DMCG.dk

Klinisk retningslinje

Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektalcancer

Dansk Kolorektalcancer Gruppe (DCCG)

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut

Version 2.0

Fagligt godkendt
05.05.2026 (Dansk Kolorektalcancer Gruppe | DCCG)

Administrativt godkendt
09.09.2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Planlagt opdatering
05.05.2029

Indeksering
DCCG.dk, medicinsk onkologisk behandling, kolorektalcancer

Indhold

1. Nyt siden sidst (ændringslog) 4

2. Anbefalinger (centrale budskaber) 5

Overordnet strategi 5
Behandlingsvalg 5
1. linje hos patienter med mKRC og god almentilstand/PS: 6
Varighed af behandling i 1. linje hos patienter uden mulighed for lokalbehandling/resektion 7
Behandling efter 1. linje behandling 7
Behandling af ældre (≥ 70 år) og/eller svækkede patienter: 8
5-FU-intolerance 8

3. Introduktion 9

Formål 9
Patientgruppe 9
Målgruppe for brug af retningslinjen 9

4. Evidensgrundlag 10

Overordnet strategi 10
Behandlingsvalg 13
1. linje hos patienter med mKRC og god almentilstand/PS: 16
Varighed af behandling i 1. linje hos patienter uden mulighed for lokalbehandling/resektion 23
Behandling efter 1. linje behandling 25
Behandling af ældre (≥ 70 år) og/eller svækkede patienter: 31
5-FU-intolerance 33

5. Referencer 35

6. Metode 54

Litteratursøgning 54
Litteraturgennemgang 54
Sundhedsøkonomiske konsekvenser 54
Formulering af anbefalinger 54
Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer 54
Interessentinvolvering 54
Høring 54
Godkendelse 55
Behov for yderligere forskning 55
Forfattere og habilitet 55
Plan for opdatering 55
Version af retningslinjeskabelon 56

7. Monitorering 57

8. Implementering 58

9. Bilag 59

10. Om denne kliniske retningslinje 65

1. Nyt siden sidst (ændringslog)

Ændringsloggen skal give et hurtigt overblik over væsentlige ændringer siden sidste version af retningslinjen og udfyldes kun i forbindelse med opdateringer.

Nyt siden version 1.0

Kapitel	Afsnit	Beskrivelse af ændring
2. Anbefalinger		Anbefalingerne er revideret og opdateret på baggrund af ny viden siden seneste version af retningslinjen, herunder nye og ændrede behandlingsmuligheder. Der er desuden foretaget præciseringer af eksisterende anbefalinger.
4. Evidensgrundlag		
	Litteratur og evidensgennemgang	Litteratur- og evidensgennemgangen er sprogligt og fagligt opdateret i overensstemmelse med de reviderede anbefalinger.
5. Referencer		Referencerne er opdateret og justeret i overensstemmelse med den reviderede litteraturgennemgang.
6. Metode		
	Forfattere og habilitet	Der har været en naturlig udskiftning i forfattergruppen

2. Anbefalinger (centrale budskaber)

Anbefalingernes styrke er graderet efter Oxford Levels of Evidence. En A-anbefaling bygger på evidens af høj kvalitet og udtrykker høj sikkerhed i anbefalingen. En D-anbefaling bygger på evidens af lav kvalitet og udtrykker lav sikkerhed i anbefalingen.

Overordnet strategi

1. Alle patienter, med nydiagnosticeret metastatisk kolorektal cancer (mKRC) eller recidiv efter tidligere kurativ behandlet mKRC, skal vurderes ved relevant multidisciplinær teamkonference (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 primærtumor, hvorvidt primærtumor er in situ, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS- og BRAF-mutationsstatus, MMR-status, komorbiditet, almen tilstand samt patientpræferencer (A)

3. Patienter med aldrig resektabel mKRC og med primær tumor in situ uden betydende obstruktive symptomer el. signifikant blødning anbefales ikke upfront resektion af primær tumor (A)

4. Patienter med resektable mKRC lunge- og/eller levermetastase/-er bør tilbydes definitiv lokalbehandling (i form af resektion, RFA, stereotaktisk strålebehandling el. tilsvarende) (A)

Behandlingsvalg

Patienter med mKRC med umiddelbart resektable oligo-metastaser (lever og lunge):

5. Patienter bør vurderes ved MDT mhp. risiko for recidiv. Risikofaktorer, der bl.a. indgår i vurderingen, inkluderer synkrone metastaser, ekstrahepatiske 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 primærtumor med metastaser i lokale lymfeknuder, da følges guidelines for stadium III KRC (B)

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

Patienter med mKRC med potentielt resektable oligo-metastaser (lever og lunge):

10. Patienter bør tilbydes den systemiske behandling, der giver størst sandsynlighed for tumorsvind (A)

11. Regimevalg afhænger af lokalisation af primærtumor, tumorbiologisk profil, forventet bivirkningsprofil og almen tilstand/PS (A)

12. Patienter bør løbende vurderes ved MDT med responsevaluering hver 8.-9. uge, og resektion foretages når metastaser vurderes resektable (B)

1. linje hos patienter med mKRC og god almentilstand/PS:

13. Patienter bør tilbydes systemisk onkologisk behandling, hvor behandlingsvalget afhænger af lokalisation af primærtumor, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS- og BRAF-mutationsstatus, MMR-status, komorbiditet, almentilstand, evt. tidligere adjuverende behandling samt patientpræferencer (A)

14. Patienter med dMMR mKRC bør tilbydes behandling med ipilimumab + nivolumab, alternativt pembrolizumab monoterapi (A)

15. Patienter med pMMR mKRC bør aktuelt ikke tilbydes behandling med immunterapi uden for kliniske studier (A)

16. Patienter med venstresidig, RAS-wildtype, BRAF-wildtype, proficient mismatch repair (pMMR) mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:

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

17. 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 PS (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)

18. 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 PS (A)

19. Højre- og venstresidig BRAFV600E-muteret pMMR mKRC bør tilbydes behandling med:

    - Encorafenib, Cetuximab (EC) i kombination med FOLFOX (A)
      ● ● ● *Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet* - [Rapport fra EMA]

    Såfremt oxaliplatinholdig behandling er kontraindiceret, bør der tilbydes behandling med:

    - Encorafenib, Cetuximab (EC) i kombination med FOLFIRI (A)
      Afventer behandling i Medicinrådet efter positiv opinion i EMA

    Hvis ovenstående behandlingsmuligheder ikke er tilgængelige eller kontraindicerede, kan følende regimer anvendes:

- FOLFOX el. CAPOX (A)
- FOLFIRI (A)

20. 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 bevazicumab (A)

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

21. 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)

22. 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)

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

Behandling efter 1. linje behandling

24. 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)

25. Ved progression under 1. linje behandling og med fortsat god almentilstand 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-monoklonale antistoffer, bør behandles med anti-EGFR-monoklonal antistof i kombination med irinotecan i senere behandlings linjer (A)
    - Patienter med mKRC med BRAFV600E-mutation bør behandles med encorafenib og cetuximab, såfremt BRAF-målrettet behandling ikke har været anvendt i 1. linje (A)
    - Re-introduktion med tidligere givet kemoterapi med eller uden biologisk behandling er et alternativ, såfremt sygdommen har et langt progressions-frit interval (B)
    - Ved progression på oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi samt relevant anti-EGFR-monoklonale antistoffer og bevacizumab bør behandles med trifluridine/tiperacil i kombination med bevazicumab (A)

- Immunterapi til patienter med pMMR mKRC i senere linjer kan aktuelt ikke anbefales uden for kliniske studier, hverken alene eller i kombination med kemoterapi el. targeteret behandling (A)

26. Andre tumorbiologiske forandringer:

- Hos patienter med mKRC og HER-2 IHC 3+ bør der i sidste behandlingslinje afsøges mulighed for behandling med trastuzumab deruxtecan – fortrinsvis i protokolleret regi (B, 2b).
  ● ● ● ● *Betinget godkendt af EMA til tidligere behandlede patienter med inoperable eller metastatiske HER-2-positive (IHC 3+) solide tumorer uden tilfredsstillende behandlingsmuligheder, men endnu ikke vurderet af Medicinrådet*- [ema.europa.eu]
- Hos patienter med mKRC RAS-wildtype og HER-2-overekspression bør der i sidste behandlingslinje afsøges muligheden for HER-2-rettet kombinationsbehandling – fortrinsvis i protokolleret regi (B)
  ● ● ● ● *Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label*
- Hos patienter med mKRC KRASG12C-mutation i sidste behandlingslinje kan der afsøges mulighed for målrettet behandling imod KRASG12C-mutation – men ikke uden for protokolleret regi (B)
  ● ● ● ● *Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label* - [ema.europa.eu]
- Hos patienter med mCRC med NRTK-genfusion uden andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder anbefales behandling med larotrectinib – fortrinsvis i protokolleret regi (B)

  ● ● ● ● *Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label* - [ema.europa.eu]

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

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

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

5-FU-intolerance

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

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

- Anbefales skift til behandling med tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) Anbefalet af Medicinrådet (B)
- Kan man i samråd med kardiolog overveje gen-behandling med det samme 5-fluorouracil-præparat under kardiobeskyttende profylakse og monitorering (B)

3. 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 diagnosetidspunktet. Der foreligger ikke danske data på, hvor mange der senere udvikler metastatisk sygdom, men jf. internationale referencer forventes knap halvdelen at få metastatisk sygdom i forløbet.

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje er at understøtte en evidensbaseret indsats 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.

4. Evidensgrundlag

Overordnet strategi

1. Alle patienter, med nydiagnosticeret metastatisk kolorektal cancer (mKRC) eller recidiv efter tidligere kurativ behandlet mKRC, skal vurderes ved relevant multidisciplinær teamkonference (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 primærtumor, hvorvidt primærtumor er in situ, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS- og BRAF-mutationsstatus, MMR-status, komorbiditet, almen tilstand samt patientpræferencer (A)

3. Patienter med aldrig resektabel mKRC og med primær tumor in situ uden betydende obstruktive symptomer el. signifikant blødning anbefales ikke upfront resektion af primær tumor (A)

4. Patienter med resektable mKRC lunge- og/eller levermetastase/-er bør tilbydes definitiv lokalbehandling (i form af resektion, RFA, stereotaktisk strålebehandling el. tilsvarende) (A)

Ad anbefaling 1-4

Litteratur og evidensgennemgang

Indledning

Valg af behandlingsstrategi hos patienter med mKRC afhænger af mange faktorer, der inkluderer udbredning af sygdommen, resektabilitet, symptomatologi, komorbiditet, almentilstand, tumorbiologisk profil, lokalisation af primærtumor, hvorvidt primærtumor er in situ samt patientpræference(1).

Der kan skelnes mellem to overordnede scenarier: den oligometastatiske situation med kurativt/potentielt kurativt behandlingsmål samt den palliative situation med udbredt, aldrig kurabel 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 et begrænset antal metastaselæsioner (1 til 5), alle metastaselæsioner er vurderet tilgængelige for radikal lokalbehandling, og primærtumor er resektabel eller reseceret(1).

Patienter med oligometastatisk KRC underinddeles i forhold til, hvorvidt metastaserne er umiddelbart tilgængelige for resektion eller anden lokalbehandling(1). Denne vurdering baseres dels på en kirurgisk resektabilitetsvurdering (se specifikke guideline herfor), dels på en onkologisk prognostisk vurdering på baggrund af metastaselokalisationer samt antal og størrelse af metastaserne, (carcinoembryonalt antigen) CEA-niveau, tumorbiologi og komorbiditet(1).

Mulighed for kurativt intenderet behandling skal vurderes ved en eller flere MDTer, hvor alle relevante specialer deltager, og hvor rækkefølgen af indgreb er aftalt og hvor indikationen for eventuel forudgående systemisk 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 kurabel. Efter radikal behandling af oligometastatisk KRC er der mulighed for langtidsoverlevelse/helbredelse med en rapporteret femårsoverlevelse efter leverresektion på ca. 50

% og 10-års overlevelse på ca. 30 % (2, 3) mod ca. 10 % hos uselekterede patienter, der ikke får foretaget resektion (4) og behandles med medicinsk onkologisk behandling alene. Efter behandling med immunterapi hos patienter med mKRC med Microsatellite Instability-High (MSI-H)/deficient DNA Mismatch Repair (dMMR)-fænotype kan der dog ligeledes være mulighed for langtidsoverlevelse med 54,8% af patienterne i live efter 60 måneder(5). Selv efter resektion af metastaser, der initielt ikke var resektable, er der fortsat mulighed for langtidsoverlevelse(6).

Indikationen for resektion/lokalbehandling af oligometastastisk 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 inden for 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.

Primærtumor in situ

Hos patienter med synkrone ikke-resektable metastaser er det omdiskuteret, om prognosen forbedres, såfremt en ikke-symptomgivende primærtumor reseceres, idet retrospektive studier har haft divergerende resultater(11-16). I et nyere studie (JCOG1007) blev patienter med ikke-resektable metastaser randomiseret til resektion af primærtumor efterfulgt af medicinsk onkologisk behandling versus medicinsk onkologisk behandling alene. I dette studie fandtes ingen overlevelsesgevinst ved resektion af primærtumor (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 primærtumor, 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 primærtumor sammenlignet med medicinsk onkologisk behandling alene(19).

Ved symptomgivende primærtumor med eksempelvis betydende obstruktive symptomer eller blødning, kan det være nødvendigt at fjerne primærtumor eller foretage anden aflastning.

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

Lokalisation af primærtumor

KRC er en heterogen sygdom med forskellige patient- og tumorkarakteristika afhængigt af, om primærtumor er lokaliseret i højre eller venstre side af kolon(20, 21). Kolon inddeles i højre og venstre side i forhold til 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% - udgår fra rektum, sigmoideum, kolon descendens og venstre flexur indtil ca. 1/3 af transversum. De højresidige udgør resten(22, 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 sygdomsstadie 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 tumor mutational burden (TMB) og et højt antal neoantigener. Endvidere ses en ophobning af tumorinfiltrerende 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 ekspressionen 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 i primærtumor og de korresponderende metastaser(33).

BRAF-mutation

Der er identificeret mere end 30 mutationer i BRAF associeret med human cancer. Den mest almindelige er BRAFV600E, som forekommer hos ca. 15-21 % af patienter med mKRC(34).

BRAFV600E-muteret KRC er hyppigere forekommende hos kvinder, hos ældre (> 70 år) og hos patienter, hvor primærtumor er lokaliseret i højresidige kolon(35, 36). Der ses hyppigere spredning til peritoneum og til ikke-regionale lymfeknuder(37, 38).

Histopatologisk er BRAFV600E-muterede tumorer karakteriseret ved oftere at have mucinøs histologi, at være lavt differentierede (37, 39) 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(40).

Komorbiditet/ almen tilstand

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

KRC er hyppigst hos den ældre patient med medianalder for koloncancer på 72 år og for rektumcancer på 70 år(41, 42). 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(43). Samtidig ses en højere risiko for komorbiditet med stigende alder (44, 45) 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 effekten 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(46). Viden om behandlingen af skrøbelige patienter i performance status ≥ 2 er sparsom(47).

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(48).

Rationale

Behandlingsstrategien ved mKRC afhænger af sygdommens udbredelse og resektabilitet samt af patient- og tumorspecifikke forhold. MDT-vurdering anbefales for at sikre, at muligheden for kurativt intenderet lokalbehandling identificeres, og at behandlingsmål og rækkefølge af behandlinger fastlægges på et tværfagligt grundlag.

Hos patienter med resektable lever- og/eller lungemetastaser kan definitiv lokalbehandling medføre langtidsoverlevelse og hos nogle patienter helbredelse. Behandlingsvalget skal samtidig tage højde for tumorbiologi, primærtumors lokalisation, komorbiditet, almentilstand og patientens præferencer.

Hos patienter med aldrig resektabel sygdom og asymptomatisk primærtumor har randomiserede studier ikke vist overlevelsesgevinst ved upfront resektion. Resektion kan desuden medføre komplikationer, øget tidlig mortalitet og forsinkelse eller bortfald af systemisk behandling. Upfront resektion anbefales derfor ikke, medmindre primærtumor giver betydende obstruktion, blødning eller andre symptomer.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 1-4 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Behandlingsvalg

Patienter med mKRC med umiddelbart resektable oligo-metastaser (lever og lunge):

5. Patienter bør vurderes ved MDT mhp. risiko for recidiv. Risikofaktorer, der bl.a. indgår i vurderingen, inkluderer synkrone metastaser, ekstrahepatiske 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 primærtumor med metastaser i lokale lymfeknuder, da følges guidelines for stadium III KRC (B)

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

Patienter med mKRC med potentielt resektable oligo-metastaser (lever og lunge):

10. Patienter bør tilbydes den systemiske behandling, der giver størst sandsynlighed for tumorsvind (A)

11. Regimevalg afhænger af lokalisation af primærtumor, tumorbiologisk profil, forventet bivirkningsprofil og almen tilstand/PS (A)

12. Patienter bør løbende vurderes ved MDT med responsevaluering hver 8.-9. uge, og resektion foretages når metastaser vurderes resektable (B)

Ad anbefaling 5-12

Litteratur og evidensgennemgang

Patienter med mKRC med umiddelbart resektable oligo-metastaser (lever og lunger)

Trods radikal behandling af metastaser er der en ikke ubetydelig risiko for recidiv, og supplerende onkologisk behandling gives 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)(49). Der var ingen signifikant forskel i 5-årsoverlevelse (51 % vs. 48 %)(50). En subgruppeanalyse viste, at kun patienter med forhøjet CEA havde gavn af perioperativ kemoterapi. Derfor anbefales upfront resektion til patienter med umiddelbart resektable levermetastaser og normal CEA(51). Perioperativ kemoterapi til patienter med resektable levermetastaser bør overvejes, såfremt der vurderes høj risiko for recidiv. I vurderingen indgår følgende faktorer: synkrone metastaser, ekstrahepatiske metastaser, multiple metastaser, metastaser større end 5 cm, forhøjet CEA og RAS/RAF/MMR-status(49, 51).

Det frarådes at tilægge anti-EGFR-monoklonal antistof til den perioperative kemoterapi, idet et randomiseret studie viste, at tillæg af anti-EGFR-monoklonal antistof til kemoterapi i den situation medførte en kortere progressionsfri overlevelse (PFS) og OS ift. gruppen, som blev behandlet med kemoterapi alene(52, 53).

Såfremt der ikke er givet præoperativ kemoterapi, kan man efter resektion tilbyde adjuverende 5-FU(54-56). Et japansk studie viste signifikant forlænget 5-års DFS med 6 mdr.'s behandling med FOLFOX efter metastasekirurgi sammenlignet med metastasekirurgi alene (50% vs 39%), med en numerisk, men ikke statistisk signifikant, højere 5-års overlevelse hos patienter, der ikke fik adjuverende behandling (71% vs 83%)(57). Behandling med FOLFIRI efter resektion af levermetastaser forlængede ikke DFS sammenlignet med 5-FU alene(58). I 2025 blev data fra ASCA-trial præsenteret, hvor adjuverende aspirin ikke forbedrede DFS eller OS hos patienter radikalt opereret for levermetastaser(59).

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at komme med en anbefaling vedr. adjuverende kemoterapi efter resektion af lungemetastaser(55, 60).

Patienter med potentiel resektable oligo-metastaser

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

Der er en klar sammenhæng mellem responsraten og muligheden for resektion af metastaser hos patienter med primært ikke-resektable metastaser(61, 62). Derfor er strategien at tilbyde behandling

med et regime med så høj forventet responsrate som muligt hos patienter med potentielt resektable oligo-metastaser. Valg af regime afhænger af RAS/RAF- og MMR-status samt lokalisation af primærtumor. Se de enkelte afsnit for valg af behandlingsregime.

Det er vigtigt at foretage leverresektion så snart metastaserne vurderes resektable. Medicinsk onkologisk behandling kan give leverpåvirkning (oxaliplatin kan give sinosuidal obstruktion, 5-FU-steatose og irinotecan-steatohepatitis), og der er en tydelig sammenhæng mellem varighed af den onkologiske behandling og den perioperative morbiditet(63). Derfor skal muligheden for resektion af oligometastatisk sygdom løbende vurderes ved relevant MDT, 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(64).

Patienter med aldrig resektabel mKRC

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 karakteristika (RAS/RAF og MMR), lokalisation af primærtumor, komorbiditet, almentilstand samt patientpræference.

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 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(48).

Rationale

Anbefalingerne afspejler, at behandling af oligometastatisk kolorektalcancer skal balancere muligheden for langtidsoverlevelse efter radikal lokalbehandling mod risikoen for recidiv og behandlingsrelateret toksicitet. Evidensen for perioperativ kemoterapi ved resektable levermetastaser viser begrænset effekt på sygdomsfri overlevelse og ingen sikker overlevelsesgevinst, hvorfor recidivrisiko og patientrelaterede forhold bør indgå i beslutningen om præ- eller perioperativ behandling. Hos patienter med potentielt resektabel sygdom lægges der vægt på responsrate og mulighed for efterfølgende radikal lokalbehandling. Tillæg af biologisk behandling til perioperativ behandling anbefales ikke, da der ikke er dokumenteret gevinst i denne situation, og for anti-EGFR-behandling er der vist mulig negativ effekt. Anbefalingerne understøtter derfor en individualiseret MDT-baseret strategi, hvor tumorbiologi, sygdomsudbredelse, almentilstand, komorbiditet og patientpræferencer indgår.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 5-12 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

1. linje hos patienter med mKRC og god almentilstand/PS:

13. Patienter bør tilbydes systemisk onkologisk behandling, hvor behandlingsvalget afhænger af lokalisation af primærtumor, den tumorbiologiske profil med oplysninger om RAS- og BRAF-mutationsstatus, MMR-status, komorbiditet, almentilstand, evt. tidligere adjuverende behandling samt patientpræferencer (A)

14. Patienter med dMMR mKRC bør tilbydes behandling med ipilimumab + nivolumab, alternativt pembrolizumab monoterapi (A)

15. Patienter med pMMR mKRC bør aktuelt ikke tilbydes behandling med immunterapi uden for kliniske studier (A)

16. Patienter med venstresidig, RAS-wildtype, BRAF-wildtype, proficient mismatch repair (pMMR) mKRC bør tilbydes behandling med et af følgende regimer:

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

17. 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 PS (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)

18. 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 PS (A)

19. Højre- og venstresidig BRAFV600E-muteret pMMR mKRC bør tilbydes behandling med:

    - Encorafenib, Cetuximab (EC) i kombination med FOLFOX (A)
      ● ● ● *Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet* - [Rapport fra EMA]

    Såfremt oxaliplatinholdig behandling er kontraindiceret, bør der tilbydes behandling med:

    - Encorafenib, Cetuximab (EC) i kombination med FOLFIRI (A)
      Afventer behandling i Medicinrådet efter positiv opinion i EMA

    Hvis ovenstående behandlingsmuligheder ikke er tilgændelige eller kontraindicerede, kan følende regimer anvendes:

    - FOLFOX el. CAPOX (A)
    - FOLFIRI (A)

20. 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 bevazicumab (A)

Ad anbefaling 13-20

Litteratur og evidensgennemgang

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.(65, 66). 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(67-69). 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(70).

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. (71-79)(Tabel 1 i Bilag 1). Monoterapi med irinotecan har en effekt på linje med monoterapi 5-FU/FA(80). Det er ikke afgørende, om den pallierende behandling indledes med et irinotecan- eller oxaliplatin-holdigt kombinationsregime, da virkningerne ved de forskellige kombinationsregimer er sammenlignelige(79), men med 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(75), 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(81), og skal derfor anvendes i dosismodificeret regime(82-84). De hyppigst anvendte kombinationsregimer er således FOLFOX, CAPOX og FOLFIRI. Valget af regime er primært baseret på bivirkningsprofil, patientens komorbiditet og præference(85, 86).

Flere studier har undersøgt effekten af intensiveret behandling med triplet-kombinationskemoterapi (5-FU/FA, oxaliplatin og irinotecan, kaldet FOLFOXIRI). Samlet viste studierne, at FOLFOXIRI øger responsraten og forlænger PFS og OS sammenlignet med doublet-kemoterapi(87-90).

FOLFOXIRI med tillæg af bevacizumab er ligeledes undersøgt i forhold til doublet-kemoterapi med tillæg af bevacizumab. En meta-analyse af Cremolini et al. (91)baseret på 5 randomiseret studier, der sammenlignede triplet versus doublet kombinationskemoterapi i kombination med bevazicumab, (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 (+/- bevazicumab) 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 %), mukositis (5,1 % vs. 2,9%) og diarré (17,8 % vs. 8,4 %)(88, 91). Der blev ikke rapporteret signifikant flere toksicitetsrelaterede dødsfald i gruppen behandlet med triplet-kombinationskemoterapi (2,3 % vs. 1,4 %; p = 0,3)(88). Fælles for studierne var inklusion af en højt selekteret patientpopulation med en median alder på omkring 60 år og hvor hovedparten af patienterne var i god performance status (PS 0). Tre af studierne (TRIBE, TRIBE2, STEAM) havde aldersbetinget 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(92).

FOLFOXIRI bør derfor kun anvendes til patienter yngre end 75 år i god almentilstand(1, 91).

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

Anti-EGFR-monoklonale antistoffer uafhængig af molekylær profil

De første store randomiserede studier med tillæg af anti-EGFR-monoklonal 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-mutationsstatus, og her vises samlet, at gruppen af patienter med RAS-muterede tumorer ikke har gavn af tillæg af anti-EGFR-monoklonal antistof(93-95). I gruppen af patienter med tumorer med RAS-genet uden mutationer (wildtype), som modtog tillæg af anti-EGFR-monoklonal antistof i doublet-kemoterapien, var der signifikant effekt på alle parametre (OS, PFS, RR) samt en større sandsynlighed for at opnå metastasekirurgi sammenlignet med doublet-kemoterapi alene (Tabel 2 i Bilag 1). Således anbefales det ikke at tillægge anti-EGFR-monoklonale antistoffer til patienter med mKRC med KRAS- eller NRAS-muterede tumorer. Der er aktuelt to anti-EGFR-monoklonale antistoffer; cetuximab og panitumumab, der anvendes i behandlingen af patienter med RAS-wildtype mKRC.

Herudover har flere studier vist at BRAFV600E-mutation har en negativ prædiktiv værdi ift. effekt af anti-EGFR-monoklonale antistoffer alene i kombination med kemoterapi(93, 96). Den negative prædiktive værdi af BRAF-mutationen er dog mindre tydelig end den prædiktive effekt af RAS-status (97-99).

Effekten af anti-EGFR-monoklonal 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-bolusregime (COIN, NORDIC 7)(100, 101).

En række fase 2-studier, hvor triplet-kemoterapi i kombination med anti-EGFR-monoklonal antistof blev undersøgt, viste lovende resultater(102-105). 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(106).

I VOLFI-studiet, hvor patienter med RAS-wildtype mKRC blev randomiseret til triplet-kemoterapi 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-kemoterapi og panitumumab associeret med flere bivirkninger(107). En metaanalyse har vist højere responsrate ved triplet-kemoterapi plus anti-EGFR-monoklonal antistof(108). Samlet kan det ikke anbefales at kombinere FOLFOXIRI med anti-EGFR-monoklonal antistof-behandling.

Anti-angiogenese uafhængig af molekylær profil

Bevacizumab øger effekten af kemoterapi, når det kombineres med IFL eller 5-FU alene i 1. linje(109-112). 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.(113), men uden signifikant effekt målt på responsrate eller overlevelse (Tabel 3 i Bilag 1). I en pooled analyse af 29 studier fandtes at tillæg af bevacizumab til FOLFIRI i 1. linje resulterede i en mPFS på 10,8 mdr. og en mOS på 23,7

mdr. Der foreligger ingen sammenligningsstudier med FOLFIRI med eller uden bevazicumab i 1. linjebehandling(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. Bevacizumab alene har ingen eller beskeden effekt(119).

Anti-EGFR-monoklonal antistof-behandling vs. anti-angiogenese i kombination med kemoterapi

Flere randomiserede studier har i 1. linje sammenlignet effekten af doublet-kemoterapi plus anti-EGFR-monoklonal antistof vs. doublet-kemoterapi med bevacizumab (Tabel 4 i Bilag 1). I de to europæiske studier (FIRE-3 og PEAK) resulterede anti-EGFR-monoklonal antistof-baseret behandling i længere OS og længere PFS, men ikke i højere responsrater sammenlignet med bevacizumab-baseret behandling(120, 121). 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-monoklonal antistof-behandling i forhold til bevacizumab-baseret behandling(122). Efterfølgende analyser har vist, at primærtumorlokalisation ikke alene er prognostisk, men også prædiktiv for effekten af anti-EGFR-monoklonale antistoffer, som primært ses ved venstresidige tumorer(123).

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. linjebehandling(124, 125). Derfor kan kombinationen af anti-EGFR med anti-angiogenetisk behandling ikke anbefales.

Immunterapi ved dMMR

I 2020 blev KEYNOTE 177, et randomiseret fase III studie, præsenteret på American Society of Clinical Oncology's årsmøde. Studiet sammenlignede pembrolizumab givet indtil progression eller maksimalt 35 serier (2 år) med investigators valg af kemoterapi hos patienter med dMMR mKRC i første linje(26). I kontrolgruppen behandlet med kemoterapi var det tilladt at give pembrolizumab efter progression eller intolerans. Ligeledes var reinduktion med immunterapi tilladt i tilfælde af progression efter en behandlingspause. PFS blev fordoblet med pembrolizumab til 16,5 måneder sammenlignet med 8,2 måneder med kemoterapi. Det bemærkes, at andelen af patienter med progression ved første evaluering var højere i gruppen behandlet med immunterapi (29% vs. 12%). Herefter observeres et plateau med en høj andel af patienter med langvarigt respons på immunterapi, for nogle patienter med vedvarende effekt. Den gruppe, der ikke har gavn af immunterapi, er endnu ikke velkarakteriseret.

Ved den endelige opgørelse af KEYNOTE 177 var mOS i kontrolgruppen, der fik kemoterapi, 36,7 måneder, mens mOS i gruppen randomiseret til immunterapi fortsat ikke var nået (hazard ratio (HR) 0,74; 95% konfidensinterval (KI) 0,53-1,03)(126). Ved opdateret femårsopfølgning var mOS 77,5 måneder for pembrolizumab versus 36,7 måneder for kemoterapi (HR 0,73), trods en effektiv crossover rate på 62% fra kemoterapi til immunterapi(127).

Andelen af patienter med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 var betydeligt højere i kontrolgruppen behandlet med kemoterapi (66%) sammenlignet med gruppen behandlet med pembrolizumab (22%). Desuden oplevede patienter behandlet med pembrolizumab en forbedring af livskvalitet (QoL) sammenlignet med baseline, mens patienter i kemoterapigruppen havde en forværring af QoL i forhold til baseline(128).

Pembrolizumab til dMMR mKRC er godkendt af EMA januar 2021 og af Medicinrådet i september 2021.

I 2024 blev CheckMate 8HW publiceret - et tre-armet studie af dMMR mKRC-patienter - som blev randomiseret 2:2:1 til enten nivolumab plus ipilimumab, nivolumab alene eller investigators valg af kemoterapi(129). Kombinationsimmunterapi blev givet hver tredje uge i de første fire serier. Herefter fortsatte nivolumab som monoterapi hver fjerde uge i op til maksimalt to års behandling. De to primære endepunkter var PFS med nivolumab plus ipilimumab sammenlignet med kemoterapi og PFS med nivolumab plus ipilimumab sammenlignet med nivolumab alene. I det første endemål var PFS-raten ved 24 måneder signifikant bedre med nivolumab plus ipilimumab (72%) sammenlignet med kemoterapi (14%) og med lavere forekomst af behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger (23% vs. 48%). Ved det andet primære endepunkt viste en præspecifik analyse en forbedret PFS i gruppen, der fik nivolumab plus ipilimumab, sammenlignet med nivolumab som monoterapi på tværs af behandlingslinjer (HR 0,62), hvilket understøtter en klinisk relevant gevinst ved kombinationsimmunterapi.

Behandlingsvarigheden var længere med nivolumab plus ipilimumab end med kemoterapi (median 13,5 vs. 4,0 måneder). Bivirkninger af enhver grad sås hos næsten alle patienter i begge grupper, men grad 3–4-bivirkninger og behandlingsrelaterede bivirkninger var hyppigere med kemoterapi end med kombinationsimmunterapi (grad 3–4 behandlingsrelaterede bivirkninger 23% vs. 48%). Behandlingsrelaterede bivirkninger førte oftere til behandlingsstop ved kemoterapi end ved nivolumab plus ipilimumab (32% vs. 16%). Der blev observeret flere dødsfald i kemoterapiarmen end i nivolumab-plus-ipilimumab-armen (42% vs. 22%), og to dødsfald blev vurderet behandlingsrelaterede i immunterapiarmen (myokarditis og pneumonitis).

For CheckMate 8HW foreligger der endnu ikke publicerede direkte sammenlignende bivirkningsdata mellem nivolumab plus ipilimumab og nivolumab monoterapi. Men ved andre kræftsygdomme, hvor man har randomiseret mellem de to regimer, er kombinationsbehandlingen med væsentligt flere grad 3-4 bivirkninger og behandlingsstop end ved monoterapi(130).

Nivolumab plus ipilimumab til dMMR mKRC er godkendt af EMA december 2024 og Medicinrådet i september 2025. Nivolumab monoterapi til dMMR mKRC er ikke godkendt af EMA eller medicinrådet.

På baggrund af denne sammenligning, indikerer data, at nivolumab i kombination med ipilimumab kan forlænge overlevelsen sammenlignet med immunterapi som monobehandling med enten pembrolizumab eller nivolumab. DCCG onkologi gruppe anbefaler derfor nivolumab plus ipilimumab som første valg til patienter med dMMR mKRC. Pembrolizumab kan anvendes som alternativ under hensyntagen til toksicitetsprofil, komorbiditet og patientpræferencer.

Immunterapi ved pMMR i 1. linje

Patienter med pMMR mKRC har ikke effekt af behandling med immunterapi(27). For at øge immunogeniciteten er der i flere studier undersøgt effekten af immunterapi givet i tillæg med f.eks. targeterede stoffer og kemoterapi. I alle de randomiserede studier er der ikke fundet overlevelsesgevinst (Tabel 5 i Bilag 1).

I flere af studierne blev også inkluderet patienter med dMMR mKRC. 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 (ATEZOTRIBE)(131). I en opdateret analyse af overlevelse blev dette bekræftet(132). Immunterapi til patienter med pMMR mKRC 1. linje kan således aktuelt ikke anbefales uden for kliniske studier, hverken alene eller i kombination med kemoterapi el. targeteret behandling.

RAS/RAF-wildtype, venstresidig, pMMR

Som tidligere beskrevet er det et krav, at tumor er RAS/RAF-wildtype for behandling med anti-EGFR-monoklonale antistoffer. Endvidere er lokalisation af primærtumor prædiktiv i forhold til effekten af anti-EGFR-monokonal 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-monoklonal antistof sammenlignet med behandling med bevazicumab(123, 133, 134).

Efterfølgende er PARADIGM-studiet blevet publiceret(135). Her blev FOLFOX med panitumumab sammenlignet med FOLFOX med bevazicumab. Initielt blev studiet planlagt til at inkludere patienter uafhængigt af primærtumors lokalisation, men kort efter initiering ændrede man dette, grundet de fremkomne data om primærtumors 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-resektionsrate (18% vs. 12%) var signifikant højere hos patienter i behandling med panitumumab. I 2023 blev CAIRO5-studiet publiceret(136). Her fandtes der ligeledes ingen forskel i det primære endepunkt PFS (10.4 mdr. vs 10.8 mdr.) hos patienter med venstresidig RAS-wildtype, RAF-wildtype randomiseret til kombinationskemoterapi med enten bevazicumab el. panitumumab, men en signifikant højere responsrate hos patienter, der blev randomiseret til panitumumab (53% vs. 80%). I en opfølgende publikation er OS data efter en median opfølgningstid på 60,8 måneder også beskrevet uden forskel mellem de to grupper (39,9 vs. 38,3)(137).

Som anført i afsnittet om anti-EGFR-monoklonale antistoffer anbefales FOLFOXIRI ikke i kombination med et anti-EGFR-monoklonalt antistof.

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

RAS/RAF-wildtype, højresidig, pMMR

Hos patienter med højresidige RAS/RAF-wildtype mKRC-tumorer er der i en metaanalyse ikke effekt af anti-EGFR-monoklonal antistof på PFS og OS, men der er en højere responsrate sammenlignet med behandling med tillæg af bevazicumab(123). I PARADIGM-studiet, som undersøgte effekten af panitumumab vs. bevacizumab i kombination med standard doublet 1. linje kemoterapi til patienter med RAS-wildtype mKRC, 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.(135).

I CAIRO5 studiet blev patienter med højresidig eller RAS-muteret eller BRAFV600E-muteret tumor randomiseret til triplet- eller doublet-kemoterapi med bevazicumab. 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(136). I en opfølgende publikation er OS-data efter en median opfølgningstid på 62,4 måneder også beskrevet uden forskel (23,6 vs. 24,1)(137). 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, RAS/RAF-wildtype, højresidig mKRC kombinationskemoterapi 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–monoklonale antistoffer til FOLFOX el. FOLFIRI i 1. linje behandling.

RAS-muterede højre og venstresidig, pMMR

Som tidligere gennemgået er der ikke effekt af anti-EGFR-monoklonale antistoffer hos patienter med RAS-muteret mKRC. I den tidligere nævnte metaanalyse (89) viste en subgruppeanalyse, at effekten af FOLFOXIRI og bevacizumab er af samme størrelse, uanset lokalisation af primærtumor. Som

tidligere beskrevet er der ingen prospektive studier, der har sammenlignet FOLFOXIRI med eller uden bevazicumab, og derfor er effekten af tillæg af bevazicumab til FOLFOXIRI ikke afklaret.

Som beskrevet ovenfor i afsnittet om ”RAS/RAF-wildtype højresidig” er det seneste studie som har undersøgt triplet med bevazicumab vs. doublet-kemoterapi med bevazicumab 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- som venstresidig kolon kombinationskemoterapi med irinotecan eller oxaliplatin eller FOLFOXIRI jf. tidligere overvejelser.

BRAFV600E-muterede, højre- og venstresidig, pMMR

Traditionelt har behandlingen været klassisk kemoterapi til en sygdom, der var forbundet med en dårligere prognose(37, 138, 139). I de senere år er der imidlertid fremkommet evidens for, at BRAF-målrettet behandling med encorafenib kombineret med EGFR-hæmmeren cetuximab har signifikant klinisk effekt, initialt demonstreret i 2. linje i BEACON-studiet (140) – se afsnittet ”Behandling efter 1. linje behandling”. Nyere data viser tilsvarende markante resultater i 1. linje ved kombination af encorafenib/cetuximab (EC) med kemoterapi(141, 142).

I BREAKWATER-studiet blev 637 patienter med ikke tidligere behandlet BRAFV600E-muteret mKRC 1:1:1 randomiseret til EC, EC i kombination med FOLFOX (mFOLFOX6) eller kontrolarmen kemoterapi +/- Bevacizumab. EC + FOLFOX sammenlignet med kontrolarmen medførte signifikant forbedret PFS (12,8 vs. 7,1 måneder) og højere responsrate (61 % vs. 40 %). OS var et sekundært endepunkt – og i en klinisk kontekst det vigtigste endepunkt. Ved opdateret interimanalyse sås en fordobling af median OS (30,3 vs. 15,1 måneder; HR 0,49 (95 % CI 0,38–0,63), p < 0,001). EC alene var også associeret med forbedret OS (19,5 måneder; HR 0,69), men da studiet ikke var powered til at sammenligne EC-gruppen med kontrolarmen, må disse resultater betragtes som deskriptive(141).

EC i kombination med FOLFIRI er efterfølgende undersøgt i en randomiseret kohorte i BREAKWATER-studiet, hvor 147 patienter med ikke tidligere behandlet BRAFV600E-muteret mKRC blev randomiseret 1:1 til EC + FOLFIRI eller FOLFIRI +/- bevacizumab. EC + FOLFIRI medførte signifikant højere responsrate sammenlignet med kontrolarmen (64,4 % vs. 39,2 %) og signifikant forlænget PFS (15,2 vs. 8,3 måneder; HR 0,44; 95 % CI 0,27–0,70). Der blev desuden observeret forlænget OS med EC + FOLFIRI sammenlignet med kontrolarmen (HR 0,56; 95 % CI 0,34–0,94), mens median OS ikke var nået i EC + FOLFIRI-armen mod 20,3 måneder i kontrolarmen(142).

Toksiciteten ved EC i kombination med kemoterapi var generelt håndterbar og i overensstemmelse med de kendte bivirkningsprofiler for de enkelte stoffer. Samlet understøtter data, at EC i kombination med fluoropyrimidinbaseret kombinationskemoterapi, enten FOLFOX eller FOLFIRI, har klinisk relevant effekt som 1. linjebehandling til patienter med BRAFV600E-muteret mKRC og PS 0–1.

På denne baggrund anbefaler DCCG Onkologigruppen – i overensstemmelse med internationale guidelines – at der fagligt set er belæg for encorafenib og cetuximab i kombination med enten FOLFOX eller FOLFIRI som 1. linjebehandling til patienter med BRAFV600E-muteret mKRC og PS 0–1.

Behandlingerne afventer aktuelt vurdering i Medicinrådet. Såfremt behandling med encorafenib og cetuximab ikke er en mulighed, kan behandling med FOLFOX/CAPOX eller FOLFIRI anvendes.

Aldrig-resektabel pMMR mKRC uden behov for tumorsvind, uafhængigt at lokalisation og RAS/RAF-mutationsstatus

Hos patienter med aldrig resektabel mKRC og få symptomer, hvor der således ikke er behov for tumorsvind til lindring af cancerrelaterede 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 bevazicumab til 5-FU PFS og OS(112, 119).

Det er vist, at såfremt 1. linjebehandling 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(143, 144).

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(48).

Rationale

Anbefalingerne afspejler, at valg af 1. linjebehandling ved mKRC bør baseres på tumorbiologisk profil, primærtumors lokalisation, behandlingsmål, forventet effekt, toksicitet, komorbiditet og patientpræferencer. Der er lagt særlig vægt på randomiserede studier, som viser effekt af immunterapi ved dMMR mKRC, manglende overlevelsesgevinst ved immunterapi til pMMR mKRC, prædiktiv betydning af RAS/RAF-status og primærtumors lokalisation for valg af biologisk behandling samt nyere data for BRAF-målrettet behandling ved BRAFV600E-muteret mKRC.

For patienter med behov for tumorsvind vægtes responsrate og mulighed for efterfølgende lokalbehandling, mens der hos patienter uden behov for tumorsvind kan vælges en mindre intensiv behandlingsstrategi med henblik på at opnå sygdomskontrol med færrest mulige bivirkninger. Anbefalingerne understøtter dermed en individualiseret behandlingsstrategi, hvor den forventede kliniske gevinst afvejes mod risikoen for toksicitet og patientens samlede situation.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 13-20 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

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

21. 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)

22. 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)

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

Ad anbefaling 21-23

Litteratur og evidensgennemgang

Varighed af behandling hos patienter uden mulighed for lokal behandling/resektion

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 inddeles i 3:

a. Behandlingsfrie perioder, hvor induktionsbehandling gives i en planlagt periode, hvorefter behandlingen pauseres fuldstændigt, hvis der ikke er progression. Patienten opnår herefter et behandlingsfrit interval. Ved dokumenteret sygdomsprogression genoptages samme behandlingsregime, forudsat fortsat behandlingsindikation og acceptabel toksicitet.

b. Vedligeholdelsesbehandling, hvor induktionsbehandling gives i en planlagt periode, efterfulgt af et mindre intensivt behandlingsregime frem til progression, hvor induktionsbehandlingen kan genoptages.

c. Kontinuerlig behandling indtil toksicitet eller progression.

Tidligere studier har undersøgt behandlingsfrie intervaller versus behandling til progression, både med 5-FU-monoterapi (145) og med doublet-kemoterapikombinationer i standardarmene(146-154). Fælles for disse studier var en mindre forskel i PFS, men ingen forskel i samlet OS mellem kontinuerlig behandling og kemofrie intervaller. Designmæssigt var det kun MRC COIN- og GISCAD-studierne (147, 152) der havde OS som det primære endepunkt. Fire studier var designet som non-inferioritetsstudier(147, 150-152). I en metaanalyse fra 2015(155), som inkluderede studier, der sammenlignede kontinuerlig kemoterapi med intermitterende behandling/kemofrie intervaller, bekræftedes ovenstående fund, idet der ikke var forskel i OS mellem de to behandlingsstrategier. I de studier, hvor QoL var inkluderet, fandtes der ligeledes ingen forskel.

Et af de første studier, der undersøgte deeskalering med kemoterapi alene, var det franske OPTIMOX1-studie, hvor patienter blev randomiseret til enten kontinuerlig FOLFOX eller vedligeholdelsesbehandling med 5-FU og leucovorin(156). Der var ingen forskel i hverken PFS eller OS. Efterfølgende studier har undersøgt vedligeholdelsesbehandling med anti-VEGF-monoklonal antistof (157) og anti-EGFR-monoklonal antistof(101, 158-160), enten som monoterapi eller i kombination med 5-FU. I ingen af disse studier fandtes forskel i OS mellem de sammenlignede behandlingsarme. I det tyske studie AIO 0207-studie med tre randomiserede grupper - henholdsvis kemofrit interval, bevazicumab alene og bevazicumab i kombination med 5-FU - fandtes der ligeledes ingen forskel i OS(150).

Hos patienter med RAS/BRAF wt, som modtager kemoterapi og anti-EGFR-monoklonal antistof i 1. linje, foreligger der nyere studier, hvor både vedligeholdelsesbehandling og behandlingsfrie intervaller er undersøgt. ERMES-studiet fra 2024 er det hidtil største studie, hvor 593 patienter blev randomiseret til enten FOLFIRI + cetuximab eller cetuximab som vedligeholdelsesbehandling efter 16 ugers induktionsbehandling. Studiet kunne ikke påvise non-inferioritet med hensyn til PFS(161). I VALENTINO-studiet var vedligeholdelsesbehandling med panitumumab i kombination med 5-FU overlegen i forhold til panitumumab-monoterapi med hensyn til PFS(160). Tilsvarende viste PANAMA-studiet, at vedligeholdelsesbehandling med 5-FU + panitumumab medførte signifikant forbedret PFS sammenlignet med 5-FU alene, uden signifikant forskel i OS(159). I både VALENTINO- og PANAMA-studierne havde patienterne modtaget FOLFOX + panitumumab som induktionsbehandling inden randomisering.

Ved 1. linjebehandling hos patienter med RAS/BRAF wt, der modtager anti-EGFR-monoklonal antistof, kan vedligeholdelsesbehandling med 5-FU og anti-EGFR-monoklonal antistof således være et behandlingstilbud efter 12 ugers induktionsbehandling uden progression.

I IMPROVE-studiet, et randomiseret fase II-studie med 137 patienter, undersøgtes behandlingsfrit interval efter 16 ugers induktionsbehandling med FOLFIRI og panitumumab(162). Det primære endepunkt, PFS on treatment, blev opfyldt med reduceret toksicitet og tilsvarende overlevelse sammenlignet med standardarmen med kontinuerlig FOLFIRI + panitumumab. Behandlingsfrie perioder baseret på en EGFR-hæmmerstrategi kan imidlertid også være et relevant alternativ.

Sammenfattende har studierne ikke identificeret én optimal strategi, der passer alle patienter. Vurdering af behandlingsvarighed bør bero på den enkelte patients PS, metastaseudbredelse og -mønster, bivirkningsprofil samt patientens præferencer.

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(48).

Rationale

Anbefalingerne afspejler, at der ved livsforlængende behandling skal foretages en løbende afvejning mellem sygdomskontrol, toksicitet og livskvalitet. Randomiserede studier og metaanalyser har ikke vist sikker overlevelsesgevinst ved kontinuerlig behandling sammenlignet med behandlingsfrie intervaller eller vedligeholdelsesbehandling, om end visse strategier kan forlænge PFS. Behandlingspause, genoptagelse af tidligere regime eller de-intensivering bør derfor vurderes individuelt ud fra sygdomsstatus, tidligere effekt og toksicitet, almentilstand, metastasemønster og patientens præferencer.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 21-23 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

Behandling efter 1. linje behandling

24. 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)

25. Ved progression under 1. linje behandling og med fortsat god almentilstand 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-monoklonale antistoffer, bør behandles med anti-EGFR-monoklonal antistof i kombination med irinotecan i senere behandlings linjer (A)
- Patienter med mKRC med BRAFV600E-mutation bør behandles med encorafenib og cetuximab, såfremt BRAF-målrettet behandling ikke har været anvendt i 1. linje (A)
- Re-introduktion med tidligere givet kemoterapi med eller uden biologisk behandling er et alternativ, såfremt sygdommen har et langt progressions-frit interval (B)
- Ved progression på oxaliplatin- og irinotecan-baseret kemoterapi samt relevant anti-EGFR-monoklonale antistoffer og bevacizumab bør behandles med trifluridine/tiperacil i kombination med bevazicumab (A)
- Immunterapi til patienter med pMMR mKRC i senere linjer kan aktuelt ikke anbefales uden for kliniske studier, hverken alene eller i kombination med kemoterapi el. targeteret behandling (A)

26. Andre tumorbiologiske forandringer:

- Hos patienter med mKRC og HER-2 IHC 3+ bør der i sidste behandlingslinje afsøges mulighed for behandling med trastuzumab deruxtecan - fortrinsvist i protokolleret regi (B)

  ● ● ● ● *Betinget godkendt af EMA til tidligere behandlede patienter med inoperable eller metastatiske HER-2-positive (IHC 3+) solide tumorer uden tilfredsstillende behandlingsmuligheder, men endnu ikke vurderet af Medicinrådet*- [ema.europa.eu]

- Hos patienter med mKRC RAS-wildtype og HER-2-overekspression bør der i sidste behandlingslinje afsøges muligheden for HER-2-rettet kombinationsbehandling – fortrinsvis i protokolleret regi (B)
  ● ● ● ● *Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label* - [ema.europa.eu]
- Hos patienter med mKRC KRASG12C-mutation i sidste behandlingslinje kan der afsøges mulighed for målrettet behandling imod KRASG12C-mutation – men ikke uden for protokolleret regi (B)
  ● ● ● ● *Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label* - [ema.europa.eu]
- Hos patienter med mCRC med NRTK-genfusion uden andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder anbefales behandling med larotrectinib – fortrinsvis i protokolleret regi (B)
  ● ● ● ● *Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label* - [ema.europa.eu]

Ad anbefaling 24-26

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(163), 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 oxaliplatinbaseret regime. Såfremt der i 1. linje er anvendt irinotecan anvendes et oxaliplatin baseret regime i 2. linje eller vice versa(79).

pMMR immunterapi

Effekten af immunterapi er også i senere linjer undersøgt i flere randomiserede studier både som monoterapi og i kombination med eksempelvis targeterede stoffer og kemoterapi (Tabel 6 i Bilag 1). LEAP-017, BACCI, CO.26 og IMBlaze370-studierne er alle uden overlevelsesgevinst(164-167).

I det nyligt publicerede studie Stellar 303 blev 901 patienter med ikke-dMMR mKRC som tidligere havde modtaget standardbehandlinger randomiseret til enten regorafenib eller kombination af zanublimab (en multityrosine inhibitor) og atezolizumab. Der var en statistisk signifikant mindre overlevelsegevinst ved behandling med zanzalinitinib og atezolizumab 10.9 mdr. mod 9.4 mdr. (HR 0.80, 95% KI 0.69–0.93). Imidlertid var kombinationsbehandlingen associeret med betydeligt flere bivirkninger ikke mindst i form af diarre, fatigue, kvalme/opkast og andre sammenlignet med regorafenib(168).

Immunterapi til patienter med pMMR mKRC i senere linjer kan således aktuelt ikke anbefales uden for kliniske studier, hverken alene eller i kombination med kemoterapi el. targeteret behandling.

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 pMMR mKRC med høj TMB(169). Derfor anbefales TMB ikke anvendt som redskab til udvælgelse af pMMR-patienter til behandling med immunterapi.

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(119). 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 bevazicumab enten 5 mg/kg vs. 10 mg/kg, understøtter tilsvarende effekt af FOLFIRI og bevazicumab i 2. linje, men ingen effekt af dosisøgning af bevazicumab(170).

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 (171) (Tabel 7 i Bilag 1). Bevacizumab i 2. linje beyond progression er ikke godkendt af myndighederne i Danmark.

2. linjebehandling med aflibercept og ramucirumab bekræfter effekten af antiangiogenese i 2. linje, også efter tidligere antiangiogenesebehandling, men er i Danmark ikke godkendt til standardbehandling hos patienter med mKRC(172, 173).

Anti-EGFR-monoklonale antistoffer

Hvis der ikke tidligere er givet anti-EGFR-monklonal antistof-behandling til RAS-wildtype mKRC, bør dette tilbydes såvel i 2. linje som i senere linjer (Tabel 8 i Bilag 1). I senere linjer er der ikke afklaring

af effekten i forhold til lokalisation af primærtumor. I 3. linje er der vist effekt af enkeltstof anti-EGFR-monoklonale antistoffer (174, 175) med opnåelse af tumorsvind hos 10 %(176), men effekten er større i kombination med irinotecan(177-180).

Hos patienter, der tidligere har fået behandling med anti-EGFR-monoklonale 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(181-185).

BRAFV600E mutation og RAS-wildtype

BEACON-studiet(140), 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 kontrolarm (Irinotecan/Cetuximab eller FOLFIRI/Cetuximab), tripletbehandling (Encorafenib, Binimetinib og Cetuximab) eller doubletbehandling (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 (186) med yderligere 6 mdrs 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 kontrolbehandling i forhold til doubletbehandlingen. Derfor er doubletbehandlingen at foretrække.

På baggrund af ovenstående anbefales encorafenib og EGFR-hæmmeren cetuximab til behandling af patienter med BRAFV600E-mutation som ikke har fået BRAF-målrettet behandling i 1. linje. Forventningen fremadrettet er dog, at den BRAF-målrettet behandling primært finder anvendelse som 1. linje behandling.

Trifluridin-tipiracil (FTD/TPI)

I RECOURSE-studiet, hvor man randomiserede patienter med kemoterapi-resistent mKRC til behandling med trifluridin-tipiracil (FTD/TPI) eller placebo(187), fandt man, at FTD/TPI signifikant forlængede mOS fra 5,3 til 7,1 mdr. FTD/TPI som monoterapi blev ikke anbefalet som standardbehandling i Danmark. Et dansk randomiseret fase 2-studie viste, at tillæg af bevacizumab til FTD/TPI signifikant forlængede OS fra 6,7 til 9,4 måneder, stort set uden ekstra bivirkninger(188). Effekten var den samme hos patienter tidligere behandlet med bevacizumab. Man fandt lignende resultater i det randomiserede fase 3-studie SUNLIGHT-studiet, hvor FTD/TPI sammen med bevacizumab signifikant forlængede OS fra 7,5 mdr. til 10,8 mdr. og PFS fra 2,4 mdr. til 5,6 mdr(189). Den hyppigste toksicitet var hæmatologisk toksicitet, særligt neutropeni (43% ved kombinationsbehandling). Begge studier fandt, at der gik længere tid til forværring af PS ved behandling med FTD/TPI og bevacizumab.

FTD/TPI i kombination med bevacizumab er anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af forholdet mellem omkostninger og behandlingens effekt og sikkerhed(190).

Regorafenib

Regorafenib er vist at forlænge mOS fra 5,0 mdr. til 6,4 mdr. hos uselekterede patienter med behandlingsresistente tumorer(191, 192). Stoffet har således en beskeden 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 angiogenesen. I det kinesiske randomiserede FRESCO-studie (193) undersøgte man effekten af fruquintinib over for 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. I FRESCO2-studiet(194), der var et randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret, multinationalt fase 3-studie, undersøgte man tilsvarende fruquintinib over for placebo, men her inkluderede man patienter, der tidligere var behandlet med mindst 3 linjer behandling inklusiv FTD/TPI eller regorafenib. Her fandt man, at fruquintinib signifikant forlængede OS fra 4,8 mdr. til 7,4 mdr. med grad ≥ 3 toksicitet på 63% mod 50 % i placeboarmen.

Behandlingen er godkendt i EMA, men ikke anbefalet af Medicinrådet på baggrund af en vurdering af omkostninger i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed(190).

Selekterede patienter

For patienter med specielle tumorkarakteristika er der en række lovende medikamenter beskrevet herunder.

HER-2 overekspression/amplifikation

HER-2 overekspression/amplifikation (HER2+) ses hos få procent (195) i en uselekteret population af mKRC-patienter, men hos ca. 5% af RAS-wildtype mKRC-population og hyppigst hos patienter med primærtumor lokaliseret i venstresidige kolon(196). HER-2+ er associeret med primær resistens til anti-EGFR-monoklonal antistof-behandling, men også associeret med behandlingsinduceret resistens til anti-EGFR-monoklonal antistof-behandling(197).

HER-2+ kan bestemmes ved forskellige kriterier(198, 199).

Prækliniske forsøg har vist, at monoterapi med anti-HER-2-rettet behandling med trastuzumab, pertuzumab og lapatinib kun har beskeden aktivitet i HER-2+ mKRC(200). Ligeledes er det vist i fase 2-forsøg, at behandling med tucatinib som monoterapi (200) og TDM-1 (201) har beskeden aktivitet hos patienter med HER-2+ mKRC. Flere ukontrollerede fase II-studier med forskellige kombinationer af HER-2-rettet behandling ved HER-2+ mKRC, har vist responsrater omkring 30-40%, median PFS på 4-6 måneder og OS på 12 måneder hos patienter med HER2+ mKRC(201-211). I det største fase 2-studie fik 86 patienter en kombination af trastuzumab + tucatinib; responsraten var 38%, median PFS 8,2 måneder og OS 24 måneder(201).

Der er ikke effekt af HER-2-rettet kombinationsbehandling, såfremt der samtidig er RAS-mutationer (202, 204, 205, 209). Effekten er formodentlig afhængig af gene copy-number (209) og graden af HER-2-ekspression (209, 210).

En anden HER-2-rettet behandling er trastuzumab deruxtecan, der gives som monoterapi. I fase II-studiet DESTINY-CRC02 var responsraten 46,9 % og median responsvarighed 5,5 måneder blandt 64 patienter med HER-2 IHC 3+ mKRC (206, 212). Studiet indgik som understøttende evidens for den betingede, tumoragnostiske EMA-godkendelse af trastuzumab deruxtecan til tidligere behandlede patienter med inoperable eller metastatiske HER-2-positive (IHC 3+) solide tumorer uden tilfredsstillende behandlingsmuligheder (212).

HER-2-rettet behandling er ikke vurderet af Medicinrådet, men trastuzumab deruxtecan er betinget EMA-godkendt til behandling af HER-2 IHC 3+ solide tumorer på tværs af tumortyper. Baseret på ovenstående data anbefales det at afsøge muligheden for behandling med trastuzumab deruxtecan eller 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 KRAS codon 12. Hos ca. 3% af patienter med mKRC findes en KRAS-G12C-mutation (213). Det har hidtil ikke været 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 (214-216) og adagrasib (217) begrænset, hvilket formodentligt skyldes en opregulering af EGFR-signalering ved behandling med KRAS-G12C-hæmmere som monoterapi(218).

Kombinationen af henholdsvis sotorasib og adagrasib i kombination med anti-EGFR-monoklonal antistof-behandling har vist lovende resultater i mindre fase 2-studier (217-219). Fase III-studier med KRAS-G12C-hæmmere (adagrasib og sotorasib) og anti-EGFR-monoklonal antistof-behandling i 1. linje er pågående.

Der er publiceret et studie med sotorasib i kombination med panitumumab hos patienter med kemorefraktær mKRC (CodeBreak 300)(220). I alt blev 160 patienter randomiseret 1:1:1 mellem sotorasib 960 mg og panitumumab vs. sotorasib 240 mg-panitumumab vs. investigators valg (enten trifluridine/tipiracil el. regorafenib). Behandling med sotorasib 960 mg og panitumumab var associeret med en statistisk signifikant forlænget PFS sammenlignet med sotorasib 240 mg panitumumab og investigators valg (mPFS hhv. 5,6 mdr., 3,9 mdr. og 2,2 mdr.). Overlevelse var sekundært endepunkt, hvor den mediane OS var 10,3 mdr. hos patienter behandlet med investigators valg, hvor den mediane OS ikke er nået hos gruppen sotorasib 960 mg og panitumumab (HR på 0.70 (0.41, 1.18)). Denne forskel var ikke statistisk signifikant(221). Det skal bemærkes at overkrydsning var tilladt og at OS var sekundært endepunkt og studiet således ikke powered i forhold til OS.

Hos patienter med KRAS-G12C-muteret mKRC anbefales det at afsøge muligheden for kombinations KRAS-G12C-rettet behandling. Behandlingen er ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label.

NRTK-genfusioner

NTRK-generne (NTRK1, 2 og 3) koder for tropomyosin receptor kinase (TRK)-familien, som inkluderer proteinerne TRKA, TRKB og TRKC og spiller en central rolle i nervecellers udvikling og funktion. Genfusioner eller rearrangeringer i NTRK kan medføre konstitutiv aktivering af signalveje og føre til ukontrolleret tumorvækst. NTRK1 blev oprindeligt identificeret som et onkogen i KRC i 1982(222).

NTRK-fusioner er meget sjældne hos den generelle population af patienter med mCRC (under 1%), men ses med størst forekomst hos patienter med en MSI-fænotypisk mCRC(223).

Der er tre TRK-hæmmere, som af EMA er godkendt til behandling af patienter med solide tumorer med NTRK-genfusion: larotrectinib(224), entrectinib (225) og repotrectinib(226). Hos patienter med solide tumorer på tværs af kræftformer findes der generelt meget højt respons, PFS og OS ved brug af disse præparater.

I en analyse af effekten specifikt hos patienter med mKRC behandlet med larotrectinib fandtes en responsrate på 44%, mPFS på 7 mdr. og mOS på 29 mdr.(227). For entrectinib fandtes i en analyse af 10 patienter med mCRC en responsrate på 20%, mPFS på 7,1 mdr. og mOS på 20,4 mdr.(228).

Medicinrådet har anbefalet larotrectinib som behandling til patienter med solide tumorer med NTRK-fusion, som ikke har andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder(190).

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(48).

Rationale

Anbefalingerne afspejler, at behandling af mKRC efter 1. linje bør tilrettelægges som et samlet behandlingsforløb, hvor patienten eksponeres for aktive stoffer under hensyntagen til tidligere behandling, effekt, toksicitet, almentilstand og tumorbiologisk profil. Der er lagt vægt på randomiserede studier, der understøtter skift mellem irinotecan- og oxaliplatinbaseret kemoterapi, anvendelse af relevant biologisk behandling og trifluridin/tipiracil i kombination med bevacizumab hos patienter, der har modtaget standardbehandling.

For udvalgte molekylære subgrupper er anbefalingerne baseret på studier med varierende evidensstyrke og regulatorisk status. Ved BRAFV600E-mutation foreligger randomiserede data for encorafenib og cetuximab efter tidligere behandling, mens behandling rettet mod HER2-overekspression og KRASG12C-mutation bygger på mindre studier med potentielt gavnlig effekt. Ved NTRK-genfusion foreligger tumoragnostisk dokumentation og Medicinrådsanbefaling for larotrectinib hos patienter uden andre tilfredsstillende behandlingsmuligheder. Anbefalingerne afspejler derfor både evidensgrundlag, godkendelsesstatus og behovet for individuel vurdering af forventet effekt, toksicitet og patientpræferencer.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 24-26 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

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

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

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

Ad anbefaling 27-28

Litteratur og evidensgennemgang

Ældre og skrøbelige patienter er underrepræsenterede i kliniske studier (229) 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 tillader inklusion, har samme effekt af kombinationsbehandling og risiko for toksicitet som yngre patienter(85, 230).

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)) (231)og FFCD 2001-02 studiet inkluderede kun patienter ≥ 75 år (median 80 år, range 75-92 år) (232). 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(233, 234).

Tillæg af bevacizumab til dosisreduceret 5-FU-monoterapi blev også undersøgt i det randomiserede AVEX-studie hos patienter, der ikke var kandidater til standard kombinationskemoterapi. Kombinationen øgede signifikant responsrate (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.)(109). 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(235).

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(236).

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(237). 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(238).

Overordnet set kan behandling af ældre (>70 år) eller svækkede patienter gives under hensyntagen til komorbiditet, organfunktioner samt PS 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 fulddosismonoterapi.

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%)(239). Der er fortsat fokus på effekten af geriatrisk vurdering af den skrøbelige ældre patientgruppe, men fortsat er evidensen for beskeden til endelig anbefaling.

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(48).

Rationale

Anbefalingerne afspejler, at behandlingsvalg hos ældre og/eller svækkede patienter bør baseres på almentilstand, komorbiditet, organfunktion, forventet toksicitet og patientpræferencer frem for

kronologisk alder alene. Patienter, der vurderes egnede til fulddosis kombinationskemoterapi, har i de foreliggende analyser tilsvarende behandlingsgevinst som yngre patienter. Hos patienter, der ikke er kandidater til fulddosis kombinationskemoterapi, understøtter randomiserede studier anvendelse af mindre intensiv behandling, herunder dosisreduceret kombinationskemoterapi eller capecitabin i kombination med bevacizumab, idet der er vist forbedret responsrate og/eller PFS, dog uden sikker overlevelsesgevinst. Anbefalingerne lægger derfor vægt på individuel tilpasning af behandlingsintensitet med henblik på at opnå sygdomskontrol med acceptabel toksicitet og bevaret livskvalitet.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 27-28 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5-FU-intolerance

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

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

    - Anbefales skift til behandling med tegafur/gimeracil/oteracil (S-1) Anbefalet af Medicinrådet (B)
    - Kan man i samråd med kardiolog overveje gen-behandling med det samme 5-fluorouracil-præparat under kardiobeskyttende profylakse og monitorering (B)

Ad anbefaling 29-30

Litteratur og evidensgennemgang

Dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)

Der henvises til retningslinjen Test for aktivitet af dihydropyrimidine dehydrogenase forud for behandling med 5-fluorouracil- (i.v.), capecitabin- og tegafurholdige præparater.

Hjertetoksicitet

I populations studier er der registreret kardiotoksicitet hos 4-6% af patienter, der får behandling med fluoropyrimidiner (FP), især ved anvendelse af capecitabin og infusionsbehandling med 5-FU(240-246). Asymptomatisk kardiotoksicitet (typisk tegn på iskæmi) kan dog findes hos næsten 20% ved kontinuerlig Holter-monitorering. Dødelighed af FP-relateret kardiotoksicitet varierer mellem 0% og 2,2% i prospektive undersøgelser(247). Hyppigste symptom er anginalignende brystsmerter, der ofte forekommer under eller umiddelbart efter start på FP. Sjældnere rapporteres hjertearytmier, myokardieinfarkt og endda pludselig død(240, 243, 247). Patofysiologi og risikofaktorer for kardiotoksicitet 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 brystsmerter, hjertebanken eller dyspnø) under behandlingen skal vurderes og udredes efter gældende retningslinjer.

Ved kardiotoksicitet og ønske om genbehandling med det samme FP (ofte capecitabin/5-FU-infusion) bør profylakse overvejes i samråd med kardiolog, da ny kardiotoksicitet er set hos 80-100 % af disse patienter med 18 % dødelighed(248).

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(249). FBAL menes at være en udløsende faktor for kardiotoksicitet og hånd-fod-syndrom, og S-1 giver sjældnere anledning til kardiotoksicitet og hånd-fod-syndrom(240, 247, 250). I et nyligt review blev der ikke rapporteret alvorlige kardiovaskulære bivirkninger i en række publicerede fase II- eller III-studier med S-1(251).

I det retrospektive Cardioswitch studie (242) indgik 200 patienter, som havde udviklet kardiotoksicitet under behandling med FP (grad 3-4 hos 56%), og som efterfølgende skiftede til S-1. 192 patienter (96 %) havde ingen tilbagevendende kardiotoksicitet 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.

Medicinrådet anbefaler tegafur/gimeracil/oteracil til behandling af patienter med metastatisk tyk- og endetarmskræft, som har udviklet hånd-fod-syndrom eller kardiovaskulær toksicitet ved behandling med et andet fluoropyrimidin, og som derfor må ophøre med den nuværende behandling(190).

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

Rationale

Anbefalingerne er primært begrundet i patientsikkerhed. DPD-test før behandling med fluoropyrimidiner skal identificere patienter med nedsat DPD-aktivitet, hvor dosisreduktion eller fravalg af fluoropyrimidinbehandling kan reducere risikoen for alvorlig og potentielt fatal toksicitet.

Ved kardiotoksicitet eller hånd-fod-syndrom under fluoropyrimidinbehandling er skift til S-1 prioriteret, da risikoen for recidiv, især af kardiotoksicitet, vurderes lavere end ved fortsat eller fornyet behandling med 5-FU/capecitabin. Anbefalingen om eventuel genbehandling med samme fluoropyrimidin er formuleret mere forsigtigt, da recidivrisikoen er betydelig, og behandlingen derfor kun bør overvejes i udvalgte tilfælde efter kardiologisk vurdering samt med profylakse og monitorering.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser ved enkelte anbefalinger

Skønnes implementeringen af anbefaling 29-30 at medføre ændringer i ressourceforbrug eller driftsbudget (arbejdsgange, personaletid, apparatur mv.) i forhold til nuværende praksis?

Nej ☒ Ja ☐ Ved ikke ☐

5. Referencer

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10–32, doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.

2. Ecker BL, Lee J, Saadat LV, Aparicio T, Buisman FE, Balachandran VP, et al. 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. 2022;23(10):1332–42, doi: 10.1016/s1470-2045(22)00506-x.

3. Jones RP, Poston GJ. Resection of Liver Metastases in Colorectal Cancer in the Era of Expanding Systemic Therapy. Annu Rev Med. 2017;68:183–96, doi: 10.1146/annurev-med-062415-093510.

4. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. J Clin Oncol. 2008;26(35):5721–7, doi: 10.1200/jco.2008.17.7147.

5. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. Ann Oncol. 2025;36(3):277–84, doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.012.

6. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol. 2001;8(4):347–53, doi: 10.1007/s10434-001-0347-3.

7. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg. 1999;230(3):309–18; discussion 18–21, doi: 10.1097/00000658-199909000-00004.

8. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2004;239(6):818–25; discussion 25–7, doi: 10.1097/01.sla.0000128305.90650.71.

9. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Peter Kingham T, Sofocleous CT, DeMatteo RP, et al. Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. Ann Surg Oncol. 2015;22(8):2761–71, doi: 10.1245/s10434-015-4370-1.

10. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Inoperable colorectal liver metastases: a declining entity? Eur J Cancer. 2008;44(17):2555–72, doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.028.

11. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(8):Cd008997, doi: 10.1002/14651858.CD008997.pub2.

12. Faron M, Pignon JP, Malka D, Bourredjem A, Douillard JY, Adenis A, et al. 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. 2015;51(2):166–76, doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.023.

13. 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. 2022;12:836404, doi: 10.3389/fonc.2022.836404.

14. Simillis C, Kalakouti E, Afxentiou T, Kontovounisios C, Smith JJ, Cunningham D, et al. Primary Tumor Resection in Patients with Incurable Localized or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. World J Surg. 2019;43(7):1829–40, doi: 10.1007/s00268-019-04984-2.

15. Xu H, Xia Z, Jia X, Chen K, Li D, Dai Y, et al. Primary Tumor Resection Is Associated with Improved Survival in Stage IV Colorectal Cancer: An Instrumental Variable Analysis. Sci Rep. 2015;5:16516, doi: 10.1038/srep16516.

16. Yi C, Li J, Tang F, Ning Z, Tian H, Xiao L, et al. 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. 2020;86(5):499–507, doi: 10.1177/0003134820919729.

17. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, Hamaguchi T, Shida D, Komori K, et al. 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. 2021;39(10):1098–107, doi: 10.1200/jco.20.02447.

18. Rahbari NN BS, Feißt M, Bruckner T, Rossion I, Luntz S, et al. 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. Journal of Clinical Oncology. 2022, doi:

19. van der Kruijssen DEW, Elias SG, Vink GR, van Rooijen KL, t Lam-Boer J, Mol L, et al. 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. 2021;156(12):1093–101, doi: 10.1001/jamasurg.2021.4992.

20. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. 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. 2002;13(2):308–17, doi: 10.1093/annonc/mdf034.

21. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol. 2019;37(22):1876–85, doi: 10.1200/jco.18.02258.

22. DCCG. National årsrapport 2018. DCCG; 2018. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2023/07/DCCG-Arsrapport-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. 2017;84:69–80, doi: 10.1016/j.ejca.2017.07.016.

24. Salem ME, Weinberg BA, Xiu J, El-Deiry WS, Hwang JJ, Gatalica Z, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. Oncotarget. 2017;8(49):86356–68, doi: 10.18632/oncotarget.21169.

25. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(2):211–9, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.4227.

26. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020;383(23):2207–18, doi: 10.1056/NEJMoa2017699.

27. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509–20, doi: 10.1056/NEJMoa1500596.

28. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019;30(10):1558–71, doi: 10.1093/annonc/mdz233.

29. DCCG. DCCG_Arvelig-tarmkraeft_v2.0_AdmGodk07062021.pdf. DCCG; 2021.

30. Gong J, Cho M, Fakih M. RAS and BRAF in metastatic colorectal cancer management. J Gastrointest Oncol. 2016;7(5):687–704, doi: 10.21037/jgo.2016.06.12.

31. Dienstmann R, Connor K, Byrne AT. Precision Therapy in RAS Mutant Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2020;158(4):806–11, doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.051.

32. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. Cancer Res. 2012;72(10):2457–67, doi: 10.1158/0008-5472.Can-11-2612.

33. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr., Kinzler KW. Cancer genome landscapes. Science. 2013;339(6127):1546–58, doi: 10.1126/science.1235122.

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. 2021;32(8):959–67, doi: 10.1016/j.annonc.2021.03.206.

35. Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, Nelson GD, Alberts SR, Sinicrope FA, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. J Natl Cancer Inst. 2014;106(7), doi: 10.1093/jnci/dju106.

36. Tie J, Gibbs P, Lipton L, Christie M, Jorissen RN, Burgess AW, et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. Int J Cancer. 2011;128(9):2075–84, doi: 10.1002/ijc.25555.

37. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer. 2011;117(20):4623–32, doi: 10.1002/cncr.26086.

38. Uutela A, Osterlund E, Halonen P, Kallio R, Ålgars A, Salminen T, et al. Resectability, conversion, metastasectomy and outcome according to RAS and BRAF status for metastatic colorectal cancer in the prospective RAXO study. Br J Cancer. 2022;127(4):686–94, doi: 10.1038/s41416-022-01858-8.

39. 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. 2015;6(6):660–7, doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.077.

40. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. 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. 2014;20(20):5322–30, doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-14-0332.

41. Brændegaard Winther S, Baatrup G, Pfeiffer P, Qvortrup C. Trends in colorectal cancer in the elderly in Denmark, 1980-2012. Acta Oncol. 2016;55 Suppl 1:29–39, doi: 10.3109/0284186x.2015.1114674.

42. MN N. Benchmarking Consortium. DMCG; 2014. https://dccg.dk/wp-content/uploads/2023/07/Benchmarking_I_Rapport-om-canceroverlevelse-i-DK-1995-2012.pdf.

43. 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. 2018;19(6):e305–e16, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30348-6.

44. Gheybi K, Buckley E, Vitry A, Roder D. Occurrence of comorbidity with colorectal cancer and variations by age and stage at diagnosis. Cancer Epidemiol. 2022;80:102246, doi: 10.1016/j.canep.2022.102246.

45. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A, Olin R, Chapman A, Mohile S, et al. Comorbidity in older adults with cancer. J Geriatr Oncol. 2016;7(4):249–57, doi: 10.1016/j.jgo.2015.12.002.

46. 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. 2019;34(12):2143–50, doi: 10.1007/s00384-019-03430-y.

47. Rocha L, Riechelmann RP. Treatment of patients with metastatic colorectal cancer and poor performance status: current evidence and challenges. Clinics (Sao Paulo). 2018;73(suppl 1):e542s, doi: 10.6061/clinics/2018/e542s.

48. DMCG. Sammen om valg Patienter med tyk- og endetarmskræft og sundhedsprofessionelle i fælles beslutningstagen til gavn for begge parter. DMCG; 2021. https://www.dmcg.dk/siteassets/forside/kliniske-retningslinjer/resssourcer/210518-sammen-om-valg-krc-print.pdf.

49. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9617):1007–16, doi: 10.1016/s0140-6736(08)60455-9.

50. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1208–15, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70447-9.

51. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). Ann Surg. 2012;255(3):534–9, doi: 10.1097/SLA.0b013e3182456aa2.

52. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A, et al. 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. 2020;21(3):398–411, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30798-3.

53. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(6):601–11, doi: 10.1016/s1470-2045(14)70105-6.

54. Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, Miyagawa S, Yamamoto J, Ijichi M, et al. Adjuvant Oral Uracil-Tegafur with Leucovorin for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2016;11(9):e0162400, doi: 10.1371/journal.pone.0162400.

55. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol. 2008;26(30):4906–11, doi: 10.1200/jco.2008.17.3781.

56. Tatsuta K, Sakata M, Kojima T, Booka E, Kurachi K, Takeuchi H. Updated insights into the impact of adjuvant chemotherapy on recurrence and survival after curative resection of liver or lung metastases in colorectal cancer: a rapid review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2025;23(1):56, doi: 10.1186/s12957-025-03714-4.

57. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, Inaba Y, Hamaguchi T, Shida D, et al. 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. 2021;39(34):3789–99, doi: 10.1200/jco.21.01032.

58. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. 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. 2009;20(12):1964–70, doi: 10.1093/annonc/mdp236.

59. Yaqub S, Bjørnbeth BA, Angelsen J-H, Fristedt R, Fristrup CW, Hemmingsson O, et al. Aspirin as secondary prevention for colorectal cancer liver metastases (ASAC): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(17_suppl):LBA3511–LBA, doi: 10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA3511.

60. Zhang C, Tan Y, Xu H. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of patients after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2019;34(10):1661–71, doi: 10.1007/s00384-019-03362-7.

61. 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. 2005;16(8):1311–9, doi: 10.1093/annonc/mdi246.

62. Okuno M, Hatano E, Nishino H, Seo S, Taura K, Uemoto S. Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases?: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2017;43(6):1003–12, doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.019.

63. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2006;243(1):1–7, doi: 10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3.

64. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, 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, doi: 10.1016/s1470-2045(09)70330-4.

65. Best L, Simmonds P, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, et al. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Colorectal Meta-analysis Collaboration. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2000(2):Cd001545, doi: 10.1002/14651858.Cd001545.

66. 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. 1993;306(6880):752–5, doi: 10.1136/bmj.306.6880.752.

67. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol. 1997;15(2):808–15, doi: 10.1200/jco.1997.15.2.808.

68. Köhne CH, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. J Clin Oncol. 2003;21(20):3721–8, doi: 10.1200/jco.2003.11.122.

69. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005;352(5):476–87, doi: 10.1056/NEJMra040958.

70. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7(7):Cd008398, doi: 10.1002/14651858.CD008398.pub2.

71. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A, et al. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFAFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFAFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. Ann Oncol. 2005;16(6):878–86, doi: 10.1093/annonc/mdi185.

72. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000;18(16):2938–47, doi: 10.1200/jco.2000.18.16.2938.

73. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet. 2000;355(9209):1041–7, doi: 10.1016/s0140-6736(00)02034-1.

74. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2000;18(1):136–47, doi: 10.1200/jco.2000.18.1.136.

75. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004;22(1):23–30, doi: 10.1200/jco.2004.09.046.

76. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, et al. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. Ann Oncol. 2005;16(6):869–77, doi: 10.1093/annonc/mdi193.

77. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. J Clin Oncol. 2005;23(22):4856–65, doi: 10.1200/jco.2005.05.546.

78. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med. 2000;343(13):905–14, doi: 10.1056/nejm200009283431302.

79. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004;22(2):229–37, doi: 10.1200/jco.2004.05.113.

80. Saltz LB. Irinotecan in the first-line treatment of colorectal cancer. Oncology (Williston Park). 1998;12(8 Suppl 6):54–8, doi:

81. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. 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. 2007;25(30):4779–86, doi: 10.1200/jco.2007.11.3357.

82. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, et al. 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. 2011;29(8):1050–8, doi: 10.1200/jco.2010.31.1936.

83. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Kubicka S, Freier W, Dietrich G, et al. 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. 2013;24(6):1580–7, doi: 10.1093/annonc/mdt028.

84. Xu RH, Muro K, Morita S, Iwasa S, Han SW, Wang W, et al. 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. 2018;19(5):660–71, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30140-2.

85. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2008;26(9):1443–51, doi: 10.1200/jco.2007.14.0509.

86. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(12):1948–55, doi: 10.1200/jco.2008.20.2879.

87. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol. 2007;25(13):1670–6, doi: 10.1200/jco.2006.09.0928.

88. Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;118:54–62, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.006.

89. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer. 2006;94(6):798–805, doi: 10.1038/sj.bjc.6603011.

90. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delpero JR, Rebischung C, et al. 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. 2013;20(13):4289–97, doi: 10.1245/s10434-013-3217-x.

91. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2020:Jco2001225, doi: 10.1200/jco.20.01225.

92. Marmorino F, Rossini D, Lonardi S, Moretto R, Zucchelli G, Aprile G, et al. 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. 2019;30(12):1969–77, doi: 10.1093/annonc/mdz403.

93. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, 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):753–62, doi: 10.1016/s1470-2045(10)70130-3.

94. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369(11):1023–34, doi: 10.1056/NEJMoa1305275.

95. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008;359(17):1757–65, doi: 10.1056/NEJMoa0804385.

96. 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. 2014;53(7):852–64, doi: 10.3109/0284186x.2014.895036.

97. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, 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):587–94, doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.

98. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. 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. 2015;112(12):1888–94, doi: 10.1038/bjc.2015.173.

99. van Brummelen EMJ, de Boer A, Beijnen JH, Schellens JHM. BRAF Mutations as Predictive Biomarker for Response to Anti-EGFR Monoclonal Antibodies. Oncologist. 2017;22(7):864–72, doi: 10.1634/theoncologist.2017-0031.

100. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011;377(9783):2103–14, doi: 10.1016/s0140-6736(11)60613-2.

101. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol. 2012;30(15):1755–62, doi: 10.1200/jco.2011.38.0915.

102. Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, Viret F, Mineur L, Kramar A, et al. Cetuximab plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as first-line treatment for unresectable metastatic colorectal cancer: a phase II trial. Oncologist. 2011;16(11):1557–64, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0141.

103. Bendell JC, Zakari A, Peyton JD, Boccia R, Moskowitz M, Gian V, et al. A Phase II Study of FOLFOXIRI Plus Panitumumab Followed by Evaluation for Resection in Patients With Metastatic KRAS Wild-Type Colorectal Cancer With Liver Metastases Only. Oncologist. 2016;21(3):279–80, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0439.

104. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). Ann Oncol. 2013;24(8):2062–7, doi: 10.1093/annonc/mdt165.

105. Saridaki Z, Androulakis N, Vardakis N, Vamvakas L, Kabouraki E, Kalbakis K, et al. A triplet combination with irinotecan (CPT-11), oxaliplatin (LOHP), continuous infusion 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOXIRI) plus cetuximab as first-line treatment in KRAS wt, metastatic colorectal cancer: a pilot phase II trial. Br J Cancer. 2012;107(12):1932–7, doi: 10.1038/bjc.2012.509.

106. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, et al. 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. 2022;40(25):2878–88, doi: 10.1200/jco.22.00839.

107. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. 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. 2019;37(35):3401–11, doi: 10.1200/jco.19.01340.

108. Wu Q, Wang H, Zhang S, Zeng Y, Yang W, Pan W, et al. Efficacy and safety of triplet chemotherapy plus anti-EGFR agents in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol. 2022;20(1):258, doi: 10.1186/s12957-022-02707-x.

109. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1077–85, doi: 10.1016/s1470-2045(13)70154-2.

110. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2335–42, doi: 10.1056/NEJMoa032691.

111. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003;21(1):60–5, doi: 10.1200/jco.2003.10.066.

112. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, van de Wouw AJ, Ten Tije AJ, Creemers GJM, et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. Ann Oncol. 2017;28(6):1288–93, doi: 10.1093/annonc/mdx122.

113. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008;26(12):2013–9, doi: 10.1200/jco.2007.14.9930.

114. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. Clin Colorectal Cancer. 2013;12(3):145–51, doi: 10.1016/j.clcc.2013.04.006.

115. Bendell JC, Tan BR, Reeves JA, Xiong H, Somer BG, Lenz H-J, et al. Overall response rate (ORR) in STEAM, a randomized, open-label, phase 2 trial of sequential and concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab (BEV) vs FOLFOX-BEV for the first-line (1L) treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). Journal of Clinical Oncology. 2016;34(4_suppl):492–, doi: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.492.

116. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. Ann Oncol. 2015;26(4):702–8, doi: 10.1093/annonc/mdu580.

117. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014;371(17):1609–18, doi: 10.1056/NEJMoa1403108.

118. Schmoll H-J, Garlipp B, Junghanss C, Leithaeuser M, Vogel A, Schaefers M, et al. CHARTA: FOLFOX+bevacizumab +/- irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC)—Final results of the randomized phase II trial of the AIO (KRK 0209). Journal of Clinical Oncology. 2017;35(4_suppl):658–, doi: 10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.658.

119. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25(12):1539–44, doi: 10.1200/jco.2006.09.6305.

120. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, 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):1065–75, doi: 10.1016/s1470-2045(14)70330-4.

121. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, 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):2240–7, doi: 10.1200/jco.2013.53.2473.

122. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2017;317(23):2392–401, doi: 10.1001/jama.2017.7105.

123. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol. 2017;28(8):1713–29, doi: 10.1093/annonc/mdx175.

124. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(5):672–80, doi: 10.1200/jco.2008.19.8135.

125. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360(6):563–72, doi: 10.1056/NEJMoa0808268.

126. Diaz LA, Jr., Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. 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. 2022;23(5):659–70, doi: 10.1016/s1470-2045(22)00197-8.

127. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. 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. 2021;22(5):665–77, doi: 10.1016/s1470-2045(21)00064-4.

128. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2024;391(21):2014–26, doi: 10.1056/NEJMoa2402141.

129. André T, Elez E, Lenz HJ, Jensen LH, Touchefeu Y, Van Cutsem E, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;405(10476):383–95, doi: 10.1016/s0140-6736(24)02848-4.

130. Serritella AV, Shenoy NK. Nivolumab Plus Ipilimumab vs Nivolumab Alone in Advanced Cancers Other Than Melanoma: A Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2023;9(10):1441–6, doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3295.

131. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Catteau A, Salvatore L, Lonardi S, et al. 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. 2022;23(7):876–87, doi: 10.1016/s1470-2045(22)00274-1.

132. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, Salvatore L, Lonardi S, Tamberi S, et al. Upfront Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Bevacizumab With or Without Atezolizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Updated and Overall Survival Results of the ATEZOTRIBE Study. J Clin Oncol. 2024;42(22):2637–44, doi: 10.1200/jco.23.02728.

133. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, et al. 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. 2018;125:69–77, doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.003.

134. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer. 2017;70:87–98, doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.

135. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, et al. 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. 2023;329(15):1271–82, doi: 10.1001/jama.2023.4428.

136. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, de Groot JWB, Droogendijk H, Helgason HH, et al. 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. 2023;24(7):757–71, doi: 10.1016/s1470-2045(23)00219-x.

137. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, de Groot JWB, Droogendijk H, Helgason HH, et al. First-Line Systemic Treatment for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Post Hoc Analysis of the CAIRO5 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2025;11(1):36–45, doi: 10.1001/jamaoncol.2024.5174.

138. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, 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):1306–15, doi: 10.1016/s1470-2045(15)00122-9.

139. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. PLoS One. 2015;10(6):e0131046, doi: 10.1371/journal.pone.0131046.

140. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019;381(17):1632–43, doi: 10.1056/NEJMoa1908075.

141. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2025;392(24):2425–37, doi: 10.1056/NEJMoa2501912.

142. Kopetz S, Tabernero J, Lonardi S, Shen L, Wasan HS, Yoshino T, et al. A randomised study of encorafenib, cetuximab, and FOLFIRI versus FOLFIRI with or without bevacizumab in BRAF V600E-mutant colorectal cancer: BREAKWATER Cohort 3. Ann Oncol. 2026, doi: 10.1016/j.annonc.2026.04.017.

143. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):135–42, doi: 10.1016/s0140-6736(07)61086-1.

144. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9582):143–52, doi: 10.1016/s0140-6736(07)61087-3.

145. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour MT, Topham C, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet. 2003;361(9356):457–64, doi: 10.1016/s0140-6736(03)12461-0.

146. Adams RA, Fisher DJ, Graham J, Seligmann JF, Seymour M, Kaplan R, et al. 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. 2021;39(33):3693–704, doi: 10.1200/jco.21.01436.

147. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, et al. 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. 2011;12(7):642–53, doi: 10.1016/s1470-2045(11)70102-4.

148. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taieb J, Bouché O, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). J Clin Oncol. 2018;36(7):674–81, doi: 10.1200/jco.2017.75.2931.

149. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5727–33, doi: 10.1200/jco.2009.23.4344.

150. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, et al. 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. 2015;16(13):1355–69, doi: 10.1016/s1470-2045(15)00042-x.

151. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi 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):709–14, doi: 10.1093/annonc/mdv011.

152. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicolella D, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. Ann Oncol. 2011;22(5):1236–42, doi: 10.1093/annonc/mdq580.

153. Luo HY, Li YH, Wang W, Wang ZQ, Yuan X, Ma D, et al. 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. 2016;27(6):1074–81, doi: 10.1093/annonc/mdw101.

154. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, 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):1843–52, doi: 10.1016/s0140-6736(14)62004-3.

155. 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. 2015;26(3):477–85, doi: 10.1093/annonc/mdu272.

156. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. J Clin Oncol. 2006;24(3):394–400, doi: 10.1200/jco.2005.03.0106.

157. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. 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. Oncologist. 2012;17(1):15–25, doi: 10.1634/theoncologist.2011-0249.

158. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, Sánchez Ruiz A, Guillén-Ponce C, Safont MJ, et al. 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. 2018;101:263–72, doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.024.

159. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, Graeven U, Müller L, König AO, et al. 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. 2022;40(1):72–82, doi: 10.1200/jco.21.01332.

160. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S, Raimondi A, et al. 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. 2019;5(9):1268–75, doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.

161. Pinto C, Orlandi A, Normanno N, Maiello E, Calegari MA, Antonuzzo L, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Versus Cetuximab as Maintenance Therapy in First-Line Therapy for RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Phase III ERMES Study. J Clin Oncol. 2024;42(11):1278–87, doi: 10.1200/jco.23.01021.

162. Avallone A, Giuliani F, De Stefano A, Santabarbara G, Nasti G, Montesarchio V, et al. Intermittent or Continuous Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan for First-Line Treatment of RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The IMPROVE Trial. J Clin Oncol. 2025;43(7):829–39, doi: 10.1200/jco.24.00979.

163. 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. 2004;22(7):1209–14, doi: 10.1200/jco.2004.11.037.

164. Chen EX, Jonker DJ, Loree JM, Kennecke HF, Berry SR, Couture F, et al. Effect of Combined Immune Checkpoint Inhibition vs Best Supportive Care Alone in Patients With Advanced Colorectal Cancer: The Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. JAMA Oncol. 2020;6(6):831–8, doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0910.

165. Eng C, Kim TW, Bendell J, Argilés G, Tebbutt NC, Di Bartolomeo M, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2019;20(6):849–61, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30027-0.

166. Kawazoe A, Xu RH, García-Alfonso P, Passhak M, Teng HW, Shergill A, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Standard of Care for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Final Analysis of the Randomized, Open-Label, Phase III LEAP-017 Study. J Clin Oncol. 2024;42(24):2918–27, doi: 10.1200/jco.23.02736.

167. Mettu NB, Ou FS, Zemla TJ, Halfdanarson TR, Lenz HJ, Breakstone RA, et al. Assessment of Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022;5(2):e2149040, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.49040.

168. Hecht JR, Park YS, Tabernero J, Lee MA, Lee S, Virgili AC, et al. Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2025;406(10517):2360–70, doi: 10.1016/s0140-6736(25)02025-2.

169. Rousseau B, Foote MB, Maron SB, Diplas BH, Lu S, Argilés G, et al. The Spectrum of Benefit from Checkpoint Blockade in Hypermutated Tumors. N Engl J Med. 2021;384(12):1168–70, doi: 10.1056/NEJMc2031965.

170. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al. 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. 2015;26(7):1427–33, doi: 10.1093/annonc/mdv197.

171. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(1):29–37, doi: 10.1016/s1470-2045(12)70477-1.

172. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(5):499–508, doi: 10.1016/s1470-2045(15)70127-0.

173. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol. 2012;30(28):3499–506, doi: 10.1200/jco.2012.42.8201.

174. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357(20):2040–8, doi: 10.1056/NEJMoa071834.

175. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25(13):1658–64, doi: 10.1200/jco.2006.08.1620.

176. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34, doi: 10.1200/jco.2007.14.7116.

177. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;351(4):337–45, doi: 10.1056/NEJMoa033025.

178. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. Ann Oncol. 2008;19(3):508–15, doi: 10.1093/annonc/mdm496.

179. Jensen BV, Schou JV, Johannesen HH, Christensen IJ, Nielsen D, Johansen JS, et al. Cetuximab every second week with irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-FU, oxaliplatin, and irinotecan: KRAS mutation status and efficacy. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15_suppl):3573–, doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3573.

180. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, Iversen A, Vejlø 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 Oncologica. 2009;46(5):697–701, doi: 10.1080/02841860601009455.

181. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. 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. 2019;5(3):343–50, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080.

182. Mauri G, Pizzutilo EG, Amatu A, Bencardino K, Palmeri L, Bonazzina EF, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. Cancer Treat Rev. 2019;73:41–53, doi: 10.1016/j.ctrv.2018.12.006.

183. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, Garufi C, Masi G, Scartozzi M, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? Ann Oncol. 2012;23(9):2313–8, doi: 10.1093/annonc/mdr623.

184. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Fenocchio E, et al. Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):3506–, doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3506.

185. Sunakawa Y, Nakamura M, Ishizaki M, Kataoka M, Satake H, Kitazono M, et al. 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. 2020;4:898–911, doi: 10.1200/po.20.00109.

186. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. 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. 2021;39(4):273–84, doi: 10.1200/jco.20.02088.

187. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015;372(20):1909–19, doi: 10.1056/NEJMoa1414325.

188. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen LN, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020;21(3):412–20, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30827-7.

189. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2023;388(18):1657–67, doi: 10.1056/NEJMoa2214963.

190. Medicinrådet. Larotrectinib (Vitrakvi) - Kræft med NTRK-fusion [Available from: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/larotrectinib-vitrakvi-ntrk-fusion-positiv-kraeft.

191. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303–12, doi: 10.1016/s0140-6736(12)61900-x.

192. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):619–29, doi: 10.1016/s1470-2045(15)70156-7.

193. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. Jama. 2018;319(24):2486–96, doi: 10.1001/jama.2018.7855.

194. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2023;402(10395):41–53, doi: 10.1016/s0140-6736(23)00772-9.

195. 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. 2019;152(1):97–108, doi: 10.1093/ajcp/aqz031.

196. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz HI, McCall SJ, Penault-Llorca F, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. Ann Oncol. 2018;29(5):1108–19, doi: 10.1093/annonc/mdy100.

197. 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. 2011;1(6):472–4, doi: 10.1158/2159-8290.Cd-11-0261.

198. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB, 3rd, et al. 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. 2017;35(4):446–64, doi: 10.1200/jco.2016.69.4836.

199. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penaullt-Llorca F, Viale G, Risio M, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Mod Pathol. 2015;28(11):1481–91, doi: 10.1038/modpathol.2015.98.

200. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. Cancer Discov. 2011;1(6):508–23, doi: 10.1158/2159-8290.Cd-11-0109.

201. Strickler JH, Cercek A, Siena S, André T, Ng K, Van Cutsem E, et al. 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. 2023;24(5):496–508, doi: 10.1016/s1470-2045(23)00150-x.

202. Chang J, Xu M, Wang C, Huang D, Zhang Z, Chen Z, et al. 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. 2022;21(4):347–53, doi: 10.1016/j.clcc.2022.07.003.

203. Gupta R, Meric-Bernstam F, Rothe M, Garrett-Mayer E, Mangat PK, D'Andre S, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab in Patients With Colorectal Cancer With ERBB2 Amplification or ERBB2/3 Mutations: Results From the TAPUR Study. JCO Precis Oncol. 2022;6:e2200306, doi: 10.1200/po.22.00306.

204. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. 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. 2019;20(4):518–30, doi: 10.1016/s1470-2045(18)30904-5.

205. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. Nat Med. 2021;27(11):1899–903, doi: 10.1038/s41591-021-01553-w.

206. Raghav K, Siena S, Takashima A, Kato T, Van den Eynde M, Pietrantonio F, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-positive advanced colorectal cancer (DESTINY-CRC02): primary results from a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2024;25(9):1147–62, doi: 10.1016/s1470-2045(24)00380-2.

207. Raghav KPS, Guthrie KA, Tan B, Jr., Denlinger CS, Fakih M, Overman MJ, et al. Trastuzumab Plus Pertuzumab Versus Cetuximab Plus Irinotecan in Patients With RAS/BRAF Wild-Type, HER2-Positive, Metastatic Colorectal Cancer (S1613): A Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2025;43(11):1348–57, doi: 10.1200/jco-24-01710.

208. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. ESMO Open. 2020;5(5):e000911, doi: 10.1136/esmoopen-2020-000911.

209. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, 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):738–46, doi: 10.1016/s1470-2045(16)00150-9.

210. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021;22(6):779–89, doi: 10.1016/s1470-2045(21)00086-3.

211. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. Nat Commun. 2023;14(1):3332, doi: 10.1038/s41467-023-38032-4.

212. Agency EM. Enhertu: EPAR assessment report – variation VR-0000293327. 2026. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enhertu-epar-medicine-overview_en.pdf.

213. Henry JT, Coker O, Chowdhury S, Shen JP, Morris VK, Dasari A, et al. Comprehensive Clinical and Molecular Characterization of KRAS (G12C)-Mutant Colorectal Cancer. JCO Precis Oncol. 2021;5, doi: 10.1200/po.20.00256.

214. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS(G12C) mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):115–24, doi: 10.1016/s1470-2045(21)00605-7.

215. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. N Engl J Med. 2020;383(13):1207–17, doi: 10.1056/NEJMoa1917239.

216. Pfeiffer P, Qvortrup C. KRAS(G12C) inhibition in colorectal cancer. Lancet Oncol. 2022;23(1):10–1, doi: 10.1016/s1470-2045(21)00652-5.

217. Weiss J, Yaeger RD, Johnson ML, Spira A, Klempner SJ, Barve MA, et al. LBA6 KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as monotherapy or combined with cetuximab (Cetux) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. Annals of Oncology. 2021;32, doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2093.

218. Amodio V, Yaeger R, Arcella P, Cancelliere C, Lamba S, Lorenzato A, et al. EGFR Blockade Reverts Resistance to KRAS(G12C) Inhibition in Colorectal Cancer. Cancer Discov. 2020;10(8):1129–39, doi: 10.1158/2159-8290.Cd-20-0187.

219. Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SI, et al. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 2023;388(1):44–54, doi: 10.1056/NEJMoa2212419.

220. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 2023;389(23):2125–39, doi: 10.1056/NEJMoa2308795.

221. Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Overall Survival Analysis of the Phase III CodeBreaK 300 Study of Sotorasib Plus Panitumumab Versus Investigator's Choice in Chemorefractory KRAS G12C Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2025;43(19):2147–54, doi: 10.1200/jco-24-02026.

222. Theik NWY, Muminovic M, Alvarez-Pinzon AM, Shoreibah A, Hussein AM, Raez LE. NTRK Therapy among Different Types of Cancers, Review and Future Perspectives. Int J Mol Sci. 2024;25(4), doi: 10.3390/ijms25042366.

223. Chou A, Fraser T, Ahadi M, Fuchs T, Sioson L, Clarkson A, et al. NTRK gene rearrangements are highly enriched in MLH1/PMS2 deficient, BRAF wild-type colorectal carcinomas-a study of 4569 cases. Mod Pathol. 2020;33(5):924–32, doi: 10.1038/s41379-019-0417-3.

224. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020;21(4):531–40, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30856-3.

225. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):271–82, doi: 10.1016/s1470-2045(19)30691-6.

226. Besse B, Lin JJ, Bazhenova L, Goto K, de Langen AJ, Kim DW, et al. Repotrectinib in NTRK fusion-positive advanced solid tumors: a phase 1/2 trial. Nat Med. 2026;32(2):682–9, doi: 10.1038/s41591-025-04079-7.

227. Qi C, Shen L, Andre T, Chung HC, Cannon TL, Garralda E, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer. Eur J Cancer. 2025;220:115338, doi: 10.1016/j.ejca.2025.115338.

228. Garrido-Laguna I, Lonardi S, Bazhenova L, Peeters M, Longo F, Sigal D, et al. SO-32 Entrectinib in NTRK fusion-positive gastrointestinal cancers: Updated integrated analysis. Annals of Oncology. 2022;33:S370–S1, doi: 10.1016/j.annonc.2022.04.431.

229. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. J Clin Oncol. 2012;30(17):2036–8, doi: 10.1200/jco.2012.41.6727.

230. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. J Clin Oncol. 2006;24(25):4085–91, doi: 10.1200/jco.2006.06.9039.

231. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. Lancet. 2011;377(9779):1749–59, doi: 10.1016/s0140-6736(11)60399-1.

232. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, Maillard E, Jouve JL, Gargot D, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001–02). Annals of Oncology. 2016;27(1):121–7, doi: 10.1093/annonc/mdv491.

233. Liposits G, Eshøj HR, Möller S, Winther SB, Skuladottir H, Ryg J, et al. Quality of Life in Vulnerable Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Palliative Chemotherapy-The Randomized NORDIC9-Study. Cancers (Basel). 2021;13(11), doi: 10.3390/cancers13112604.

234. Winther SB, Liposits G, Skuladottir H, Hofsli E, Shah CH, Poulsen L, et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):376–88, doi: 10.1016/s2468-1253(19)30041-x.

235. Landre T, Maillard E, Taleb C, Ghebriou D, Guetz GD, Zelek L, et al. 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. 2018;33(8):1125–30, doi: 10.1007/s00384-018-3053-3.

236. Aparicio T, Bouché O, Taieb J, Maillard E, Kirscher S, Etienne PL, et al. Bevacizumab+chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial-PRODIGE 20 study results. Ann Oncol. 2018;29(11):2270, doi: 10.1093/annonc/mdx808.

237. Kienle DL, Dietrich D, Ribi K, Wicki A, Quagliata L, Winterhalder RC, et al. 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. 2019;10(2):304–10, doi: 10.1016/j.jgo.2018.11.011.

238. Lonardi S, Rasola C, Lobefaro R, Rossini D, Formica V, Scartozzi M, et al. 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 the GONO Foundation. J Clin Oncol. 2023;41(34):5263–73, doi: 10.1200/jco.23.00506.

239. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, Bardal P, Schultz M, Dolin TG, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). Br J Cancer. 2021;124(12):1949–58, doi: 10.1038/s41416-021-01367-0.

240. Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, Vistisen KK, Lund CM, Kümler T, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. Acta Oncol. 2020;59(4):475–83, doi: 10.1080/0284186x.2019.1711164.

241. Kwakman JJ, Simkens LH, Mol L, Kok WE, Koopman M, Punt CJ. 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. 2017;76:93–9, doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.009.

242. Osterlund P, Kinos S, Pfeiffer P, Salminen T, Kwakman JJM, Frödin JE, et al. 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. 2022;7(3):100427, doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100427.

243. 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. 2013;39(8):974–84, doi: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005.

244. Punt CJA, Heinemann V, Maughan T, Cremolini C, Van Cutsem E, McDermott R, et al. Fluoropyrimidine-induced hand-foot syndrome and cardiotoxicity: recommendations for the use of the oral fluoropyrimidine S-1 in metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2023;8(2):101199, doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101199.

245. Punt CJA, Kwakman JJM, Mol L. Long-Term Safety Data on S-1 Administered After Previous Intolerance to Capecitabine-Containing Systemic Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2022;21(3):229–35, doi: 10.1016/j.clcc.2022.02.004.

246. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol. 2009;53(24):2231–47, doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.

247. Lu Y, Deng S, Dou Q, Pan W, Liu Q, Ji H, et al. Treatment-Related Coronary Disorders of Fluoropyrimidine Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2022;13:885699, doi: 10.3389/fphar.2022.885699.

248. Jurczyk M, Król M, Midro A, Kurnik-Łucka M, Poniatowski A, Gil K. Cardiotoxicity of Fluoropyrimidines: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Management. J Clin Med. 2021;10(19), doi: 10.3390/jcm10194426.

249. 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. 2013;12(1):8–14, doi: 10.1016/j.clcc.2012.09.003.

250. 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. 2017;62(1):62–70, doi: 10.1159/000443984.

251. Yuan C, Parekh H, Allegra C, George TJ, Starr JS. 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. Cardiooncology. 2019;5:13, doi: 10.1186/s40959-019-0048-3.

6. 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.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Det vurderes, at retningslinjens anbefalinger ikke vil medføre en betydelig samlet merudgift.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne.

Afvikling af unødvendige behandlinger og procedurer

Retningslinjen indeholder flere anbefalinger, der har til formål at undlade behandlinger eller procedurer uden dokumenteret klinisk gevinst eller med risiko for unødig toksicitet. Det gælder blandt andet anbefalingen om ikke at foretage upfront resektion af asymptomatisk primærtumor hos patienter med aldrig resektabel mKRC, anbefalingen om ikke at supplere perioperativ behandling med anti-EGFR- eller anti-VEGF-monoklonalt antistof samt anbefalingen om ikke at tilbyde immunterapi til patienter med pMMR mKRC uden for kliniske studier.

Derudover understøtter anbefalingerne om behandlingsvarighed, at kontinuerlig behandling ikke nødvendigvis skal fortsætte hos alle patienter uden progression, men kan erstattes af behandlingspause eller de-intensivering efter individuel vurdering. Samlet bidrager disse anbefalinger til at reducere behandling uden sikker patientgevinst og til at begrænse unødig toksicitet.

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 forfattergruppen under DCCG Onkologigruppen. Udkast til retningslinjen blev rundsendt skriftligt til gruppens medlemmer med mulighed for kommentarer og faglige input. På baggrund heraf blev retningslinjen revideret og efterfølgende fagligt godkendt ved DCCG Onkologigruppens forårsmøde 2026. Retningslinjens indhold afspejler dermed konsensus i DCCG Onkologigruppen.

Administrativ godkendelse

9. september 2026 (SundK Retningslinjefunktionen)

Behov for yderligere forskning

Retningslinjen bygger på mangeårig solid forskning.

Forfattere og habilitet

- Jakob Hagen Vasehus Schou, Afd. for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Jim Stenfatt Larsen, Afd. for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Laura Diness, Afd. for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Mette Felter, Afd. for Kræftbehandling, Herlev Hospital
- Camilla Damstrup, Onkologisk og Palliativ Afdeling, Nordsjællands Hospital
- Kristian Kreiberg, Afd. for Kræftbehandling, Odense Universitetshospital
- Line Schmidt Tarpgaard, Afd. for Kræftbehandling, Odense Universitetshospital
- Per Pfeiffer, Afd. for Kræftbehandling, Odense Universitetshospital
- Stine Brændegaard Winther, Afd. for Kræftbehandling, Odense Universitetshospital
- Camilla Qvortrup, Afd. for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Jon Bjerregaard, Afd. for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Lone Nørgård Petersen, Afd. for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Martina Eriksen, Afd. for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Peter Clausager Petersen, Kræft Ambulatoriet, Sydvestjysk Sygehus
- Lise Ventzel, Kræftafdelingen, Vejle Sygehus
- Torben Frøstrup Hansen, Kræftafdelingen, Vejle Sygehus
- Anna Slipsager, Afd. for Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital
- Laurids Østergaard Poulsen, Afd. for Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital
- Rene Olesen, Afd. for Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital
- Anne Ramlov, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Louise Bach Callesen, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

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 1.0 af SundK retningslinjeskabelonen.

7. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DCCG.dk database i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer

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

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

8. Implementering

Retningslinjen implementeres gennem de eksisterende faglige strukturer i DCCG Onkologigruppen og de lokale onkologiske afdelinger. Kendskab til retningslinjen sikres via offentliggørelse på relevante retningslinjeplatforme samt ved formidling i DCCG Onkologigruppen og lokale behandlingskonferencer. Anbefalingerne forventes anvendt som beslutningsstøtte ved MDT-konferencer og ved planlægning af medicinsk onkologisk behandling af patienter med metastatisk kolorektalcancer.

Lokal implementering skal ske under hensyntagen til eksisterende arbejdsgange, lokale samarbejdsstrukturer, adgang til molekylær diagnostik samt gældende anbefalinger fra Medicinrådet. Opfølgning på implementering forventes at ske gennem almindelig klinisk praksis, lokale kvalitetsarbejder og løbende faglig drøftelse i DCCG Onkologigruppen.

9. Bilag

Bilag 1. tabeller

Tabeller:

Forkortelser (Tabel 1-8)

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

* Signifikant forskel

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

Forfatter, år	Regime	*RAS*	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder)	Median OS (måneder)
van Cutsem, CR*YSTAL* JCO 2015	FOLFIRI	*RAS*wt	189	39	8.4	20,2
	FOLFIRI+Cet	*RAS*wt	178	66*	11,4*	28,4*
Douillard, *PRIME* NEJM 2013	FOLFOX	*RAS*wt	253	48	7,9	20,2
	FOLFOX+Pan	*RAS*wt	259	57*	10,1*	25,8*
Bokemeyer, *OPUS*	FOLFOX	*RAS*wt	46	30	5,8	17,8

EJC 2015	FOLFOX+Cet	*RAS*wt	36	61*	12,0*	20,7
Qin, *TAILOR* WCGIC 2016	FOLFOX	*RAS*wt	200	40	7,4	17,8
	FOLFOX + Cet	*RAS*wt	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 (måneder)	Median OS (måneder)
Anti-angiogenese, 1. linje					
Hurwitz et al NEJM 2004	IFL	411	35	6,2	15,6
	IFL + Bev	402	45*	10,6*	20,3*
Saltz et al JCO 2008	5-FU+ Ox	701	47	8,0	19.9
	5-FU+Ox +Bev	699	49	9,4*	21,3

* Signifikant forskel

Tabel 4 - Randomiserede studier der har undersøgt anti-EGFR-monoklonal antistof eller anti-VEGF-monoklonal antistof 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.)
FIRE-3, Heinemann Lancet Onc 2014	FOLFIRI + Bev	149	62	+7	10.7	28.0	+10.3
	FOLFIRI + Cet	157	69		10.7	38.3*	
PEAK, Schwartzberg JCO 2014	FOLFOX + Bev	54	57	+7	11.5	32.0	+11.4
	FOLFOX + Pan	53	64		14.6	43.4	
CALGB 80405, Lenz ESMO 2016	Double + Bev	152	58	+11	11.2	32.6	+6.7
	Double + Cet	173	69*		12.7	39.3*	
PARADIGM, Watanabe JAMA 2023	FOLFOX + Bev	292	69	+11	11.9	34.3	+3.6
	FOLFOX + Pan	312	80*		13.1	37.9*	
CAIRO5, Bond Lancet Oncol 2023	Doublet + Bev	114	53	+27	10.8	-	?
	Doublet + Pan	116	80*		10.4	-	

* Signifikant forskel

Tabel 5 - Randomiserede studier, der har undersøgt effekten af 1. linje immunterapi hos patienter med pMMR mKRC

Author, year	Regimen	N	RR %	PFS Months	OS Months
Tabernero, MODUL Cohort 2* ESMO Open 2022	5FU-Beva	148	12	7.4	22.2
	5FU-Beva + atezolizumab	297	14	7.1	22.5
Ducreux, MODUL Cohort 4* EJC 2023	CapBeva	34	4	7.8	NE
	Cobimetinib + atezolizumab	65	9	3.8	20.9
Antoniotti, AtezoTRIBE Lancet Oncol 2022, JCO 2024	FOLFOXIRI-Beva	68	59	11.5	29.2
	FOLFOXIRI-Beva + atezolizumab	134	64	13.0	30.8
Lenz, CM 9X8** J ImT Cancer 2024	FOLFOX-B	68	46	11.9	NR
	FOLFOX-B + Nivolumab	127	60	11.9	29.2
Ree, METIMMOX BJC 2024	FLOX x 8	38	54	9.2	14.6
	FLOX x 2 ⇨ Nivo x 2	38	46	9.2	20.7

* MODUL patients started with FOLFOX x 8 (4 months), pts without PD were randomized, 2 pts (3%) receiving cobimetinib + atezolizumab in MODUL Cohort 4 had dMMR 5 pts (2%) receiving 5FU-Beva + atezolizumab in MODUL Cohort 2 had dMMR;

**6 pts (5%) receiving FOLFOX-B + nivolumab in CM 9X8 had dMMR

Tabel 6 - Randomiserede studier, der har undersøgt effekten af immunterapi hos patienter med kemo-refraktær pMMR mKRC

Author, year	**Regimen**	**N**	**RR %**	**PFS Months**	**OS Months**
Eng, IMBlaze370 Lancet Oncol 2019	Regorafenib	90	2	2.0	8.5
	Atezolizumab	90	2	1.9	7.1
	Atezolizumab + cobimetinib	183	5	1.9	8.9
Chen, CO.26 JAMA Oncol 2020	BSC	61	0	1.9	4.1
	Durvalumab + Tremelimumab	119	1	1.8	6.6
Mettu, BACCI JAMA N Open 2022	CapBeva	46	4	3.6	10.2
	CapBeva + atezolizumab	82	9	4.8	10.4
Kawasoe, LEAP-017 JCO 2024	Regorafenib or FTD/TPI	239	2	3.3	9.3
	Pembrolizumab + lenvatinib	241	10	3.8	9.8
Hecht, STELLAR-303 Lancet 2025	Regorafenib	450	1	2.0	9.4
	Zanzalintinib plus atezolizumab	451	4	3.7*	10.9*

Tabel 7 - Udvalgte studier, der undersøger effekten af anti-angiogenese i 2. og 3. linje hos patienter med mKRC

Forfatter, år	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder)	Median OS (måneder)
Anti-angiogenese, 2. linje, ikke tidligere bevacizumab					
Giantonio et al JCO 2007	FOLFOX	286	9	4,7	10,8
	FOLFOX+Bev	291	23*	7,3*	12,9*
Anti-angiogenese, 2. linje, tidligere bevacizumab					
Van Cutsem et al JCO 2012	FOLFIRI	286	11	4,7	12,1
	FOLFIRI+Afli#	291	20*	6,9*	13,5*
Bennouna et al Lancet Onc 2013	Chemo	411	4	4,1	9.8
	Chemo + Bev#	409	5	5,7*	11,2*
Masi et al Ann Oncol 2015	Chemo	92	17	5,0	15,5
	Chemo + Bev#	92	21	6,8*	14,1
Tabernero et al Lancet Onc 2015	FOLFIRI	536	13	4,5	11,7
	FOLFIRI+Ram#	536	13	5,7*	13,3*
Anti-angiogenese, 3. linje					
Grothey et al Lancet 2013	BSC	255	0	1,7	5,0
	Regorafenib#	505	1	1,9*	6,4*

* Signifikant forskel, # ikke godkendt i DK som standardbehandling

Tabel 8 - Udvalgte studier, der undersøger anti-EGFR-monoklonal antistof-behandling som 2. eller 3. linje behandling

Forfatter, år	**Regime**	***KRAS***	**Antal**	**RR (%)**	**Median PFS (måneder)**	**Median OS (måneder)**
Third line therapy						
Jonker et al NEJM 2007	BSC	?	285	0	1,8	4,6
	Cet	?	287	7*	1,9*	6,1*
Karapetis et al NEJM 2008	BSC	wt	113	0	1,9	4,8
	Cet	wt	117	13*	3,8*	9,5*
Van Cutsem JCO 2007	BSC	?	232	0	1,7	6,5
	Pan + BSC	?	231	10*	1,8*	6,5
Amado et al JCO 2008	BSC	wt	119	0	1,7	7,6
	Pan + BSC	wt	124	17*	2,8*	8,1
Cunningham et al NEJM 2004	Cet	?	111	11	1,5	6,9
	Cet + Iri	?	218	23*	4,1*	8,5

Price et al Lancet Onc 2014	Cet	wt	504	20	4,4	10,0
	Pan	wt	506	22	4,1	10,4
Second line therapy						
Sobrero et al JCO 2008	Iri	?	650	4	2,6	10,0
	Cet + Iri	?	648	16*	4,0*	10,7
Peeters et al. JCO 2010	FOLFIRI	wt	294	10	3,9	12,5
	FOLFIRI + Pan	wt	303	35*	5,9*	14,5
	FOLFIRI	mut	248	14	4,9	11,1
	FOLFIRI + Pan	mut	238	13	5,0	11,8

* Signifikant forskel

10. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet med afsæt i aftale om, at Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut skal understøtte udarbejdelsen af landsdækkende kliniske retningslinjer i en række faglige miljøer, som en del af en styrket indsats for kliniske retningslinjer i Danmark. Formålet med indsatsen er at sikre en evidensbaseret tilgang til behandling på tværs af sundhedsvæsenet, for derigennem at understøtte at patienter og borgere modtager behandling af høj og ensartet kvalitet. Retningslinjen er udformet af og til sundhedsprofessionelle miljøer og godkendt af relevante faglige selskaber. Den administrative godkendelse er foretaget af Retningslinjefunktionen under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.

Retningslinjen er tiltænkt klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter i konkrete kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer fungerer som faglig rådgivning, og er ikke i sig selv juridisk bindende. I den konkrete situation er det sundhedspersonalets faglige skøn, der afgør den bedste tilgang for den enkelte patient. Selv ved nøje overholdelse af anbefalingerne kan et succesfuldt behandlingsresultat ikke garanteres. I nogle tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at vælge en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke, hvis den vurderes at passe bedre til patientens individuelle behov. Selvom de kliniske retningslinjer ikke er juridisk bindende, anvendes de f.eks. ved tilsyn samt klage- og erstatningssager til vurdering af 'omhu og samvittighedsfuldhed'. Det er derfor hensigtsmæssigt at dokumentere evt. afvigelser fra retningslinjeanbefalingerne i patientjournalen samt relevant begrundelse for behandlingsvalg jf. reglerne om journalføring. Læseren bør også være opmærksom på lovgivning, bekendtgørelser, myndighedsvejledninger o.l. på området, da de ikke altid indgår i retningslinjerne.

Retningslinjeskabelonen er udviklet i overensstemmelse med internationale kvalitetsstandarder som fastlagt af AGREE II, GRADE og RIGHT.

Denne retningslinje er udarbejdet med støtte fra Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, der finansieres af Danske Regioner.