



Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

2. oktober 2023 (DCCG)

Administrativ godkendelse

18. oktober 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. oktober 2026

INDEKSERING

DCCG.dk, medicinsk onkologisk behandling, kolorektalcancer

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| 1. Anbefalinger (Quick guide)..... | 2 |
| Overordnet strategi..... | 2 |
| Behandlingsvalg..... | 2 |
| 2. Introduktion | 7 |
| 3. Grundlag | 8 |
| Overordnet strategi..... | 8 |
| Behandlingsvalg..... | 12 |
| 4. Referencer | 29 |
| 5. Metode | 46 |
| 6. Monitorering | 48 |
| 7. Bilag | 49 |
| 8. Om denne kliniske retningslinje..... | 55 |

1. Anbefalinger (Quick guide)

Overordnet strategi

1. Alle patienter, med nydiagnosticeret metastatisk kolorektal cancer (mKRC) eller recidiv efter tidligere kurativ behandlet mKRC, skal vurderes ved relevant MDT med henblik på at fastlægge behandlingsstrategi og behandlingsmål (kurativt/potentielt, kurativt eller palliativt) (A)
2. Ved valg af den endelige behandlingsstrategi skal følgende faktorer vurderes: udbredning af sygdom (oligometastatisk vs. udbredt metastatisk), lokalisation af primær tumor, hvorvidt primær tumor er in situ, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS og BRAF-mutations status, MMR-status, komorbiditet, almen tilstand samt patient præferencer (A)
3. Patienter med aldrig resektabel mKRC og med primær tumor in situ uden betydelige obstruktive symptomer el. signifikant blødning anbefales ikke upfront resektion af primær tumor (A)
4. Patienter med resektable mKRC metastase/-er bør tilbydes definitiv lokalbehandling (i form af resektion, RFA, stereotaktisk strålebehandling el. tilsvarende) (A)

Behandlingsvalg

Patienter med mKRC med umiddelbart resektable oligo-metastaser:

5. Patienter, bør vurderes ved MDT mhp. risiko for recidiv. Risikofaktorer, der bl.a. indgår i vurderingen, inkluderer synkronne metastaser, multiple metastaser, størrelse af metastaser, forhøjet CEA og RAS/RAF og MMR-status (A)
6. Hos patienter med vurderet høj risiko for recidiv bør perioperativ kemoterapi med kombinationsregime med 5-FU og oxaliplatin overvejes (B)
7. Hos patienter med vurderet lav risiko for recidiv kan der gøres direkte resektion uden neo-adjuverende kemoterapi (B)
8. Patienter, hvor der ikke er givet neoadjuverende behandling bør tilbydes adjuverende 5-FU/capecitabin efter resektion. Dog såfremt der er foretaget resektion af synkron primær tumor med metastaser i lokale lymfeknuder, da følges guidelines for stadium III KRC (B)

9. Det anbefales ikke at supplere med anti-EGFR eller anti-VEGF-antistof behandling til den perioperative behandling (A)

Patienter med mKRC med potentiel resektabel oligo-metastaser:

10. Patienter bør tilbydes den systemiske behandling, der giver størst sandsynlighed for tumorsvind (A)
11. Regimevalg afhænger af lokalisation af primær tumor, tumorbiologisk profil, forventet bivirkningsprofil og almen tilstand/performance status (A)
12. Patienter bør løbende vurderes ved MDT med respons-evaluering hver 8.-9. uge og resektion foretages når metastaser vurderes resektabel (B)

Første linje hos patienter med mKRC og god almen tilstand/performance status:

13. Patienter bør tilbydes systemisk onkologisk behandling, hvor behandlingsvalget afhænger af lokalisation af primærtumor, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS og BRAF-mutations status, MMR-status, komorbiditet, almen tilstand, evt. tidligere adjuverende behandling samt patient præferencer (A)
14. Patienter med dMMR mKRC bør tilbydes behandling med pembrolizumab (A)
15. Patienter med venstresidig, RAS-wildtype, BRAF-wildtype, pMMR mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:
 - FOLFIRI i kombination med anti-EGFR-antistof (A)
 - FOLFOX i kombination med anti-EGFR-antistof (A)
16. Højresidig, RAS-wildtype, BRAF-wildtype, pMMR mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:
 - FOLFOX el. CAPOX (A)
 - FOLFIRI (A)
 - FOLFOXIRI hos yngre og god performance status (A)
 - FOLFIRI i kombination med anti-EGFR-antistof såfremt behov for tumorsvind (A)
 - FOLFOX i kombination med anti-EGFR-antistof såfremt behov for tumorsvind (A)
17. Højre- og venstresidig, RAS-muteret, BRAF-wildtype, pMMR mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:

- FOLFIRI (A)
- FOLFOX/CAPOX (A)
- FOLFOXIRI hos yngre og god performancestatus (A)

18. Højre- og venstresidig BRAFV600E-muteret pMMR mKRC

- FOLFOX/CAPOX (A)
- FOLFIRI (A)

19. Patienter med ikke resektabel pMMR mKRC uden behov for tumorsvind uafhængigt af lokalisation og RAS/RAF status kan tilbydes

- Capecitabin/5-FU i kombination med bevacizumab (A)

Varighed af behandling i 1. linje hos patienter uden mulighed for lokal behandling/resektion

20. Efter 6 måneders 1. linje kemoterapi kan tilbydes kemopause såfremt sygdommen ikke er i progression. I udvalgte tilfælde kan det i samråd med patienten vælges at fortsætte med kemoterapi (A)

21. Ved progression efter behandlingspausen kan det indledende behandlingsregime genoptages under hensyntagen til almen tilstand, bivirkninger, effekt af tidligere givne behandling og varighed af behandlingspause (A)

22. En de-intensivering til 5-FU monoterapi evt. i kombination med biologisk stof kan være en mulighed, særligt hvis man vægter forlænget progressionsfri overlevelse (PFS), men der er ikke vist overlevelsesgevinst (OS) ved denne strategi (A)

Behandling efter 1. linje behandling

23. Behandlingen af patienter med mKRC opfattes som et 'continuum of care' og patienter med mKRC bør eksponeres for alle tilgængelige aktive stoffer i deres behandlingsforløb (A)

24. Ved progression under 1. linje behandling og med fortsat god almen tilstand bør patienten tilbydes yderligere medicinsk onkologisk behandling. Behandlingsvalget afhænger af tidligere behandlinger samt RAS/RAF mutationsstatus og inkluderer:

- Ved progression på irinotecan-baseret 1. linje kemoterapi skiftes til 2. linje oxaliplatin-baseret kemoterapi (A)
- Ved progression på oxaliplatin-baseret 1. linje kemoterapi skiftes til 2. linje irinotecan-baseret kemoterapi (A)

- Patienter med mKRC, der ikke tidligere har fået bevacizumab, bør behandles med tillæg af bevacizumab i senere behandlings linjer (A)
- Patienter med RAS-wildtype mKRC, der ikke tidligere er behandlet med anti-EGFR-antistoffer, bør behandles med anti-EGFR-antistof i kombination med irinotecan i senere behandlings linjer (A)
- Patienter med mKRC med BRAFV600E-mutation bør behandles med encorafenib og cetuximab (A)
- Re-introduktion med tidligere givet kemoterapi med eller uden biologisk behandling er et alternativ, såfremt sygdommen har et langt progressionsfrit interval (B)
- For patienter med mKRC eksponeret og progredieret på al standard behandling bør mulighed for behandling med trifluridine/tiperacil i kombination med bevacizumab afsøges (ikke vurderet af Medicinrådet) (A)

25. Andre tumorbiologiske forandringer:

- Hos patienter med mKRC RAS-wildtype og HER-2 overekspression bør i sidste behandlings linje afsøges muligheden for HER-2-rettet kombinationsbehandling - om muligt i protokolleret regi (ikke vurderet af Medicinrådet) (B)
- Hos patienter med mKRC KRASG12C-mutation i sidste behandlingslinje kan afsøges mulighed for målrettet behandling imod KRASG12C-mutation - men ikke uden for protokolleret regi (ikke vurderet af Medicinrådet) (B)
- Hos patienter med mCRC med NRTK-genfusion i sidste behandlings linje anbefales at afsøge muligheden for målrettet behandling imod NRTK-genfusion - men ikke uden for protokolleret regi (ikke godkendt af Medicinrådet) (B)

Behandling af ældre (≥ 70 år) og/eller svækkede patienter:

26. Patienter, der skønnes kandidater til fulddosis kombinationsbehandling bør behandles efter samme retningslinjer som øvrige patienter (A)
27. Patienter, der ikke skønnes at være kandidater til fulddosis kombinationsbehandling kan behandles med reduceret kombinationsbehandling eller capecitabin og bevacizumab (A)

5-FU-intolerance

28. Alle patienter bør før første behandling med fluorouracil, capecitabin og tegafur undersøges for dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) aktivitet (B)
29. Til patienter med mKRC, der oplever kardiotoxicitet eller hånd-fod-syndrom under behandling med capecitabin eller 5-FU
 - Bør man afsøge mulighed for behandling med tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) (godkendt af EMA men ikke vurderet af Medicinrådet) (B)
30. Kan man i samråd med kardiolog overveje gen-behandling med det samme 5-fluorouracil-præparat under kardiobeskyttende profylakse og monitorering (B)

2. Introduktion

I 2021 blev der konstateret knap 4200 nye tilfælde af kolorektal cancer, adenokarcinom, med 30% udgående fra rektum. Heraf var ca. 20% stadie IV på diagnose-tidspunktet. Der foreligger ikke danske data på hvor mange der senere udvikler metastatisk sygdom men jf. internationale referencer forventes knap halvdelen af få metastatisk sygdom i forløbet.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Denne retningslinje omhandler medicinsk onkologisk behandling til patienter med metastatisk kolorektal cancer, adenokarcinom, der har en almentilstand, der tillader systemisk onkologisk behandling.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen

3. Grundlag

Overordnet strategi

1. **Alle patienter, med nydiagnosticeret metastatisk kolorektal cancer (mKRC) eller recidiv efter tidligere kurativ behandlet mKRC, skal vurderes ved relevant MDT med henblik på at fastlægge behandlingsstrategi og behandlingsmål (kurativt/potentielt, kurativt eller palliativt) (A)**
2. **Ved valg af den endelige behandlingsstrategi skal følgende faktorer vurderes: udbredning af sygdom (oligometastatisk vs. udbredt metastatisk), lokalisation af primær tumor, hvorvidt primær tumor er in situ, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS og BRAF-mutations status, MMR-status, komorbiditet, almen tilstand samt patient præferencer (A)**
3. **Patienter med aldrig resektabel mKRC og med primær tumor in situ uden betydelige obstruktive symptomer el. signifikant blødning anbefales ikke upfront resektion af primær tumor (A)**
4. **Patienter med resektable mKRC metastase/-er bør tilbydes definitiv lokalbehandling (i form af resektion, RFA, stereotaktisk strålebehandling el. tilsvarende) (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Indledning

Valg af behandlingsstrategi hos patienter med metastatisk kolorektal cancer (mKRC) afhænger af mange faktorer, der inkluderer udbredning af sygdommen, resektabilitet, symptomatologi, komorbiditet, almen tilstand, tumorbiologiske profil, lokalisation af primær tumor, hvorvidt primær tumor er in situ samt patient præference (1).

Der kan skelnes mellem to overordnede scenarier: den oligometastatiske situation med kurativt/potentielt kurativt behandlingsmål samt den palliative situation med udbredt, aldrig-resektabel sygdom, hvor sigtet med behandling er livsforlængende og lindring af symptomer (1).

Begrebet oligometastatisk cancer er i litteraturen ikke entydigt defineret, men beskrives ofte som en tilstand med begrænset antal metastase læsioner (1 til 5), begrænset antal metastase lokalisationer (op til 2), alle metastase læsioner er vurderet tilgængelig for radikal lokalbehandling og primær tumor er resektabel eller resekeret (1).

Patienter med oligometastatisk KRC underinddeles i forhold til hvorvidt metastaserne er umiddelbart resektable eller om de er potentielt resektable efter downsizing behandling (1). Denne vurdering baseres dels på en kirurgisk resektabilitets vurdering (se specifikke guideline herfor), dels på en onkologisk prognostisk vurdering på baggrund af metastase lokaliseringer samt antal og størrelse af metastaserne, CEA-niveau, tumorbiologi og komorbiditet (1).

Mulighed for kurativt intenderet resektion skal vurderes ved en eller flere multidisciplinær team (MDT)-konferencer, hvor alle relevante specialer deltager, og hvor rækkefølgen af de kirurgiske indgreb er aftalt og hvor indikationen for eventuel præoperativ behandling er drøftet.

Udbredelse af sygdom:

Prognose og behandlingsvalg afhænger af udbredningen af sygdommen – om den er oligometastatisk med mulighed for kirurgisk resektion (eller anden kurativt intenderet behandling) eller udbredt og aldrig-resektabel. Efter radikal behandling af oligometastatisk KRC er der mulighed for langtidsoverlevelse/helbredelse med en rapporteret fem-års overlevelsen efter leverresektion på ca. 50 % og 10-års overlevelse på ca. 30 % (2,3) mod ca. 10 % hos uselekerede patienter, der ikke får foretaget resektion (4) og behandles med medicinsk onkologisk behandling alene. Efter behandling med immunterapi hos patienter med dMMR mKRC kan der dog ligeledes være mulighed for langtidsoverlevelse med en 36 måneders PFS på ca. 40% (5). Selv efter resektion af metastaser, der initielt ikke var resektable, er der fortsat mulighed for langtidsoverlevelse (6).

Indikationen for resektion/lokal behandling af oligometastatisk KRC har ændret sig meget de senere år og udvides løbende (se specifikke guidelines for dette). Omkring halvdelen af de patienter, der undergår metastasekirurgi, udvikler dog senere nye oligometastaser eller ekstensiv systemisk sygdom indenfor 3 år efter kirurgi (2,7).

Ved recidiv med nye resektable metastaser har flere studier vist, at prognosen efter fornyet metastasekirurgi er sammenlignelig med prognosen efter det første metastasekirurgiske indgreb (2,8–10). Derfor bør alle patienter med oligometastatisk sygdom evalueres på MDT-konference.

Primær tumor in situ

Hos patienter med synkron ikke-resektable metastaser er det omdiskuteret om prognosen forbedres, såfremt en ikke symptomgivende primær tumor resekeres, idet retrospektive studier har haft divergerende resultater (11–16). I et nyere studie (JCOG1007), blev patienter med ikke-resektable metastaser randomiseret til resektion af primær tumor efterfulgt af medicinsk onkologisk behandling versus medicinsk onkologisk behandling alene. I dette studie fandtes ingen overlevelsesgevinst ved resektion af primær tumor (median overall survival (mOS): 25,9 mdr. vs. 26,7 mdr.) (17). Et andet nyere randomiseret studie (SYNCHRONOUS trial) viste, at i den gruppe af patienter, der fik foretaget resektion af primær tumor, var der signifikant færre der efterfølgende modtog medicinsk onkologisk behandling (24% vs. 6%). I dette studie var der ingen forskel i overlevelsen (mOS: 18,6 mdr. vs. 16,7 mdr.). En supplerende analyse viste, at ingen medicinsk onkologisk behandling var associeret med en dårligere overlevelse (18). Endvidere har CAIRO4-studiet vist en højere 60 dags mortalitet ved resektion af primær tumor sammenlignet med medicinsk onkologisk behandling alene (19). Ved symptomgivende primær tumor med eksempelvis betydende obstruktive symptomer eller blødning, kan det være nødvendigt at fjerne primær tumor eller foretage anden aflastning.

Såfremt primær tumor, hos patienter med ikke-resektable metastaser, ikke er symptomgivende frarådes resektion af primær tumor (1,17–19).

Lokalisation af primær tumor

KRC er en heterogen sygdom med forskellige patient- og tumorkarakteristika afhængig af om primær tumor er lokaliseret i højre eller venstre side af kolon (20,21). Kolon inddeles i højre og venstre side i forhold den embryonale udvikling af henholdsvis midt-tarm (a. mesenterica superior) og bag-tarm (a. mesenterica inferior). I klinisk praksis betyder det at venstresidige tumorer - ca. 60% (22) udgår fra rektum, sigmoideum, kolon descendens og venstre flexur indtil ca. 1/3 af venstresidige transversum. De højresidige udgør resten (23). Tumorer med oprindelse i det højresidige kolon er oftere dMMR, og indeholder flere mutationer i MAPK-pathway'en eksempelvis i BRAF og PIK3Ca. Endvidere ses højere frekvens af mutationer (tumor mutational burden = TMB) i de højresidige kolon tumorer sammenlignet med de venstresidige og i rektum (24). Uafhængigt af sygdoms stadie har venstresidige tumorer en signifikant bedre prognose end højresidige tumorer (25).

MMR

MSI-H/dMMR-fænotypen skyldes fejl i cellens DNA mismatch repair (MMR) system. Ved defekt MMR bliver fejl opstået i forbindelse med DNA-syntesen ikke repareret medførende en høj TMB og et højt antal neoantigener. Endvidere ses en ophobning af tumor-infiltrerende lymfocytter. Disse tumorer er følsomme for behandling med immunterapi (26–28). Ved dMMR kan der være indikation for udredning af Lynch syndrom (29), men langt de fleste tumorer med dMMR er sporadiske.

Fejl i MMR systemet kan undersøges med immunhistokemi, hvor ekspresionen af 4 proteiner involveret i MMR undersøges eller ved PCR (MSI), hvor man undersøger forekomst af instabilitet i ikke-kodende repetitive sekvenser i DNA'et som er resultat af dMMR. I Danmark udføres refleks-testning for MMR-status hos alle patienter med nydiagnosticeret KRC. I den totale population af patienter med KRC (stadium 1-4) påvises MSI-H/dMMR hos ca. 15%. Hos patienter med mKRC (stadium 4) ses MSI-H/dMMR hos ca. 4-7%. I retningslinjen anvendes fremadrettet betegnelsen dMMR dækkende såvel dMMR/MSI-H.

RAS-mutation

RAS udgør sammen med RAF, MEK og ERK en del af MAPK-pathway'en, der spiller en afgørende rolle i regulering af celleproliferation, overlevelse og differentiering. I KRC skyldes aktivering af MAPK-pathway ofte en mutation i RAS. RAS består af 3 onkogener lokaliseret på den korte arm af kromosom 12; KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) NRAS (neuroblastoma ras viral onkogen homolog) og HRAS (Harvey rat sarcoma viral onkogen homolog). Blandt patienter med KRC findes 40% KRAS-mutationer, 4% NRAS-mutationer og <1% HRAS-mutationer. Mutationer i KRAS-exon 2 er den mest almindelige (30) og 95% af disse opstår i KRAS G12, G13 –codons (31,32).

I Danmark udfører man rutinemæssigt mutationsundersøgelse af KRAS (exon 2, 3 og 4: codon 12, 13, 59, 61, 117 og 146) og NRAS (exon 2, 3 og 4: codon 12, 13, 59, 61, 117 og 146).

Da mutationerne i RAS er et tidligt event i KRC-udviklingen er der høj grad af overensstemmelse hvad angår KRAS status mellem den primære tumor og de korresponderende metastaser (33).

BRAF-mutation

Der er identificeret mere end 30 mutationer i BRAF associeret med human cancer. Den hyppigste er BRAFV600E (thymidin udskiftes med adenin ved nukleotid 1799 medførende en ændring af aminosyre 600 fra valine (V) til glutaminsyre (E) i BRAF-proteinet), og udgør ca. 90% af alle BRAF-mutationer i KRC og forekommer i ca. 12 % (5-21 %) af patienter med mKRC (34).

BRAFV600E-muteret KRC er hyppigere forekommende hos kvinder, hos ældre (> 70 år) og hos patienter, hvor primær tumor er lokaliseret til højresidige kolon (35,36) samt hyppigere spredning til peritoneum eller spredning til ikke-regionale lymfeknuder, men signifikant færre tilfælde med spredning til lungerne sammenlignet med patienter med BRAF-wildtype tumorer (37). Dette spredningsmønster udgør en mulig ugunstig situation mhp. mulighed for metastasekirurgi.

Histopatologisk er BRAFV600E-muterede tumorer karakteriseret ved oftere at have mucinøs histologi, være lavt differentierede (37,38) og er oftere dMMR (ca. 25%). Omvendt er der ca. 5% af patienter med mKRC, der har dMMR og af dem, er der ca. 34%, der er BRAFV600E-muterede (39).

Patienter med BRAFV600E-muteret mKRC har en dårligere prognose end patienter uden BRAF-V600E-mutation (37,40,41), også efter kurativt intenderet metastase kirurgi (42).

Komorbiditet/ almen tilstand

Patientens komorbiditet og eventuelle påvirkning af organfunktioner, skal vurderes i forhold til behandlingsvalg og tilbud, og har også betydningen for prognosen.

KRC er hyppigst hos den ældre patient med medianalder for koloncancer er 72 år og for rektum cancer 70 år (43,44). Kronologisk alder er ikke altid det samme som fysiologisk alder, idet aldringsprocessen er individuel og heterogen. Det er derfor relevant at være opmærksom på de fysiologiske ændringer, der sker i forbindelse med aldring, herunder nedsat levervolumen og blodgennemstrømning, nedsat glomerulær filtration, nedsat lungevolumen og cardiac output, nedsat muskelmasse og nedsat tarmmobilitet (45). Samtidigt ses en højere risiko for komorbiditet med stigende alder (46,47) og hermed en øget risiko for polyfarmaci og potentielle uhensigtsmæssige medicininteraktioner.

Patientens almen tilstand/performance status (PS) er afgørende for behandlingsvalg. Næsten alle randomiserede studier inkluderer kun patienter i god almen tilstand, hvorfor vores viden om effekt af behandlingen er begrænset til patienter med PS 0-1. I en samlet analyse af 5 randomiserede studier fandt man, at patienter i performance status 0 havde længere OS og PFS samt mindre risiko for toksicitet end patienter i PS 1 (48). Viden om behandlingen af skrøbelige patienter i performance status ≥ 2 er sparsom (49).

Patientværdier og – præferencer

Undervejs i et behandlingsforløb er der mange valg, der skal træffes. Det er vigtigt at disse valg træffes i samarbejde med patienten og ud fra patientens præferencer situation og komorbiditet, således at patienten får den behandling, der er meningsfyldt for lige præcis den enkelte patient. Herunder findes naturligvis retten til at fravælge behandling helt eller delvist.

Denne proces kan evt. faciliteres ved brug af beslutningsstøtteværktøj (50).

Behandlingsvalg

Patienter med mKRC med umiddelbart resektable oligo-metastaser:

5. Patienter, bør vurderes ved MDT mhp. risiko for recidiv. Risikofaktorer, der bl.a. indgår i vurderingen, inkluderer synkronne metastaser, multiple metastaser, størrelse af metastaser, forhøjet CEA og RAS/RAF og MMR-status (A)
6. Hos patienter med vurderet høj risiko for recidiv bør perioperativ kemoterapi med kombinationsregime med 5-FU og oxaliplatin overvejes (B)
7. Hos patienter med vurderet lav risiko for recidiv kan der gøres direkte resektion uden neo-adjuverende kemoterapi (B)
8. Patienter, hvor der ikke er givet neoadjuverende behandling bør tilbydes adjuverende 5-FU/capecitabin efter resektion. Dog såfremt der er foretaget resektion af synkron primær tumor med metastaser i lokale lymfeknuder, da følges guidelines for stadium III KRC (B)
9. Det anbefales ikke at supplere med anti-EGFR eller anti-VEGF-antistof behandling til den perioperative behandling (A)

Patienter med mKRC med potentiel resektable oligo-metastaser:

10. Patienter bør tilbydes den systemiske behandling, der giver størst sandsynlighed for tumorsvind (A)
11. Regimevalg afhænger af lokalisation af primær tumor, tumorbiologisk profil, forventet bivirkningsprofil og almen tilstand/performance status (A)
12. Patienter bør løbende vurderes ved MDT med respons-evaluering hver 8.-9. uge og resektion foretages når metastaser vurderes resektable (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Patienter med mKRC med umiddelbart resektable oligo-metastaser

Trods radikal behandling af metastaser er der en ikke ubetydelig risiko for recidiv (se afsnit om udbredelse af sygdom), og supplerende onkologisk behandling er mhp. at reducere risikoen for recidiv og øge chancen for helbredelse.

Perioperativ kemoterapi vs. upfront resektion af patienter med primært resektable levermetastaser (EPOC-studiet) forlængede 3 års sygdomsfri overlevelse (DFS) fra 28 % til 35 % i intention-to-treat populationen, dog ikke statistisk signifikant ($p=0,058$) (51). Der var ingen signifikant forskel i 5 års overlevelse (51 % vs. 48 %) (52). En subgruppe analyse viste, at kun patienter med forhøjet CEA havde gavn af perioperativ kemoterapi. Derfor anbefales upfront resektion til patienter med umiddelbart resektable metastaser og normal CEA (53). Perioperativ kemoterapi til patienter med resektable metastaser bør overvejes såfremt der vurderes høj risiko for recidiv. I vurderingen indgår følgende faktorer: synkronne metastaser, multiple metastaser, metastaser større end 5 cm, forhøjet CEA og tilstedeværelse af BRAFV600Emut (51,53).

Det frarådes at tillægge anti-EGFR-antistof til den perioperative kemoterapi, idet et randomiseret studie, viste at tillæg af anti-EGFR-antistof til kemoterapi i den situation medførte en lavere PFS og OS ift. gruppen som blev behandlet med kemoterapi alene (54,55).

Såfremt der ikke er givet præoperativ kemoterapi, kan man efter resektion tilbyde adjuverende 5-FU (56,57). Et nyligt japansk studie viste signifikant forlænget 5 års DFS med 6 mdr.'s behandling med FOLFOX efter metastase kirurgi sammenlignet med metastase kirurgi alene (50% vs 39%), men med en numerisk, men ikke statistisk signifikant, højere 5 års overlevelse hos patienter, der ikke fik adjuverende behandling (71% vs 83%) (58). Behandling med FOLFIRI efter resektion af levermetastaser forlængede ikke DFS sammenlignet med 5-FU alene (59).

Patienter med mKRC med potentiel resektabel oligo-metastaser

Behandling af patienter med potentielt resektabel mKRC (resektabel efter tumorsvind), har til formål at opnå tumorsvind mhp. mulighed for senere radikal lokal behandling.

Der er en klar sammenhæng mellem responsraten og muligheden for resektion af metastaser hos patienter med primært ikke-resektabel metastaser (60,61). Derfor er strategien at tilbyde behandling med et regime med så høj forventet responsrate som muligt hos patienter med potentiel resektabel oligo-metastaser. Valg af regime afhænger af RAS/RAF og MMR-status samt lokalisation af primær tumor. Se de enkelte afsnit for valg af behandlingsregime.

Det er vigtigt at foretage leverresektion så snart metastaserne vurderes resektabel. Medicinsk onkologisk behandling kan give leverpåvirkning (oxaliplatin kan give sinusoidal obstruktion, 5-FU steatose og irinotecan steatohepatitis), og der er en tydelig sammenhæng mellem varighed af den onkologiske behandling og den perioperative morbiditet (62). Derfor skal muligheden for resektion af oligometastatisk sygdom løbende vurderes ved relevant MDT-konference, gerne med responsevaluering hver 8.-9. uge. Såfremt der ikke er opnået mulighed for resektion efter 8 måneders behandling, er sandsynligheden for at der opnås mulighed for resektion lille (63).

Den palliative situation

Hos patienter med udbredte metastaser er behandlingsintentionen livsforlængelse og symptomlindring med færrest mulige bivirkninger og bevarelse eller forbedring af livskvalitet længst muligt. Behandlingsvalg her afhænger af, om der er symptomer, der vurderes at kunne lindres ved tumorsvind eller fravær af symptomer. Derudover indgår i behandlingsvalget også øvrige faktorer; tumorbiologiske karakteristik (RAS/RAF og MMR), lokalisation af primær tumor, komorbiditet, almen tilstand samt patient præference.

Første linje hos patienter med mKRC og god almen tilstand/performance status:

- 13. Patienter bør tilbydes systemisk onkologisk behandling, hvor behandlingsvalget afhænger af lokalisation af primærtumor, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS og BRAF-mutations status, MMR-status, komorbiditet, almen tilstand, evt. tidligere adjuverende behandling samt patient præferencer (A)**
- 14. Patienter med dMMR mKRC bør tilbydes behandling med pembrolizumab (A)**
- 15. Patienter med venstresidig, RAS-wildtype, BRAF-wildtype, pMMR mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:**

- FOLFIRI i kombination med anti-EGFR-antistof (A)
- FOLFOX i kombination med anti-EGFR-antistof (A)

16. Højresidig, RAS-wildtype, BRAF-wildtype, pMMR mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:

- FOLFOX el. CAPOX (A)
- FOLFIRI (A)
- FOLFOXIRI hos yngre og god performance status (A)
- FOLFIRI i kombination med anti-EGFR-antistof såfremt behov for tumorsvind (A)
- FOLFOX i kombination med anti-EGFR-antistof såfremt behov for tumorsvind (A)

17. Højre- og venstresidig, RAS-muteret, BRAF-wildtype, pMMR mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:

- FOLFIRI (A)
- FOLFOX/CAPOX (A)
- FOLFOXIRI hos yngre og god performancestatus (A)

18. Højre- og venstresidig BRAFV600E-muteret pMMR mKRC

- FOLFOX/CAPOX (A)
- FOLFIRI (A)

19. Patienter med ikke resektabel pMMR mKRC uden behov for tumorsvind uafhængigt af lokalisation og RAS/RAF status kan tilbydes

- Capecitabin/5-FU i kombination med bevacizumab (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Indledning

Den onkologisk medicinske behandling af mKRC inkluderer såvel traditionelle cytostatika, targeterede lægemidler og immunterapi (se også vejledning på DCCG.dk for de specifikke stoffer).

5-FU er grundstenen i behandlingen af KRC. Kombinationen af 5-FU og leucovorin/folinsyre (Lv/FA) (5-FU/FA) giver tumorsvind hos omkring 25 % af patienterne og mOS øges fra ubehandlet omkring 6 mdr. til 12 mdr. (64,65). 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 (66–68). Internationalt er det hyppigst anvendte regime en kombination hvor 5-FU gives både som bolus og infusion over 46 timer (de Gramont's regime). De perorale alternativer er generelt ligeværdige i effekt med intravenøs 5-FU (69).

Tillæg af oxaliplatin eller irinotecan til 5-FU/FA eller de perorale alternativer i 1. linje er vist i talrige randomiserede undersøgelser at øge responsraten til 45-50 %, PFS øges til 8 mdr. og mOS forlænges til 16-20 mdr. (70–78) (Tabel 1). Monoterapi med irinotecan har en effekt på linje med monoterapi 5-FU/FA (79). Det er ikke afgørende om den pallierende behandling indledes med et irinotecan eller oxaliplatin-holdigt kombinationsregime, da virkning ved de forskellige kombinationsregimer er sammenlignelige (76), men med en forskellig bivirkningsprofil. Behandling med oxaliplatin er associeret med risiko for neuropati og irinotecan med hårtab samt større risiko for febril neutropeni.

Dog har behandling med bolus 5-FU, irinotecan og FA det såkaldte IFL-regime signifikant dårligere effekt og flere bivirkninger (74), og skal derfor ikke anvendes. Ligeledes har behandling med en kombination af capecitabin og irinotecan en højere frekvens af bivirkninger sammenlignet med FOLFIRI, særligt diarre (80), og skal derfor anvendes i dosismodificeret regime (81–83). De hyppigst anvendte kombinationsregimer er således FOLFOX, CAPOX og FOLFIRI. Valget af regime er primært baseret på bivirkningsprofil, patientens komorbiditet og præference (84,85).

Flere studier har undersøgt effekten af intensiveret behandling tre-stofs kombinationskemoterapi (5-FU/FA, oxaliplatin og irinotecan, kaldet FOLFOXIRI). Samlet viste studierne at FOLFOXIRI øger respons-rate og forlænger PFS og OS sammenlignet med doublet kemoterapi (86–89).

FOLFOXIRI med tillæg af bevacizumab er ligeledes undersøgt i forhold til doublet kemoterapi med tillæg af bevacizumab.

En meta-analyse af Cremolini et al.(90) baseret på 5 randomiseret studier, der sammenlignede triplet versus doublet kombinationskemoterapi i kombination med bevacizumab, (TRIBE, OLIVIA, CHARTA, STEAM og TRIBE2) viste at FOLFOXIRI og bevacizumab signifikant øgede responsraten (65% vs. 54%, $p < 0,001$), gav længere PFS (12,2 vs. 9,9 mdr.), længere OS (28,9 vs. 24,5 mdr.) og højere R0-resektionsrate (16,4% vs. 11,8%, $p = 0,007$). Behandling med FOLFOXIRI (+/- bevacizumab) er associeret med signifikant højere forekomst af grad 3-4 bivirkninger: neutropeni (45,8 % vs. 21,5%), febril neutropeni (6,3 % vs. 3,7 %), kvalme (5,5 % vs. 3,0 %), mucositis (5,1 % vs 2,9%) og diarré (17,8 % vs. 8,4 %) (88,90).

Der blev ikke rapporteret signifikant flere toksiske dødsfald i gruppen behandlet med triplet-kombinations kemoterapi (2,3 % vs. 1,4 %; $p = 0,3$) (88). Fælles for studierne var inklusion af en højt selekteret patientpopulation med en median alder omkring 60 år og hvor hovedparten af patienterne var i god performance status (PS 0). Tre af studierne (TRIBE, TRIBE2, STEAM) havde alders-betinget inklusionskriterier (patienter > 75 år kunne ikke inkluderes og patienter mellem 70-75 år skulle være i PS 0), og en subgruppe analyse af TRIBE og TRIBE2 viste højere frekvens af grad 3 og 4 diare samt neutropeni blandt patienter ældre end 70 år (91).

FOLFOXIRI bør derfor kun anvendes til patienter yngre end 75 år i god almentilstand (1,90).

Subgruppen af patienter, som tidligere har modtaget adjuverende kemoterapi med oxaliplatin, synes ikke at have samme effekt af triplet behandling (88).

Anti-EGFR-antistoffer

Der er aktuelt to anti-EGFR-antistoffer; cetuximab og panitumumab, der anvendes i behandlingen af patienter med RAS-wildtype mKRC.

De første store randomiserede studier med tillæg af anti-EGFR-antistof behandling i 1.linje med FOLFIRI eller FOLFOX blev udført inden man kendte den prædiktive værdi af RAS-mutationsstatus. Efterfølgende er alle disse studier også suppleret med analyse af RAS-mutations status, og her vises samlet, at gruppen af patienter med RAS-muterede tumorer ikke har gavn af tillæg af anti-EGFR -antistof (92–94). I gruppen af patienter med RAS-wildtype tumorer, som modtog tillæg af anti-EGFR-antistof i doublet kemoterapien, var der signifikant effekt på alle parametre (OS, PFS, RR) samt en større sandsynlighed for at opnå metastase-kirurgi sammenlignet med doublet kemoterapi alene (Tabel 2). Således anbefales det ikke at tillægge anti-EGFR-antistoffer til patienter med mKRC med KRAS- eller NRAS-muterede tumorer.

Herudover har flere studier vist at BRAFV600E mutation har en negativ prædiktiv værdi ift. effekt af anti-EGFR-antistoffer (93,95). Den negative prædiktive værdi af BRAF-mutation er dog mindre tydelig end den prædiktive effekt af RAS-status (96–98). Til mKRC patienter med BRAFV600E-muterede tumorer anbefales det ikke at give anti-EGFR-antistoffer i monoterapi eller i kombination med kemoterapi.

Effekten af anti-EGFR-antistof synes endvidere at være afhængig af, hvilket backbone 5-FU præparat, der anvendes og bør ikke gives i kombination med CAPOX eller et 5-FU bolus regime (COIN, NORDIC 7) (99,100).

En række fase 2-studier, hvor triplet-kemoterapi i kombination med anti-EGFR-antistof blev undersøgt, viste lovende resultater (101–104). Imidlertid var der i det randomiserede 1. linje TRIplete studie hos patienter med RAS/RAF-wildtype mKRC ingen gevinst i effekt (RR, resektionsrate eller PFS) hos patienter som fik FOLFOXIRI og panitumumab vs FOLFOX og panitumumab. Endvidere var kombinationen af FOLFOXIRI og panitumumab associeret med højere grad af gastrointestinale bivirkninger (105).

I Volfi studiet, hvor patienter med RAS-wildtype mKRC blev randomiseret mellem triplet-behandling med eller uden panitumumab, var der en højere investigator-rapporteret responsrate hos patienter behandlet med FOLFOXIRI og panitumumab men ingen signifikant forskel i PFS eller OS mellem de to grupper. Også i Volfi-studiet var behandling med triplet og panitumumab associeret med flere bivirkninger (106). En metaanalyse har vist højere responsrate ved triplet kemoterapi plus anti-EGFR (107). Samlet kan det ikke anbefales at kombinere FOLFOXIRI med anti-EGFR-antistof behandling.

Anti-angiogenese.

Bevacizumab øger effekten af kemoterapi, når det kombineres med IFL eller 5-FU alene i 1. linje (108–111). Som tidligere anført anvendes IFL ikke længere. Kombinationen af CAPOX/FOLFOX og bevacizumab i 1. linje forlængede mPFS med 1,4 mdr. til 9,4 mdr. (112), men uden signifikant effekt målt på responsrate eller overlevelse (Tabel 3). I en pooled analyse af 29 studier fandtes at tillæg af bevacizumab til FOLFIRI i 1. linje resulterede i en mPFS 10,8 mdr. og mOS 23,7 mdr. Der foreligger ingen sammenligningsstudier med FOLFIRI med eller uden bevacizumab i 1. linje behandling (113).

Bevacizumab alene har ingen eller beskedne effekt (114).

Som beskrevet ovenfor i afsnittet omkring FOLFOXIRI er der flere studier (115–118), som har undersøgt kombinationen af triplet kemoterapi og bevacizumab, men der foreligger ingen prospektive studier som har undersøgt FOLFOXIRI med eller uden bevacizumab, og derfor er effekten af bevacizumab og FOLFOXIRI fortsat usikker.

Anti-EGFR vs. anti-angiogenese

Flere randomiserede studier har i 1. linje sammenlignet effekten af doublet kemoterapi plus anti-EGFR-antistof vs. doublet kemoterapi med bevacizumab (Tabel 4). I de to europæiske studier (FIRE-3 og PEAK) resulterede anti-EGFR-antistof baseret behandling i længere OS og længere PFS, men ikke i højere responsrater sammenlignet med bevacizumab-baseret behandling (119,120). 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 i forhold til bevacizumab-baseret behandling (121). Efterfølgende analyser af

effekt baseret på lokalisation af primær tumor har vist at lokalisationen ikke kun er prognostisk, men også prædiktiv i forhold til effekten af anti-EGFR-behandling (122).

In-vitro studier har vist, at samtidig hæmning af VEGF- og EGFR- systemerne har additiv/synergisk effekt, men dette kunne ikke bekræftes i kliniske studier, hvor kombinationen blev givet som 1. linje behandling (123,124). Derfor kan kombination af anti-EGFR med anti-angiogenetisk behandling ikke anbefales uden for protokolleret regi.

Immunterapi

I andre tumortyper end mKRC er der fundet en effekt af behandling med immunterapi hos patienter, hvis tumorer har højt TMB. Denne effekt ses imidlertid ikke hos patienter med mKRC med høj TMB pMMR (125).

Patienter med pMMR mKRC har ikke effekt af monoterapi med immunterapi (26). Der er ej heller vist effekt af immunterapi i kombination med targeterede stoffer eller kemoterapi. I et fase 2 studie randomiseredes mellem FOLFOXIRI og bevacizumab +/- atezolizumab. Studiet viste effekt på PFS ved tillæg af atezolizumab, men subanalyser viste at effekten var drevet af gruppen af patienter med dMMR mKRC (AzetoTRIBE) (126).

Immunterapi til patienter med pMMR mKRC kan således aktuelt ikke anbefales uden for kliniske studier. For behandling med immunterapi hos patienter med dMMR tumorer, se afsnit "dMMR/MSI-H, højre og venstresidig"

Behandlingsvalg i 1. linje i forhold til mutationsprofil og tumor lokalisation

dMMR/MSI-H, højre og venstresidig

Pembrolizumab givet indtil progression eller maksimalt 35 serier (2 år) blev i et randomiseret studie sammenlignet med investigators valg af kemoterapi hos patienter med dMMR mKRC i 1. linje (27). I kontrolgruppen behandlet med kemoterapi var det tilladt at give pembrolizumab efter progression eller intolerans, og der var en overkrydsningsrate på 60%. Ligeledes var det tilladt med re-introduktion af immunterapi i tilfælde af progression i en behandlingspause. PFS blev fordoblet til 16,5 mdr. for pembrolizumab versus 8,2 mdr. for kemoterapi. Det bemærkes, at andelen af patienter, der havde progression ved første evaluering, var højere hos gruppen af patienter behandlet med immunterapi (29% vs 12%). Herefter observeres et plateau med en høj patientandel, der har langvarigt respons på behandling med immunterapi - for nogle patienter med vedvarende effekt. Den gruppe, der ikke havde gavn af immunterapien, er endnu ikke velkarakteriseret.

Ved den endelige opgørelse af studiet fandtes en mOS i kontrolgruppen som fik kemoterapi på 36,7 måneder, hvorimod medianen hos patienter randomiseret til immunterapi fortsat ikke var nået (HR 0,74 (0,53-1,03) (5). Den manglende statistiske signifikans skal vurderes i forhold til at 60 % fik immunterapi efter kemoterapi.

Andelen af patienter, der havde behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger, var betydelig højere hos patienter i kontrolgruppen med kemoterapi (66%) sammenlignet med patienter behandlet med immunterapi (22%). Desuden fik patienter, der blev behandlet med immunterapi en bedring af QoL sammenlignet med baseline, mens patienter i kontrolgruppen med kemoterapi fik en forværring af QoL sammenlignet med baseline (127). Således anbefales pembrolizumab som 1. linje behandling til patienter med dMMR/MSI-H mKRC.

En mindre fase II undersøgelse, hvor 45 patienter modtog en kombination af ipilimumab og nivolumab (CheckMate 142), viste relativ høj responsrate (69%) og disease control rate (84%) (128). Samme kombination har været testet i 2. behandlingslinje med disease control rate på 81% efter 51 mdr. og hvor mPFS og mOS ikke var nået (129). Der pågår aktuelt en fase III undersøgelse til nærmere afklaring af effekten

af ipilimumab i kombination med nivolumab i 1. linje (130). Indtil resultater heraf foreligger, kan kombinationen ikke anbefales som standard behandling.

pMMR/MSS, venstresidig RAS-wildtype, RAF-wildtype

Som tidligere beskrevet er det et krav, at tumor er RAS/RAF-wildtype for behandling med anti-EGFR-antistoffer. Endvidere er lokalisation af primær tumor prædiktiv i forhold til effekten af anti-EGFR-antistof behandling, således at patienter med venstresidige RAS/RAF-wildtype tumorer har længere PFS og OS og opnår højere responsrate, når de er behandlet med anti-EGFR-antistof sammenlignet med behandling med bevacizumab (122,131,132).

Efterfølgende er PARADIGM-studiet blevet publiceret (133). Her blev FOLFOX med panitumumab sammenlignet med FOLFOX med bevacizumab. Initielt blev studiet planlagt til at inkludere patienter uafhængigt af primær tumors lokalisation, men kort efter initiering ændrede man dette, grundet de fremkomne data om primær tumors lokalisation. Således blev det primære endepunkt overlevelse hos patienter med venstresidig RAS/RAF-wildtype tumor. Der var en signifikant længere overlevelse hos patienter behandlet med FOLFOX og panitumumab med 37,9 mdr. vs. 34,3 mdr. Der var ikke forskel i PFS (13,7 mdr. vs. 13,2 mdr.), men både responsrate (80% vs. 69%) og R0-resektions rate (18% vs. 12%) var signifikant højere hos patienter i behandling med panitumumab. I 2023 publiceredes CAIRO5 studie (134). Her fandtes der ligeledes ikke forskel i PFS (10,4 mdr. vs. 10,8 mdr.) hos patienter med venstresidig RAS-wildtype, RAF-wildtype randomiseret til kombinationskemoterapi med enten bevacizumab el. panitumumab, men en signifikant højere respons rate hos patienter, der blev randomiseret til panitumumab (53% vs. 80%). Data på overall survival er endnu ikke publicerede.

Jvf tidligere gennemgang (afsnit om anti-EGFR) anbefales det ikke at give FOLFOXIRI i kombination med anti-EGFR.

Samlet understøtter ovenstående således, at patienter i god AT med venstresidig RAS/RAF-wildtype mKRC bør behandles med anti-EGFR-antistof i kombination med enten FOLFOX eller FOLFIRI i 1. linje.

pMMR/MSS, RAS/RAF-wildtype højresidig

Hos patienter med højresidige RAS/RAF-wildtype mKRC tumor er der i en metaanalyse ikke effekt af anti-EGFR-antistof på PFS og OS, men der er en højere responsrate sammenlignet med behandling med tillæg af bevacizumab (122). I PARADIGM studiet, som undersøgte effekten af panitumumab vs. bevacizumab i kombination med standard doublet første-linje kemoterapi til patienter med RAS-wildtype mCRC, viste en eksplorativ analyse af overlevelse hos patienter med højresidige tumorer ingen signifikant forskel med en HR 1.09 og mOS på hhv. 20,2 vs. 23,2 mdr. (133).

I CAIRO5 studiet blev patienter med højresidig eller RAS-muteret eller BRAFV600E-muteret tumor randomiseret til triplet eller doublet kemoterapi med bevacizumab. Gruppen som fik FOLFOXIRI + bevacizumab havde signifikant længere tid til progression (10,6 mdr. vs. 9,0 mdr.) og højere responsrate (53,5% vs. 33,3 %) samt højere resektionsrate (R0/1) (51% vs. 37%) sammenlignet med gruppen som fik FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab (134). Data på overall survival er endnu ikke publiceret. Fortolkningen kompliceres af at både patienter med BRAFV600E-muterede tumorer og/eller lokalisation af tumor i højre side af kolon blev inkluderet.

Samlet er behandlingsmulighederne hos patienter med pMMR/MSS, RAS/RAF-wildtype, højresidig mKRC kombinations kemoterapi med irinotecan eller oxaliplatin eller FOLFOXIRI jf. tidligere overvejelser, og kun

såfremt respons er ønskelig i forhold til opnåelse af mulighed for kurativt intenderet resektion kan det overvejes at tillægge anti-EGFR-antistoffer til FOLFOX el FOLFIRI i 1. linje behandling.

pMMR/MSS, RAS-muterede højre og venstresidig

Som tidligere gennemgået er der ikke effekt af anti-EGFR-antistoffer hos patienter med RAS-muteret mKRC. I den tidligere nævnte metaanalyse (90) viste en subgruppe analyse at effekten af FOLFOXIRI og bevacizumab er af samme størrelse, uanset lokalisation af primær tumor. Som tidligere beskrevet er der ingen prospektive studier, der har sammenlignet FOLFOXIRI med eller uden bevacizumab, og derfor er effekten af tillæg af bevacizumab til FOLFOXIRI ikke afklaret.

Som beskrevet ovenfor i afsnittet om "RAS/RAF-wildtype højresidig" er det seneste studie som har undersøgt triplet med bevacizumab vs. doublet kemoterapi med bevacizumab i denne gruppe CAIRO5 studiet. For gennemgang af data se dette afsnit.

Således inkluderer behandlingsvalgene hos patienter med RAS-muteret mKRC tumor i såvel højre- og venstresidig kolon kombinations kemoterapi med irinotecan eller oxaliplatin eller FOLFOXIRI jf. tidligere overvejelser.

pMMR/MSS, BRAFV600E-muterede, højre- og venstresidig

Evidensen for effekt af de forskellige kemoterapiregimer hos patienter med BRAFV600E-muteret tumorer er sparsom. I en retrospektiv opfølgning af MRC FOCUS studiet (135,136) undersøgte den prædiktive værdi af BRAF600E-mutation i forhold til tillæg af irinotecan eller oxaliplatin til 5-FU behandling. Den dårligere prognose hos patienter med BRAFV600E-mutation blev bekræftet, men syntes ikke at være en negativ prædiktor for effekt af oxaliplatin eller irinotecan.

Qua den dårlige prognose for BRAFV600E-muteret mKRC har tendensen været at give intensiv behandling (triplet kemoterapi), hvilket initialt var baseret på en lille subgruppe analyse (28 med BRAFV600E-mutation ud af de 508 inkluderede patienter) i TRIBE studiet (40,115). Her blev det antydnet, at patienter med BRAFV600E-mutation havde gavn af intensivering af kemoterapien med FOLFOXIRI. Dette kunne dog ikke bekræftes i et efterfølgende follow-up studie TRIBE-2 (137), og ej heller i en senere metaanalyse af 5 randomiserede studier, hvor patienter blev randomiseret til enten FOLFOXIRI og bevacizumab eller FOLFOX/FOLFIRI og bevacizumab, har man kunne påvise en øget effekt af triplet kemobehandling i forhold til doublet kemobehandling hos patienter med BRAFV600E-muteret mKRC (90).

Senest er det dog blevet antydnet, at også lokalisation af primær tumors lokalisation kan have en betydning for behandlingsvalg (138), idet patienter med venstresidig BRAFV600E-muteret mKRC ikke har gavn af intensivering med triplet, men at patienter med højresidig BRAFV600E-muteret mKRC kan have gavn af intensivering. Disse data er dog fortsat tidlige og skal bekræftes inden endelig anbefalinger.

Som tidligere beskrevet er der ej heller effekt af tillæg af anti-EGFR-antistof til hverken doublet eller triplet kemoterapi hos patienter med BRAFV600E-muteret mKRC.

På baggrund af ovenstående er den samlede anbefaling for første linje behandling af patienter med BRAFV600E-muterede tumorer, at de følger samme overvejelser som til første linje behandling af patienter med BRAF-wildtype tumorer fraset tillæg af anti-EGFR-antistof, som ikke anbefales (34) og fraset at det ikke anbefales at intensivere af kemoterapi med FOLFOXIRI (med eller uden bevacizumab) hos patienter med BRAFV600E-muteret mCRC.

Patienter med ikke-resektabel pMMR mKRC uden behov for tumorsvind uafhængigt af lokalisering og RAS/RAF-mutationsstatus

Hos patienter med aldrig resektabel mKRC og få symptomer, hvor der således ikke er behov for tumorsvind til lindring af cancer relaterede symptomer, er målet for behandlingsstrategien forlængelse af PFS og OS med så få bivirkninger som muligt. Som tidligere beskrevet under afsnittet om anti-angiogenese øger tillæg af bevacizumab til 5-FU PFS og OS (111,114).

Det er vist at såfremt 1. linje behandling består af 5-FU uden oxaliplatin og irinotecan og såfremt der ved progression tillægges oxaliplatin eller irinotecan – en såkaldt sekventiel behandlingsstrategi - findes der ikke signifikant forskel i den samlede overlevelse sammenlignet med hvis der indledes med kombinationsbehandling (139,140).

Varighed af behandling i 1. linje hos patienter uden mulighed for lokal behandling/resektion

- 20. Efter 6 måneders 1. linje kemoterapi kan tilbydes kemopause såfremt sygdommen ikke er i progression. I udvalgte tilfælde kan det i samråd med patienten vælges at fortsætte med kemoterapi (A)**
- 21. Ved progression efter behandlingspausen kan det indledende behandlingsregime genoptages under hensyntagen til almen tilstand, bivirkninger, effekt af tidligere givne behandling og varighed af behandlingspause (A)**
- 22. En de-intensivering til 5-FU monoterapi evt. i kombination med biologisk stof kan være en mulighed, særligt hvis man vægter forlænget progressionsfri overlevelse (PFS), men der er ikke vist overlevelsesgevinst (OS) ved denne strategi (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Hos den gruppe af patienter med udbredt sygdom, hvor der sigtes efter livsforlængelse og lindring af symptomer, er det vigtigt at finde en balance mellem effekt, toksicitet og livskvalitet ved den givne behandling. Forskellige strategier omkring varighed af behandling er undersøgt i flere randomiserede studier. De forskellige strategier kan overordnet indeles i 3:

1. Behandlingsfrie perioder, hvor man helt ophører med behandling efter en periode med induktionskemoterapi indtil fornyet progression.
2. Vedligeholdelsesbehandling indtil progression med monoterapi (kemoterapi) med eller uden biologisk behandling efter en periode med induktionskemoterapi.
3. Kontinuerlig behandling indtil toksicitet eller progression.

Der har været flere studier som har undersøgt behandlingsfri intervaller vs. behandling til progression. MRC-studiet fra 2003 var et af de første til at randomisere mellem kontinuerlig kemoterapi vs. observation efter en indledende behandlings periode på 12 uger (141) Kemoregimet var 5-FU monoterapi modsat efterfølgende studier, hvor 5-FU/capecitabin kombineres med oxaliplatin eller med irinotecan (142–148). I GISCAD studiet (149) blev irinotecan givet kontinuerligt i standardarmen vs. planlagte intermitterende pauser af 2 måneders varighed. Tilsvarende i PRODIGE9 studiet (150), hvor en kemofri periode efter indledende behandling med FOLFIRI indtil PD vs. vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab, blev undersøgt. AIO 2007 studiet (147) var designet med 3 behandlings arme, hvor man efter induktion med oxaliplatin-holdigt doublet regime randomiserede mellem 1) kemofrit interval, 2) vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab alene eller 3) i kombination med 5-FU. Studiet var et non- inferiority studie ift. sygdomskontrol. Fælles for studierne, som

undersøgte et kemofrit interval efter induktionskemoterapi var, at 6 studier viste en lille forskel i PFS, men ingen forskel i OS ved kontinuerlig behandling versus kemofrie intervaller. Designmæssigt var det kun MRC COIN og GISCAD-studierne (148,149) som havde OS som det primære endepunkt. Fire studier var designet som non-inferiority (146–149).

I en metaanalyse fra 2015 (151), der inkluderede studier, som sammenlignede kontinuerlig kemoterapi og intermitterende behandling/kemofrie intervaller, bekræftede man ovenstående - at der ikke var nogen forskel på overlevelsen (OS) mellem de 2 behandlingsstrategier. I de studier, som havde inkluderet QoL, fandt man heller ikke nogen forskel.

Et af de første studier til at undersøge deeskalering med kemoterapi alene var det franske OPTIMOX1, hvor patienter blev randomiseret til enten kontinuerlig FOLFOX versus vedligeholdelses behandling med 5-FU og leucovorin (152). Der var ingen forskel i hverken PFS eller OS. Efterfølgende studier har testet vedligeholdelsesbehandling med VEGF-hæmmer (153) og EGFR-hæmmer (100,154–156) alene eller i kombination med 5-FU. Der var i ingen af disse studier forskel i overlevelse mellem de sammenlignede behandlingsarme. I det tyske studie AIO 0207, som havde 3 randomiserede grupper med henholdsvis kemofrit interval, bevazicumab alene og bevazicumab med 5-FU, fandt man heller ikke forskel i overlevelse (147).

Et formål i den samlede strategi med kemofrie intervaller er blandt andet at bivirkninger samt livskvalitet bedres. I en metaanalyse fra Berry et al. sås dog ingen forskel i livskvalitet mellem de forskellige behandlingsstrategier (151). I det tyske studie AIO 0207 undersøgte man HRQoL blandt patienter fra alle 3 strategiarne. Trods en høj svarprocent under hele forsøget kunne man ikke påvise forskel i HRQoL score i de 3 arme (157). For oxaliplatinholdige behandlinger er graden af neuropati væsentlig. I OPTIMOX1 fandt man ikke nogen overordnet forskel i toksicitet mellem de 2 arme, men under oxaliplatin-pausen blev udvikling i graden af neurologiske bivirkninger udskudt (152).

I de randomiserede studier varierede længden af induktionskemoterapi mellem 12 og 24 uger uden at længden havde en betydning for overlevelse. Der er derfor ikke nogen oplagt evidens for at vælge det ene interval frem for det andet. Det er dog ønskværdigt med 2 på hinanden følgende evalueringsscanninger, hvorfor 6 måneders induktionsbehandling betragtes som en rationel længde af den initiale behandling.

Behandlingsvarighed med kemofrie intervaller eller de-intensivering, bør i alle tilfælde vurderes hos den enkelte patient med hensyntagen til almen tilstand, udbredelsen af metastaser, metastasemønster, bivirkninger, om patienten er symptomatisk samt patientpræference.

Behandling efter 1. linje behandling

- 23. Behandlingen af patienter med mKRC opfattes som et 'continuum of care' og patienter med mKRC bør eksponeres for alle tilgængelige aktive stoffer i deres behandlingsforløb (A)**
- 24. Ved progression under 1. linje behandling og med fortsat god almen tilstand bør patienten tilbydes yderligere medicinsk onkologisk behandling. Behandlingsvalget afhænger af tidligere behandlinger samt RAS/RAF mutationsstatus og inkluderer:**
 - **Ved progression på irinotecan-baseret 1. linje kemoterapi skiftes til 2. linje oxaliplatin-baseret kemoterapi (A)**

- Ved progression på oxaliplatin-baseret 1. linje kemoterapi skiftes til 2. linje irinotecan-baseret kemoterapi (A)
- Patienter med mKRC, der ikke tidligere har fået bevacizumab, bør behandles med tillæg af bevacizumab i senere behandlings linjer (A)
- Patienter med RAS-wildtype mKRC, der ikke tidligere er behandlet med anti-EGFR-antistoffer, bør behandles med anti-EGFR-antistof i kombination med irinotecan i senere behandlings linjer (A)
- Patienter med mKRC med BRAFV600E-mutation bør behandles med encorafenib og cetuximab (A)
- Re-introduktion med tidligere givet kemoterapi med eller uden biologisk behandling er et alternativ, såfremt sygdommen har et langt progressionsfrit interval (B)
- For patienter med mKRC eksponeret og progredieret på al standard behandling bør mulighed for behandling med trifluridine/tipiracil i kombination med bevacizumab afsøges (ikke vurderet af Medicinrådet) (A)

25. Andre tumorbiologiske forandringer:

- Hos patienter med mKRC RAS-wildtype og HER-2 overekspression bør i sidste behandlings linje afsøges muligheden for HER-2-rettet kombinationsbehandling - om muligt i protokolleret regi (ikke vurderet af Medicinrådet) (B)
- Hos patienter med mKRC KRASG12C-mutation i sidste behandlingslinje kan afsøges mulighed for målrettet behandling imod KRASG12C-mutation - men ikke uden for protokolleret regi (ikke vurderet af Medicinrådet) (B)
- Hos patienter med mCRC med NRTK-genfusion i sidste behandlings linje anbefales at afsøge muligheden for målrettet behandling imod NRTK-genfusion - men ikke uden for protokolleret regi (ikke godkendt af Medicinrådet) (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Continuum of care

For at øge overlevelsen er det af afgørende betydning, at patienten tilbydes behandling med alle tilgængelige medikamenter i løbet af deres samlede sygdomsforløb (158), således at den palliative behandling af patienter

med mKRC er et 'continuum of care'. Undervejs i forløbet bør behandlingspauser og opstart af behandling løbende drøftes med patienten under størst mulig hensyntagen til patientens samlede situation.

Som tidligere anført er det ikke afgørende om der i 1. linje indledes med et irinotecan eller oxaliplatin baseret regime. Såfremt der i 1. linje er anvendt irinotecan anvendes et oxaliplatin baseret regime i 2. linje eller vice versa (76).

Anti-angiogenese

E3200 studiet undersøgte kombinationen FOLFOX og bevacizumab vs FOLFOX alene vs bevacizumab alene i 2. linje til patienter, som tidligere var behandlet med irinotecan (114). Tillæg af bevacizumab forlængede mOS fra 10,8 mdr. til 12,9 mdr. og mPFS fra 4,7 til 7,3 måneder og øgede responsraten fra 8% til 22%. EAGLE studiet, der undersøgte tillæg af bevacizumab enten 5 mg/kg vs. 10 mg/kg, understøtter tilsvarende effekt af FOLFIRI og bevacizumab i 2. linje, men ingen effekt af dosis øgning af bevacizumab (159).

Såfremt der er givet bevacizumab i 1. linje, er der fortsat beskeden effekt på PFS og OS ved at fortsætte bevacizumab sammen med ny kemoterapi i 2. linje (160) (Tabel 5). Bevacizumab i 2. linje beyond progression er ikke godkendt af myndighederne i DK.

Anden linje behandling med aflibercept og ramucirumab bekræfter effekten af anti-angiogenese i 2. linje, også efter tidligere anti-angiogen behandling, men er i Danmark ikke godkendt til standard behandling hos patienter med mKRC (161,162).

Anti-EGFR-antistoffer

Hvis der ikke tidligere er givet anti-EGFR-antistof -behandling til RAS-wildtype mKRC bør dette tilbydes såvel i 2. linje og senere linjer (Tabel 6). I senere linjer er der ikke afklaring på effekten i forhold til lokalisering af primær tumor. I 3. linje er der vist effekt af enkeltstof anti-EGFR-antistoffer (163,164) med opnåelse af tumorsvind hos 10 % (165), men effekten er større i kombination med irinotecan (166–169).

Hos patienter, der tidligere har fået behandling med anti-EGFR-antistoffer og haft respons herpå, er der mulighed for effekt af genbehandling, særligt hos patienter som er ctDNA RAS-wildtype og hos patienter der har haft længere behandlingsfrit interval (170–174).

BRAFV600Emutation og RAS-wildtype

BEACON-studiet (175), inkluderede 665 patienter med mKRC BRAFV600E-mutation og RAS-wildtype, som tidligere havde modtaget 1-2 linjer kemoterapi. De blev randomiseret 1:1:1 til kontrol arm (Irinotecan/Cetuximab eller FOLFIRI/Cetuximab), triplet behandling (Encorafenib, Binimetinib og Cetuximab) eller doublet behandling (Encorafenib og Cetuximab). Patienter randomiseret til enten triplet eller doublet BRAF-hæmning havde en bedre overlevelse i forhold til kontrolgruppen med mOS på hhv. 9,0 mdr., 8,4 mdr. og 5,4 mdr. efter en follow-up periode på 7,8 mdr. Denne bedring i effekt blev bekræftet i en senere opgørelse (176) med yderligere 6 mdr follow-up. Studiet var ikke dimensioneret til at sammenligne doublet med triplet BRAF-hæmning, men de to behandlinger viste sammenlignelige effekter på OS og PFS. Der var endvidere lidt højere frekvens af grad 3 eller højere bivirkninger ved triplet og kontrol behandling i forhold til doublet behandlingen.

På baggrund af ovenstående anbefales doublet BRAF-hæmning med encorafenib og cetuximab til behandling af patienter med BRAFV600E-mutation som har modtaget tidligere medicinsk onkologisk behandling for kolorektal cancer.

Trifluridin-tipiracil (FTD/TPI)

I RECURSE-studiet blev patienter med kemoterapi-resistent mKRC randomiseret til behandling med trifluridin-tipiracil (FTD/TPI) eller placebo (177). mOS blev signifikant forlænget fra 5,3 til 7,1 mdr. FTD/TPI som monoterapi er ikke godkendt som standard behandling i Danmark. Et dansk randomiseret studie viste at tillæg af bevacizumab til FTD/TPI signifikant forlænger OS fra 6,7 til 9,4 måneder, stort set uden ekstra bivirkninger (178). Lignende resultater findes i SUNLIGHT-studiet hvor FTD/TPI givet sammen med bevacizumab signifikant forlængede OS fra 7,5 mdr. til 10,8 mdr. og PFS fra 2,4 mdr. til 5,6 mdr (179). FTD/TPI i kombination med bevacizumab er godkendt af EMA, men endnu ikke vurderet af Medicinrådet.

Regorafenib

Regorafenib er vist at forlænge mOS fra 5,0 mdr. til 6,4 mdr. hos uselekerede patienter med behandlings-resistente tumorer (180,181). Stoffet har således en beskedne effekt med en ikke ubetydelig bivirkningsprofil. Regorafenib er godkendt af EMA, og vurderet og ikke godkendt til ibrugtagning af Medicinrådet.

Fruquintinib

Fruquintinib er en peroral multi-kinase inhibitor, der hæmmer VEGF-induceret phosphorylering af VEGFR-1/2/3, og dermed angiogenesis. I det kinesiske randomiserede FRESCO-studie (182) undersøgte man effekt af fruquintinib overfor placebo hos patienter med mKRC som havde progredieret på mindst to linjer behandling, men endnu ikke havde modtaget behandling med VEGFR-hæmmer, og fandt at det signifikant forlængede OS fra 6,6 mdr. til 9,3 mdr. Man fandt dog 61% grade ≥ 3 toksicitet mod 19% i placebo gruppen. I FRESCO2-studiet (183) genfandt man, at fruquintinib signifikant forlængede OS fra 4,8 mdr. til 7,4 mdr. hos patienter der har progredieret på mindst 3 linjer behandling. Fruquintinib er ikke vurderet af Medicinrådet.

Selekterede patienter

For patienter med specielle tumor-karakteristika er der en række lovende medikamenter.

HER-2 overekspression/amplifikation

HER-2 overekspression/amplifikation ses hos få procent (184) i en uselekeret population af mKRC patienter, men hos ca. 5% af RAS-wildtype mKRC population og hyppigst hos patienter med primær tumor lokaliseret i venstresidige kolon (185). HER-2 overekspression/amplifikation er associeret med primær resistens til anti-EGFR-behandling, men også associeret med behandlingsinduceret resistens til anti-EGFR-behandling (186). HER-2 overekspression kan bestemmes ved forskellige kriterier (187,188).

Prækliniske forsøg har vist, at monoterapi med anti-HER-2-rettet behandling med trastuzumab, pertuzumab og lapatinib kun har beskedne aktivitet i HER-2 overudtrykt/amplificeret (HER-2+) mKRC (189). Ligeledes er det vist i fase 2 forsøg, at behandling med tucatinib som monoterapi (190) og TDM-1 (191–193) har beskedne aktivitet hos patienter med HER-2+ mKRC. Flere ukontrollerede fase II studier med kombination af HER-2 rettet behandling ved HER-2 overudtrykt/amplificeret mKRC, har konsistent vist høje responsrater, PFS og OS (194–198). Behandling med trastuzumab deruxtecan har i fase II studie vist lovende effektdata hos patienter med HER-2+ mKRC (199).

Dog er der ikke effekt af HER-2 rettet kombinationsbehandling, såfremt der samtidigt er RAS-mutationer (194,196–198). Effekten er formodentlig afhængig af gene copy-number (194) og graden af HER-2 ekspression (194,199).

HER-2 rettet behandling er ikke vurderet af Medicinrådet, men baseret på ovenstående data anbefales det at afsøge muligheden for kombinations-HER-2 rettet behandling om muligt i protokolleret regi.

KRAS-G12C-mutation

Mutationer i RAS ses hos ca. halvdelen af patienter med mKRC – domineret af mutationer i KRAScodon 12. Hos ca. 3% af patienter med mKRC findes en KRAS-G12Cmutation (200). Det har hidtil ikke være muligt specifikt at targetere KRAS-muterede solide tumorer. Dette har ændret sig med udviklingen af specifikke KRAS-G12C hæmmere, hvor to stoffer sotorasib og adagrasib er længst i udviklingen.

Hos patienter med KRAS-G12C (Gly12Cys) muteret KRC er effekten af KRAS-G12C monoterapi med sotorasib (201–203) og adagrasib (204) begrænset, hvilket formodentligt skyldes en opregulering af EGFR-signalerings ved behandling med KRAS-G12C hæmmere som monoterapi (205).

Kombinationen af henholdsvis sotorasib og adagrasib i kombination med anti-EGFR-behandling har vist lovende resultater i mindre fase 2 studier (204–206). Fase III studier med KRAS-G12C hæmmere (adagrasib og sotorasib) og anti-EGFR-behandling er pågående.

Data på KRAS-G12C rettet behandling til patienter med KRAS-G12C muteret mKRC er endnu i tidlig fase og der kan ikke anbefales behandling uden for kliniske studier.

NTRK-gen fusion

Neurotrofisk tyrosinkinase (NTRK) er navnet på en gruppe gener, der koder for tyrosinreceptor-kinaser (Trk). Genfusioner, der involverer NTRK, kan medføre ukontrolleret tumorvækst. NTRK-fusioner er meget sjældne (under 1%). Der er 2 Trk-hæmmere (larotrectinib og entrectenib), som af EMA er godkendt til behandling af patienter med solide tumorer, der udtrykker en NTRK-genfusion. Ved ESMO GI 2022 blev der opdateret data på effekt af larotrectenib og entrectenib hos henholdsvis 19 og 10 patienter. Responsrate, PFS og OS var henholdsvis 47%/20%, 5,5/3 mdr. og 12/16 mdr. (207,208). Behandlingen er ikke godkendt af Medicinrådet.

Behandling af ældre (≥ 70 år) og/eller svækkede patienter:

26. Patienter, der skønnes kandidater til fulddosis kombinationsbehandling bør behandles efter samme retningslinjer som øvrige patienter (A)

27. Patienter, der ikke skønnes at være kandidater til fulddosis kombinationsbehandling kan behandles med reduceret kombinationsbehandling eller capecitabin og bevacizumab (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ældre og skrøbelige patienter er underrepræsenterede i kliniske studier (209) og evidensen er derfor hovedsageligt baseret på retrospektive pooled analyser fra større randomiserede studier. Konklusionen fra disse er, at ældre patienter, der er i en almen tilstand, der er tillader inklusion, har samme effekt af kombinationsbehandling og risiko for toksicitet, som yngre patienter (84,210).

Der findes dog få randomiserede fase III studier, der udelukkende inkluderer ældre og/eller skrøbelige patienter med mKRC. FOCUS2-studiet inkluderede ældre patienter, der ikke var kandidater til standard kombinationsbehandling uden aldersspecifikt inklusionskriterie (median alder 74 år (range 35-87år)) (211) og FFCD 2001-02 studiet inkluderede kun patienter ≥ 75 år (median 80 år, range 75-92 år) (212). Begge studier undersøgte 5-FU monoterapi vs. kombinationsbehandling (tillæg af henholdsvis oxaliplatin i FOCUS2 og irinotecan i FFCD 2001-02) med begge grupper i henholdsvis reduceret eller fuld dosis, og begge viste

signifikant højere responsrate (FOCUS2: 13% vs. 35%; FFCD 2001-02: 21,1% vs. 41,7%) og en tendens til længere PFS (FOCUS2: 4,5 mdr. vs. 5,8 mdr.; FFCD 2001-02: 5,2 mdr. vs. 7,3 mdr.) Der var ingen effekt på mOS ved kombinationsbehandling.

Det randomiserede NORDIC9-studie undersøgte fuld-dosis monoterapi med S-1 versus reduceret dosis S-1 og oxaliplatin (SOx) og fandt signifikant længere PFS (5,3 mdr. vs. 6,2 mdr.), mindre toksicitet, færre indlæggelser og bedre livskvalitet med dosisreduceret kombinationsbehandling. Hverken responsrate eller mOS var ikke signifikant forskellige (213,214).

Tillæg af bevacizumab til dosis-reduceret 5-FU monoterapi blev også undersøgt i det randomiserede AVEX-studie hos patienter, der ikke var kandidater til standard kombinationskemoterapi. Kombinationen øgede signifikant RR (10% vs. 19%) og forlængede PFS (5,1 mdr. vs. 9,1 mdr.), men der var ikke signifikant forskel i mOS (16,8 mdr. vs. 20,7 mdr.) (110). En meta-analyse, der inkluderede patienter fra både studier designet til ældre og post hoc analyser fra randomiserede studier med vanlige inklusionskriterier, konkluderede at tillæg af bevacizumab til 5-FU (iv eller peroral) både forlængede PFS og OS hos ældre patienter (215).

Effekten af bevacizumab i tillæg til kombinationsbehandling er ikke undersøgt i randomiserede studier.

PRODIGE-20-studiet inkluderede patienter ≥ 75 år og undersøgte bevacizumab i tillæg til kemoterapi efter behandlende læges valg (både monoterapi og kombinationsbehandling). Tillæg af bevacizumab var veltolereret og effektivt, og ikke associeret med forringelse af livskvalitet (216).

EGFR-hæmmere (cetuximab eller panitumumab) som monoterapi eller i tillæg til kemoterapi er primært undersøgt i fase II-studier. SAKK-studiet var et randomiseret studie, der evaluerede cetuximab vs. cetuximab plus capecitabin blandt patienter ≥ 70 år, fundet skrøbelige ved geriatrisk vurdering, men studiet måtte ophøre før tid grundet manglende inklusion (217). Resultater fra PANDA-studiet, hvor patienter ≥ 70 år blev randomiseret til panitumumab og FOLFOX vs. panitumumab + 5-FU viste ingen forskel i mPFS (9,6 mdr. vs. 9,1 mdr.), men højere grad af grad 3-4 bivirkninger ved FOLFOX og panitumumab (218).

Overordnet set kan behandling af ældre (>70 år) eller svækkede patienter gives under hensyntagen til komorbiditet, organfunktioner samt performance status og under samme overvejelser om tumorbiologisk profil som hos de yngre. Det anbefales at give reduceret kombinationsbehandling (5-FU i kombination med irinotecan, oxaliplatin eller bevacizumab) frem for fulddosis monoterapi.

Et dansk randomiseret studie der inkluderede patienter med KRC henvist til enten adjuverende eller pallierende kemoterapi, viste at geriatrisk screening og vurdering øgede antallet af patienter, der gennemførte behandlingen, dog kun signifikant i den samlede population (45% vs. 28%), men ikke i den pallierende gruppe alene (32% vs. 36%) (219). Der er fortsat fokus på effekten af geriatrisk vurdering til den skrøbelige ældre patientgruppe, men fortsat er evidensen for beskeden til endelig anbefaling.

5-FU-intolerance

28. Alle patienter bør før første behandling med fluorouracil, capecitabin og tegafur undersøges for dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) aktivitet (B)

29. Til patienter med mKRC, der oplever kardiotoxicitet eller hånd-fod-syndrom under behandling med capecitabin eller 5-FU

- **Bør man afsøge mulighed for behandling med tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) (godkendt af EMA men ikke vurderet af Medicinrådet) (B)**

30. Kan man i samråd med kardiolog overveje gen-behandling med det samme 5-fluorouracil-præparat under kardiobeskyttende profylakse og monitorering (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD) er det vigtigste enzym i fluoropyrimidin-metabolismen. 3-5% af patienterne har mangel på DPD-funktion på grund af genetiske polymorfier, der fører til øget fluoropyrimidin toksicitet, der kan være dødelig (220). Baseret på en rekommandation udsendt i april 2020 af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) bør der udføres DPD-test på alle patienter før den første behandling med fluorouracil, capecitabin og tegafur (221). DPD-test er ikke påkrævet ved behandling med trifluridin-tipiracil(222) idet trifluridin i modsætning til 5-FU metaboliseres ad en anden farmakokinetisk vej, der er uafhængig af DPD (223). Ved manglende DPD-aktivitet er behandling med fluoropyrimidin kontraindiceret. Ved nedsat DPD-aktivitet anbefales at der indledes med reduceret dosis fluoropyrimidin. DPD-aktivitet kan vurderes ved bestemmelse af DPYD-genotype og/eller fænotype (uracil). Der henvises til den Nationale Konsensusrapport vedrørende DPD-mangel udarbejdet marts 2021 (224) og ESMO's guideline ved behandling af lokaliseret tarmkræft (225).

Hjertetoksicitet

I populations studier er der registreret kardiotoxicitet hos 4-6% af patienter, der får behandling med fluoropyrimidiner (FP), især ved anvendelse af capecitabin og infusionsbehandling med 5-FU (226–232). Asymptomatisk kardiotoxicitet (typisk tegn på iskæmi) kan dog findes hos næsten 20% ved kontinuerlig Holter-monitorering. Dødelighed af FP-relateret kardiotoxicitet varierer mellem 0% og 2,2% i prospektive undersøgelser (233). Hyppigste symptom er angina-lignende brystmerter, der ofte forekommer under eller umiddelbart efter start på FP. Sjældnere rapporteres hjertearytmier, myokardieinfarkt og endda pludselig død (230,231,233). Patofysiologi og risikofaktorer for kardiotoxicitet er endnu ikke afklaret.

Det er ikke påvist, at screening for eller vurdering af kardiovaskulære sygdom ved onkolog eller kardiolog reducerer kardiovaskulær morbiditet og dødelighed. Patienter med symptomer på myokardieiskæmi (inklusive brystmerter, hjertebanken eller dyspnø) under behandlingen skal vurderes og udredes efter gældende retningslinjer.

Ved kardiotoxicitet og ønske om gen-behandling med det samme FP (ofte capecitabin/5-FU infusion) bør profylakse overvejes i samråd med kardiolog, da ny kardiotoxicitet er set hos 80-100 % af disse patienter med 18 % dødelighed (234).

Tegafur/gimeracil/oteracil alias S-1 er et andet alternativ. S-1 indeholder gimeracil, der er en potent DPD-hæmmer. Derfor er niveauerne af α -fluoro- β -alanine (FBAL) og andre metabolitter meget lave under S-1-behandling (235). FBAL menes at være en udløsende faktor for kardiotoxicitet og HFS, og S-1 giver sjældnere anledning til kardiotoxicitet og HFS (231,233,236). I et nyligt review blev der ikke rapporteret alvorlige kardiovaskulære bivirkninger i en række publicerede fase II- eller III-studier med S-1 (237). I det retrospektive Cardioswitch studie (228) indgik 200 patienter, som havde udviklet kardiotoxicitet under behandling med FP (grad 3-4 hos 56%), og som efterfølgende skiftede til S-1. 192 patienter (96 %) havde ingen tilbagevendende kardiotoxicitet ved skift til S-1 og fortsatte med S-1 i gennemsnit 147 dage (interval 6-966). Kun 8 patienter oplevede tilbagevendende, men milde hjertesymptomer (6 grad 1 og 2 grad 2), men 6 af de 8 patienter kunne gennemføre S-1 behandling.

EMA har for nylig godkendt S-1, som monoterapi eller i kombination med oxaliplatin eller irinotecan, til behandling af mKRC patienter hvor fortsat behandling med FP ikke er mulig pga. kardiotoxicitet (eller hand-foot syndrome). Den samme anbefaling er inkluderet i ESMO retningslinjer 2022 (1).

Hos patienter, der oplever kardiotoxicitet under behandling med capecitabin eller 5-FU, kan det afsøges mulighed for behandling med S-1 (30 mg/m² bid som monoterapi eller 25 mg/m² i kombinationsterapi) (godkendt af EMA men ikke vurderet af Medicinrådet).

Patientværdier og –præferencer

Undervejs i et behandlingsforløb er der mange valg, der skal træffes. Det er vigtigt at disse valg træffes i samarbejde med patienten og ud fra patientens præferencer situation og komorbiditet, således at patienten får den behandling, der er meningsfyldt for lige præcis den enkelte patient. Herunder findes naturligvis retten til at fravælge behandling helt eller delvist. Denne proces kan evt. faciliteres ved brug af beslutningsstøtteværktøj

Bemærkninger og overvejelser

Der vurderes ingen særlige bemærkninger i forbindelse med retningslinjen.

4. Referencer

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, m.fl. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* januar 2023;34(1):10–32.
2. Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, m.fl. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis. *Lancet Oncol.* oktober 2022;23(10):1332–42.
3. Jones RP, Poston GJ. Resection of Liver Metastases in Colorectal Cancer in the Era of Expanding Systemic Therapy. *Annu Rev Med.* 14. januar 2017;68:183–96.
4. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, m.fl. Five-Year Data and Prognostic Factor Analysis of Oxaliplatin and Irinotecan Combinations for Advanced Colorectal Cancer: N9741. *J Clin Oncol.* 10. december 2008;26(35):5721–7.
5. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, m.fl. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* maj 2022;23(5):659–70.
6. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, m.fl. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol.* maj 2001;8(4):347–53.
7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg.* september 1999;230(3):309.
8. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, m.fl. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* juni 2004;239(6):818–25; discussion 825-827.
9. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Inoperable colorectal liver metastases: A declining entity? *Eur J Cancer.* november 2008;44(17):2555–72.
10. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Kingham TP, Sofocleous CT, DeMatteo RP, m.fl. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: The potentially curative role of salvage re-resection. *Ann Surg Oncol.* august 2015;22(8):2761–71.
11. Xu H, Xia Z, Jia X, Chen K, Li D, Dai Y, m.fl. Primary Tumor Resection Is Associated with Improved Survival in Stage IV Colorectal Cancer: An Instrumental Variable Analysis. *Sci Rep.* 13. november 2015;5:16516.
12. Yi C, Li J, Tang F, Ning Z, Tian H, Xiao L, m.fl. Is Primary Tumor Excision and Specific Metastases Sites Resection Associated With Improved Survival in Stage IV Colorectal Cancer? Results From SEER Database Analysis. *Am Surg.* 1. maj 2020;86(5):499–507.
13. Faron M, Pignon JP, Malka D, Bourredjem A, Douillard JY, Adenis A, m.fl. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer.* januar 2015;51(2):166–76.
14. Simillis C, Kalakouti E, Afxentiou T, Kontovounisios C, Smith JJ, Cunningham D, m.fl. Primary Tumor Resection in Patients with Incurable Localized or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* juli 2019;43(7):1829–40.
15. Shu Y, Xu L, Yang W, Xu X, Zheng S. Asymptomatic Primary Tumor Resection in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 29. marts 2022;12:836404.
16. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, m.fl. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 15. august 2012;(8):CD008997.

17. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, Hamaguchi T, Shida D, Komori K, m.fl. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. april 2021;39(10):1098–107.
18. Rahbari NN, Biondo S, Feißt M, Bruckner T, Rossion I, Luntz S, m.fl. Randomized clinical trial on resection of the primary tumor versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases. *J Clin Oncol [Internet]*. 8. juni 2022 [henvist 25. april 2023]; Tilgængelig hos: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3507?role=tab
19. van der Kruijssen DEW, Elias SG, Vink GR, van Rooijen KL, 't Lam-Boer J, Mol L, m.fl. Sixty-Day Mortality of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Randomized to Systemic Treatment vs Primary Tumor Resection Followed by Systemic Treatment: The CAIRO4 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 1. december 2021;156(12):1093–101.
20. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, m.fl. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil- based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol*. februar 2002;13(2):308–17.
21. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, m.fl. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 1. august 2019;37(22):1876–85.
22. DCCG-Årsrapport-2018.pdf [Internet]. [henvist 25. april 2023]. Tilgængelig hos: <https://dccg.dk/wp-content/uploads/2019/09/DCCG-%C3%85rsrapport-2018.pdf>
23. 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 Oxf Engl* 1990. oktober 2017;84:69–80.
24. Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, El-Deiry WS, Hwang JJ, Gatalica Z, m.fl. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget*. 17. oktober 2017;8(49):86356–68.
25. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, m.fl. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 1. februar 2017;3(2):211–9.
26. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, m.fl. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25. juni 2015;372(26):2509–20.
27. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, m.fl. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 3. december 2020;383(23):2207–18.
28. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, m.fl. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. oktober 2019;30(10):1558–71.
29. DCCG_Arvelig-tarmkraeft_v2.0_AdmGodk0706221.pdf [Internet]. [henvist 17. januar 2023]. Tilgængelig hos: https://dccg.dk/wp-content/uploads/2022/07/DCCG_Arvelig-tarmkraeft_v2.0_AdmGodk0706221.pdf
30. Gong J, Cho M, Fakhri M. RAS and BRAF in metastatic colorectal cancer management. *J Gastrointest Oncol*. oktober 2016;7(5):687–704.
31. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*. 15. maj 2012;72(10):2457–67.
32. Dienstmann R, Connor K, Byrne AT, Fridman WH, Lambrechts D, Sadanandam A, m.fl. Precision Therapy in RAS Mutant Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. marts 2020;158(4):806–11.
33. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer Genome Landscapes. *Science*. 29. marts 2013;339(6127):1546–58.

34. Grothey A, Fakih M, Tabernero J. Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines. *Ann Oncol.* august 2021;32(8):959–67.
35. Tie J, Gibbs P, Lipton L, Christie M, Jorissen RN, Burgess AW, m.fl. Optimizing targeted therapeutic development: Analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAFV600E mutation. *Int J Cancer.* 2011;128(9):2075–84.
36. Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, Nelson GD, Alberts SR, Sinicrope FA, m.fl. Patient and Tumor Characteristics and BRAF and KRAS Mutations in Colon Cancer, NCCTG/Alliance N0147. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 12. juni 2014;106(7):dju106.
37. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, m.fl. Impact of BRAF Mutation and Microsatellite Instability on the Pattern of Metastatic Spread and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer.* 15. oktober 2011;117(20):4623–32.
38. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol.* december 2015;6(6):660–7.
39. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, m.fl. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS studies. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15. oktober 2014;20(20):5322–30.
40. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, m.fl. 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.* oktober 2015;16(13):1306–15.
41. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, m.fl. 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.* 29. juni 2015;10(6):e0131046.
42. Løes IM, Immervoll H, Sorbye H, Angelsen J, Horn A, Knappskog S, m.fl. Impact of KRAS, BRAF, PIK3CA, TP53 status and intraindividual mutation heterogeneity on outcome after liver resection for colorectal cancer metastases. *Int J Cancer.* 1. august 2016;139(3):647–56.
43. Nielsen MN. DMCG.dk Benchmarking Consortium.
44. Brændegaard Winther S, Baatrup G, Pfeiffer P, Qvortrup C, Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare). Trends in colorectal cancer in the elderly in Denmark, 1980-2012. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2016;55 Suppl 1:29–39.
45. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol.* juni 2018;19(6):e305–16.
46. Gheybi K, Buckley E, Vitry A, Roder D. Occurrence of comorbidity with colorectal cancer and variations by age and stage at diagnosis. *Cancer Epidemiol.* oktober 2022;80:102246.
47. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, Olin R, Chapman A, Mohile S, m.fl. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* juli 2016;7(4):249–57.
48. Abdel-Rahman O. ECOG performance score 0 versus 1: impact on efficacy and safety of first-line 5-FU-based chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer included in five randomized trials. *Int J Colorectal Dis.* 1. december 2019;34(12):2143–50.
49. Rocha LS da S, Riechelmann RP. Treatment of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status: current evidence and challenges. *Clinics.* 2018;73(Suppl 1):e542s.
50. 210518-sammen-om-valg-krc-print.pdf [Internet]. [henvist 25. maj 2023]. Tilgængelig hos: <https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/ressourcer/210518-sammen-om-valg-krc-print.pdf>

51. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, m.fl. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet*. marts 2008;371(9617):1007–16.
52. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, m.fl. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. november 2013;14(12):1208–15.
53. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, m.fl. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg*. marts 2012;255(3):534–9.
54. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, m.fl. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. maj 2014;15(6):601–11.
55. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A, m.fl. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. marts 2020;21(3):398–411.
56. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, m.fl. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. oktober 2008;26(30):4906–11.
57. Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, Miyagawa S, Yamamoto J, Ijichi M, m.fl. Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2. september 2016;11(9):e0162400.
58. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, Inaba Y, Hamaguchi T, Shida D, m.fl. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. december 2021;39(34):3789–99.
59. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, m.fl. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol*. december 2009;20(12):1964–70.
60. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. august 2005;16(8):1311–9.
61. 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 EJSO*. juni 2017;43(6):1003–12.
62. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, m.fl. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: *Ann Surg*. januar 2006;243(1):1–7.
63. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, m.fl. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. januar 2010;11(1):38–47.
64. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ*. 20. marts 1993;306(6880):752–5.
65. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Colorectal Meta-analysis Collaboration*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001545.

66. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. februar 1997;15(2):808–15.
67. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3. februar 2005;352(5):476–87.
68. Köhne CH, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 15. oktober 2003;21(20):3721–8.
69. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 28. juli 2017;7:CD008398.
70. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, m.fl. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. august 2000;18(16):2938–47.
71. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, m.fl. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 25. marts 2000;355(9209):1041–7.
72. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, m.fl. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 28. september 2000;343(13):905–14.
73. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, m.fl. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. januar 2000;18(1):136–47.
74. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, m.fl. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. januar 2004;22(1):23–30.
75. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. august 2005;23(22):4856–65.
76. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, m.fl. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol*. 15. januar 2004;22(2):229–37.
77. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A, m.fl. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. juni 2005;16(6):878–86.
78. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, m.fl. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. juni 2005;16(6):869–77.
79. Saltz LB. Irinotecan in the first-line treatment of colorectal cancer. *Oncol Williston Park N*. august 1998;12(8 Suppl 6):54–8.

80. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, m.fl. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 20. oktober 2007;25(30):4779–86.
81. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, m.fl. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* juni 2013;24(6):1580–7.
82. Moosmann N, Von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, m.fl. Cetuximab Plus Capecitabine and Irinotecan Compared With Cetuximab Plus Capecitabine and Oxaliplatin As First-Line Treatment for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: AIO KRK-0104—A Randomized Trial of the German AIO CRC Study Group. *J Clin Oncol.* 10. marts 2011;29(8):1050–8.
83. Xu RH, Muro K, Morita S, Iwasa S, Han SW, Wang W, m.fl. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* maj 2018;19(5):660–71.
84. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. marts 2008;26(9):1443–51.
85. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. april 2009;27(12):1948–55.
86. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, m.fl. 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.* 1. maj 2007;25(13):1670–6.
87. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delpero JR, Rebischung C, m.fl. A Randomized Phase II Trial of Three Intensified Chemotherapy Regimens in First-Line Treatment of Colorectal Cancer Patients with Initially Unresectable or Not Optimally Resectable Liver Metastases. The METHEP Trial. *Ann Surg Oncol.* 1. december 2013;20(13):4289–97.
88. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, m.fl. 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.* oktober 2017;118:54–62.
89. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, m.fl. 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.* 27. marts 2006;94(6):798–805.
90. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, m.fl. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 1. oktober 2020;38(28):3314–24.
91. Marmorino F, Rossini D, Lonardi S, Moretto R, Zucchelli G, Aprile G, m.fl. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Ann Oncol.* december 2019;30(12):1969–77.
92. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, m.fl. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 12. september 2013;369(11):1023–34.

93. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, m.fl. 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 Oncol.* august 2010;11(8):753–62.
94. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, m.fl. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 23. oktober 2008;359(17):1757–65.
95. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 1. juli 2014;53(7):852–64.
96. van Brummelen EMJ, de Boer A, Beijnen JH, Schellens JHM. BRAF Mutations as Predictive Biomarker for Response to Anti-EGFR Monoclonal Antibodies. *The Oncologist.* juli 2017;22(7):864–72.
97. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, m.fl. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* marts 2015;51(5):587–94.
98. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, m.fl. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 9. juni 2015;112(12):1888–94.
99. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, m.fl. 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 Lond Engl.* 18. juni 2011;377(9783):2103–14.
100. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. maj 2012;30(15):1755–62.
101. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, Viret F, Mineur L, Kramar A, m.fl. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. *The Oncologist.* 2011;16(11):1557–64.
102. Saridaki Z, Androulakis N, Vardakis N, Vamvakas L, Kabouraki E, Kalbakis K, m.fl. 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.* 4. december 2012;107(12):1932–7.
103. Bendell JC, Zakari A, Peyton JD, Boccia R, Moskowitz M, Gian V, m.fl. 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. *The Oncologist.* marts 2016;21(3):279–80.
104. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, m.fl. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* august 2013;24(8):2062–7.
105. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, m.fl. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. september 2022;40(25):2878–88.
106. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, m.fl. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal

- Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. december 2019;37(35):3401–11.
107. Wu Q, Wang H, Zhang S, Zeng Y, Yang W, Pan W, m.fl. Efficacy and safety of triplet chemotherapy plus anti-EGFR agents in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 15. august 2022;20(1):258.
 108. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, m.fl. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 3. juni 2004;350(23):2335–42.
 109. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, m.fl. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. januar 2003;21(1):60–5.
 110. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, m.fl. 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*. oktober 2013;14(11):1077–85.
 111. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw AJ, ten Tije AJ, Creemers GJM, m.fl. 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*. juni 2017;28(6):1288–93.
 112. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, m.fl. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. april 2008;26(12):2013–9.
 113. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F, m.fl. FOLFIRI-Bevacizumab As First-Line Chemotherapy in 3500 Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 29 Published Trials. *Clin Colorectal Cancer*. 1. september 2013;12(3):145–51.
 114. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. april 2007;25(12):1539–44.
 115. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, m.fl. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23. oktober 2014;371(17):1609–18.
 116. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, m.fl. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. april 2015;26(4):702–8.
 117. Bendell JC, Tan BR, Reeves JA, Xiong H, Somer BG, Lenz HJ, m.fl. Overall response rate (ORR) in STEAM, a randomized, open-label, phase 2 trial of sequential and concurrent FOLFIRI-bevacizumab (BEV) vs FOLFOX-BEV for the first-line (1L) treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 1. februar 2016;34(4_suppl):492–492.
 118. Schmoll HJ, Garlipp B, Junghans C, Leithaeuser M, Vogel A, Schaefers M, m.fl. CHARTA: FOLFOX+bevacizumab +/- irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC)—Final results of the randomized phase II trial of the AIO (KRK 0209). *J Clin Oncol*. 1. februar 2017;35(4_suppl):658–658.
 119. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, m.fl. 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*. september 2014;15(10):1065–75.
 120. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. juli 2014;32(21):2240–7.
121. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, m.fl. 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*. 20 2017;317(23):2392–401.
 122. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, m.fl. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 1. august 2017;28(8):1713–29.
 123. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, m.fl. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. februar 2009;27(5):672–80.
 124. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG, m.fl. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 5. februar 2009;360(6):563–72.
 125. Rousseau B, Foote MB, Maron SB, Diplas BH, Lu S, Argilés G, m.fl. The Spectrum of Benefit from Checkpoint Blockade in Hypermutated Tumors. *N Engl J Med*. 25. marts 2021;384(12):1168–70.
 126. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Catteau A, Salvatore L, Lonardi S, m.fl. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juli 2022;23(7):876–87.
 127. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, m.fl. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. maj 2021;22(5):665–77.
 128. Lenz HJ, Cutsem EV, Limon ML, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, m.fl. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol [Internet]*. 12. oktober 2021 [henvist 26. maj 2023]; Tilgængelig hos: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.21.01015?role=tab>
 129. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, m.fl. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. september 2017;18(9):1182–91.
 130. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3 Randomized Clinical Trial of Nivolumab Alone, Nivolumab in Combination With Ipilimumab, or Investigator’s Choice Chemotherapy in Participants With Microsatellite Instability High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Metastatic Colorectal Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 maj [henvist 24. maj 2023]. Report No.: NCT04008030. Tilgængelig hos: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008030>
 131. 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*. januar 2017;70:87–98.
 132. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, m.fl. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. maj 2018;125:69–77.
 133. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Otori H, m.fl. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With

- RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 18. april 2023;329(15):1271–82.
134. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, de Groot JWB, Droogendijk H, Helgason HH, m.fl. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol*. juli 2023;24(7):757–71.
 135. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, m.fl. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. 2007;370.
 136. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, m.fl. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. december 2009;27(35):5931–7.
 137. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, Lonardi S, Loupakis F, Pietrantonio F, m.fl. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. april 2020;21(4):497–507.
 138. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, Modest DP, Schwaner I, Euker J, m.fl. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). *J Clin Oncol*. 20. maj 2021;39(15_suppl):3502–3502.
 139. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, m.fl. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 14. juli 2007;370(9582):135–42.
 140. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, m.fl. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 14. juli 2007;370(9582):143–52.
 141. Maughan T, James R, Kerr D, Ledermann J, Seymour M, Topham C, m.fl. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet*. februar 2003;361(9356):457–64.
 142. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, m.fl. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1. december 2009;27(34):5727–33.
 143. Adams RA, Fisher DJ, Graham J, Seligmann JF, Seymour M, Kaplan R, m.fl. Capecitabine Versus Active Monitoring in Stable or Responding Metastatic Colorectal Cancer After 16 Weeks of First-Line Therapy: Results of the Randomized FOCUS4-N Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20. november 2021;39(33):3693–704.
 144. Luo HY, Li YH, Wang W, Wang ZQ, Yuan X, Ma D, m.fl. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol*. juni 2016;27(6):1074–81.
 145. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJM, Loosveld OJL, m.fl. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *The Lancet*. maj 2015;385(9980):1843–52.
 146. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi D, m.fl. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with

- metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol.* april 2015;26(4):709–14.
147. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, m.fl. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* oktober 2015;16(13):1355–69.
 148. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, m.fl. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol.* juli 2011;12(7):642–53.
 149. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, m.fl. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised “GISCAD” trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* maj 2011;22(5):1236–42.
 150. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taieb J, Bouché O, m.fl. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. marts 2018;36(7):674–81.
 151. Berry SR, Cosby R, Asmis T, Chan K, Hammad N, Krzyzanowska MK. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* marts 2015;26(3):477–85.
 152. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. januar 2006;24(3):394–400.
 153. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Abad A, Valladares M, m.fl. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *The Oncologist.* 2012;17(1):15–25.
 154. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, Sánchez Ruiz A, Guillén-Ponce C, Safont MJ, m.fl. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer.* september 2018;101:263–72.
 155. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S, Raimondi A, m.fl. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1. september 2019;5(9):1268–75.
 156. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, Graeven U, Müller L, König AO, m.fl. Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. januar 2022;40(1):72–82.
 157. Quidde J, Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, m.fl. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol.* december 2016;27(12):2203–9.
 158. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. april 2004;22(7):1209–14.
 159. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, m.fl. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line

- bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Ann Oncol.* juli 2015;26(7):1427–33.
160. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, m.fl. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* januar 2013;14(1):29–37.
 161. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, m.fl. 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.* maj 2015;16(5):499–508.
 162. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. oktober 2012;30(28):3499–506.
 163. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, m.fl. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 15. november 2007;357(20):2040–8.
 164. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. maj 2007;25(13):1658–64.
 165. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, m.fl. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. april 2008;26(10):1626–34.
 166. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, m.fl. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 22. juli 2004;351(4):337–45.
 167. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, Iversen A, Vejlsø C, Jensen BV. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2007;46(5):697–701.
 168. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, m.fl. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* marts 2008;19(3):508–15.
 169. Jensen BV, Schou JV, Johannesen HH, Christensen IJ, Nielsen D, Johansen JS, m.fl. Cetuximab every second week with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan: KRAS mutation status and efficacy. *J Clin Oncol.* 20. maj 2010;28(15_suppl):3573–3573.
 170. Mauri G, Pizzuttilo EG, Amatu A, Bencardino K, Palmeri L, Bonazzina EF, m.fl. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. *Cancer Treat Rev.* februar 2019;73:41–53.
 171. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, Garufi C, Masi G, Scartozzi M, m.fl. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol.* september 2012;23(9):2313–8.
 172. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, m.fl. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1. marts 2019;5(3):343–50.

173. Sunakawa Y, Nakamura M, Ishizaki M, Kataoka M, Satake H, Kitazono M, m.fl. RAS Mutations in Circulating Tumor DNA and Clinical Outcomes of Rechallenge Treatment With Anti-EGFR Antibodies in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol.* november 2020;4:898–911.
174. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Fenocchio E, m.fl. Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. *J Clin Oncol.* 20. maj 2021;39(15_suppl):3506–3506.
175. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, m.fl. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 24. oktober 2019;381(17):1632–43.
176. Taberero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, m.fl. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. februar 2021;39(4):273–84.
177. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, m.fl. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 14. maj 2015;372(20):1909–19.
178. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen LN, m.fl. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* marts 2020;21(3):412–20.
179. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, m.fl. Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 4. maj 2023;388(18):1657–67.
180. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, m.fl. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* januar 2013;381(9863):303–12.
181. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, m.fl. 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.* juni 2015;16(6):619–29.
182. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, m.fl. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 26. juni 2018;319(24):2486–96.
183. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, m.fl. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet [Internet].* 15. juni 2023 [henvist 18. juni 2023];0(0). Tilgængelig hos: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00772-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00772-9/fulltext)
184. Cenaj O, Ligon AH, Hornick JL, Sholl LM. Detection of ERBB2 Amplification by Next-Generation Sequencing Predicts HER2 Expression in Colorectal Carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 5. juni 2019;152(1):97–108.
185. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, McCall SJ, Penault-Llorca F, m.fl. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1. maj 2018;29(5):1108–19.
186. Ciardiello F, Normanno N. HER2 Signaling and Resistance to the Anti-EGFR Monoclonal Antibody Cetuximab: A Further Step toward Personalized Medicine for Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 1. november 2011;1(6):472–4.
187. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, m.fl. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of

- American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. februar 2017;35(4):446–64.
188. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penault-Llorca F, Viale G, Risio M, m.fl. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. november 2015;28(11):1481–91.
 189. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, m.fl. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatients”) identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov*. november 2011;1(6):508–23.
 190. Strickler JH, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, m.fl. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. maj 2023;24(5):496–508.
 191. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, m.fl. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open*. september 2020;5(5):e000911.
 192. Jhaveri KL, Wang XV, Makker V, Luoh SW, Mitchell EP, Zwiebel JA, m.fl. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-amplified tumors excluding breast and gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinomas: results from the NCI-MATCH trial (EAY131) subprotocol Q. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1. november 2019;30(11):1821–30.
 193. Li BT, Makker V, Buonocore DJ, Offin MD, Olah ZT, Panora E, m.fl. A multi-histology basket trial of ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 amplified cancers. *J Clin Oncol*. 20. maj 2018;36(15_suppl):2502–2502.
 194. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, m.fl. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juni 2016;17(6):738–46.
 195. Ahn ER, Rothe M, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Ali-Ahmad HM, Chan J, m.fl. Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With Endometrial Cancer With ERBB2/3 Amplification, Overexpression, or Mutation: Results From the TAPUR Study. *JCO Precis Oncol*. april 2023;7:e2200609.
 196. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, m.fl. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*. november 2021;27(11):1899–903.
 197. Chang J, Xu M, Wang C, Huang D, Zhang Z, Chen Z, m.fl. Dual HER2 Targeted Therapy With Pyrotinib and Trastuzumab in Refractory HER2 Positive Metastatic Colorectal Cancer: A Result From HER2-FUSCC-G Study. *Clin Colorectal Cancer*. december 2022;21(4):347–53.
 198. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, m.fl. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. april 2019;20(4):518–30.
 199. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, m.fl. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juni 2021;22(6):779–89.
 200. Henry JT, Coker O, Chowdhury S, Shen JP, Morris VK, Dasari A, m.fl. Comprehensive Clinical and Molecular Characterization of KRAS G12C-Mutant Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:PO.20.00256.
 201. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, m.fl. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med*. 24. september 2020;383(13):1207–17.

202. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, m.fl. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* januar 2022;23(1):115–24.
203. Pfeiffer P, Qvortrup C. KRASG12C inhibition in colorectal cancer. *Lancet Oncol.* januar 2022;23(1):10–1.
204. Weiss J, Yaeger RD, Johnson ML, Spira A, Klempner SJ, Barve MA, m.fl. LBA6 KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as monotherapy or combined with cetuximab (Cetux) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Ann Oncol.* 1. september 2021;32:S1294.
205. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, Cancelliere C, Lamba S, Lorenzato A, m.fl. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRASG12C Inhibition in Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* august 2020;10(8):1129–39.
206. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SHI, m.fl. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 5. januar 2023;388(1):44–54.
207. Garralda E, Hong D, Xu R, Deeken J, Italiano A, Liu T, m.fl. SO-31 Long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion gastrointestinal (GI) cancer: An expanded dataset. *Ann Oncol.* 1. juni 2022;33:S370.
208. Garrido-Laguna I, Lonardi S, Bazhenova L, Peeters M, Longo F, Sigal D, m.fl. SO-32 Entrectinib in NTRK fusion-positive gastrointestinal cancers: Updated integrated analysis. *Ann Oncol.* 1. juni 2022;33:S370–1.
209. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. juni 2012;30(17):2036–8.
210. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, m.fl. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. september 2006;24(25):4085–91.
211. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, m.fl. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet Lond Engl.* 21. maj 2011;377(9779):1749–59.
212. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, Maillard E, Jouve JL, Gargot D, m.fl. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* januar 2016;27(1):121–7.
213. Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, Hofslie E, Shah CH, Poulsen LØ, m.fl. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* maj 2019;4(5):376–88.
214. Liposits G, Eshøj HR, Möller S, Winther SB, Skuladottir H, Ryg J, m.fl. Quality of Life in Vulnerable Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Palliative Chemotherapy-The Randomized NORDIC9-Study. *Cancers.* 26. maj 2021;13(11):2604.
215. Landre T, Maillard E, Taleb C, Ghebriou D, Guetz GD, Zelek L, m.fl. Impact of the addition of bevacizumab, oxaliplatin, or irinotecan to fluoropyrimidin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis.* august 2018;33(8):1125–30.
216. Aparicio T, Bouché O, Taieb J, Maillard E, Kirscher S, Etienne PL, m.fl. Bevacizumab+chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial—PRODIGE 20 study results. *Ann Oncol.* november 2018;29(11):2270.
217. Kienle DL, Dietrich D, Ribi K, Wicki A, Quagliata L, Winterhalder RC, m.fl. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus capecitabine as first-line treatment in older patients with RAS- and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. Results of the multicenter phase II trial SAKK 41/10. *J Geriatr Oncol.* marts 2019;10(2):304–10.
218. Lonardi S, Rasola C, Lobefaro R, Rossini D, Formica V, Scartozzi M, m.fl. Initial Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin or Plus Fluorouracil and Leucovorin in Elderly Patients With

- RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The PANDA Trial by GONO Foundation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 3. august 2023;JCO2300506.
219. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, Bardal P, Schultz M, Dolin TG, m.fl. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer*. juni 2021;124(12):1949–58.
220. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, m.fl. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. november 2018;19(11):1459–67.
221. EMA. European Medicines Agency. 2020 [henvist 26. maj 2023]. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. Tilgængelig hos: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>
222. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev*. november 2015;41(9):777–83.
223. Schouten JF, Willems J, Sanders SJWJ, Creemers GJ, Deenen MJ. Standard-Dose Trifluridine/Tipiracil as Safe Treatment Alternative in Metastatic Colorectal Cancer Patients With DPD Deficiency. *Clin Colorectal Cancer*. december 2021;20(4):359–63.
224. Qvortrup C. Test for aktivitet af dihydropyrimidin dehydrogenase forud for behandling med 5-fluorouracil- (i.v.), capecitabin- og tegafurholdige præparater. Version 1.1 [Internet]. [henvist 26. maj 2023]. Tilgængelig hos: https://dsko.org/wp-content/uploads/2021/03/NationalkonsensusDPD-_17.03marts2021.pdf
225. Argilés G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, m.fl. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. oktober 2020;31(10):1291–305.
226. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol*. juni 2009;53(24):2231–47.
227. Kwakman JJM, Simkens LHJ, Mol L, Kok WEM, Koopman M, Punt CJA. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer*. maj 2017;76:93–9.
228. Osterlund P, Kinos S, Pfeiffer P, Salminen T, Kwakman JJM, Frödin JE, m.fl. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. *ESMO Open*. juni 2022;7(3):100427.
229. Punt CJA, Kwakman JJM, Mol L, Roodhart J, Hendriks M, Speetjens F, m.fl. Long-Term Safety Data on S-1 Administered After Previous Intolerance to Capecitabine-Containing Systemic Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. september 2022;21(3):229–35.
230. Polk A, Vaage-Nilsen M, Vistisen K, Nielsen DL. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treat Rev*. december 2013;39(8):974–84.
231. Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, Vistisen KK, Lund CM, Kümler T, m.fl. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol Stockh Swed*. april 2020;59(4):475–83.
232. Punt CJA, Heinemann V, Maughan T, Cremolini C, Van Cutsem E, McDermott R, m.fl. Fluoropyrimidine-induced hand-foot syndrome and cardiotoxicity: recommendations for the use of the oral fluoropyrimidine S-1 in metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 3. april 2023;8(2):101199.
233. Lu Y, Deng S, Dou Q, Pan W, Liu Q, Ji H, m.fl. Treatment-Related Coronary Disorders of Fluoropyrimidine Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:885699.

234. Jurczyk M, Król M, Midro A, Kurnik-Łucka M, Poniatowski A, Gil K. Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. *J Clin Med*. 27. september 2021;10(19):4426.
235. Deboever G, Hiltrop N, Cool M, Lambrecht G. Alternative Treatment Options in Colorectal Cancer Patients With 5-Fluorouracil- or Capecitabine-Induced Cardiotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. marts 2013;12(1):8-14.
236. Mahlberg R, Lorenzen S, Thuss-Patience P, Heinemann V, Pfeiffer P, Möhler M. New Perspectives in the Treatment of Advanced Gastric Cancer: S-1 as a Novel Oral 5-FU Therapy in Combination with Cisplatin. *Chemotherapy*. 20. september 2016;62(1):62-70.
237. Yuan C, Parekh H, Allegra C, George TJ, Starr JS. 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. *Cardio-Oncol Lond Engl*. 2019;5:13.

5. Metode

Litteratursøgning

Retningslinjerne er opnået ved gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne (ved ad hoc søgning i PubMed), samt ved at tage udgangspunkt i eksisterende nationale- og internationale guidelines som anført.

Litteraturgennemgang

Se ovenfor.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne.

Interessentinvolvering

Der er i denne omgang ikke involveret patienter eller øvrige interessenter foruden DCCG.

Høring

Retningslinjen har været i høring i DCCGs onkologisk arbejdsgruppe som er en lægefaglig, videnskabeligt understøttende arbejdsgruppe med referencer til DCCGs bestyrelse iht. DCCGs vedtægter. Alle onkologiske afdelinger i Danmark, der varetager behandling af patienter med kolon og rektum cancer, er repræsenteret i Onkologi arbejdsgruppen. Derudover har retningslinjen været i høring i DCCG.dk's øvrige arbejdsgrupper samt i DLGCG - Dansk Lever-Galdevejscancer Gruppe.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Retningslinjen er udarbejdet af og fagligt godkendt af forfattergruppen. Forfattergruppen er bredt nationalt repræsenteret. Derudover har anbefalinger været præsenteret og godkendt ved onkologisk arbejdsgruppe DCCG.dk. Indholdet i retningslinjen afspejler konsensus i DMCG'en.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er administrativt godkendt af Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet den 18. oktober 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være en betydelig merudgift forbundet med anbefalingerne.

Behov for yderligere forskning

Retningslinjens linje bygger på mangeårig solid forskning.

Forfattere og habilitet

- Stine Brændegaard Winther, Afd. For Kræftbehandling, Odense Universitetshospital
- Jim Stenfatt Larsen, Afd. For Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Lone Nørgård Petersen, Afd. For Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Line Schmidt Tarpgaard, Afd. For Kræftbehandling, Odense Universitetshospital
- Maria Kandi, Afd. For Kræftbehandling, Regionshospitalet Gødstrup
- Per Pfeiffer, Afd. For Kræftbehandling, Odense Universitetshospital
- Rene Olesen, Afd. For Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital
- Jakob Hagen Vasehus Schou, Afd. For Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Camilla Qvortrup, Afd. For Kræftbehandling, Rigshospitalet

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemedelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne – fraset forfattere tilknyttet til medicinrådet - til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer de seneste år. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

DCCG styregruppe samles en gang om året mhp. revision af retningslinjerne. Der planlægges revision om 3 år. Ved afgørende gennembrud i diagnostik og behandling vil retningslinjerne ændres oftere.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DCCG.dk database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indicatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Aktuelt foreligger ikke registreringer i databasen på behandling af metastatisk sygdom.

Et fremtidigt ønske monitorering af behandlinger baseret på molekylær/tumorbiologisk behandlinger – eks ved RAS/RAF-wildtype venstresidig, BRAFV600-mutation og dMMR mCRC.

7. Bilag

Bilag 1

Tabeller:

Forkortelser (Tabel 1-6)

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

OS = overlevelse,

“Ox” = oxaliplatin-regime,

Pan = panitumumab,

PFS = progressions-fri overlevelse,

RR = responsrate,

WT = wild-type

XELOX = capecitabin + oxaliplatin,

* = signifikant forskel.

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

* Signifikant forskel

Tabel 2. Udvalgte studier der undersøger anti-EGFR som 1. linje behandling ift. RAS-status

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

* Signifikant forskel

Tabel 3. Udvalgte studier, der undersøger effekten af anti-angiogenese i 1. linje hos patienter med mKRC

| Forfatter, år | Regime | Antal | RR (%) | Median PFS (måneders) | Median OS (måneders) |
|----------------------------|--------------|-------|--------|-----------------------|----------------------|
| Anti-angiogenese, 1. linje | | | | | |
| Hurwitz et al | IFL | 411 | 35 | 6,2 | 15,6 |
| NEJM 2004 | IFL + Bev | 402 | 45* | 10,6* | 20,3* |
| Saltz et al | 5-FU+ Ox | 701 | 47 | 8,0 | 19,9 |
| JCO 2008 | 5-FU+Ox +Bev | 699 | 49 | 9,4* | 21,3 |

* Signifikant forskel

Tabel 4. Randomiserede studier der har undersøgt anti-EGFR eller anti-VEGF sammen med kemoterapi som 1. linje behandling. Effekt hos den sub-gruppe som har RAS-wildtype 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* | |
| <i>PARADIGM</i> , Watanabe JAMA 2023 | FOLFOX + Bev | 292 | 69 | +11 | 11.9 | 34.3 | +3.6 |
| | FOLFOX + Pan | 312 | 80* | | 13.1 | 37.9* | |
| <i>CAIRO5</i> , Bond Lancet Oncol 2023 | Doublet + Bev | 114 | 53 | +27 | 10.8 | - | ? |
| | Doublet + Pan | 116 | 80* | | 10.4 | - | |

* Signifikant forskel

Tabel 5. Udvalgte studier, der undersøger effekten af anti-angiogenese i 2. og 3. linje hos patienter med mKRC

| Forfatter, år | Regime | Antal | RR (%) | Median PFS (måneders) | Median OS (måneders) |
|--|---------------|-------|--------|-----------------------|----------------------|
| Anti-angiogenese, 2. linje, ikke tidligere bevacizumab | | | | | |
| Giantonio et al | FOLFOX | 286 | 9 | 4,7 | 10,8 |
| JCO 2007 | FOLFOX+Bev | 291 | 23* | 7,3* | 12,9* |
| Anti-angiogenese, 2. linje, tidligere bevacizumab | | | | | |
| Van Cutsem et al | FOLFIRI | 286 | 11 | 4,7 | 12,1 |
| JCO 2012 | FOLFIRI+Afli# | 291 | 20* | 6,9* | 13,5* |
| Bennouna et al | Chemo | 411 | 4 | 4,1 | 9,8 |
| Lancet Onc 2013 | Chemo + Bev# | 409 | 5 | 5,7* | 11,2* |
| Masi et al | Chemo | 92 | 17 | 5,0 | 15,5 |
| Ann Oncol 2015 | Chemo + Bev# | 92 | 21 | 6,8* | 14,1 |
| Tabernero et al | FOLFIRI | 536 | 13 | 4,5 | 11,7 |
| Lancet Onc 2015 | FOLFIRI+Ram# | 536 | 13 | 5,7* | 13,3* |
| Anti-angiogenese, 3. linje | | | | | |
| Grothey et al | BSC | 255 | 0 | 1,7 | 5,0 |
| Lancet 2013 | Regorafenib# | 505 | 1 | 1,9* | 6,4* |

* Signifikant forskel, # ikke godkendt i DK som standardbehandling

Tabel 6. Udvalgte studier, der undersøger anti-EGFR som 2. eller 3. linje behandling

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

* Signifikant forskel

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations](#)", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.