

Individualiseret behandling af coloncancer

Andreas Weinberger Rosen, Thea Helene Degett & Ismail Gögenur

STATUSARTIKEL

Center for Surgical Science, Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

Ugeskr Læger
2016;178:VI11150916

Kolorektal cancer er verdens tredjehyppigste kræftsygdom. Hvert år får ca. 1,4 mio. mennesker diagnosticeret kolorektal cancer, og ca. 700.000 dør af sygdommen [1]. I 2014 fik 3.512 danskere konstateret coloncancer [2].

Hjørnesteinen i behandlingen af patienter med lokal colon- og rectumcancer er kirurgi. Behandling af rectumcancer har igennem de seneste årtier gennemgået en rivende udvikling med optimering af kirurgisk og medicinsk behandling, herunder radioterapi. En forståelse af sygdommens heterogenitet har medført, at man nu råder over et differentieret individualiseret behandlingsforløb for patienter med rectumcancer. Udviklingen har været så drastisk, at den relative femårsoverlevelse i Danmark efter ikkemetastatisk rectumcancer er lige så høj som efter ikkemetastatisk brystcancer [3]. Den positive udvikling i overlevelse er ikke sket i samme grad inden for behandling af coloncancer. Nye behandlingsmuligheder i form af biologiske lægemidler med særlige molekylære mål er kommet i takt med en øget forståelse af sygdommens biologi på et molekylært niveau [4-6]. Den øgede viden om coloncancers biologi muliggør, at man med forskellige molekylærbiologiske metoder i dag kan forudse, om nogle behandlinger vil gavne den enkelte patient [7-10].

Behandlingen af patienter med coloncancer er en tværfaglig udfordring. Patienterne diskuteres derfor i multidisciplinære team bestående af kolorektalkirurger, radiologer, onkologer og patologer for at sikre den optimale behandling. Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) er ansvarlig for de nationale retningslinjer for behandling af kolorektal cancer, og retningslinjerne er ligeledes udformet i et tværfagligt samarbejde mellem ovenstående faggrupper.

Behandlinger kan individualiseres i forhold til patientens særlige risikoprofil, molekylærbiologiske karakteristika og debutsymptomer. Artiklens formål er

kort at introducere den individualiserede behandling, der findes i dag, samt nævne nogle af de områder, der er under udvikling, og som muligvis kan give nye behandlingstilbud til patienter med sporadisk coloncancer.

INDIVIDUALISERET PRÆOPERATIV BEHANDLING AF COLONCANCER

Ifølge DCCG anbefales neoadjuverende kemoterapi ikke rutinemæssigt til patienter med resektabel coloncancer, men kan forsøges ved lokalt avanceret tumor, hvis der er tvivl om, hvorvidt tumoren kan fjernes radikalt. Neoadjuverende behandling til patienter med metastatisk sygdom, der ikke umiddelbart er resektabel, kan forsøges, hvis det vurderes, at et tumorsvind kan gøre metastasen resektabel [11]. Effekten af neoadjuverende kemoterapi hos patienter med lokalt avanceret coloncancer uden fjernmetastaser undersøges i flere studier blandt andet i Foxtrot-studiet [12]. Studiet viste i en opgørelse over de første 150 patienter, at der i gruppen, der fik neoadjuverende kemoterapi, var signifikant flere patienter, der var radikalt opererede (ingen tegn til hverken mikroskopisk eller makroskopisk residualcancer), et reduceret antal lymfeknuder med spredning, et lavere stadie samtidig med en acceptabel toksicitet og ingen signifikant øget postoperativ morbiditet i forhold til gruppen, der ikke fik neoadjuverende kemoterapi [12]. I studiet undersøgte man desuden muligheden for med et monoklonalt antistof at individualisere den neoadjuverende behandling ud fra patienternes mutationsprofil [12].

Individualiseret behandling, som er baseret på patientens debutform og almentilstand, bruges hos patienter, som debuterer med akut obstruerende coloncancer. Her kan den akutte morbiditet reduceres ved at anlægge en stent, der ophæver tarmobstruktionen. Herved kan patienterne komme i en stabil tilstand, der muliggør elektiv kirurgi. Behandlingen kan også bruges palliativt til patienter, hvor der ikke findes et kurativt behandlingstilbud, for at forhindre aflukning af tarmen og dermed akut operation med efterfølgende stomi [13].

Der er dog sået tvivl om behandlingens sikkerhed, da den muligvis reducerer den samlede overlevelse for potentielt kurable patienter [14]. Denne problematik må afklares i fremtidige studier.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ I dag individualiseres behandlingen af patienter med coloncancer særligt inden for onkologien.
- ▶ Nye behandlingsstrategier kan give et differentieret behandlingstilbud til patienter i form af individualiseret præoperativ, operativ og postoperativ behandling.
- ▶ Med implementering af nye tiltag kan flere patienter få tilrettelagt den optimale behandling ud fra deres individuelle risikoprofil.

INDIVIDUALISERET OPERATIV BEHANDLING AF COLONCANCER

DCCG anbefaler, at man som standard behandler patienter med resektabel coloncancer ved at bortoperere den tumorbærende del af tarmen med dertilhørende krøs og karstrukturer (**Figur 1**). Dette er den eneste kurative behandlingsform. For at patienten får så skånsomt et postoperativt forløb som muligt, tilsigter man at udføre operationen med minimalt invasiv teknik ved laparoskopi eller robotassisteret kirurgi, hvis det er teknisk muligt. Patienter, der ikke kan opereres kurativt, kan stadigvæk behandles med operation med palliativ sigte for eksempelvis at muliggøre kemoterapi, stoppe blødninger eller afhjælpe smerter [11].

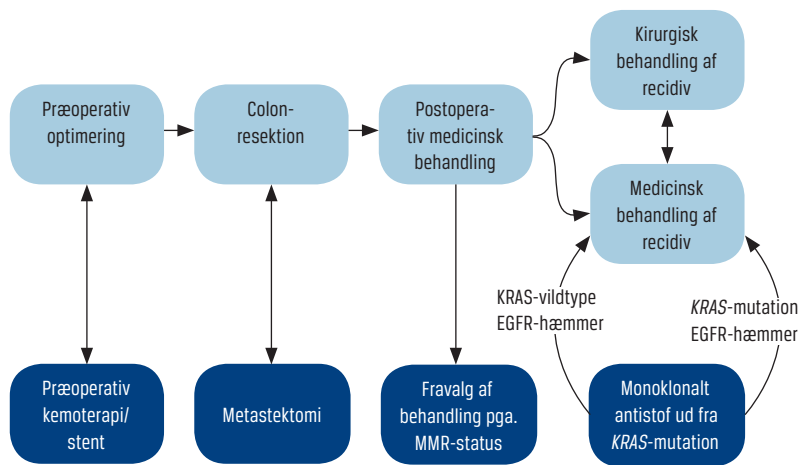
I et større dansk studie taler man for at standardisere kirurgien med en teknik kaldet *complete mesocolic excision* (CME). CME-teknikken bygger på central dissektion med komplet fjernelse af mesocolon med komplet karstrukturer i en intakt fascie. I studiet har man undersøgt patienter, som er blev opereret med CME-teknik, og patienter, som er blev opereret med konventionel teknik. Patienter, som var opereret med CME-teknik, havde en øget fireårssygdomsfri overlevelse. Dette gjaldt for både patienter med lokal sygdom og dem med spredning til lymfeknuderne [15].

Skrøbelige patienter har en særlig høj risiko for at få en postoperativ komplikation [16]. Hos disse patienter kan et lokalt indgreb muligvis forbedre prognosen ved at nedsætte risikoen for postoperative komplikationer.

En ny teknologi, *endoscopic full-thickness resection*, muliggør en lokal fuldvægsresektion af colon. Teknikken kan muligvis få en plads i behandling af patienter, der i ringe grad tåler operation, herunder skrøbelige patienter, men som i øvrigt er kandidater til radikal kirurgi. Metoden kan medføre, at små tumorer op til 2-2,5 cm i diameter i colon kan lokalbehandles [17]. Dog er der risiko for perforation og derved spredning til peritoneum ved behandlingen [18]. En individualiseret behandlingsmodalitet til patienter med små tumorer vil blive relevant med introduktionen af screening for kolorektal cancer i Danmark, da flere patienter end i øjeblikket forventes at ville få opdaget deres cancer i et tidligt stadium. Udfordringen er, at der p.t. ikke findes

FIGUR 1

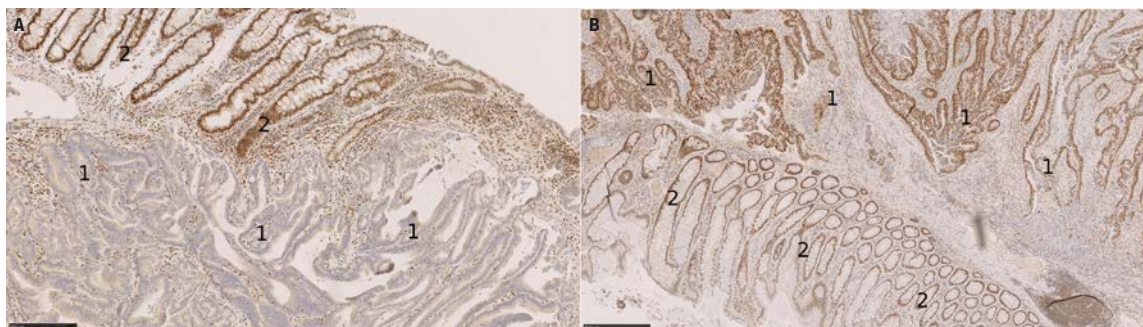
Et teoretisk forløb for en patient med coloncancer. Standardforløbet er markeret med de lyseblå kasser, og i de mørkeblå kasser er der eksempler på, hvordan behandlingsforløbet individualiseres i dag.



EGFR = epidermal vækstfaktorreceptor; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene-homolog; MMR = mismatch repair; VEGF = vaskulær endotelial vækstfaktor.

en god præoperativ diagnostik, hvormed man med sikkerhed kan konstatere spredning til lymfeknuder eller mikrometastatisk sygdom. Tilstedeværelsen af kræftsygdom kan identificeres med DNA-fragmenter fra tumorer eller metastaser. For kolorektal cancer ser det ud til, at man med DNA-fragmenterne ville kunne detektere restsygdom, som man ikke kan påvise med nuværende billedmodaliteter. Hvis denne teknologi kan udvikles, så man præoperativt kan påvise, om fragmenterne stammer fra primærtumoren eller fra metastaser, kan man individualisere kirurgien herudfra [19].

Patienter, der debuterer med metastatisk sygdom og har resektable metastaser i lever og/eller lunger, har mulighed for lokal kirurgisk behandling af metastaserne i tillæg til kirurgisk behandling af primærtumoren. I studier har man påvist god effekt af kombineret resektion af metastaser og primærtumor med en femårsoverlevelse på over 50% [20, 21]. Hos enkelte patienter, hvor der endda var spredning med peritoneale metastaser, kunne man opnå en estimeret femårsover-



Snit af coloncancer med adenokarcinom (1) og normalt væv (2). Snittene er farvet med immunhistokemi mod mismatch-proteinet PMS2. Tumoren i A udtrykker ikke PMS2 i modsætning til tumoren i B.

levelse på 38% ved kirurgisk fjernelse af hele peritoneum, samtidig med at man gav opvarmet kemoterapi [22]. Patienter med metastatisk coloncancer, der ikke kan kurativt reseceres, ser ud til at have en forbedret cancerspecifik og samlet overlevelse efter fjernelse af primærtumoren. Data stammer fra observationelle studier, og der er derfor risiko for bias [23]. I et internationalt, randomiseret, klinisk studium, CAIRO4, er man ved at undersøge behandlingsgevinsten ved den palliative resektion hos patienter, som har metastatisk sygdom uden symptomer [24].

INDIVIDUALISERET BEHANDLING AF COLONCANCER EFTER OPERATION

Den postoperative standardbehandling for patienter, som er opereret for coloncancer, afhænger af sygdommens stadium. DCCG anbefaler som standard, at patienter med stadium III-sygdom, dvs. hvor der er spredning til lymfeknuder, og patienter med stadium II-sygdom og høj risiko for recidiv skal tilbydes adjuverende kemoterapi. Ved metastatisk sygdom kan der behandles med forskellige kemoterapiregimer. Den medicinske behandling kan indeholde fluorouracil (5-FU), leucovorin, oxaliplatin, irinotecan og biologiske lægemidler [11]. Behandlingsvejledninger vedrørende den medicinske behandling ved metastatisk sygdom bliver udarbejdet af Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin [25].

Individualiseret behandling med kemoterapi bruges i dag hos patienter med en særlig genetisk profil. I et studie undersøgte man data fra flere randomiserede studier, hvor man randomiserede patienter med kolorektal cancer til enten kirurgi eller kirurgi og adjuverende kemoterapi med 5-FU + levamisol/leucovorin. I studiet undersøgte man effekten af behandlingen ud fra, om patienternes cancer havde defekt eller normalt DNA-*mismatch repair* (dMMR/pMMR). *Mismatch repair*-systemet reparerer skader på cellernes DNA og er derved med til at skabe genomisk stabilitet [26]. Studiet viste, at patienter med pMMR havde øget sygdomsfri overlevelse, hvis de fik adjuverende kemoterapi, i modsætning til patienter, som havde dMMR og ikke havde øget sygdomsfri overlevelse. Studiet viste endda en reduceret overlevelse for patienter med stadium II-sygdom og dMMR, hvis de fik adjuverende behandling [10]. DCCG anbefaler, at man undersøger MMR-status hos alle patienter med coloncancer, hvis man påtænker at påbegynde monoterapi med 5-FU [11]. Viden om den tilgrundliggende biologi for coloncancer med dMMR-system muliggør nye angrebepunkter mod tumorer af denne type. Kolorektale cancere med dMMR har 10-100 gange så mange mutationer som cancere med pMMR. Den øgede mængde mutationer i cancercellerne kan potentielt medføre nye cancerspecifikke antigener, som immunforsvaret kan gen-

kende, og som derefter angriber cancercellerne. I et nyligt publiceret mindre fase 2-studie undersøgte man effekten af blokade af *programmed cell death 1* (PD-1)-signalvejen hos patienter med blandt andet metastatisk kolorektal cancer med dMMR og pMMR. PD-1-systemet undertrykker det cytotoxiske immunerespons, når det binder til sine ligander og er opreguleret i mange tumorer. Ved at blokere PD-1-signalvejen vil tumoren ikke deaktivere immunresponset. I studiet brugte man det monoklonale antistof, pembrolizumab. Det tyder på, at der hos patienter med dMMR-system er øget tid til recidiv og samlet overlevelse ved denne behandling. Det kræver dog større randomiserede studier, for at man kan fastslå den kliniske relevans [27]. I fremtiden kan man forstille sig, at flere molekylærbiologiske undersøgelser vil blive brugt til at guide valg og fravalg af medicinsk og kirurgisk behandling hos patienter med coloncancer.

Patienter med metastatisk sygdom kan behandles med kemoterapi eventuelt kombineret med biologisk behandling. Biologisk behandling er rettet mod særlige molekylære mål, hvor en gruppe retter sig mod epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR), der styrer en central signalvej for cellevækst. En anden gruppe er målrettet vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) og rammer tumoren ved at hæmme karydannelsen. For disse patienter er kombinationskemoterapi med tillæg af ét biologisk lægemiddel i tre randomiserede studier påvist at øge den sygdomsfri overlevelse. Resultaterne gælder for VEGF-hæmmeren bevacizumab og EGFR-hæmmerne cetuximab og panitumumab. Cetuximab øgede også den samlede overlevelse [28–30]. Nogle tumorer har dog mutationsprofiler, der gør dem resistente over for behandlingen med EGFR-hæmmere. Behandlingen af patienten kan individualiseres ved f.eks. at undersøge *KRAS*, hvorefter man kan forudse responset for EGFR-hæmmere. *KRAS* koder for *Kirsten rat sarcoma viral oncogene*-homolog (*KRAS*), der er et protein, som EGFR signalerer igennem. Nogle mutationer gør *KRAS* konstant aktivt og derved mistes EGFR-hæmmerens effekt på tumoren. Patienterne vil dog stadigvæk opleve de systemiske bivirkninger, uden at der er effekt på tumoren, da kroppens øvrige celler ikke er muterede [7, 8]. Mutationer i *NRAS* og *BRAF* kan også ophæve effekten af EGFR-hæmmere [9]. I klinikken anvendes der endnu ingen biomarkører, hvormed man kan forudse effekten af VEGF-hæmmere. Disse biomarkører vil kunne spare patienter for bivirkninger af virkningsløs medicin, øge behandlingsresponset og spare sundhedsvæsenet for udgifter til medicin uden effekt.

KONKLUSION OG PERSPEKTIVERING

På trods af nye behandlingsmuligheder forbliver behandling af coloncancer en stor udfordring. Man tilstræber, at patienternes behandling bliver individuali-

seret ud fra deres molekylære profiler, sygdomsstadie, særlige symptomer og komorbiditet. I flere studier undersøges man nye behandlingstiltag, heriblandt muligheden for præoperativ medicinsk behandling, palliativ resektion af kurativt inoperable tumorer og biomarkører til at guide den medicinske behandling. I fremtidige studier må det undersøges, hvordan behandlingen yderligere kan individualiseres, så patienter med coloncancer får den behandling, der tjener dem bedst, og så de undgår unødige bivirkninger fra behandling uden effekt.

SUMMARY

Andreas Weinberger Rosen, Thea Helene Degett & Ismail Gögenur:

Individualized treatment of colon cancer

Ugeskr Læger 2016;178:V11150916

The treatment of colon cancer has undergone a rapid development with improved surgical and medical regimes and the introduction of targeted treatments. This review offers insight into the current available tailored treatment of colon cancer, and some of the new tailored treatment possibilities with focus on preoperative-, surgical- and post-operative treatment are presented.

KORRESPONDANCE: *Andreas Weinberger Rosen.*

E-mail: andreaswrosen@gmail.com

ANTAGET: 19. maj 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. august 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: *Jesper Olsen*, Institut for natur, systemer og modeller, RUC, takkes for det kliniske billede.

LITTERATUR

- Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm. National årsrapport 2014. DCCG, 2014.
- DMCG.dk Benchmarking consortium rapport om canceroverlevelse i Danmark 1995-2012. Danske Multidisciplinære Cancergrupper og databasernes fællessekretariat 2012:1-17.
- 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.
- van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
- 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.
- van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:692-700.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G 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;28:3219-26.
- DCCG. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. www.dccg.dk/retningslinjer/index.html (30. sep 2015).
- Fox Trot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:152-60.
- Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term

outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-72.

- Sabbagh C, Browet F, Diouf M et al. Is stenting as «a bridge to surgery» an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? *Ann Surg* 2013;258:107-15.
- Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:161-8.
- Robinson TN, Wu DS, Pointer L et al. Simple frailty score predicts post-operative complications across surgical specialties. *Am J Surg* 2013;206:544-50.
- Schmidt A, Bauerfeind P, Gubler C et al. Endoscopic full-thickness resection in the colorectum with a novel over-the-scope device: first experience. *Endoscopy* 2015;47:719-25.
- Picasso M, Parodi A, Fisher DA et al. Full thickness endoscopic resection of a colonic cancer: a case report. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:e99-e101.
- Reinert T, Scholer LV, Thomsen R et al. Analysis of circulating tumour DNA to monitor disease burden following colorectal cancer surgery. *Gut* 2016;65:625-34.
- Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:172-178.
- Andres A, Majno PE, Morel P et al. Improved long-term outcome of surgery for advanced colorectal liver metastases: reasons and implications for management on the basis of a severity score. *Ann Surg Oncol* 2008;15:134-43.
- Iversen LH, Rasmussen PC, Hagemann-Madsen R et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience. *Colorectal Dis* 2013;15:e365-72.
- Tarantino I, Warschkow R, Worni M et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg* 2015;262:112-20.
- t Lam-Boer J, Mol L, Verhoef C et al. The CAIRO4 study: the role of surgery of the primary tumour with few or absent symptoms in patients with synchronous unresectable metastases of colorectal cancer—a randomized phase III study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *BMC Cancer* 2014;14:741.
- RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommendation for medicinsk 1. og 2. linje behandling til patienter med metastaserende kolorektalcancer. www.regioner.dk/medicinsite/rads/behandlingsvejledninger/~media/0E8F20D869C14985A7B30CFD5B00AB13.ashx (30. sep 2015).
- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073-87.e3.
- Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
- van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-9.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705.