

Das metastasierte kolorektale Karzinom

Aktuelle Therapiestrategien

Die Behandlungsstrategien beim metastasierten Kolorektalkarzinom sind Chemotherapie in Kombination mit Antikörpern, Leberchirurgie, lokale Verfahren (RFA, MWA, SIRT, SBRT, IRE)*, seit jüngster Zeit auch Immuntherapie. Mit den wachsenden Optionen konnte eine deutliche Steigerung des Überlebens erreicht werden. Die molekulare Differenzierung des Tumors sowie die entsprechende Therapiewahl respektive -sequenz bilden die Grundlage. Wegen der zunehmenden Komplexität der Behandlungspfade sollte die Strategie in einem interdisziplinären Tumorboard diskutiert werden.

ALEXANDER R. SIEBENHÜNER, BERNHARD PESTALOZZI

SZO 2017; 4: 6–10.



Alexander R. Siebenhüner



Bernhard Pestalozzi

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist die zweithäufigste Todesursache weltweit. In der Schweiz wurden 2016 fast 4200 Neuerkrankungen (Inzidenz) diagnostiziert mit einer gering gesteigerten Häufung bei Männern (56%) gegenüber den Frauen (44%) (1). Die hiermit verbundene Mortalität ist mit 40% sehr hoch. Gründe hierfür liegen in der meist fortgeschrittenen Situation respektive dem metastasierten Stadium bei Erstdiagnose. Klinische Symptome von kolorektalen Karzinomen sind abhängig von der Lokalisation des Tumors und reichen von Blutbeimengungen im Stuhl, paradoxen Diarrhöen bis zum kompletten Darmverschluss bei einem stenosierenden Tumor. Auch kann eine Anämie oder eine anhaltende Müdigkeit Ausdruck eines okkulten Karzinoms sein.

Durch eine konsequente Durchführung des Früherkennungsscreenings kann die Mortalität dieser Erkrankung gesenkt werden. In der Schweiz übernimmt seit Juli 2013 die obligatorische Krankenversicherung

die Kosten (ohne Befreiung von der Franchise) für die Vorsorgeuntersuchung auf KRK bei Personen zwischen 50 und 69 Jahren.

In den letzten Jahren konnten beim metastasierten KRK deutliche Verbesserungen im progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) erzielt werden. Mitbedingt sind diese Verbesserungen durch Kombinations-Chemotherapien, molekulare Antikörper («target therapies») wie auch durch ein multimodales Therapiekonzept bei ausgewählten Patienten. Letztgenannte Strategie sollte im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards diskutiert werden. Derzeit sind 24 verschiedene Medikamente beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mKRK) durch die Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicine Agency (EMA) zugelassen (2). In dieser Fülle der Therapiemöglichkeiten sind Therapiesequenzen durch evidenzbasierte Guidelines wie die derzeit gültigen NCCN- und ESMO-Guidelines wichtig, um einen flächendeckend hohen Standard der Behandlung erreichen zu können (3, 4).

ABSTRACT

Metastatic colorectal cancer - current treatment sequence

Cancer is the second most common cause of death worldwide. The third most common cause of cancer death is colorectal cancer. Many such tumors are diagnosed in the metastatic stage. Treatment options are chemotherapy in combination with antibodies, liver surgery, localized radiotherapy (e.g. SIRT) and newly immunotherapy. With such a variety of treatment modalities the overall survival as well as the progression free survival has increased. Current treatment strategies are based on molecular analysis of tumor tissue. With the growing complexity of treatment selection and treatment sequence, ESMO and NCCN guidelines are recommending highly to discuss all cases at an interdisciplinary tumor board.

Keywords: colorectal cancer, stage IV, chemotherapy, immunotherapy, molecular analysis, liver surgery, left and right sided tumors.

Therapieziel(e)

Grundlage für einen Therapieentscheid bildet neben dem Muster des Befalls durch die Metastasen auch der Performancestatus (PS) des Patienten (Abbildung 1). Die Mehrheit der mKRK-Patienten hat ausge dehnte Metastasen, und der Einsatz von Metastasen-chirurgie ist undenkbar. In dieser Situation ist das

* Abkürzungen:

RFA = Radiofrequenzablation

MWA = Mikrowellenablation

SIRT = selektive interne Radiotherapie

SBRT = stereotaktische Body-Radiotherapie

IRE = irreversible Elektroporation («Nanoknife»)

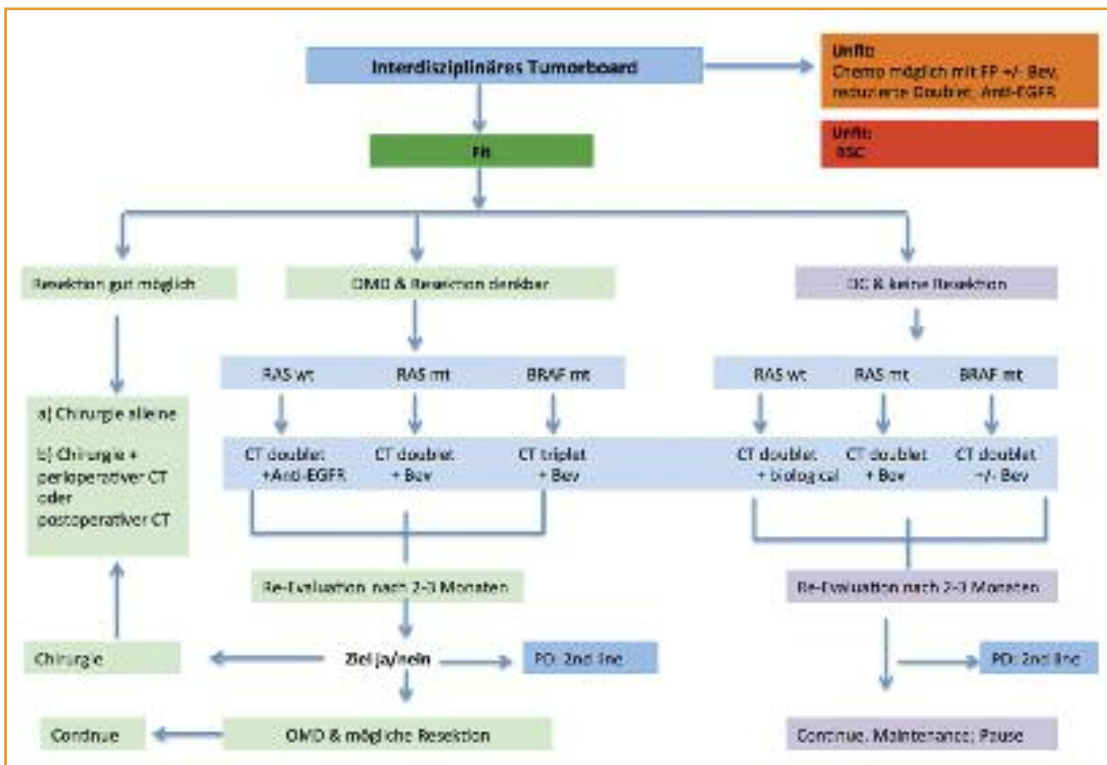


Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mKRC)

PFS: Performancestatus; BSC: best supportive care; FP: Fluoropyrimidin; Bev.: Bevacizumab; EGFR: epidermal growth factor; OMD: oligo-metastatic disease; wt: wild-type; mt: mutated; CT: Chemotherapie; PD: progressive disease; DC: disease control.

doppelte Therapieziel: Palliation der Symptome und Steigerung der Lebensqualität. Eine symptomatische Erkrankung wird wahrscheinlich und rasch auf eine Systemtherapie ansprechen. Der Erfolg wird durch die sogenannte Ansprechrate (response rate; RR) ausgedrückt.

Bei einer anderen Patientengruppe mit einer komplett asymptomatischen Erkrankung kann unter Umständen (z.B. bei höherem Lebensalter) mit dem Therapiestart vorerst zugewartet werden.

Eine spezielle Patientengruppe stellen die sogenannten «borderline resectable» mKRC dar. Hierbei sind oligometastatische Situationen eines Stadium-IV-KRK gemeint, welche an einem interdisziplinären Tumorboard zu besprechen sind und mit einer multimodalen Therapie sequenz behandelt werden. Das Behandlungsziel bei dieser speziellen Patientengruppe ist kurativ. Die Auswahl der Therapeutika zielt auf eine maximale RR ab unter Inkaufnahme einer höheren Toxizität.

In allen Situationen eines mKRC muss der potenzielle Benefit einer Therapie gegenüber dem potenziellen Schaden der Nebenwirkungen abgewogen werden. Im optimalen Setting ist der Benefit maximal und das Nebenwirkungsprofil geringfügig.

Rolle der molekularen Marker

In den letzten Jahren konnte durch die Analyse molekularer prädiktiver Biomarker die mKRC in therapeutische Subtypen unterteilt werden. Mutationen im RAS-Onkogen (KRAS, NRAS) sind in nahezu der Hälfte der mKRC-Patienten vorhanden. Diese Mutation bewirkt eine Daueraktivierung des RAS-RAF-

ERK-Pathways und eine Therapieresistenz gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (5, 6). Eine aktivierende Mutation im RAF, insbesondere eine BRAF^{V600E}-Mutation, liegt in 5 bis 10% der mKRC vor und ist mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert. Zudem scheinen auch diese Patienten nicht auf eine Anti-EGFR-Therapie anzusprechen (7).

Aktuelle Daten zeigen einen therapeutischen Nutzen einer Anti-EGFR-Therapie bei Patienten mit einem RAS-wild-type (wt). Hierbei liegt dieser Benefit noch deutlicher bei Tumoren der linken Seite gegenüber RAS-wt-Tumoren der rechten Seite. (Abbildung 2) (8, 9). Fast 5% der mKRC weisen eine HER2/neu-Überexpression oder -Amplifikation auf. In der HERACLES-Studie konnte unter einer Kombination von Trastuzumab in Kombination mit Lapatinib in 30% ein Therapieansprechen und in 44% eine Tumorstabilisation erreicht werden (10).

Eine Mikrosatelliteninstabilität (MSI-h, d-MMR) liegt bei 4 bis 9% der mKRC-Patienten vor. Diese Patientengruppe spricht auf eine Immuntherapie mit einem Immune-Checkpoint-Inhibitor an, durch Blockade des Program-death-(PD-1)-Rezeptors (11). Diese Therapie ist derzeit in den USA schon offiziell zugelassen, aber noch nicht in der Schweiz. Patienten in der Schweiz können diese Therapie im Rahmen klinischer Studien erhalten.

Therapie sequenz und Entscheidungspfad

RAS-WT und BRAF-WT mKRC

Patienten mit mKRC, welche keine aktivierende Mutation im RAS oder BRAF vorweisen, profitieren von

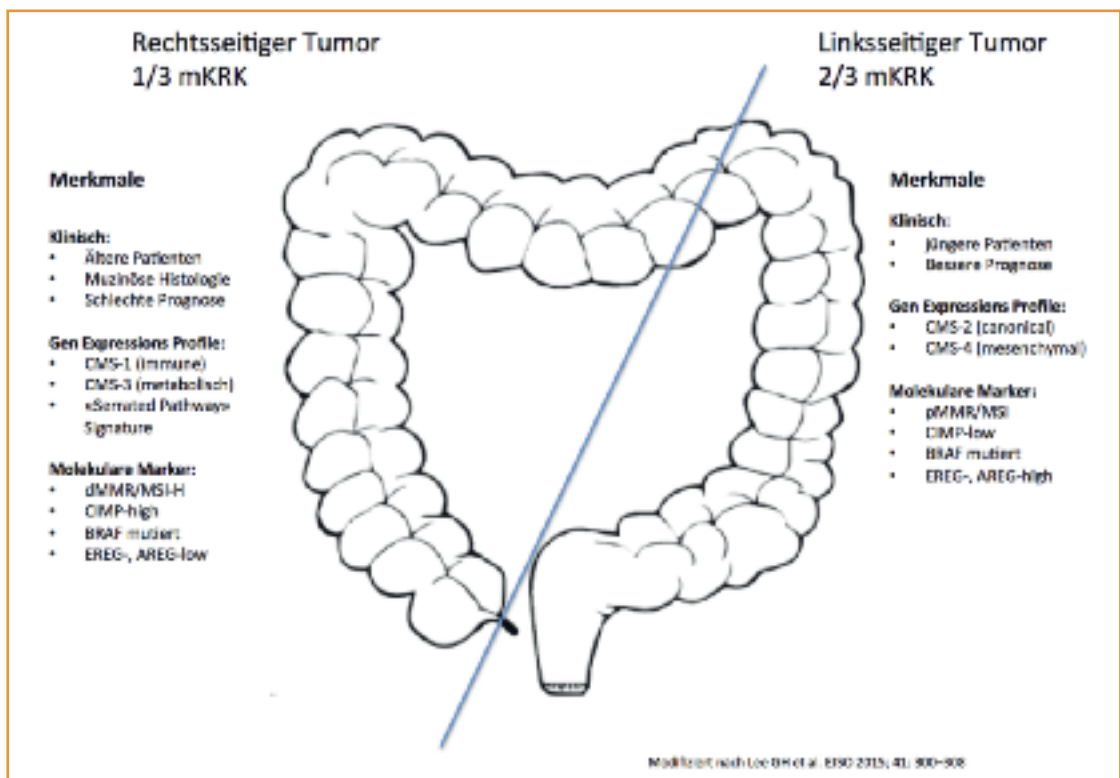


Abbildung 2: Klinische Faktoren, molekulare Marker und Gen-Expressions-Profile bei rechtsseitigen versus linksseitigen mKRR

einer Anti-EGFR-Therapie in Kombination mit einem Chemotherapie-Douplet in der Erstlinientherapie. Cetuximab und Panitumumab sind zwei anti-EGFR-monoklonale Antikörper (mAB), welche derzeit in dieser Situation zugelassen sind. Die wichtige CRYSTAL-Studie hat Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI (Leucovorin, Irinotecan, 5-Fluoruracil) bei Patienten mit KRAS-wt (Exon2) gegenüber FOLFIRI-Monotherapie untersucht. In dem Studienarm mit Cetuximab plus FOLFIRI konnte eine signifikante Verlängerung des PFS und des medianen OS (23,5 vs. 20 Monate; Hazard Ratio (HR): 0,0796; $p = 0,0093$) erreicht werden (12). Als Kritik aus heutiger Sicht muss erwähnt werden, dass die Studie nur KRAS-Exon-2-Mutationen untersuchte und nicht eine «full-RAS»-Mutationsanalyse (KRAS-, NRAS- usw.) vornahm, wodurch ungefähr 10% weitere RAS-Mutationen detektiert würden, bei welchen der betroffene Patient nicht von einer Anti-EGFR-Therapie profitiert.

Dass eine Anti-EGFR-Therapie sogar einen negativen Effekt bei RAS-mutierten Patienten bewirken kann, konnte in einer Subgruppenanalyse der PRIME-Studie gezeigt werden mit einer HR des PFS von 1,31 und einer HR von 1,21 des OS (6, 13). Obwohl die Subgruppen von BRAF-mutierten Patienten in diesen Studien sehr klein waren, deuten die Ergebnisse auf einen fehlenden Nutzen einer Anti-EGFR-Therapie bei BRAF-mutierten Patienten hin.

Eine weitere biologisch aktive Substanz in Kombination mit der Chemotherapie ist der mAB Bevacizumab, der gegen den Vascular Endothelial Growth Factor A (Anti-VEGF-A) gerichtet ist. Welche biologische Substanz (Cetuximab versus Bevacizumab) bei RAS-wt-mKRR-Patienten wirksamer ist, wurde in zwei grossen randomisierten Phase-III-Studien geprüft,

der FIRE-3- (13) und der CALGB/SWOG-80405-Studie (14). In einer Phase-II-Studie (Peak Trial) wurde Panitumumab versus Bevacizumab untersucht (16). In 2 der 3 Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung des OS bei einer Kombination mit einer Anti-EGFR-Therapie zur Chemotherapie (13, 15).

RAS-mt- und BRAF-mt-mKRR

Das «Rat Sarcoma»-(RAS-) und das «Rapidly Accelerated Fibrosarcoma»-(RAF-)Protein sind Proteinkinasen, welche in ihrer unmutierten Form sogenannte «downstream»-Effektoren des Signalweges des aktivierten EGFR-Liganden sind. Jedoch kommt es bei einer Mutation im RAS oder RAF zu einer Bypassaktivierung dieser Signalkaskade, was eine Resistenz für eine Anti-EGFR-Therapie darstellt (16). Bisherige Versuche, RAS und RAF direkt zu blockieren, misslingen. Es scheint möglich, diesen aktivierten Signalweg an MAPK/ERK durch Mitogen-Activated-Protein-Kinase-(MEK-)Inhibitoren zu hemmen. Erste klinische Ergebnisse mit einer Kombination von MEK plus BRAF- und EGFR-Inhibition bei BRAF-mt-mKRR sind vielversprechend, aber noch nicht abgeschlossen (17, 18).

Die Kombination des Anti-VEGF-A Bevacizumab mit einer Chemokombination von FOLFOX (5-Fluoruracil, Oxaliplatin Leucovorin) oder FOLFIRI ist bei RAS-mt-mKRR-Patienten in der Erstlinientherapie zugelassen. Im Hinblick auf die Kombination von FOLFOX sollte im Nebenwirkungsprofil die Neurotoxizität berücksichtigt werden. Nach 2 bis 3 Monaten Therapie sollte analog der *Abbildung 1* eine Re-Evaluation stattfinden. Bei einem Tumoransprechen kann eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Capecitabin angeschlossen werden aufgrund der signifikant

ten OS-Verbesserung gemäss der CAIRO-3-Studie (19). Demgegenüber hat die SAKK41/06-Studie gefunden, dass eine Bevacizumab-Monotherapie wohl nicht besser als eine Therapiepause ist (20).

In der Situation der hochsymptomatischen Patienten wie auch bei BRAF-mutierten Patienten konnte die Arbeitsgruppe von GONO in der TRIBE-Studie eine signifikante Überlegenheit von FOLFOXIRI (Oxaliplatin, Irinotecan, 5-Fluoruracil, Leucovorin) in Kombination mit Bevacizumab zeigen. Das mediane OS verbesserte sich unter dieser Chemotherapie auf 29,8 gegenüber 25,8 Monaten mit der Kombination von Bevacizumab und FOLFIRI (21).

Oligometastatische Erkrankung und Leberchirurgie

mKRK-Patienten mit oligometastatischer Leberkrankheit können durch chirurgische Resektion der Lebermetastasen geheilt werden (kuratives Konzept). Publikationen zur Metastasenchirurgie sind meist retrospektive Serien mit kleinen Patientenzahlen. Dennoch zeigt eine Metaanalyse von 60 Studien ein 5-Jahres- und 10-Jahres-OS von 16 bis 75% auf (22). Solche Patienten sollten immer an einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden, bei dem die chirurgische Entscheidung der Resezierbarkeit der Lebermetastasen (und allenfalls auch der Lungenmetastasen) entscheidend ist (23). Wenn eine primäre Resektion aller Lebermetastasen nicht möglich erscheint (z.B. wenn beide Lappen sehr ausgedehnt befallen sind oder wenn alle drei Lebervenen involviert sind), wird folgendermassen vorgegangen: Primär wird eine intensive Systemtherapie (s.o.) durchgeführt mit dem Ziel eines Downsizings der Metastasen und der Überprüfung der Biologie des Tumorleidens. Bei Tumoransprechen nach 2 bis 3 Monaten wird eine zweizeitige Leberoperation geplant. Dabei wird in der ersten Operation ein Leberlappen (meist der linke Leberlappen) von Metastasen «gesäubert» und mittels (partieller) Transsektion der Leber und Ligatur der gegenseitigen Portalvene dieser Leberanteil zur Hypertrophie angeregt. Dieses Vorgehen wird mit dem Akronym ALPPS bezeichnet (ALPPS = Associating Liver Partition with Portal Vein Ligation in Sequence) (24). Einzelne nicht resektable Metastasen können auch mittels Ablation (Radiofrequenz-Ablation oder «Micro-Wave Ablation») oder irreversibler Elektroporation («Nanoknife») behandelt werden.

Neue Aspekte in der Therapieauswahl

Rolle der Immuntherapie

Aktualisierte Daten einer Phase-II-Studie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab zeigen eindruckliche Resultate bei Patienten mit einem d-MMR respektive mikrosatelliteninstabilen mKRK. Die An-

sprechrate liegt hierbei bei 57% gegenüber 0% bei Patienten mit Mikrosatellitenstabilität (MSS). Die Krankheitskontrolle (disease control rate) liegt bei den d-MMR-Patienten bei 89% (25). Im Mai 2017 hat die FDA deshalb Pembrolizumab als Therapie bei allen soliden Tumoren mit einer Mikrosatelliteninstabilität zugelassen. In der Schweiz ist das Medikament noch nicht kassenzulässig. Derzeit können Patienten mit mKRK in der sogenannten Keynote-177-Studie einer First-Line-Therapie mit Pembrolizumab zugeführt werden. Das Universitätsspital Zürich ist für diese Studie ein Rekrutierungszentrum.

Rechts oder links:

Ist die Tumorlokalisation entscheidend?

Der biologische und klinische Unterschied von rechtsseitigen gegenüber linksseitigen mKRK war bekannt, erhält jedoch neue Bedeutung im Hinblick auf die Therapiestrategie mit EGFR- respektive VEGF-Antikörpern. Grundlage sind retrospektive Datenanalysen der grossen Phase-III-Studien FIRE-3, CALGB/SWOG80405 und CRYSTAL.

Linksseitige Tumore liegen zwischen Rektum und Milzflexur, rechtsseitige Tumore erstrecken sich vom Zökum bis zur linken Flexur (Abbildung 2). In der RAS-wt-Kohorte der CALGB/SWOG80405-Studie fanden die Investigatoren eine Verlängerung des OS bei den linksseitigen Tumoren gegenüber den rechtsseitig lokalisierten mKRK (33,3 vs. 19,4 Monate). Bei den RAS-wt-Tumoren war das OS gar um 19,3 Monate gesteigert (36 Monate bei links- vs. 16,7 Monate bei rechtsseitiger Lokalisation). Ein nicht so eindrucklicher, jedoch ebenfalls signifikanter Unterschied konnte unter Bevacizumab bei RAS-wt-Tumoren gezeigt werden (Tumor linksseitig 31,4 vs. Tumor rechtsseitig 24,2 Monate). Eine Interaktionsanalyse von Tumorlokalisation und Tumorbiologie wurde unternommen: Sie ergab eine Überlegenheit von Cetuximab bei linksseitigen und Bevacizumab bei rechtsseitigen Primärtumoren. Alle drei Studien zeigen einen prognostischen und prädiktiven Impact der Primärlokalisation. Eine BRAF-Mutation blieb ein unabhängiger prognostisch negativer Faktor bei allen Lokalisationen. Die Primärlokalisation ist sowohl prognostisch als auch prädiktiv zu bewerten. Allerdings muss betont werden, dass diese Analysen alle retrospektiv durchgeführt wurden.

Eine weitere Analyse im Sinne einer prognostischen Verteilung respektive Unterteilung in therapeutische Subgruppen ist im Konsensus «Consensus Molecular Subtypes» (CMS-Typen) des mKRK dargestellt (26). Dieses Modell stellt eine interessante Grundlage für die Stratifizierung zukünftiger Therapiegruppen dar. ▲

Dr. med. Alexander Siebenhüner

Klinik für Onkologie
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: alexander.siebenhuener@usz.ch

Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi

Klinik für Onkologie
Zentrum für Hämatologie und Onkologie
Universitätsspital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: bernhard.pestalozzi@usz.ch

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Krebsliga Schweiz: Krebs in der Schweiz: wichtige Zahlen. Stand 2016. <https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/zahlen-fakten/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/zahlen-krebs-in-der-schweiz.pdf>, 2016.
2. NIH, N.C.I.: Drugs Approved for Colon and Rectal Cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/colorec-tal#1>, 2017. downloaded Aug 2017.
3. Benson AB, 3rd, et al.: Colon Cancer, Version 1.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2017; 15(3): 370–398.
4. Van Cutsem E et al.: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016; 27(8): 1386–1422.
5. De Roock W et al.: Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010; 11(8): 753–762.
6. Douillard JY et al.: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013; 369(11): 1023–1034.
7. Pietrantonio F et al.: Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. Eur J Cancer 2015; 51(5): 587–594.
8. Venook AP et al.: Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 2016; 34(15_suppl): 3504–3504.

Merkpunkte

- ▲ **Die Therapie des mKRK** ist komplex und stützt sich auf molekulare Marker und immunologische Profile.
- ▲ **Der Performancestatus des Patienten** bleibt zentral in der Therapieentscheidung.
- ▲ **Vor Beginn einer Systemtherapie** sind eine molekulare Analyse der Mutationen von RAS, BRAF sowie eine Analyse der Mismatch-Repair-Gene (MMRD bzw. MSI) und des HER2-Status empfohlen.
- ▲ **BRAF-mutierte Tumore** haben eine ungünstige Prognose. Bei kurativem Konzept können sie initial mit FOLFOXIRI-Bevacizumab analog der TRIBE-Studie behandelt werden.
- ▲ **BRAF-mutierte mKRK** können auch mit einer Kombination von MEK- plus BRAF- und EGFR-Inhibitor behandelt werden.
- ▲ **Jeder mKRK-Fall** soll an einem interdisziplinären Tumorboard mit spezialisierter Leberchirurgie besprochen werden, um multimodale kurative Konzepte in jedem Einzelfall zu erwägen.
- ▲ **Rechtsseitige und linksseitige mKRK** unterscheiden sich in ihrem biologischen, molekularen und genetischen Profil.

9. Tejpar S et al.: Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol, 2016. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797. [Epub ahead of print].
10. Sartore-Bianchi A et al.: 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 2016. 17(6): 738–746.
11. Le, DT, et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015; 372(26): 2509–2520.
12. Van Cutsem E et al.: Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol, 2011. 29(15): 2011–2019.
13. Heinemann V et al.: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(10): 1065–1075.
14. Venook AP et al.: CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). J Clin Oncol 2014; 32(15_suppl): LBA3.
15. Schwartzberg LS et al.: PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014; 32(21): 2240–2247.
16. Prenen H, Tejpar S, Van Cutsem E: New strategies for treatment of KRAS mutant metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res, 2010; 16(11): 2921–2926.
17. Atreya CE et al.: Updated efficacy of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2015; 33(15_suppl): 103–104.
18. Clinicaltrials.gov, BRAF/MEK/EGFR Inhibitor Combination Study in Colorectal Cancer (CRC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01750918>. downloaded Aug 2017.
19. Simkens LH et al.: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet 2015; 385(9980): 1843–1852.
20. Koeberle D et al.: 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 2015; 26(4): 709–714.
21. Cremolini C, et al.: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015; 16(13): 1306–1315.
22. Kanas GP, et al.: Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. Clin Epidemiol 2012; 4: 283–301.
23. Folprecht G et al.: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010; 11(1): 38–47.
24. Clavien PA et al.: Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. N Engl J Med 2007; 356(15): 1545–1559.
25. Le DT, et al.: Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer. J Clin Oncol 2016; 34(15_suppl): 103.
26. Guinney J et al.: The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med 2015; 21(11): 1350–1356.