

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

Ansvarlige:

Camilla Qvortrup, Onk Klinik, Rigshospitalet
 Kell Østerlind, Onk afd, Hillerød Hospital
 Lone Nørgård, Onk Klinik, Rigshospitalet
 Halla Skuladottir, Onk afd, Regionshospitalet Herning
 Per Pfeiffer, Onk afd, Odense Universitetshospital

Rekommandationer

1. linje behandling:

Patienter (ptt) med umiddelbart resektable oligo-metastaser, primært levermetastaser

Patienter (ptt) med resektable metastaser, udgør omkring 10 %

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

Formålet med supplerende onkologisk behandling er at øge chancen for helbredelse.

Behandlingsforslag:

- Peri-operativ kemoterapi med FOLFOX bør planlægges hos patienter med resektable levermetastaser med risikofaktorer (synkrone metastaser, flere metastaser, størrelse over 5 cm eller forhøjet CEA) B
- Hos patienter med umiddelbart resektable metastaser samt normal CEA kan der gøres direkte resektion B
- Adjuverende FU efter resektion hvis der ikke er givet neoadjuverende behandling. B

Patienter, hvor målet er opnåelse af tumorsvind:

Ptt 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 ved MDT B

Behandlingsforslag:

RASwt og BRAFwt, venstresidige:

- FOLFIRI + cetuximab A
- FOLFOX + cetuximab A

Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer

Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP

Version: 4.0

Gældende fra 1. april 2018

Gælder til:

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

RASwt og BRAFwt, højresidig:

- FOLFIRI eller FOLFOX A
- FOLFOXIRI kan overvejes C
- Tillæg af antistof til ovennævnte regimer kan overvejes C

RASmut, højre – og venstresidige:

- FOLFIRI eller FOLFOX B
- FOLFOXIRI kan overvejes C
- Tillæg af antistof til ovennævnte regimer kan overvejes C

BRAFmut: højre – og venstresidige:

- FOLFIRI eller FOLFOX B
- FOLFOXIRI + bevacizumab B
- FOLFOXIRI + EGFRi B

Patienter, hvor målet er at opnå sygdomskontrol:

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:

- FU/capecitabine + bevacizumab A
- Kombinationskemoterapi B
- Kombinationskemoterapi + bevacizumab B
- Monoterapi fulgt af kombinationskemoterapi ved PD B
- Kombinationskemoterapi + EGFR hæmmer (kun RASwt og BRAFwt) B

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 tidligere har fået bevacizumab kan behandles med bevacizumab i senere linjer A
- Patienter med potentielt resektable metastaser bør løbende vurderes mhp. resektion også i senere linjer end 1. linje B
- 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
- Re-introduktion med kemoterapi med eller uden biologisk behandling er et alternativ ved langt progressionfrit interval. B

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

Nedenstående regimer er ikke godkendt som standard-behandling i DK

- Ptt, der har fået bevacizumab som 1. linje behandling, kan fortsætte med bevacizumab som del af 2. linje behandling A
- Ptt, der har fået bevacizumab og oxaliplatin som 1. linje behandling, kan behandles med aflibercept som del af 2. linje behandling
- Ptt, der har fået bevacizumab og oxaliplatin som 1. linje behandling, kan behandles med ramucimurab som del af 2. linje behandling
- Ptt med behandlings-resistente tumorer kan behandles med regorafenib A
- Ptt med behandlings-resistente tumorer kan behandles med trifluridine og tipiracil A
- Hos ptt med behandlings-resistente tumorer og dMMR tumorer skal behandling med PD-1 hæmmer overvejes (godkendt af FDA men ikke af EMA pr 1.10.17) B
-

OVERSIGT OVER MEDICINSK BEHANDLING

Cytostatika

De hyppigst anvendte cytostatika og targeterede behandlinger hos patienter med metastaserende kolorektal cancer (mKRC) er følgende:

5-flourouracil (FU)

FU har været anvendt siden 1957 [1], 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 FU er dihydropyrimidine-dehydrogenase (DPD). Nogle få procent omsættes til cytostatisk aktive forbindelser. FU virker på cellens proliferation via mindst tre forskellige mekanismer.

1. Indbygges i DNA og hæmmer DNA-funktionen.
2. Indbygges i RNA og hæmmer RNA-funktionen.
3. Hæmmer thymidylatsyntasen (TS), der er cellens eneste kilde til de novo syntese af thymidin.

Sidstnævnte mekanisme er basis for at indgive folininsyre (FA) sammen med FU, idet FA øger bindingen til TS og dermed øges effekten (af monoterapi) med fordobling af responsraten fra 12 til 23 %, og 1 års overlevelsen øges fra 43 til 48 % [2].

Capecitabin er et oralt stof, som omdannes til FU [1].

Bivirkningerne er i reglen beskedne. FU påvirker slimhinderne (mucositis, diarré) og er i sjældne tilfælde hjertetoksisk (1-2 %, primært karspasm eller rytmeforstyrrelser). Kontinuerlig behandling (infusion eller peroral) kan give hand-foot syndrom

TAS-102 er 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 [3].

Oxaliplatin

Oxaliplatin minder om carboplatin og cisplatin, og udøver sin DNA-hæmmende funktion

via sammenbinding (cross-linking) af guanin-baserne i DNA-dobbeltstrengen.

Den vigtigste bivirkning er neurotoxicitet, der ses som akutte forbigående neurologiske symptomer med kulde-udløste paræstesier inkluderende spasmer i larynxmuskulaturen (LPD). Den dosis-limiterende bivirkning er en kronisk neuropati. Oxaliplatin bør kombineres med FU, idet oxaliplatin virker synergistisk med FU/FA [4]

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 FU. Bivirkningerne er først og fremmest diarré, men der er også en vis knoglemarvstoksicitet og hårtab [5].

EGFR-hæmmere

De monoklonale antistoffer cetuximab og panitumumab blokerer den ekstracellulære del af epidermal growth factor receptoren (EGF-receptoren) og forhindrer derved bindingen af ligander til receptoren. EGF-systemet er kompliceret med mange intracellulære signalveje.

RAS (KRAS- og NRAS) status i tumor er afgørende for effekten af ovennævnte monoklonale antistoffer, idet patienter med mutation stort set ikke har effekt af behandlingen, og som derfor kun skal gives til patienter med normal RAS (RASwildtype) i tumorer. Den hyppigste bivirkning til anti-EGFR behandling er hududslæt [6].

Cetuximab er indregistreret til ugentlig behandling, men behandling hver anden uge har samme effekt [7].

Angiogenese-hæmmere

Angiogenese er essentiel i tumorudviklingen. Vascular endothelial growth factor (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 trombose, blødning) med gastrointestinal perforation (1-2 % af patienter) som den mest alvorlige.

Ramucirumab er et antistof, der binder til VEGF-R2 og hæmmer derved angiogenesen.

Regorafenib er en peroral multi-kinase inhibitor som også hæmmer angiogenesen [8].

MEDICINSK BEHANDLING AF PATIENTER MED mKRC

1. og 2. linje behandling

FU er grundstenen i behandlingen af KRC. Kombinationen af FU og FA (FU/FA) giver tumorsvind hos omkring 25 % af patienterne og den mediane overlevelse (mOS) øges fra ubehandlet omkring 6 måneder til 12 måneder [9,10].

Der er udviklet en række forskellige regimer hvor FU gives som bolus og/eller infusion over en eller flere dage, og i kombination med forskellige doser af FA [11-13]. Internationalt er det hyppigste anvendte regime en kombination hvor FU gives både som bolus og infusion over 46 timer (de Gramont's regime). Et af mange alternativer er det nordiske bolus-regime, hvor FU/FA gives som bolus to dage i træk hver 14. dag [14]. Der er ikke klinisk relevante forskelle på effekten af de forskellige FU/FA regimer, men primært forskelle i

bivirkninger [11]. Intravenøs FU er ligeværdig i effekt med de perorale alternativer [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 FU/FA (eller perorale alternativer) og irinotecan eller oxaliplatin fordobler responsraten til 45-50 %, øger progressionfri overlevelse (PFS) til 8 måneder og forlænger den mOS til 16-20 måneder [16-24]. Monoterapi med irinotecan har en effekt på linje med FU/FA [25].

Virkning og bivirkning ved de mange forskellige kombinationsregimer er sammenlignelige, men behandling med bolus FU, irinotecan og FA (IFL) har signifikant dårligere effekt og flere bivirkninger [26], og anvendes derfor ikke længere. Det er ikke afgørende om den pallierende behandling indledes med et 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 [27].

De hyppigst anvendte kombinationsregimer er FOLFOX, CAPOX og FOLFIRI. De nordiske regimer FLOX og FLIRI er alternativer hvis man ikke ønsker anlæggelse af injektionsporte. 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 giver neuropati). Valget af regime på de enkelte afdelinger er primært baseret på tradition, bivirkningsprofil og hensyn til den enkelte patient [28,29].

Flere studier har undersøgt tre-stof kemoterapi (FOLFOXIRI her menes såvel fulddosis samt modificerede regimer) hos patienter med mKRC [30,31]. Samlet er der en højere responsrate, længere PFS og længere OS men også flere bivirkninger med 3-stof behandling [32]. Der er flere studier [33-36], som har undersøgt kombinationen af 3-stof behandling og bevacizumab, men der er ingen randomiserede studier, der har undersøgt 3-stof behandling med eller uden bevacizumab. Generelt viser studierne en responsrate omkring 60 %. I studier med 3-stof behandling er det ofte højt selekterede patienter, der er inkluderet, f.eks. er medianalderen kun omkring 60 år og en stor del af patienterne er i performance status 0.

En række fase 2 studier har vurderet 3-stof kemoterapi i kombination med anti-EGFR [37-40]. Generelt opnår 70-80 % af patienterne tumorsvind. På ESMO 2017 blev der for første gang præsenteret et randomiseret studie, som undersøgte effekten af 3-stof behandling med eller uden antistof: responsraten var på 86 % når der blev givet FOLFOXIRI + panitumumab [41], men der var ikke forskel i PFS.

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

Udvælgelse af de rigtige patienter til biologisk behandling er helt afgørende og RAS mutations-status (KRAS og NRAS) i tumor er en obligatorisk prædiktiv markør. Lidt over 50 % af patienter med KRC har mutation i RAS (RASmut) og disse patienter har ingen gavn af cetuximab eller panitumumab [42, 43].

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 [44,45]. Formentlig opnås samme gevinst hvis cetuximab eller panitumumab kombineres med FOLFOX [46, 47]. Andre studier antyder, at effekten af anti-EGFR er afhængig af, hvilke cytostatika de kombineres med [48,49].

Anti-angiogenese (Tabel 2)

Bevacizumab øger effekten af kemoterapi når det kombineres med IFL eller FU alene [50-52]. IFL anvendes ikke længere. Kombinationen af CAPOX/FOLFOX og bevacizumab

forlængede mPFS med 1,4 måned til 9,4 måneder [53], men uden signifikant effekt målt på responsrate eller overlevelse. Kombinationen FOLFOX + bevacizumab er dog mere effektiv end FOLFOX alene som 2. linje behandling hos patienter, der tidligere er behandlet med irinotecan [54] og selv om der tidligere er givet bevacizumab kan der være gavn af at fortsætte bevacizumab sammen med ny kemoterapi [55]. Fortsættelse af bevacizumab i 2. linje er dog ikke godkendt i DK.

Bevacizumab alene har ingen eller beskednen effekt.

Anden linje behandling med FOLFIRI og ramucirumab hos patienter, der tidligere er behandlet med bevacizumab øgede ikke RR (13 % vs 12 %), men mPFS blev forlænget fra 4,5 til 5,7 måneder og mOS blev forlænget fra 11,7 til 13,3 måneder [56].

Ramucirumab er ikke godkendt af EMA.

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

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 [57,58].

Måske er tumorbiologien forskellig hos patienter der tidligere 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 og bevacizumab hos patienter med irinotecan-resistent mKRC [59].

Varighed af behandling og behandlingspauser

Der tilrådes behandling med kemoterapi i mindst 6 måneder [60,61]. Alternativt vælges en strategi med kombinations-behandling i 3-4 måneder og derefter vedligeholdelses-behandling og genstart af fuld dosis behandling umiddelbart ved progression [60-63].

Behandling af ældre eller svækkede patienter

Ptt over 70 år i god almentilstand (dvs patienter der kan inkluderes i studier) har ligeså stor gavn af kombinationsbehandling som yngre [28].

Patienter med performance status (PS) 2 har relativt lige så stor effekt som patienter i PS 0-1 [29] men de har en dårligere prognose, og større grad af gastrointestinale bivirkninger, samt øget 60 dages mortalitet [29]. Behandling kan gives under hensyntagen til komorbiditet, organfunktioner og PS.

3. linje behandling

Før trifluridin/tipiracil (TAS-102), var der ingen cytostatika, som havde effekt som 3. linje behandling [64], men der er påvist effekt af enkeltstof cetuximab [65] eller panitumumab til KRASwt [66] med opnåelse af tumorsvind hos 10 % [67].

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 [68,69] og til 12 måneder hos patienter med KRASwt [70,71].

Regorafenib forlænger signifikant både PFS og OS (fra 5,0 til 6,4 måneder) [72,73] hos patienter med behandlings-resistente tumorer, men regorafenib er ikke godkendt i DK.

Trifluridin/tipiracil TAS-102 forlænger PFS og OS (fra 5,2 til 7,2 måneder) [74,75] hos patienter med behandlings-resistente tumorer, men er ikke godkendt i DK.

BRAFmutation

BRAF mutationer forekommer hos 8-10 % af cancerne i højre kolon mod blot 3-4 % i venstre kolon og sjældnere i rektum [76,77]. Patienter med BRAFmut har generelt en dårlig prognose og færre patienter opnår at få senere linjer behandling [78]. BRAF hæmmere som monoterapi har ingen eller beskedne effekt [79]. Der er ikke publiceret randomiserede studier hos patienter med BRAFmut og derfor findes kun data fra sub-grupper. Sub-analyser af TRIBE studiet [80] antyder, at 3-stof kemoterapi med bevacizumab har effekt, og tilsvarende ses i subgruppe analyse af VOLFI-studiet at modificeret 3-stofs behandling med panitumumab har effekt hos denne gruppe [41].

Defekt i mismatch repair systemet (dMMR)

Kun 2-4 % af patienter med mKRC har en tumor med defekt i MMR proteiner (også kaldet MSI). Defekt i MMR bevirker ophobning af et stort antal mutationer, som gør at disse tumorer er følsomme for behandling med PD-1 hæmmere. Pembrolizumab giver tumorsvind hos halvdelen af patienter med dMMR og kemo-resistent mKRC og PFS og OS forlænges væsentligt [81,82]. Derfor blev pembrolizumab godkendt af FDA på denne indikation i 2017. Behandling med PD-1 hæmmer bør overvejes hos patienter med defekt MMR og behandlings-resistent mKRC.

Lokalisation af primær tumor (højre/venstre)

Data viser at lokalisation af primære tumor både har prognostisk og prædiktiv værdi. Kolon kan deles i højre og venstre side i forhold den embryonale udvikling af henholdsvis midt-tarm (a. mesenterica sup) og bag-tarm (a. mesenterica inf). I klinisk praksis betyder det at venstre-sidige tumorer udgår fra rektum, sigmoideum, kolon descendens, venstre flexur indtil ca 1/3 af venstre-sidige transversum og højre-sidige udgør resten [83].

Tre randomiserede studier har sammenlignet effekt af anti-EGFR baseret 1. linje behandling med bevacizumab baseret behandling. I to europæiske studier (FIRE-3 og PEAK) resulterede anti-EGFR baseret behandling i længere OS og længere PFS, men ikke i højere responsrater [84, 85]. I modsætning hertil, blev der i det tilsvarende amerikanske CALGB 80405 fundet højere responsrater, men ingen forskel i PFS eller OS ved behandling med anti-EGFR baseret behandling [86]. Dette noget heterogene billede blev harmoniseret ved subgruppe analyser af en række studier, hvor effekten af antistof behandling blev undersøgt. Ptt med venstre-sidige RASwt og BRAFwt tumorer havde højere responsrate og længere OS med anti-EGFR baseret behandling [87,88].

For de højresidige tumorer er data er derimod knap så entydige.

Overordnet strategi

Behandlingen af patienter med mKRC afhænger af målet med behandlingen. Dette afhænger bl.a. af muligheden for kurativt intenderet resektion af metastaser vurderet ved multidisciplinær team (MDT)-konference, og om patienten har symptomer. I henhold til de nyeste ESMO guidelines [89] kan patienter i god almen tilstand med fordel inddeles i 3 behandlingsmæssige hovedgrupper:

- Ptt med umiddelbart resektable oligo-metastaser, primært levermetastaser
- Ptt, hvor målet er opnåelse af tumorsvind
- Ptt, hvor målet er at opnå sygdomskontrol

Valg af behandling afhænger desuden af tumors biologiske profil (bl.a RAS, BRAF, MMR) samt lokalisation af primær tumor som beskrevet ovenfor.

Radikal resektion af metastaser er afgørende for chancen for helbredelse og principielt bør ingen patienter med levermetastaser (KRLM) på forhånd udelukkes fra en potentielt kurativ leverresektion [90].

Fem-års overlevelse efter leverresektion er 30-40 % hos disse selekterede patienter, mod ca. 10 % hos uselekterede patienter, der ikke får foretaget resektion [91]. Omkring halvdelen af de patienter, der undergår metastasekirurgi i leveren, udvikler dog nye levermetastaser eller ekstensiv systemisk sygdom indenfor 3 år efter kirurgi [92]. Nye levermetastaser kan være resektable og prognosen efter 2. gangs kirurgi er sammenlignelig med primær metastase-kirurgi [93,94].

Alle patienter bør løbende evalueres og re-evalueres på lever MDT-konference. Både prognostiske faktorer (extrahepatisk sygdom, antal og størrelse af metastaser, CEA niveau, tumorbiologi etc) og resektabiliteten bør indgå i vurderingen [95]. Ved ledsagende lungemetastaser bør thoraxkirurg deltage mhp. vurdering af resektabilitet af lungemetastaserne og timing af lungeoperationen i forhold til leveroperationen og systemisk behandling.

Patienter med umiddelbart resektable metastaser

Hos patienter med primært resektable levermetastaser, har et randomiseret fase 3 studie (EPOC-studiet) vist, at perioperativ kemoterapi forlænger 3 års sygdomsfri overlevelse fra 28,1 % til 36,2 % [96]. I en subgruppe analyse fandt man at kun patienter med forhøjet CEA havde gavn af peri-operativ behandling og derfor anbefales primær resektion hos ptt med let resektable metastaser og normal CEA [97]. Peri-operativ kemoterapi med FOLFOX anbefales hos patienter med resektable levermetastaser med risikofaktorer (synkron metastaser, flere levermetastaser, størrelse over 5 cm eller forhøjet CEA) [96,97]. Det anbefales ikke at supplere med anti-EGFR behandling til den perioperative behandling hos patienter med umiddelbart resektable metastaser [98].

Er der ikke givet præoperativ kemoterapi, kan man efter resektion tilbyde adjuverende FU [99]. Der foreligger ikke studier, der har påvist at kombinationsbehandling er mere effektivt end FU alene. Trods dette anbefaler ESMO – med lavt evidens niveau – at denne gruppe behandles med kombinationsbehandling (FOLFOX eller CAPOX) [89].

Hvis patienten ikke skønnes at kunne tåle en leverresektion, eller hvis det teknisk ikke kan lade sig gøre, kan perkutan ablation eller strålebehandling komme på tale. Radiofrekvens (RF)- eller microwave (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 [100-102].

Patienter, hvor målet er opnåelse af tumorsvind

Gruppen består både af ptt med tumor relaterede symptomer, hvor behandling kan medføre lindring af symptomer, samt ptt, hvis metastaser er potentielt resektable.

Efter resektion af metastaser, der initielt ikke var resektable, er der fortsat mulighed for langtidsoverlevelse [103]. Derfor skal muligheden for resektion af metastaser begrænset til lever eller lunger løbende vurderes ved MDT- konference [104].

Der er en klar sammenhæng mellem responsraten og muligheden for resektion af metastaser hos patienter med primært ikke-resektable metastaser [105,106]. Derfor er strategien at tilbyde behandling med et regime med så høj forventet responsrate som muligt.

Tillæg af cetuximab eller panitumumab til kombinationsbehandling øger responsrate og forlænger PFS og OS hos patienter med RASwt [42,44, 47, 45,107, 108].

Et alternativ er FOLFOXIRI evt med tillæg af antistof-behandling [32-36,41].

Patienter med aldrig resektable metastaser og uden symptomer

Hos denne gruppe af ptt er sigtet med behandlingen livsforlængelse og palliation med færrest mulige bivirkninger. Derfor kan man her vælge en sekventiel behandlingsstrategi, dvs. indlede behandlingen med monoterapi med FU (enten infusion eller peroral behandling) i kombination med bevacizumab [54,109] og ved progression tillæg af oxaliplatin eller irinotecan [110,111].

Tabel 1. Udvalgte 1. linje 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 (Bolos-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 (måneder)	Median OS (måneder)
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

Tabel 3. Udvalgte studier, der undersøger anti-EGFR 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 anti-EGFR som 1. linie behandling ift. RAS-status

Forfatter, år	Regime	RAS	Antal	RR (%)	Median PFS (måneders)	Median OS (måneders)
van Cutsem, <i>CRYSTAL</i> JCO 2015	FOLFIRI	RASwt	189	39	8,4	20,2
	FOLFIRI+Cet	RASwt	178	66*	11,4*	28,4*
Douillard, <i>PRIME</i> NEJM 2013	FOLFOX	RASwt	253	48	7,9	20,2
	FOLFOX+Pan	RASwt	259	57*	10,1*	25,8*
Bokemeyer, <i>OPUS</i> EJC 2015	FOLFOX	RASwt	46	30	5,8	17,8
	FOLFOX+Cet	RASwt	36	61*	12,0*	20,7
Qin, <i>TAILOR</i> WCGIC 2016	FOLFOX	RASwt	200	40	7,4	17,8
	FOLFOX + Cet	RASwt	193	61*	9,2*	20,7*

* Signifikant forskel

Table 5. Randomiserede studier der har undersøgt anti-EGFR eller anti-VEGF sammen med kemoterapi som 1. linie behandling. Effekt hos den sub-gruppe som har RASwt og primære tumor lokaliseret i venstre side

Forfatter, år	Regime	N	RR (%)	Δ % RR	PFS (mdr)	OS (mdr)	Δ OS (mdr)
<i>FIRE-3</i> , Heinemann Lancet Onc 2014	FOLFIRI + Bev	149	62	+7	10.7	28.0	+10.3
	FOLFIRI + Cet	157	69		10.7	38.3*	
<i>PEAK</i> , Schwartzberg JCO 2014	FOLFOX + Bev	54	57	+7	11.5	32.0	+11.4
	FOLFOX + Pan	53	64		14.6	43.4	
<i>CALGB 80405</i> , Lenz ESMO 2016	Double + Bev	152	58	+11	11.2	32.6	+6.7
	Double + Cet	173	69*		12.7	39.3*	

* Signifikant forskel

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

Referencer

1. Wilson PM, Danenberg PV, Johnston PG, Lenz HJ, Ladner RD. Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 May;11(5):282-98
2. 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
3. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev*. 2015 Nov;41(9):777-83
4. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol*. 1998 Oct;9(10):1053-71
5. Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol*. 2010 Aug;5(3):209-17.
6. Pfeiffer P, Qvortrup C, Eriksen JG. Current role of antibody therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncogene*. 2007 May 28;26(25):3661-78.
7. 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.
8. Tampellini M, Sonetto C, Scagliotti GV. Novel anti-angiogenic therapeutic strategies in colorectal cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(5):507-20.
9. 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.
10. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Colorectal Meta-analysis Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;
11. 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.
12. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476-87.
13. 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.
14. 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.
15. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 28;7

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Saltz LB. Irinotecan in the first-line treatment of colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 54-8.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

29. 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.
30. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. 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 May 1;25(13):1670-6.
31. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798-805.
32. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, Costa J. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Oct;118:54-62
33. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1609-18.
34. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, Lasserre S, Hermann F, Waterkamp D, Adam R. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):702-8.
35. Bendell, J.C., Tan, B.R., Reeves, J.A., et al., 2016. Overall I response rate in STEAM, a randomized, open-label, phase 2 trial of sequential and concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab vs FOLFOX-bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*.
36. Schmoll, H.J., Garlipp, B., Junghanss, C., 2017. CHARTA: FOLFOX + bevacizumab+/irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC)—final results of the randomized phase II trial of the AIO (KRK 0209). *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*.
37. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, Viret F, Mineur L, Kramar A, Samalin E, Portales F, Bibeau F, Crapez-Lopez E, Bleuse JP, Ychou M. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *Oncologist*. 2011;16(11):1557-64.
38. Saridaki Z, Androulakis N, Vardakis N, Vamvakas L, Kabouraki E, Kalbakis K, Hatzidaki D, Voutsina A, Mavroudis D, Georgoulas V, Souglakos J. A triplet combination with irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (LOHP), continuous infusion 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOXIRI) plus cetuximab as first-line treatment in KRAS wt, metastatic colorectal cancer: a pilot phase II trial. *Br J Cancer*. 2012 Dec 4;107(12):1932-7.
39. Bendell JC, Zakari A, Peyton JD, Boccia R, Moskowitz M, Gian V, Lipman A, Waterhouse D,

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

LoCicero R, Earwood C, Lane CM, Meluch A. A Phase II Study of FOLFOXIRI Plus Panitumumab Followed by Evaluation for Resection in Patients With Metastatic KRAS Wild-Type Colorectal Cancer With Liver Metastases Only. *Oncologist*. 2016 Mar;21(3):279-80.

40 .Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, Cremolini C, Schirripa M, Vivaldi C, Aprile G, Zaniboni A, Bracarda S, Fontanini G, Sensi E, Lupi C, Morvillo M, Zagonel V, Falcone A. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2062-7.

41. M. Geissler, U.M. Martens, R. Knorrenschild, J. Greeve, A. Florschuetz, A. Tannapfel, S. Wessendorf, T. Seufferlein, S. Kanzler, V. Heinemann, S. Held, A. Reinacher-Schick. mFOLFOXIRI panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109) abstract 4750, ESMO 2017

42. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *NEJM* 2013 369: 1023-34.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. Kabbinavar F, Hurwitz HI, 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.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

52. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1077-85.
53. 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.
54. 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.
55. 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: 29–37.
56. 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
57. 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.
58. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563-72.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, Sydes B, Madi A, Sizer B, Lowdell C, Middleton G, Butler R, Kaplan R, Maughan T; COIN-B investigators. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):631-9.
63. 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.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

64. 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.
65. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-8.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Demurtas L, Puzzone M, Giampieri R, Ziranu P, Pusceddu V, Mandolesi A, Cremolini C, Masi G, Gelsomino F, Antoniotti C, Loretelli C, Meriggi F, Zaniboni A, Falcone A, Cascinu S, Scartozzi M. The role of primary tumour sidedness, EGFR gene copy number and EGFR promoter methylation in RAS/BRAF wild-type colorectal cancer patients receiving irinotecan/cetuximab. *Br J Cancer*. 2017 Jul 25;117(3):315-321.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

77. Nishihara R, Glass K, Mima K, Hamada T, Nowak J, Qian ZR, Kraft P, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chan AT, Quackenbush J, Ogino S, Onnela JP. Biomarker correlation network in colorectal carcinoma by tumor anatomic location. *BMC Bioinformatics*. 2017 Jun 17;18(1):304.
78. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, Aasebø K, Eide GE, Ponten F, Qvortrup C, Glimelius B. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6)
79. Bahrami A, Hesari A, Khazaei M, Hassanian SM, Ferns GA, Avan A. The therapeutic potential of targeting the BRAF mutation in patients with colorectal cancer. *J Cell Physiol*. 2017 Apr 13. doi: 10.1002/jcp.25952.
80. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A. 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 Oct;16(13):1306-15.
81. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.
82. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, Lu S, Kemberling H, Wilt C, Luber BS, Wong F, Azad NS, Rucki AA, Laheru D, Donehower R, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten TF, Duffy AG, Ciombor KK, Eyring AD, Lam BH, Joe A, Kang SP, Holdhoff M, Danilova L, Cope L, Meyer C, Zhou S, Goldberg RM, Armstrong DK, Bever KM, Fader AN, Taube J, Housseau F, Spetzler D, Xiao N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Eshleman JR, Vogelstein B, Anders RA, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.
83. Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:69-80.
84. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. 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 Sep;15(10):1065-75.
85. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: a randomized, 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 Jul 20;32(21):2240-7
86. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, Schrag D, Greene C, O'Neil BH, Atkins JN, Berry S, Polite BN, O'Reilly EM, Goldberg RM, Hochster HS, Schilsky

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

RL, Bertagnolli MM, El-Khoueiry AB, Watson P, Benson AB 3rd, Mulkerin DL, Mayer RJ, Blanke C. 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 Jun 20;317(23):2392-2401.

87. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1713-1729

88. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;70:87-98.

89. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V, Hoff P, Köhne CH, Labianca R, Laurent-Puig P, Ma B, Maughan T, Muro K, Normanno N, Österlund P, Oyen WJ, Papamichael D, Pentheroudakis G, Pfeiffer P, Price TJ, Punt C, Ricke J, Roth A, Salazar R, Scheithauer W, Schmoll HJ, Tabernero J, Taïeb J, Tejpar S, Wasan H, Yoshino T, Zaanan A, Arnold D. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386-422

90. Allard MA, Adam R, Giuliante F, Lapointe R, Hubert C, Ijzermans JNM, Mirza DF, Elias D, Laurent C, Gruenberger T, Poston G, Letoublon C, Isoniemi H, Lucidi V, Popescu I, Figueras J. Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2017 Aug 22;117(5):604-611.

91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Inoperable colorectal liver metastases: a declining entity? *Eur J Cancer* 2008; 44: 2555-72.

95.. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301.

96. 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.

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

97. 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.
98. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, Hornbuckle J, Peterson M, Rees M, Iveson T, Hickish T, Butler R, Stanton L, Dixon E, Little L, Bowers M, Pugh S, Garden OJ, Cunningham D, Maughan T, Bridgewater J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):601-11.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Tabernero J, Teh C, Van Cutsem E; Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225-39.
105. 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.
106. Okuno M, Hatano E, Nishino H, Seo S, Taura K, Uemoto S. Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases?: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jun;43(6):1003-1012.
107. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1931-8.
108. 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.
109. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw AJ, Ten Tije AJ, Creemers GJM, Hendriks MP, Los M, van Alphen RJ, Polée MB, Muller EW, van der Velden AMT, van Voorthuizen T, Koopman M, Mol L, van Werkhoven E, Punt CJA. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1288-1293..

DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER			
Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer			
Forfattere: CQ, KØ, LN, HS, PP	Version: 4.0	Gældende fra 1. april 2018	Gælder til:

110. 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.

111. 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.