
Alla bäckar små förbättrar prognosen vid spridd kolorektalcancer

PIA ÖSTERLUND

Kolorektalcancer är den näst vanligaste cancerformen i västvärlden. En tredjedel av fallen får metastatisk sjukdom, varav två tredjedelar synkront i samband med att modertumören upptäcks. Diffusa eller obefintliga symtom ligger ofta bakom sen diagnos. Behandlingen är kurativ hos enstaka patienter med kirurgi av både primärtumör och alla metastaser, ofta i kombination med läkemedelsbehandling. Medellivslängden fördubblas och över hälften är vid liv fem år efter metastaskirurgi. Behandlingen av spridd tarmcancer har utvecklats de två senaste årtiondena och den förväntade livslängden femfaldigats till 2,5 år. Fluoropyrimidiner är fortfarande hörnstenen i behandlingen och kombineras med oxaliplatin och/eller irinotekan, samt biologiska läkemedel som panitumumab, cetuximab eller bevacizumab. Speciellt de biologiska läkemedlen skraddarsys bland annat enligt primärtumörens lokalisation, KRAS/NRAS/BRAF-mutationer och mikrosatellitinstabilitet. Patientens livskvalitet uppehålls med palliativ symtombehandling i kombination med kemoterapi. Palliativa lokalbehandlingar används allt oftare i fall med begränsad metastasering och kan ge långa behandlingsfria intervall och symptomlindring. Spridd tarmcancer är den multidisciplinära konferensens segertåg, där den samlade kunskapen, humaniteten, erfarenheten och skickligheten gagnar patienten.

Spridd tarmcancer är den tredje vanligaste cancerformen i västvärlden och den näst dödligaste formen av cancer (1). I Finland konstaterades 3 359 nya tarmcancerfall och inträffade 1 376 dödsfall år 2016 (2). Femårsöverlevnaden har stadigt blivit bättre och är nu 64–69 procent hos både män och kvinnor med rektum- respektive koloncancer (3). Metastasering vid diagnostillfället finns hos 20–25 procent av tarmcancerfallen och de står för två tredjedelar av de metastaserade fallen, och knappt en tredjedel av de kurativt behandlade fallen metastaserar (4). Metastaserad sjukdom är oftast utom räckhåll för kurativ behandling.

Äldre utgör största delen av tarmcancerfallen och 71 år är medelåldern för insjuknande. Andra bakomliggande sjukdomar och hög

biologisk ålder ställer stora krav på expertkompetens hos de behandlande läkarna (5). Studier med äldre patienter hjälper oss att välja behandlingsalternativ mer optimalt (6).

Primärtumörens lokalisation påverkar metastaseringsprofilen

Tarmcancer metastaserar oftast till lever (70 % i ett tyskt material, $n = 385$), lungor (24 %), avlägsna lymfkörtlar (16 %), peritoneum (15 %), och lokalrecidiv ses vid < 10 % (4, 7). Mera sällsynta metastaslokaliseringar är skelettet (4 %), centrala nervsystemet (CNS 2 %), ovarier (1 %), mjukdelar (1 %), binjuren (1 %), njurarna (1 %) och pleura (1 %) (4), men metastasering ses även i endometrium, urinvägar, gallvägar, pankreas, sköldkörtel, testiklar osv. (enligt en finsk studie, $n = 1086$) (7). Som enda metastaslokal ses oftast lever (48 %), lunga (6 %) och peritoneum (4).

Nygamla rön är att primärtumörens lokalisation har betydelse för metastaseringsprofilen. Vid rektalcancer ses oftare lungmetastaser eller CNS-metastasering. Vid högersidig tarmcancer ses mer peritoneal eller ovarial metastasering, och vid vänstersidig koloncancer mer

SKRIBENTEN

Pia Österlund, MD, docent, biträdande överläkare på Cancerkliniken vid Tammerfors universitetssjukhus

levermetastasering (4, 7, 8). Dessa fynd har betydelse vid uppföljning av cancer efter kurativ operation av primärtumören. Möjligheten till kurativ metastasresektion är alltså lite högre vid vänstersidiga kolontumörer.

Ett av de viktigaste nya rönen är att primärtumörens lokalisering påverkar valet av biologiskt läkemedel (9).

Tarmcancer uppstår via en räckgenetiska mutationer som påverkar behandlingsalternativen

Adenomkarcinomsekvensen lanserades 1992 av Cho och Vogelstein (10). Enligt denna teori uppkommer tarmcancer via aktivering av onkogener och inaktivering av tumörsuppressorgener. I den andra fasen sker successivt mutationer i åtminstone fyra eller fem gener, vilket sedan leder till en malign tumör. Den tredje teorin är att dessa förändringar sker i en speciell följd som definierar tumörens biologiska egenskaper.

De vanligaste mutationerna i tarmcancer är mutation i RAS-genen, och detta ses i hälften av fallen och denna förändring ses ganska tidigt i adenomkarcinomsekvensen. KRAS- och NRAS-mutationer har stor betydelse för behandlingsalternativen vid metastaserad sjukdom och testas rutinmässigt hos alla behandlingsbara patienter. Mutationer i RAS-genen är en negativ prediktiv faktor för behandling med hämmare av receptorn för epidermal tillväxtfaktor (epidermal growth factor receptor, EGFR), men påverkar inte behandlingseffekten hos hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Den näst vanligaste mutationen är p53 som är en tumörsuppressor, men den har inga kliniska implementeringar än så länge.

BRAF, speciellt V600E-mutationen, är en negativ prognostisk faktor och eventuellt en negativ prognostisk faktor för EGFR-hämmare (11). Den första randomiserade studien som kombinerar EGFR-, BRAF- och MEK-hämmare rapporterades i juli 2019 (12). Men enligt den senaste informationen är mutationer i klass 3 non-V600E ofta inte aktiverande och patienterna behandlas som non-BRAF-muterade (13).

Hög mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) ses i cirka 4 procent av de metastatiska fallen och en del av dessa är Lynchs syndrom men även hypermetylering kan leda till MSI-H. MSI-H är en negativ prognostisk faktor för cytostatikabehandling och dessa fall kan eventuellt

ha nytta av behandling med hämmare av programmed death (ligand) (PD-1/PD-L1) men behandlingsresultaten är i detta skede ganska preliminära [11].

Nya målsökande läkemedel testas aktivt. De som är närmast rutinbehandling är riktade mot NTRK/ALK/ROS/RET-fusionsgener, Her2, POLE osv. (14). Typiskt för dessa är en frekvens på < 2 % och ofta en bättre behandlingsrespons än hos icke-målsökande mediciner.

Behandlingsintentionen är oftast en kombination av palliativ och bromsande behandling

Palliativ behandling behövs ofta under hela sjukdomstiden och symtomen behandlas individuellt. Det palliativa teamet involveras oftast redan i början av det bromsande skedet och tar successivt över allt mer behandlingsansvar. Nutritionsproblem och avmagring ses hos en betydande del av tarmcancerpatienterna, och nutritionsbehandling påverkar behandlingstoleransen och behandlingseffekten gynnsamt (15). Smärta ses främst vid lokalrecidiv, men de flesta parenkymorgan ger ingen smärta om inte ytan affekteras. Oftast svarar smärtan bra på opioider. Psykosocialt stöd är av stor betydelse och hela familjen involveras i allt högre grad för optimalt välbefinnande (16). Genetiker och kliniker samarbetar i de knappa 5 procent av fallen som har ärftlig cancer och screening främst med koloskopi kan förhindra cancer i många fall.

Läkemedelsbehandling vid metastaserad kolorektalcancer ges med intentionen ”mer dagar och mer i dagen” (Österlund P., personlig kommunikation 1998) och är väldigt sällan kurativ. Medellivslängden vid metastaserad sjukdom har förbättrats betydligt från cirka 5 månader i slutet av 1900-talet (17) och är idag drygt 16 månader populationsbaserat (17) och drygt 30 månader i studiematerial (18-20).

Fluoropyrimidiner med eller utan modulatorer var länge det enda behandlingsalternativet vid spridd cancer med en medellivslängd på knappt ett år för patienten (21). Cytostatikapreparaten oxaliplatin och/eller irinotekan kombineras med fluoropyrimidiner för att förbättra behandlingssvaret och ge längre effekt och därmed längre progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (overall survival, OS) (22-26). Valet mellan irinotekan och oxaliplatin påverkas mest av deras toxicitetsprofil. Irinotekan ger oftare alopeci och diarré, medan oxaliplatin ger neurotoxicitet (9).

Målsökande läkemedel med kombinationscytostatika ges rutinmässigt om inte kontraindikation föreligger (9). Valet ligger mellan EGFR-hämmare (cetuximab eller panitumumab) och VEGF-hämmare (bevacizumab) i första linjens behandling och behandlingsindikationen cytoreduktiv eller stabiliserande påverkar valet [9]. I vänstersidig primärtumör utan *KRAS*-, *NRAS*- eller *BRAF*-mutationer ger tillägg av EGFR-hämmare den bästa responsen och de ges om man behöver djup respons vid symptomatisk metastasering. Vid högersidig primärtumör ges bevacizumab baserad behandling oberoende av mutationsprofil. Vid *BRAF*^{V600E}-mutation eftersträvar man så effektiv behandling som möjligt och kombinerar ofta bevacizumab med en trippelcytostatikakombination. VEGF-hämmare ger generellt lite mindre subjektiva besvär än EGFR-hämmare, som ger hudproblem och det påverkar livskvaliteten.

Andra eller tredje linjens behandling är ofta korsbyte av både cytostatika och målsökande läkemedel, (oxaliplatin ↔ irinotekan och EGFR ↔ VEGF medan man fortsätter med fluoropyrimidinbasen) [9].

Senare linjens behandling är regorafenib eller trifluridin/tipiracil som ges med stabiliserande intention. Dessa behandlingar ger sällan respons och överlevnadsfördelen är måttlig (27, 28).

Kurativ behandling med metastaskirurgi är möjlig hos allt fler

Kolorektalcancer har en annorlunda metastaseringsprofil än många andra solida tumörer och oligometastasering (< 10 metastaser) till ett eller två organ ses oftare. Oligometaserad cancer ska alltid diskuteras på en multidisciplinär konferens (MDK) i det skede som metastaseringen konstateras, och även vid de första responsevärderingarna, för att möjliggöra metastasresektion eller lokal behandling med kurativt mål (9). De vanligaste metastaslokaler som kan opereras i kurativt syfte är lever, lunga och peritoneum samt lokalrecidiv, men även ovarie- och hjärnmetastaser kan ibland opereras med långtidsöverlevnad som mål (9).

Upp till 40 procent av de finländska patienterna i RAXO-studien (n = 1086) var resekbala vid centraliserad resektionsevaluering [29]. I diagnoskedet var 28 procent operabla, och 12 procent blev resekbala med effektiv konversionsbehandling. I konversionssyfte ges kombinationsbehandling med den effektivast möjliga cytostatikakombinationen och

målsökande läkemedel (9). Medelöverlevnaden var 6,7 år hos de resekerade patienterna i det finländska materialet (29). Femårsöverlevnaden är över 50 procent i de nyare patientserierna, men återfall ses hos många fler. Återfallen är reresekabla hos en del.

Neoadjuvant (före operation) och adjuvant (efter operation) behandling ges för att minska risken för återfall efter metastasresektion (9). Både fluoropyrimidiner och oxaliplatinbaserad behandling har studerats och förbättrar prognosen (30, 31).

Lokalbehandling ger långtidskontroll och läkemedelsbehandlingsfri tid

Vid oligometastatisk sjukdom bör MDK-evalueringen även ta ställning till lokalbehandling. Målet med dessa behandlingar är långtidskontroll och även kuration hos enstaka patienter (9). Långtidskontroll utan behandling är ofta ett mycket gott behandlingsmål med tanke på livskvaliteten. Dessa alternativ glöms dock ibland bort i djungeln av läkemedelsbehandlingar och försöken att uppnå metastaskirurgi.

De lokala behandlingsformerna innefattar ablation med värme, kyla eller ”elektrovaporering”, lokal extern strålbehandling, så kallad stereotaktisk strålbehandling, lokal intern strålbehandling som t.ex. brakyterapi, selektiv intraarteriell radioterapi (SIRT), transarteriell kemoembolisering (TACE) där cytostatika och ockluderande partiklar sprutas in i de lokala blodkärlen, samt lokal kemoterapi (9).

Effektivt samarbete mellan specialiteterna har förbättrat prognosen för finländska patienter med metastaserad tarmcancer

Alla bäckar små innefattar primärvården och företagshälsovården som tidigarelagt diagnostiken vid tumörmisstanke (i avsaknad av ett allmänt screeningsprogram i Finland), gastroenterologer som behandlar fallen av Crohns sjukdom och ulcerös kolit allt bättre, bättre förutsättningar för koloskopi och bättre undersökningar, noggrannare och snabbare patologi, effektiviserad och utökad molekylärpatologisk diagnostik, förbättrad genetik med bland annat HNPCC- och FAP-registren och forskningen kring dem, tekniskt bättre radiologiska undersökningar och systematiserade utlåtanden, bättre tarmkirurgi som görs endast på behovande, förbättrat peroperativt vårdprogram med kortare sjukhusvistelse,

betydligt utökad resektionskirurgi utanför solitär lever- och lungmetastasering och förbättrad onkologisk behandling – bara för att nämna några.

RAXO-studien har under året väckt stort internationellt intresse (7, 29) och diskussionen för abstraktet vi presenterade på världskongressen ASCO i juni konstaterade att ”vi måste försöka replikera det som finländarna gjort” (29). Över hundra kolleger i Finland har deltagit i det frivilliga RAXO-arbetet i snart tio år och det är MDK-verksamhet på superb nivå, som möjliggjort fantastiska behandlingsresultat i landets alla 21 sjukvårdsdistrikt. Denna studie kommer att generera tiotals publikationer och flera doktorsavhandlingar under de kommande månaderna och åren, med målet att förstå tarmcancer på ett sådant sätt att det gagnar patienten och de behandlande teamen.

Sammanfattning

Behandlingen av friska och unga personer har utvecklats avsevärt under det kvartssekel som jag har behandlat dessa patienter. Idag har vi möjlighet till kuration hos en betydligt större del av patienterna. De äldre behandlas bättre idag och behandlingen optimeras enligt biologisk ålder och underliggande sjukdomar så att vi mer sällan över- eller underbehandlar dessa patienter.

Vi förstår sjukdomens biologi bättre och sätter in de målsökande läkemedlen enligt biologiska faktorer, mutationer, patientens önskemål och andra kriterier på ett sådant sätt att patienten mår allt bättre under en större del av sin sjukdomstid. Flera linjers behandling möjliggör skraddarsydd alternativ och utökad livslängd.

Multidisciplinär behandling är nyckeln till framgång med denna sjukdom och onkologens viktigaste uppgift är att vara spindeln i nätet.

Pia Östelund

pia.osterlund@pshp.fi eller

pia.osterlund@helsinki.fi

*Forskningsunderstöd och/eller arvoden:
Amgen, Celgene, Eisai, Lilly, Merck, MSD,
Nordic Drugs, Sanofi, Baxalta/Servier, Roche.
Kongressdeltagande som klinikens representant:
Astra Zeneca, Pierre Fabre.*

Referenser

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.
2. Cancer_registry. Cancer statistics for Finland. In. Helsinki: Cancer registry 2018.
3. Nordcan. Nordic cancer statistics. In registry Fc (ed). Helsinki: 2018.
4. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C et al. Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Visc Med* 2017; 33:70-75.
5. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Annals of Oncology* 2014; 26: 463-476.
6. Winther SB, Liposits G, Skuladottir H et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019.
7. Osterlund P, Lamminmaki A, Soveri LM et al. Pattern and dynamics of metastatic sites during course of metastatic colorectal cancer (mCRC) trajectory in 1086 Finnish patients in the nationwide prospective RAXO study. *Ann Oncol* 2019; 30: Abstract PD-028.
8. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 29765.
9. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-22.
10. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer* 1992; 70: 1727-31.
11. Dienstmann R, Tabernero J. Spectrum of Gene Mutations in Colorectal Cancer: Implications for Treatment. *Cancer J* 2016; 22: 149-155.
12. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E et al. BEACON CRC: a randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: LBA-006. 1v137-151.
13. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO et al. Non-V600BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 2624-30.
14. Xin JJ, Pin LS, Chua CC. Novel Targets in Advanced Colorectal Cancer. *Colorectal Cancer Rep* 2018; 14:192.
15. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1431-38.
16. Schuurhuizen CSEW, Braamse AMJ, Konings IRHM et al. Predictors for use of psychosocial services in patients with metastatic colorectal cancer receiving first line systemic treatment. 2019; 19:115.
17. Sorbye H, Cvancarova M, Qvortrup C et al. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2354-60.
18. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 2392-01.
19. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1065-75.
20. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1306-15.

-
21. Rougier P, Paillot B, LaPlanche A et al. 5-Fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration. Final results of a randomised trial in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1789-93.
 22. de Gramont A, Figer 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.
 23. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-147.
 24. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-914.
 25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-47.
 26. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670-76.
 27. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381:303-312.
 28. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-19.
 29. Osterlund PJ, Kallio RS, Kellokumpu I et al. Repeated centralized MDT resectability assessment during first-line treatment in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer (mCRC) patients nationwide (prospective RAXO study). 2019; 37:3517-17.
 30. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906-11.
 31. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1208-15.

Summary

A multidisciplinary approach improves the prognosis of metastasized colorectal cancer
Colorectal cancer is the second most common cancer. One third develop metastatic disease, of which 2/3 synchronously. Late diagnosis is usually due to vague symptoms or asymptomatic primaries. Curative treatment is achieved with surgery of the primary and all metastatic lesions, in combination with chemotherapy. Chemotherapy in combination with biologic therapy has improved median survival to 30 months in study populations. Tailoring treatment of metastatic disease involves consideration of tumour sidedness, metastatic sites, KRAS/NRAS/BRAF mutations and MSI-H status. The combination of palliative care alongside oncologic therapy with disease-control intent has improved not only quality of life, but also prolonged survival.