

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

Ansvarlige:

Per Pfeiffer, Onk afd, Odense Universitetshospital
Camilla Qvortrup, Onk afd, Odense Universitetshospital

Rekommandationer

Resume af den overordnede strategi for 1. linje behandling af patienter med mKRC

Behandlingen af patienter med mKRC afhænger af målet med behandlingen, som igen afhænger af muligheden for kurativt intenderet resektion af metastaser vurderet ved MDT-konference og om patienten har symptomer. På baggrund heraf inddeles patienter med mKRC ofte behandlingsmæssigt i 4 hovedgrupper kaldet ESMO gruppe 0, 1, 2 og 3, hvor gruppe 0 er patienter med resektable metastaser, gruppe 1 er patienter med potentielt resektable metastaser (dvs. resektable hvis der opnås tumorsvind), gruppe 2 er patienter med aldrig resektable metastaser men *med* symptomer og gruppe 3 er patienter med aldrig resektable metastaser *uden* symptomer. For både gruppe 1 og 2 er målet med behandling opnåelse af tumorsvind hvorfor retningslinjer for disse to grupper er beskrevet samlet.

Som hovedregel indledes behandling med kombinationskemoterapi med eller uden biologisk behandling, men ESMO grupperingen er vejledende for mere skræddersyet behandling.

Generelt tilrådes behandling i 6 måneder, herefter kontrol og genstart af kombinationsbehandling ved progression, med mindre der vælges en strategi med vedligeholdelsesbehandling.

Generelt

- Fluoropyrimidin er hjørnestenen i behandlingen af patienter med mKRC. Intravenøs FU kan erstattes af et af de perorale alternativer. A
- Generelt er kombinationsbehandling (fluoropyrimidin med oxaliplatin eller irinotecan) mere effektiv end fluoropyrimidin alene. A

Behandling af patienter med mKRC kan yderligere forfines:

ESMO gruppe 0: Pt med resektable metastaser, udgør omkring 10%

- Patienter med resektable metastaser (primært levermetastaser) bør tilbydes leverresektion, evt i kombination med anden lokal- behandling for at sikre radikalitet. B
- Hos patienter der ikke tåler resektion (medicinsk in-operable) kan RFA, MWA eller stereotaktisk strålebehandling tilbydes. B

Formålet med supplerende onkologisk behandling er at øge chancen for helbredelse. Peri-operativ kemoterapi bør især planlægges hos patienter med risikofaktorer (synkrone metastaser, flere metastaser, størrelse over 5 cm, forhøjet CEA).

Behandlingsforslag:

- Peri-operativ kemoterapi (FOLFOX), men ikke til patienter med lille solitær

- metastase. B
- Adjuverende 5-FU efter resektion hvis der ikke er givet neoadjuverende behandling. C
- Patienter som er R0-reseceret for kolorektale metastaser bør indgå i et kontrolprogram mhp. påvisning af resektable metastaser C
- Patienter som er R0-reseceret for kolorektale metastaser bør indgå i et kontrolprogram mhp. påvisning af resektable metastaser C

ESMO gruppe 1 og 2: Pt med potentielt resektabel mKRC (resektabel efter tumorsvind), udgør 10-20% og pt MED symptomer og metastaser, der ikke kan blive resektable, udgør ca. 40%.

Formålet er at opnå tumorsvind og dermed mulighed for radikal resektion el. lindring af symptomer og bedring af livskvalitet. Derfor bør patienterne tilbydes regimer, der giver størst sandsynlighed for tumorsvind.

- Patienter med potentielt resektable metastaser bør løbende vurderes mhp. resektion B

Behandlingsforslag

RASwt:

- FOLFIRI + cetuximab A
- FOLFOX + cetuximab A
- FOLFOX + panitumumab A
- FOLFIRI + panitumumab C

RASmut:

- Kombinationskemoterapi B
- Kombinationskemoterapi + bevacizumab B
- FOLFOXIRI B

Gruppe 3: Patienter uden symptomer og med metastaser, der ikke kan blive resektable, udgør ca. 30%

Hovedformålet er at udsætte tidspunkt for progression og derved bibeholde livskvaliteten med så få bivirkninger som muligt.

Behandlingsforslag:

- 5FU + bevacizumab A
- Kombinationsbehandling B
- Kombinationsbehandling + bevacizumab B
- Monoterapi fulgt af kombinationsbehandling ved PD B
- Kombinationsbehandling + EGFR hæmmer (kun RASwt) B

Resume af strategi for behandling EFTER 1. linje behandling

- Ved progression tilbydes 2. linje kemoterapi. Afhængig af 1. linje behandlingen skiftes til irinotecan-baseret eller oxaliplatin-baseret kemoterapi A
- Patienter der ikke har fået bevacizumab som 1. linje behandling kan behandles med bevacizumab som led i 2. linje behandling A
- Patienter der har fået oxaliplatin som 1. linje behandling kan behandles med

- FOLFIRI + aflibercept som 2. linje behandling, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette (ikke godkendt af KRIS). A
- Patienter der har fået bevacizumab som 1. linje behandling kan fortsætte med bevacizumab som del af 2. linje behandling, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette (ikke godkendt af KRIS) A
- Patienter der ikke er behandlet med cetuximab eller panitumumab tidligere, kan behandles med cetuximab eller panitumumab i senere behandlinger, hvis tumor er RASwt. A
- 3. linje behandling med cetuximab eller panitumumab kan med fordel kombineres med irinotecan. A
- Patienter med behandlings-resistente tumorer (fluoropyrimidin, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab og EGFR hæmmer (kun RASwt)) kan behandles med regorafenib, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette. A
- Re-introduktion med kemoterapi med eller uden biologisk behandling er et alternativ ved langt progressionfrit interval. B

MEDICINSK BEHANDLING

Cytostatika

Siden omkring 1990 har man vidst at cytostatisk behandling af patienter med metastaserende KRC forlænger mediane progressionsfri overlevelse (mPFS) og overlevelsen (mOS) og forbedrer livskvaliteten. Tidligere anvendte man enkeltstofbehandling med 5-fluorouracil, men siden omkring år 2000 er kombinationsbehandling blevet standard. De hyppigst anvendte cytostatika er følgende:

5-flourouracil (5-FU)

5-FU har været anvendt siden 1957, og er grundstenen i behandlingen af KRC. Ved intravenøs indgift omsættes langt hovedparten (ca. 80 %) til inaktive metabolitter og ca. 15 % udskilles med urinen. Det hastigheds-begrænsende enzym i omsætning af 5-FU er dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD). Nogle få procent omsættes til cytostatisk aktive forbindelser. 5-FU virker på cellens prolifération via mindst tre forskellige mekanismer.

1. Indbygges i DNA pga strukturligheden med baserne og derved hæmmes DNA-funktionen.
2. Indbygges i RNA og dermed hæmmes RNA-funktionen.
3. Hæmmer thymidylatsyntasen (TS), der er cellens eneste kilde til thymidin.

Sidstnævnte mekanisme er basis for at indgive folininsyre (FA) sammen med 5-FU, idet FA øger bindingen til TS og dermed øges effekten med fordobling af responsraten fra 12 til 23% , og 1 års overlevelsen øges fra 43 til 48% [1].

Der er udviklet en række forskellige regimer hvor 5-FU gives som bolus og/eller infusion over en eller flere dage, og i kombination med forskellige doser af FA [2-4]. Internationalt er det hyppigste anvendte regime en kombination af 5-FU givet som både bolus og infusion over 48 timer (de Gramont's regime). Et af mange alternativer er det nordiske bolus-regime, hvor 5-FU/FA gives som bolus to dage i træk hver 14. dag [5]. Der er ikke

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

klinisk relevante forskelle på effekten af de forskellige 5-FU/FA regimer, men primært forskelle i bivirkninger.

Capecitabin, UFT (består af Uftoral + Uracil) og **S1** (består af Uftoral, gimeracil, oteracil) er perorale stoffer, som omdannes til 5-FU. Uracil og gimeracil hæmmer DPD og øger dermed tilgængeligheden af 5-FU. Oteracil reducerer aktiviteten af 5-FU i tarmslimhinden.

Det er i flere studier vist, at peroral behandling er lige så effektiv som intravenøs behandling [6-8]).

Bivirkningerne er i reglen beskedne. 5-FU påvirker slimhinderne (mucositis, diarré) og er i sjældne tilfælde hjertetoksisk (1-2%, primært karspasmer eller rytmeforstyrrelser). Kontinuerlig behandling (infusion eller peroral) kan give hand-foot syndrom. 5-FU eller peroral behandling indgår stadig som basis i de fleste kombinationer.

TAS-102 er ny peroral kemoterapi som består af en kombination af det cytotoxiske trifluridine (FTD) og tipiracil hydroklorid (TPI). TPI hæmmer nedbrydning af FTD og sikrer effektive koncentrationer af FTD. FTD bygges ind i DNA og hæmmer cellevækst.

Oxaliplatin

Oxaliplatin minder om carboplatin og cisplatin, og udøver sin DNA-hæmmende funktion via sammenbinding (cross-linking) af guanin-baserne i DNA-dobbelstrengen.

Den vigtigste bivirkning er neurotoxicitet, der ses som akutte forbigående neurologiske symptomer med kulde-udløste paræstesier inkluderende spasmer i larynxsmuskulaturen. Den dosis-limiterende bivirkning er en kronisk sensorisk neuropati. Oxaliplatin bør kombineres med 5-FU idet oxaliplatin virker synergistisk med 5-FU/FA. Kombinationen fordobler responsraten og øger den mediane overlevelse med omkring 3 måneder [9,10].

Irinotecan

Irinotecan hæmmer topoisomerasen og hæmmer derved cellens evne til at reparere DNA-skader. Irinotecan har aktivitet som enkeltstof, men anvendes mest i kombinationsterapi, især med 5-FU. Bivirkningerne er først og fremmest diarré, men der er også en vis knogle-marvstoksicitet.

Monoterapi med irinotecan har en effekt på linje med 5-FU/FA [11]. Responsraten fordobles ved kombination med 5-FU/FA, og kombinationen øger den mediane overlevelse med omkring 3 måneder [12,13].

TARGETERET BEHANDLING

De seneste år er der udviklet biologisk aktive stoffer, der hæmmer bestemte signalveje i cellerne. De klinisk mest anvendte er monoclonale antistoffer, der blokerer binding mellem ligand og den ekstracellulære del af dens receptor, og tyrosinkinase-inhibitorer (TKI), der blokerer receptorens intracellulære signal og dermed de signalveje receptoren stimulerer. De monoclonale antistoffer har størst betydning ved behandling af KRC.

EGFR-hæmmere

De monoclonale antistoffer cetuximab og panitumumab blokerer den ekstracellulære del af EGF-receptoren og forhindrer derved bindingen af den tilsvarende ligand. EGF-systemet er kompliceret med mange intracellulære signalveje.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

KRAS- og NRAS-status i tumor er afgørende for effekten af ovennævnte monoclonale antistoffer, idet patienter med mutation formentlig ikke har effekt af behandlingen, som derfor kun skal gives til patienter med normal KRAS og NRAS (RASwildtype) i tumorer. Den hyppigste bivirkning til anti-EGFR behandling er hududslæt.

Angiogenese-hæmmere

Angiogenese er essentiel i tumorudviklingen og VEGF-systemet er kompliceret med mindst tre forskellige receptorer og seks ligander.

Bevacizumab er et antistof der binder til VEGF-A og hæmmer derved angiogenesen. Bevacizumab har en række specielle bivirkninger (hypertension, proteinuri, arteriel thrombose, blødning) med gastrointestinal perforation (1-2 % af patienter) som den mest alvorlige.

Aflibercept er en såkaldt 'VEGF Trap', der virker ved at binde vaskulære vækst-faktorer (inkl. VEGF-A og B og placentar growth faktor (PIGF)).

Ramucirumab er et antistof der binder VEGFR og hæmmer derved angiogenesen.

Regorafenib er en peroral multikinase hæmmer, der hæmmer en række protein kinaser bl.a. VEGFR og PDGFR.

STRATEGI FOR MEDICINSK BEHANDLING AF PATIENTER MED mKRC

1. og 2. linje behandling

5-FU er grundstenen i behandlingen af KRC. Kombinationen af 5-FU og FA (5-FU/FA) giver tumorsvind hos omkring 25% af patienterne og den mOS øges fra ubehandlet omkring 6 måneder til 12 måneder [14,15].

Omkring år 2000-2004 blev der indført to nye stoffer (oxaliplatin og irinotecan) i behandlingen af patienter med mKRC. Mange randomiserede undersøgelser har siden dokumenteret, at kombinationskemoterapi (Tabel 1) med 5-FU/FA (eller perorale alternativer) og irinotecan eller oxaliplatin fordobler responsraten til 45-50%, øger PFS til 8 måneder og forlænger den mediane OS til 16-20 måneder [9,12,13,16-21].

Virkning og bivirkning ved de mange forskellige kombinationsregimer er sammenlignelige, men behandling med bolus 5-FU, bolus irinotecan og leucovorin (IFL) har signifikant dårligere effekt og flere bivirkninger [17] og anvendes derfor ikke længere. Det er ikke afgørende om den pallierende behandling indledes med det ene eller andet irinotecan eller oxaliplatin regime, men derimod er det af afgørende betydning, at så mange patienter som muligt tilbydes behandling med alle godkendte medikamenter i løbet af deres samlede sygdomsforløb [45].

De hyppigst anvendte kombinationsregimer er FOLFOX, CAPOX og FOLFIRI. De nordiske regimer FLOX og FOLFIRI er alternativer hvis man ikke ønsker anlæggelse af injektionskapsler. Som anført har de forskellige regimer en balanceret, men dog forskellig bivirkningsprofil (irinotecan kan give hårtab og der er større risiko for febril neutropeni og diare, mens oxaliplatin kan give neuropati). Valget af regime på de enkelte afdelinger er primært baseret på tradition, bivirkningsprofil og hensyn til den enkelte patient [21,22].

Behandling af ældre og svækkede patienter

Ældre patienter (over 70 år) har ligeså stor gavn af kombinationsbehandling som yngre [22]. Behandlingen kan gives i let reduceret dosis under hensyntagen til komorbiditet og reducerede organfunktioner, specielt nyre- og leverfunktion. Patienter med performance status (PS) 2 eller værre har en dårligere prognose, men relativt lige så stor effekt som

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

patienter i PS 0-1 [23]. Patienter i PS 2 har dog større grad af gastrointestinale bivirkninger, samt øget 60 dages mortalitet [23].

Varighed af behandling og behandlingspauser

Der tilrådes behandling med kemoterapi i mindst 6 måneder [41,42] med mindre der vælges en strategi med vedligeholdelsesbehandling med lavere dosis-intensitet (ofte 5-FU alene og/eller targeteret behandling) og genstart af kombinationsbehandling umiddelbart ved progression [42-44], men selvfølgelig ikke hos patienter, hvor tumorsvind er en forudsætning for resektion.

3. linje behandling

Efter progression på 5-FU, oxaliplatin og irinotecan er der ikke dokumenteret effekt af kendte kemoterapeutika [77].

Ved sammenligning med BSC er det i randomiserede undersøgelser vist at cetuximab og panitumumab (kun RASwt), regorafenib og TAS-102 forlænger mOS.

TARGETERET BEHANDLING

Anti-angiogenese (Tabel 2) Bevacizumab

Bevacizumab øger effekten af kemoterapi når det kombineres med IFL eller 5-FU alene [24,25,74]. IFL (kombination af irinotecan og bolus 5-FU, som kun er brugt i USA) anvendes ikke længere, da det er mindre effektivt end FOLFOX [17]. Kombinationen af CapOx/FOLFOX og bevacizumab forlængede mPFS med 1,4 måned til 9,4 måneder [26], men uden signifikant effekt målt på responsrate eller overlevelse. Kombinationen FOLFOX + bevacizumab er dog mere effektiv end FOLFOX alene hos patienter, der tidligere er behandlet med irinotecan [27] og selv om der tidligere er givet bevacizumab kan der være gavn af at fortsætte bevacizumab sammen med ny kemoterapi [28]. Genbehandling med bevacizumab i 2. linje er ikke godkendt af RADS. Patienter der har fået bevacizumab som 1. linje behandling kan fortsætte med bevacizumab som led i 2. linje behandling, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette.

Bevacizumab alene har ingen eller beskedent effekt.

Aflibercept

Anden linje behandling med FOLFIRI og aflibercept øgede RR fra 11 til 20%, PFS blev forlænget fra 4,7 til 6,9 måneder og OS blev forlænget fra 12,1 til 13,5 måneder.

Omkring 30% af patienterne var tidligere behandlet med bevacizumab [29].

Aflibercept i 2. linje er ikke godkendt af RADS. Patienter der har fået oxaliplatin som 1. linje behandling kan behandles med FOLFIRI + aflibercept som 2. linje behandling, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette.

Ramucirumab

Anden linje behandling med FOLFIRI og ramucirumab hos patienter der tidligere er behandlet med bevacizumab øgede ikke RR (13% vs 12%), men PFS blev forlænget fra 4,5 til 5,7 måneder og OS blev forlænget fra 11,7 til 13,3 måneder [79].

Ramucirumab er ikke godkendt af EMA (september 2015).

Der er aktuelt ingen valide biomarkører, det kan forudsige hvilke patienter der vil have effekt anti-angiogenese eller hvilken kar-hæmmer der er mest effektiv.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

Anti-EGFR (Tabel 3 og 4 og 5) cetuximab og panitumumab

Udvælgelse af de rigtige patienter til biologisk behandling er helt afgørende og RAS status (tidligere KRAS men nu både KRAS og NRAS) i tumor er en fremragende prædiktiv markør. Omkring 50 % af patienter med KRC har mutation i RAS (RASmut) og disse patienter har kun sparsom eller ingen gavn af cetuximab eller panitumumab [75, 76]. Indikationen for behandling med cetuximab eller panitumumab er for nylig ændret således at disse antistoffer kun er indiceret hos patienter med tumorer der er kendt RASwt.

Hos patienter med kemo-naiv mKRC og KRAS wildtype (KRASwt) viste et randomiseret fase 3 studie (CRYSTAL) at kombinationen af FOLFIRI og cetuximab forbedrer alle effektparametre som OS, PFS, RR og mulighed for metastase-kirurgi [30,31]. Måske opnåes samme gevinst hvis cetuximab eller panitumumab kombineres med FOLFOX [32-35]. Andre studier antyder, at effekten af anti-EGFR antistofferne er stærkt afhængig af, hvilke cytostatika de kombineres med [36,37].

Kombination af flere biologisk målrettede stoffer

In-vitro studier har vist, at samtidig hæmning af VEGF- og EGFR- systemerne har additiv/synergisk effekt, men noget overraskende har man ikke kunnet bekræfte dette i kliniske studier hvor kombinationen gives som 1. behandling [38,39].

Måske er tumorbiologien forskellig hos patienter der er behandlet med kemoterapi. I et randomiseret fase II studie (BOND-2) var en kombination af irinotecan med både cetuximab og bevacizumab mere effektivt end cetuximab

* bevacizumab alene hos patienter med irinotecan-resistent mKRC [40].

Behandling efter progression på irinotecan og oxaliplatin

Kemoterapi alene har ingen effekt som 3. linje behandling [Nielsen et al, CCR 2014], men der er påvist effekt af enkeltstof cetuximab [46] eller panitumumab [47] med opnåelse af tumorsvind hos 10 %, men kun hos patienter uden mutation i KRAS [48]. KRAS-mutationsstatus er således en prædiktiv markør, men ikke i sig selv en prognostisk markør [48].

I kombination med kemoterapi er effekten større, idet 3. linje behandling med cetuximab i kombination med irinotecan forlænger den mediane overlevelse til 8-9 måneder [49,50] og endda til 12 måneder hos patienter med KRASwt mKRC [51,52]. Cetuximab er indregistreret til ugentlig behandling, men behandling hver anden uge har tilsyneladende samme effekt [53].

Effekten kan yderligere optimeres når cetuximab eller panitumumab udelukkende tilbydes patienter med RASwt [76].

I et stort randomiseret fase 3 studie (CORRECT) blev 753 patienter med behandlingsresistent mKRC randomiseret til behandling med regorafenib eller best supportive care. Både PFS og OS (fra 5,0 til 6,4 måneder) blev signifikant forlænget [54]. I et tilsvarende men mindre Asiatisk studie (CONCUR) blev både PFS og OS (fra 6,3 til 8,8 måneder) signifikant forlænget [84].

Regorafenib er ikke godkendt af RADS. Patienter med behandlings-resistente tumorer (fluoropyrimidin, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab og EGFR hæmmer (kun RASwt)) kan behandles med regorafenib, hvis den behandlende læge vurderer, at der foreligger en særlig sundhedsfaglig grund til dette.

I et Japansk randomiseret fase 2 studie blev patienter med behandlingsresistent mKRC

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

randomiseret til behandling med TAS-102 eller best supportive care. Både PFS og OS (fra 6,6 til 9,0 måneder) blev signifikant forlænget [80]. I et tilsvarende men langt større internationalt studie (RECOURSE) blev både PFS og OS (fra 5,3 til 7,1 måneder) signifikant forlænget [78]. TAS-102 er ikke godkendt af EMA (September 2015).

Behandlingsstrategi hos patienter med metastaser

Radikal resektion (R0-resektion) af metastaser er afgørende for chancen for helbredelse og skal altid være målet medmindre patienten er medicinsk inoperabel eller tumor er non-resektabel trods mulighed for tumorsvind. Omkring 10 % af patienter med kolorektale levermetaster (KRLM) har resektabel sygdom på diagnosetidspunktet og hos yderligere 10-30 % af patienterne kan metastaserne blive resektable med præoperativ kemoterapi eller andre forbehandling [58,59].

5 års overlevelse efter kurativ intenderet lever-resektion er 30-40% hos disse selekterede patienter, medens 5 års overlevelsen hos uselekterede patienter, der ikke får foretaget resektion, er ca. 10 % [60].

Principielt bør ingen patienter med KRLM på forhånd udelukkes fra en potentielt kurativ leverresektion, heller ikke ved samtidige ekstrahepatiske metastaser. Imidlertid vil enkelte patienter pga. høj alder og/eller meget dårlig AT blive skønnet uegnede (inoperable) til yderligere kirurgisk behandling. Alle andre patienter bør evalueres og re-evalueres på MDT-konference med deltagelse af radiolog, leverkirurg, onkolog og patolog. Ved ledsagende lungemetastaser bør thoraxkirurg deltage mhp. vurdering af resektabilitet af lungemetastaserne og timing af lungeoperationen i forhold til leveroperationen.

Dansk Lever Galdevejs Cancer Group (DLGCG) har udarbejdet en klaringsrapport for behandlingen af KRLM

http://www.gicancer.dk/Content/Files/Dokumenter/DLGCG/Kliniske_retningslinier_for_behandling_af_Kolo-Rektale_Levermetastaser.pdf

Visitation og pakkeforløb

Hos patienter med KRC og *synkrone* KRLM påbegyndes et fælles pakkeforløb for primær tumor og KRLM. Behandlings-strategien fastlægges ved fælles MDT (multidisciplinær team) konference eller konference mellem MDT for primær og MDT for KRLM, idet der tages hensyn til mulighed for resektion af metastaser, primær tumor og supplerende kemoterapi. Der er ingen data fra randomiserede undersøgelser, men med mindre patienten kun har en lille solitær metastase kan man tilråde opstart af kemoterapi, herefter resektion af levermetastaser, fortsat kemoterapi og endelig resektion af primær tumor.

Patienter med metakrone KRLM kan indgå i pakkeforløb for KRLM fra et hvilket som helst led i KRC-pakkeforløbet, men de fleste vil blive henvist fra kontrolfasen.

Pakkeforløbet for KRLM kan ses på Sundhedsstyrelsens hjemmeside:

<http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2012/06juni/KraeftPkforl/TarmkraeftmetastLever3udg.pdf>

Udredning

Ved begrundet mistanke om metastaser tilstræber udredningsprogrammet at fastlægge følgende parametre så nøjagtigt som muligt:

1. *Operabilitet*. Kan patienten tåle kirurgisk/medicinsk behandling?

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

2. *Diagnose.*
3. *Staging: Prognose.*
4. *Resektabilitet.* Tumor kan rent teknisk fjernes

Operabilitet

Den primære vurdering af patientens operabilitet foretages ved kolorektalkirurg og drøftes ved den kolorektale MDT-konference. Ved den første kontakt med leverkirurg i lever-metastasepakkeforløbet vil der i de fleste tilfælde foreligge en lever-MDT beslutning og en behandlingsplan, men i enkelte tilfælde skal der foretages supplerende undersøgelser. Patientens almentilstand, medicinering og komorbiditet ("operabilitet") bedømmes.

Diagnose og 3. Staging

I de fleste tilfælde vil typiske metastaser i leveren på en bi- eller trifasisk CT- skanning eller på MR med leverspecifik kontrast hos en patient med KRC i anamnesen være tilstrækkeligt grundlag for diagnosen KRLM og for korrekt stadie-inddeling, når der suppleres med CT-skanning af thorax. Kun hvis leverforandringerne afviger fra det billede MDT kollegiet finder sikkert for at repræsentere KRLM (< 10 %) vil en biopsi være nødvendig, og beslutningen om biopsi tages på lever-MDT-konferencen.

Ved mistanke om ekstrahepatisk tumorvækst på den primære CT eller MR kan der suppleres med en PET-CT. TNM-staging kan ikke anvendes ved KRLM, i stedet kan anvendes Clinical Risk Score (CRS) [61].

Resektabilitet

Beslutningen om resektabilitet af synkron levermetastaser foretages på lever-MDT inden evt. kolorektale indgreb, med stillingtagen til enten leverresektion eller neoadjuvant kemoterapi. 5-10 % vil have behov for leverbolumenforøgning ved portal embolisering med det formål at få den del af leveren, som skal blive tilbage efter fjernelse af metastaserne, til at vokse og derved reducere risikoen for leversvigt.

På baggrund af udredningsprogrammet, inkl. en vurdering af patientens aktuelle fysiske tilstand, kan patienterne opdeles i følgende behandlingsrelaterede grupper:

- Gruppe 0: Umiddelbart resektable
- Gruppe 1: Resektale efter tumorsvind (potentielt resektable)
- Gruppe 2: Aldrig resektable med symptomer eller risiko for hurtig forværring/vækst
- Gruppe 3: Aldrig resektable uden eller med få symptomer og beskedne risiko for hurtig forværring/vækst

Behandling

Gruppe 0. Patienter med resektable KRLM

KRLM bedømmes som resektable, når det skønnes muligt at foretage R0-resektion og samtidig bevare tilstrækkeligt med levervæv til at opretholde en normal leverfunktion. Hos personer med iverdigt normal lever kan man fjerne op til 70 % af leveren. Hvis der tillige er ekstrahepatiske metastaser, skal også disse kunne fjernes med R0-resektion, eventuelt i en anden seance hvis det fx drejer sig om lungemetastaser. Hvis patienten ikke skønnes at kunne tåle en leverresektion, eller hvis det teknisk ikke kan lade sig gøre, kan perkutan ablation eller strålebehandling

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

komme på tale. RF- eller MW-ablation bør dog kun anvendes hvis leverresektion ikke er mulig, da man efter RF-behandling ser flere lokalrecidiver og ringere langtids-overlevelse sammenlignet med resektion [58,62,63].

Hos patienter med primært resektable levermetastaser, har et randomiseret fase 3 studie (EPOC-studiet) vist, at perioperativ kemoterapi forlænger 3 års sygdomsfri overlevelse fra 32 % til 42 % [64]. Hos patienter med en lille solitær metastase eller normal CEA vil de fleste tilråde primær resektion [64,65]. Er der ikke givet præoperativ kemoterapi, kan man efter R0-resektion tilbyde adjuverende 5-FU [66]. Derfor ligger ikke studier der har påvist at kombinationsbehandling er mere effektivt end 5-FU alene.

Gruppe 1. Patienter med potentielt resektable metastaser

Efter resektion af metastaser, der initielt ikke var resektable, er der fortsat mulighed for langtidsoverlevelse [67]. Derfor skal muligheden for resektion af metastaser begrænset til lever eller lunger løbende vurderes ved MDT-konference.

Der er en klar sammenhæng mellem responsraten og muligheden for resektion af metastaser hos patienter med primært ikke-resektable metastaser [68], og derfor er strategien at tilbyde behandling med et regime med så høj forventet responsrate som muligt. Kombination af FOLFIRI og cetuximab øger både responsrate og resektionsrate (og PFS og OS) hos patienter med KRASwt [30,31] og dette bekræftes i et nyt studie, hvor der kun er inkluderet patienter i gruppe 1 [73]. Der er således lidt mere solide effektdata på cetuximab, men formentlig opnås samme gevinst, hvis panitumumab kombineres med FOLFOX [32,33,75].

Det diskuteres fortsat om disse patienter skal starte behandling med anti-EGFR eller anti-VEGF behandling. I 2 publicerede studier (FIRE-3 og PEAK) er der fundet bedre effekt af henholdsvis cetuximab [82] og panitumumab [81], men der blev ikke fundet signifikant forskel i CALGB80405. I en metaanalyse er der signifikant højere responsrate og længere overlevelse til fordel for EGFR-hæmning [83].

Et alternativ er triple-kemoterapi med FOLFOXIRI, som ligeledes øger responsrate og resektionsrate [69].

Under kemoterapi foretages løbende ny evaluering af resektabiliteten ved lever-MDT. Så snart der opnås tilstrækkelig tumor-svind henvises patienten til leverresektion. Der foreligger ingen evidens for den samlede behandlingstid, men de fleste vil tilråde at der samlet (præ- og post-operativt) gives 6 måneders behandling.

Mange vil tilråde hurtig opstart af kemoterapi (uden resektion af primær tumor), herefter resektion af levermetastaser, fortsat kemoterapi og endelig resektion af primær tumor.

Gruppe 2: Aldrig resektable med symptomer

Patienten henvises til medicinsk onkologisk behandling og behandlingsstrategi er som for patienter i ESMO gruppe 1. Målet er at opnå tumorsvind, og forhåbentligt svind af symptomer, at bevare eller bedre livskvalitet og udsætte tid til progression.

Der bør anvendes kombinationskemoterapi med eller uden targeteret behandling.

Gruppe 3: Aldrig resektable og uden symptomer

Patienten henvises til medicinsk onkologisk behandling. Hos denne gruppe af patienter er sigtet med behandlingen livsforlængelse og palliation med færrest mulige bivirkninger. Derfor kan man hos denne gruppe vælge en sekventiel behandlingsstrategi, dvs indlede behandlingen med monoterapi med 5-FU (enten infusion eller peroral behandling) eller i kombination med bevacizumab [74] og ved progression tillæg af oxaliplatin eller irinotecan [70,71].

Kontrol efter leverresektion

Resektabelt recidiv efter leverresektion for KRLM kan fjernes med samme gunstige 5 års-overlevelse (40 %) som efter resektion af primære KRLM. Efter leverresektion bør der derfor foretages regelmæssig kontrol, også fordi KRLM som regel er asymptomatiske indtil terminal-stadiet [72]. Der foreligger ikke aktuelt evidens for, hvordan opfølgningen skal foregå men sædvanligvis anbefales kontrol 4 gange det første år , 2-3 gange det andet år og herefter 2 gange om året til i alt 5 år. Patienter der ikke har kunnet tilbydes resektion af KRLM, men som har fået kemoterapi, følges på onkologisk afdeling.

Database

Alle danske leverkirurgiske afdelinger indberetter patienter opereret for KRLM til en international database: LiverMetSurvey (www.livermetsurvey.org), hvorfra der udsendes halvårsrapporter.

Tabel 1. Udvalgte 1. linie studier, der undersøger effekten af kemoterapi hos patienter med mKRC

Forfatter, år	Regime	Antal patienter	RR (%)	Median PFS (måneders)	Median OS (måneders)
FLv vs kombination med irinotecan					
Saltz et al NEJM 2000	FLv	226	21	4,3	12,6
	IFL	231	39*	7,0*	14,8*
Douillard et al Lancet 2000	FLv	187	22	4,4	14,1
	FOLFIRI	198	35*	6,7*	17,4*
Köhne et al JCO 2005	FLv	216	32	6,4	16,9
	"FOLFIRI"	214	54*	8,5*	20,1
FLv vs kombination med oxaliplatin					
de Gramont et al JCO 2000	FLv	210	22	6,2	14,7
	FOLFOX	210	51*	9,0*	16,2
Giacchetti et al JCO 2000	FLv	100	12	6,1	19,9
	FOLFOX	100	34*	8,7*	19,4
Kombination vs kombination					
Tournigand et al JCO 2004	FOLFOX	111	54	10,9	20,6
	FOLFIRI	111	56	14,2	21,5
Goldberg et al JCO 2004	IFL	264	31	6,9	15,0
	FOLFOX	267	45*	8,7*	19,5*
Glimelius et al Ann Oncol 2008	FLIRI	281	35	9,4	19,4
	FOLFIRI	286	49*	9,0	19,0
Cassidy et al JCO 2008	XELOX	1017	47	8,0	19,8
	FOLFOX	1017	48	8,5	19,6

* Signifikant forskel

Forkortelser (Tabel 1-4)

Bev = bevacizumab, BSC = best supportive care, Cet = cetuximab, FLIRI = irinotecan + FLv (Nordisk Bolus-regime), FLv = 5-fluorouracil/leukovorin, FOLFOX = oxaliplatin + FLv (kombineret bolus og infusions-regime), FOLFIRI = irinotecan + FLv (kombineret bolus og infusions-regime), IFL = Irinotecan + FLv (Bolus-regime fra USA), Iri = irinotecan, "Iri" = irinotecan-regime, MUT = muteret KRAS, OS = overlevelse, "Ox" = oxaliplatin-regime, Pan = panitumumab, PFS = progressions-fri overlevelse, RR = responsrate, WT = wild-type KRAS, XELOX = capecitabin + oxaliplatin, * = signifikant forskel.

Tabel 2. Udvalgte studier, der undersøger effekten af anti-angiogenese hos patienter med mKRC

Forfatter, år	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneders)	Median OS (måneders)
Anti-angiogenese, 1. linie					
Hurwitz et al NEJM 2004	IFL	411	35	6,2	15,6
	IFL + Bev	402	45*	10,6*	20,3*
Saltz et al JCO 2008	“Ox”	701	47	8,0	19,9
	“Ox” + Bev	699	49	9,2*	21,3
Anti-angiogenese, 2. linie, ikke tidligere bevacizumab					
Giantonio et al JCO 2007	FOLFOX	286	9	4,7	10,8
	FOLFOX+Bev	291	23*	7,3*	12,9*
Anti-angiogenese, 2. linie, tidligere bevacizumab					
Van Cutsem et al JCO 2012	FOLFIRI	286	11	4,7	12,1
	FOLFIRI+Afl [#]	291	20*	6,9*	13,5*
Bennouna et al Lancet Onc 2013	Chemo	411	4	4,1	9,8
	Chemo + Bev [#]	409	5	5,7*	11,2*
Masi et al Ann Oncol 2015	Chemo	92	17	5,0	15,5
	Chemo + Bev [#]	92	21	6,8*	14,1
Tabernero et al Lancet Onc 2015	FOLFIRI	536	13	4,5	11,7
	FOLFIRI+Ram [#]	536	13	5,7*	13,3*
Anti-angiogenese, 3. linie					
Grothey et al Lancet 2013	BSC	255	0	1,7	5,0
	Regorafenib [#]	505	1	1,9*	6,4*

* Signifikant forskel, # ikke godkendt af RADS som standardbehandling

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

Tabel 3. Udvalgte studier, der undersøger EGFR-hæmning som 2. eller 3. linje behandling

Forfatter, år	Regime	KRAS	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder)	Median OS (måneder)
Third line therapy						
Jonker et al NEJM 2007	BSC	?	285	0	1,8	4,6
	Cet	?	287	7*	1,9*	6,1*
Karapetis et al NEJM 2008	BSC	wt	113	0	1,9	4,8
	Cet	wt	117	13*	3,8*	9,5*
Van Cutsem JCO 2007	BSC	?	232	0	1,7	6,5
	Pan + BSC	?	231	10*	1,8*	6,5
Amado et al JCO 2008	BSC	wt	119	0	1,7	7,6
	Pan + BSC	wt	124	17*	2,8*	8,1
Cunningham et al NEJM 2004	Cet	?	111	11	1,5	6,9
	Cet + Iri	?	218	23*	4,1*	8,5
Price et al Lancet Onc 2014	Cet	wt	504	20	4,4	10,0
	Pan	wt	506	22	4,1	10,4
Second line therapy						
Sobrero et al JCO 2008	Iri	?	650	4	2,6	10,0
	Cet + Iri	?	648	16*	4,0*	10,7
Peeters et al. JCO 2010	FOLFIRI	wt	294	10	3,9	12,5
	FOLFIRI + Pan	wt	303	35*	5,9*	14,5
	FOLFIRI	mut	248	14	4,9	11,1
	FOLFIRI + Pan	mut	238	13	5,0	11,8

Tabel 4. Udvalgte studier der undersøger EGFR-hæmning som 1. linie behandling ift. KRAS-status

Forfatter, år	Regime	KRAS	Antal	RR (%)	Median PFS (måneders)	Median OS (måneders)
<i>CRYSTAL</i> van Cutsem et al NEJM 2009 & JCO 2011	FOLFIRI	wt	350	40	8,4	20,0
	FOLFIRI+Cet	wt	316	57*	9,9*	23,5*
	FOLFIRI	mut	183	40	7,7	16,7
	FOLFIRI+Cet	mut	214	36	7,4	16,2
<i>PRIME</i> Douillard et al JCO 2010	FOLFOX	wt	331	48	8,0	19,7
	FOLFOX+Pan	wt	325	55	9,6*	23,9
	FOLFOX	mut	219	40	8,8*	19,3
	FOLFOX+Pan	mut	221	40	7,3	15,5
<i>PRIME</i> Douillard et al NEJM 2013	FOLFOX	RASwt	253		7,9	20,2
	FOLFOX+Pan	RASwt	259		10,1*	25,8*
	FOLFOX	RASmut	276		8,7*	18,7*
	FOLFOX+Pan	RASmut	272		7,3	15,5
<i>COIN</i> Maughan et al Lancet 2011	“Ox”	wt	367	57	8,6	17,9
	“Ox”+Cet	wt	362	64*	8,6	17,0
	“Ox”	mut	268	41	6,9	14,8
	“Ox”+ Cet	mut	297	40	6,5	13,6
<i>Nordic VII</i> Tveit et al. JCO 2012	FLOX	wt	97	47	8,7	22,0
	FLOX + Cet	wt	97	46	7,9	20,1
	FLOX + Cet	wt	109	51	7,5	21,4
	FLOX	mut	58	40	7,8	20,4
	FLOX + Cet	mut	72	49	9,2	21,1
	FLOX + Cet	mut	65	42	7,2	20,5
Potentiel resectable						
Ye et al JCO 2013	Double	wt	68	29.4	5.8	21.0
	Double + Cet	wt	70	57.1*	10..2*	30.9*

* Signifikant forskel

Table 5. Udvalgte studier der undersøger EGFR-hæmning som 1. linie behandling ift. RAS-status

Forfatter, år	Regime	RAS	Antal	RR (%)	Median PFS (måneders)	Median OS (måneders)
<i>PRIME</i> Douillard et al NEJM 2013	FOLFOX	RASwt	253		7,9	20,2
	FOLFOX+Pan	RASwt	259		10,1*	25,8*
	FOLFOX	RASmut	276		8,7*	18,7*
	FOLFOX+Pan	RASmut	272		7,3	15,5
<i>OPUS</i> Bokemeyer ASCO GI 2014	FOLFOX	RASwt	46	30	5,8	17,8
	FOLFOX+Cet	RASwt	36	61*	12,0*	20,7
	FOLFOX	RASmut	78	49*	7,8*	17,8
	FOLFOX+Cet	RASmut	94	36	5,6	13,4
<i>FIRE-3</i> Stintzing et al. ESMO 2013	FOLFIRI + Bev	RASwt	342	60	10,2	25,6
	FOLFIRI + Cet	RASwt		66	10,4	33,1*
	FOLFIRI + Bev	RASmut	178	51	10,1	20,6
	FOLFIRI + Cet	RASmut		38	7,5	20,3

* Signifikant forskel

Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)

Forfattere: PP, CQ

Version 3.0

Gældende fra 6. september 2015

Gælder til: 31.marts 2018

Tabel 6. Udvalgte studier der undersøger EGFR-hæmning som 1. linie behandling ift. BRAF-status

Forfatter, år	Regime	KRAS	Antal	RR (%)	Median PFS (måneders)	Median OS (måneders)
<i>PRIME</i> Douillard, NEJM 2013	FOLFOX	BRAFmut	29		5.4	9.2
	FOLFOX+Pan	BRAFmut	24		6.1	10.5
<i>FIRE-3</i> , Stenzing ESMO 2013	FOLFIRI + Cx	BRAFmut	43	63	6.3	12.9
	FOLFIRI + Bev	BRAFmut		43	5.7	11.0

Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)

1. The Meta-Analysis Group. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766-75.
2. de Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.
3. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476-87.
4. Kohne CH, Wils J, Lorenz M et al. Randomized Phase III Study of High-Dose Fluorouracil Given As a Weekly 24-Hour Infusion With or Without Leucovorin Versus Bolus Fluorouracil Plus Leucovorin in Advanced Colorectal Cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721-8.
5. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W et al. Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Eur J Cancer* 1998; 34: 674-8.
6. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR et al. Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3605-16.
7. Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
8. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-106.
9. 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.
10. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH et al. Superiority of Oxaliplatin and Fluorouracil-Leucovorin Compared With Either Therapy Alone in Patients With Progressive Colorectal Cancer After Irinotecan and Fluorouracil-Leucovorin: Interim Results of a Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-69.
11. Saltz LB. Irinotecan in the first-line treatment of colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 54-8.
12. 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: 1041-7.
13. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
14. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-5.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

15. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Colorectal Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001545.
16. 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: 136-47.
17. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 23-30.
18. Kohne CH, Van Cutsem E, Wils J et al. Phase III Study of Weekly High-Dose Infusional Fluorouracil Plus Folinic Acid With or Without Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. J Clin Oncol 2005; 23: 4856-65.
19. 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.
20. Comella P, Massidda B, Filippelli G et al. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. Ann Oncol 2005; 16: 878-86.
21. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. Ann Oncol 2005; 16: 869-77.
22. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L et al. Irinotecan/Fluorouracil Combination in First-Line Therapy of Older and Younger Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Combined Analysis of 2,691 Patients in Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol 2008; 26: 1443-51.
23. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK et al. Pooled Safety and Efficacy Analysis Examining the Effect of Performance Status on Outcomes in Nine First-Line Treatment Trials Using Individual Data From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 1948-55.
24. 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.
25. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 60-5.
26. 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.
27. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44.
28. Bennouna, J, Sastre, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

29–37.

29. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-506.

30. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.

31. Van Cutsem E, Kohne CH, Láng 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.

32. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-71.

33. 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.

34. Peeters M, Price TJ, Cervantes As et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-13.

35. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-9.

36. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-14.

37. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755-62.

38. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 672-80.

39. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-72.

40. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4557-61.

41. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can Chemotherapy Be Discontinued in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-33.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

42. Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer--A GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400.
43. Wasan, H., Adams, R. A., Wilson, R. H., Pugh, C. A., Fisher, D., Madi, A., Sizer, B., Butler, R., Meade, A. M., and Maughan, T. S. Intermittent Chemotherapy (CT) Plus Continuous or Intermittent Cetuximab (C) in the First-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer (aCRC) - Results of the Two-arm Phase II Randomised MRC COIN-B Trial Abstr. 6006
44. Labianca R, Sobrero A, Isa L et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised GISCAD trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 1236-42.
45. 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.
46. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-8.
47. 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.
48. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-34.
49. 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.
50. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M et al. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007; 46: 697-701.
51. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008; 19: 508-15.
52. Jensen, B. V., Schou, J. V., Johannesen, H. H., Christensen, I. J., Nielsen, D., Johansen, J. S, Hogdall, E. V., Larsen, O., Yilmaz, M., and Pfeiffer, P. Cetuximab every second week with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan: KRAS mutation status and efficacy ASCO 2010 abstr 3573
53. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2008; 19: 1141-5.
54. 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: 303-12.
55. Larsen FO, Boisen MKI, Fromm AL et al. Capecitabine and bevacizumab in heavily pre-treated patients with advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2011; 51: 231-3.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

56. Larsen FO, Pfeiffer P, Nielsen D et al. Bevacizumab in combination with cetuximab and irinotecan after failure of cetuximab and irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol* 2011; 50: 574-7.
57. Qvortrup C, Jensen BV, Jorgensen TL et al. Addition of sunitinib to cetuximab and irinotecan in patients with heavily pre-treated advanced colorectal cancer. *Acta Oncol* 2010; 49: 833-6.
58. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25.
59. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Inoperable colorectal liver metastases: a declining entity? *Eur J Cancer* 2008; 44: 2555-72.
60. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME et al. Five-Year Data and Prognostic Factor Analysis of Oxaliplatin and Irinotecan Combinations for Advanced Colorectal Cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5721-7.
61. Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-18.
62. Park IJ, Kim HC, Yu CS et al. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 227-32.
63. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 486-91.
64. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
65. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T et al. Predictive Factors for the Benefit of Perioperative FOLFOX for Resectable Liver Metastasis in Colorectal Cancer Patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg* 2012.
66. Mityr 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.
67. Adam R, Avisar E, Ariche A et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-53.
68. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-9.
69. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) 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: 1670-6.
70. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 370: 135-42.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Behandling af metastaserende kolorektal cancer (mKRC)			
Forfattere: PP, CQ	Version 3.0	Gældende fra 6. september 2015	Gælder til: 31.marts 2018

71. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-52.
72. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-99.
73. Ye L, Liu, T, Ren L, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol* 2013; e-pub
74. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Onc* 2013; e-pub September.
75. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *NEJM* 2013 369: 1023-34.
76. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Onc* 2010; 11: 753-62.
77. Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FO, et al: A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 701-15.
78. Mayer RJ, Van CE, Falcone A, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-19.
79. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499-508.
80. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H, Tsuji A, Yamaguchi K, Muro K, Sugimoto N, Tsuji Y, Moriwaki T, Esaki T, Hamada C, Tanase T, Ohtsu A. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 993-1001.
81. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a random-ized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240–7.
82. 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.
83. Khattak MA, Martin H, Davidson A, Phillips M. Role of First-Line Anti Epidermal Growth Factor Receptor Therapy Compared With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Advanced Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clinical Colorectal Cancer* 2015; 14: 81-90.
84. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best

supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 619-29.