGAFOX
Irinotecan	IFL (USA) FLIRI (Nordisk)	FOLFIRI FUFIRI	CAPIRI eller XELIRI	TEGAFIRI

F=5-fluorouracil, L=Leukovorin, OX=Oxaliplatin, IRI=Irinotecan.

man på mange danske afdelinger en kombination af capecitabin og oxaliplatin (XELOX). Andre hyppigst anvendte regimener er FOLFOX eller FLIRI. I løbet af efteråret 2005 påbegynder man i fællesnordisk regi en undersøgelse (Nordic VII) med deltagelse af flere danske afdelinger. Her bliver patienterne behandlet med det nordiske bolus 5-FU/LV-regimen med oxaliplatin med eller uden cetuximab (se senere).

Figur 3 illustrerer som eksempel den lokale behandlingsstrategi på Amtssygehuset i Herlev som den praktiseres mange andre steder i Danmark og i Europa. Anden- og tredjelinjebehandling gives ved progression på førstelinjebehandling eller ved uacceptabel toksicitet. I Danmark anvendes biologisk terapi (se nedenfor) endnu ikke rutinemæssigt, mens dette efterhånden er standarden mange steder i USA og i det øvrige Europa.

Molekylær målrettet behandling - biologisk behandling

Kemoterapi eller cellulær målrettet behandling alene er relativt uspecifik, og der synes at være en grænse for, hvor langt man kan øge middelloverlevelsen hos patienter med mCRC på denne måde (Figur 2). I løbet af 1990'erne blev der forsket intenst i målrettet behandling af »syge molekyler«, hvor princippet er at hæmme de signalstoffer, der er nødvendige, for at canceren kan vokse autonomt og for opbygning af en infrastruktur med blodkar og bindevæv. De første kliniske resultater af biologisk behandling inden for mCRC kom i 2003. Størst klinisk succes har der været med hæmning af signalstoffer ved brug af monoklonale antistoffer (mab). De bedste kliniske resultater har man haft med hæmning af karvækstfaktorer som *vascular endothelial growth factor* (VEGF) og vækstfaktorer som *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Bevacizumab hæmmer VEGF og både nydannelsen af blodkar og vedligeholdelsen af allerede dannede blodkar. Det øger samtidig koncentrationen af kemoterapi i tumorcellerne ved at nedsætte det intratumorale tryk og anvendes derfor altid i kombination med kemoterapi. Bevacizumab som førstelinjebehandling øger signifikant effekten af både 5-FU/LV og IFL, idet den mediane overlevelse forlænges med 4-5 måneder, og responsraten øges med 10% [1, 4]. Der er endnu ikke effektdata på kombinationen af bevacizumab og oxaliplatinholdige regimener som førstelinjebehandling, men inklusion i

store randomiserede undersøgelser er afsluttet, og hos patienter med irinotecanrefraktær sygdom [5] er det allerede vist, at kombinationen af FOLFOX og bevacizumab som andenlinjebehandling forlænger overlevelsen signifikant (fra 8,9 måneder til 10,7 måneder). Selv om det ikke er endeligt dokumen-

Tabel 2. De vigtigste randomiserede undersøgelser af effekt af kombinationskemoterapi hos patienter med metastatisk kolorektal cancer [1].

Forfatter, år og regimen	n	RR %	Median TTP mdr.	Median OS mdr.
<i>5-FU/LV vs. kombinationsbehandling</i>				
<i>Irinotecanholdigt regimen:</i>				
<i>Saltz, 2000</i>				
Bolus 5-FU/LV	226	21	4,3	12,6
IFL	231	39 ^a	7,0 ^a	14,8 ^a
<i>Douillard, 2000</i>				
Infusion 5-FU/LV	187	22	4,4	14,1
FOLFIRI	198	35 ^a	6,7 ^a	17,4 ^a
<i>Köhne, 2003</i>				
Infusion 5-FU/LV	216	32	6,4	16,9
FUFIRI	214	54 ^a	8,5 ^a	20,1 ^a
<i>Oxaliplatinholdigt regimen:</i>				
<i>de Gramont, 2000</i>				
Infusion 5-FU/LV	210	22	6,2	14,7
FOLFOX	210	51 ^a	9,0 ^a	16,2
<i>Giachetti, 2000</i>				
Infusion 5-FU/LV	100	12	6,1	19,9
FOLFOX	100	34 ^a	8,7 ^a	19,4
<i>Grothey, 2003</i>				
Bolus 5-FU/LV	124	23	5,3	16,1
FUFOX	118	48 ^a	7,9 ^a	20,4 ^a
<i>Kombination vs. kombination</i>				
<i>Tournigand, 2004</i>				
FOLFOX	111	54	10,9	20,6
FOLFIRI	111	56	14,2	21,5
<i>Goldberg, 2004</i>				
IFL	264	31	6,9	15,0
FOLFOX	267	45 ^a	8,7 ^a	19,5 ^a
<i>Comella, 2005</i>				
FLOX	139	44 ^a	7,0 ^a	18,9 ^a
FLIRI	135	31	5,8	15,6
<i>Kalofonos, 2005</i>				
FLOX	142	32	7,6	17,4
FLIRI	147	33	8,9	17,6
<i>Arkenau, 2005</i>				
FUFOX	234	49	8,0	17,2
CAPOX	242	47	7,0	16,3

FU=fluorouracil, LV=leukovorin, RR=relativt responsrate, TTP=tid til progression, OS = overlevelse. a) signifikant forskel.

Se Tabel 1 for regimen-forkortelser.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

teret, anvendes FOLFOX og bevacizumab derfor allerede mange steder i USA og nogle steder i Europa som førstelinjebehandling (Figur 3). I Danmark anvendes bevacizumab endnu ikke uden for randomiserede undersøgelser.

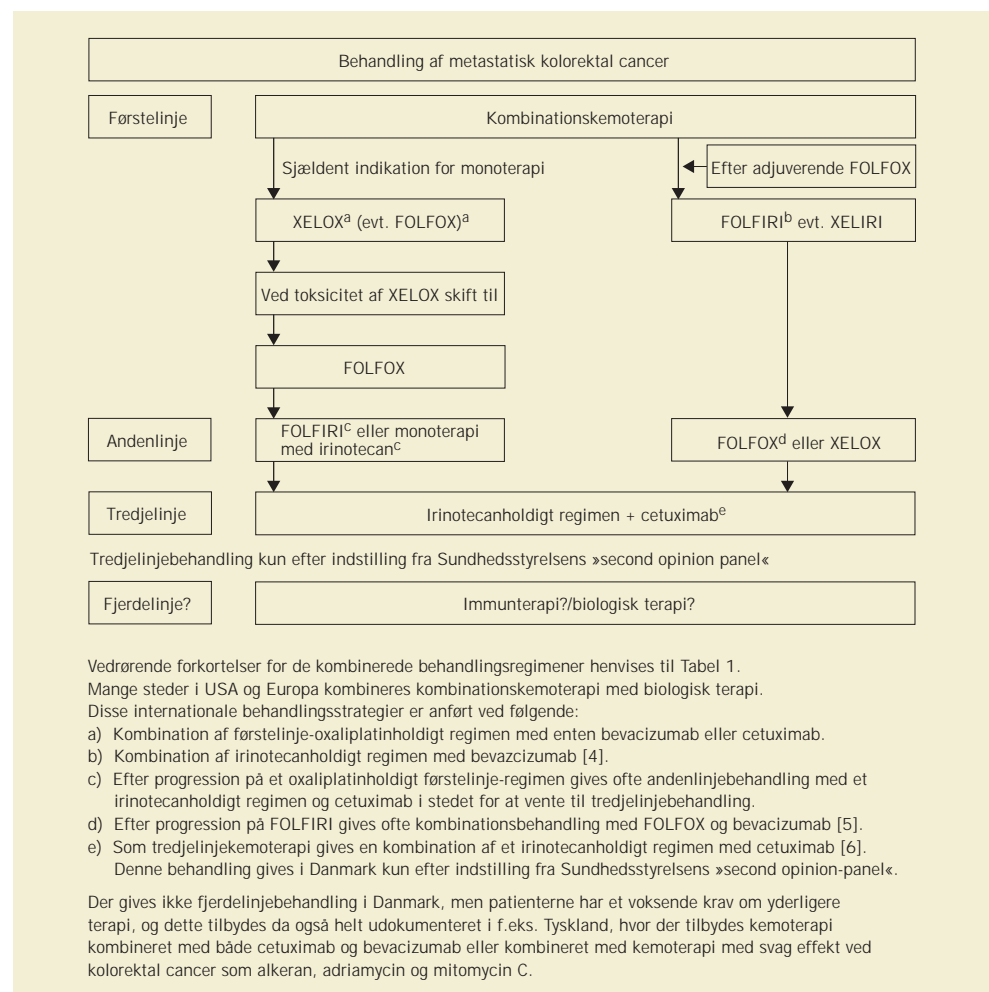
Cetuximab hæmmer EGFR. I en stor randomiseret undersøgelse (BOND I) er det vist, at cetuximab kombineret med irinotecan, som anden- eller tredjelinjebehandling af patienter med irinotecanrefraktær sygdom, signifikant øger responsraten fra 11% til 23% og forlænger TTP fra 1,5 måned til 4,1 måneder [6]. Dette er baggrunden for, at irinotecan og cetuximab ofte tilbydes som tredjelinjebehandling i Danmark efter henvendelse til Sundhedsstyrelsens »second opinion-panel«. Hvis cetuximab og irinotecan kombineres med bevacizumab (BOND II) øges responsraten fra 23% til 39%, og TTP forlænges yderligere fra 6,9 måneder til 8,5 måneder. Kombinationen kan tåles og er uden uventet toksicitet [7].

Behandling af mikroskopisk sygdom

Omkring 800 danske patienter opereres årlig for coloncancer med lymfeknudemetastaser (Dukes C). En del af disse har fort-

sat ikke erkendelig makroskopisk, men alene mikroskopisk sygdom. Rutinemæssigt tilbydes disse patienter adjuverende behandling. Med 5-FU/LV alene enten som bolusbehandling eller med capecitabin eller uftoral bliver næsten 10% flere raske [1]. Ved ASCO-kongressen i 2003 præsenterede man de første resultater af MOSAIC-studiet, hvori man sammenlignede adjuverende behandling med de kontinuerte infusionsregimener med 5-FU/LV-regimenet i de Gramont-regimenet som monoterapi over for kombinationsterapi i FOLFOX-regimenet ved CRC [8]. Ved opdateringen i 2005 var 9% flere patienter med lymfeknudepositiv CRC-sygdomsfrie efter fire år. I 2005 blev det bekræftet, at kombinationen af et bolusregimen med oxaliplatin og 5-FU/LV også var velegnet til behandling af mikroskopisk sygdom (FLOX) [9]. At man ikke blot direkte kan overføre resultaterne fra behandlingen af mCRC blev slået fast ved ASCO-kongressen 2005. Her præsenterede man resultaterne fra et stort studie (PETACC 3), hvori man sammenlignede behandling med FOLFIRI over for 5-FU/LV alene (*de Gramont*). Forskellen i sygdomsfri overlevelse var netop ikke signifikant, og man konkluderede, at

Figur 3. Standardbehandlingen, som den praktiseres mange steder i 2005, til patienter med metastatisk kolorektal cancer,. Eksemplet er fra Amtssygehuset i Herlev.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 3. Den mediane overlevelse for patienter med metastatisk kolorektal cancer korrelerer med tilgængeligheden af alle tre aktive kemoterapeutika (5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin og irinotecan) [3].

Studie, år	Førstelinjeregimen	n	Andel af patienter med tre stoffer, %	Median overlevelse mdr.
Sattz, 2000	IFL	231	5	14,8
Douillard, 2000	FOLFIRI	198	15,7	17,4
de Gramont, 2000	FOLFOX	210	29,5	16,2
Koehne, 2003	FUFIRI	214	54	20,1
Grothey, 2002	FUFOX	123	67,5	19,7
	FOLFOX	111	62	20,5
Tournigand, 2001	FOLFIRI	109	74	21,5
	IROX	264	50	17,4
Goldberg, 2002	IFL	264	24	14,8
	FOLFOX	267	60	19,5

IROX: Kombination af irinotecan og oxaliplatin.

kombinationsbehandling med 5-FU/LV og irinotecan for nærværende ikke bør anvendes adjuverende uden for kliniske undersøgelser [10]. Forhåbentlig kan supplerende biologisk målrettet behandling sikre, at endnu flere patienter gøres raske, og regimener med bevacizumab og cetuximab og kemoterapi afprøves nu i mange, store randomiserede undersøgelser.

Konklusion

Kombinationen af oxaliplatin og 5-FU/LV er velegnet til behandling af mikroskopisk sygdom, mens det er mere tvivlsomt med irinotecan. Ved makroskopisk sygdom bør der gives kombinationskemoterapi med 5-FU/LV og enten irinotecan eller oxaliplatin. Dette bør formentlig kombineres med biologisk behandling, der formentlig også bør kombineres. Som førstelinjebehandling er der kun meget sjældent indikation for monokemoterapi. Som førstelinjebehandling er der nu over ti effektive valgmuligheder, men der er nu ikke længere tid til eller brug for at diskutere, hvilket regimen der er det optimale. De vigtigste spørgsmål nu synes at være: »Hvordan og hvor tidlig kombinerer man kombinationskemoterapi med biologisk målrettet behandling?«, »Er der en optimal sekvens, som behandlingerne skal gives i?«, »Hvad er den optimale varighed af behandlingen?« og »Kan man anvende en *stop and go*-strategi?«

Med dagens nuværende viden bør irinotecanholdige regimener kombineres med bevacizumab både som førstelinje- og andenlinjebehandling. Hvis sygdommen er resistent for oxaliplatin og irinotecan, bør patienterne tilbydes irinotecan og cetuximab.

På under et årti har metastatisk cancer fra tyk- og endetarm ændret sig fra at være en primært kirurgisk palliativ sygdom til at være en sygdom, hvor der har været stigende succes med kombinationskemoterapi og molekylær målrettet terapi. I stedet for at være en mere eller mindre akut livstruende sygdom vil metastatisk kolorektal cancer med moderne terapi for-

mentlig kunne forblive kronisk i årevis. Det er et af de områder af den medicinske cancerbehandling, hvor man i de senere år har haft størst succes.

Korrespondance: *Benny Vittrup Jensen*, Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, DK-2730 Herlev. E-mail: Bevi@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 26. september 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-87.
2. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
3. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209-14.
4. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
5. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc ASCO* 2005; abstract 2.
6. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
7. Saltz LB, Lenz H, Hochster H et al. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. *Proc ASCO* 2005; abstract 3508.
8. 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.
9. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc ASCO* 2005, abstract 3500.
10. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan / 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts) (PETACC 3). *Proc ASCO* 2005, abstract 8.