

# Die Systemtherapie des Kolorektalkarzinoms

*Aktuelle Optionen in der Palliativ-, neoadjuvanten und adjuvanten Situation*

Beim Kolorektalkarzinom hat die markante Erweiterung der medikamentösen Palette in den vergangenen 16 Jahren eine Verdopplung des mittleren Überlebens von 10 bis 12 auf 20 bis 23 Monate ermöglicht. Mit der Einführung der KRAS-Mutationstestung ist ein erster entscheidender Schritt auf dem Gebiet der Identifikation molekularer Marker und zielgerichteter Therapien getan.

RICARDA CLARENBACH, ROGER VON MOOS

Die medikamentöse Palette beim kolorektalen Karzinom, die vor 15 bis 16 Jahren im Wesentlichen 5-FU umfasste, hat sich in den Folgejahren sowohl um Chemotherapeutika – Capecitabine, Oxaliplatin, Irinotecan – als auch um Biologicals – Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab – markant erweitert und ist weiterhin in deutlicher Entwicklung.

Der Artikel gibt einen Überblick über die gegenwärtigen Therapieoptionen, ausgehend von der Palliativ- über die neoadjuvante hin zur adjuvanten Situation.

## **Palliative Situation**

Trotz Screening wird ein Fünftel der Patienten mit Kolonkarzinom erst im metastasierten Stadium diagnostiziert. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt in diesem Stadium bei 10%. Patienten, bei denen eine Metastasenresektion möglich ist, können vereinzelt mit einem Langzeitüberleben rechnen. In Grenzfällen kann durch eine intensive Kombinationstherapie im Sinne einer neoadjuvanten Chemotherapie eine Konvergenz hin zur Resektabilität erreicht werden.

## **Erstlinienbehandlung**

Das Rückgrat der medikamentösen Therapie des Kolonkarzinoms sowohl in der Palliation wie auch in der

Adjuvanz sind die *Fluoropyrimidine*. Ist der Patient asymptomatisch und liegt keine bedrohliche Metastasierung vor, kann in der Erstlinie eine Monotherapie entweder mit 5-FU oder mit Capecitabine erfolgen. So konnte eine Studie von Ducreux und Kollegen keinen Unterschied im krankheitsfreien Überleben zwischen einer Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin, dem Kombinationschemotherapie-schemata folgen, und dem sofortigen Einsatz der Kombinationschemotherapien finden (1).

Bestehen hingegen tumorassoziierte Symptome, Organkomplikationen oder eine grosse Tumormasse, ist eine Kombination der Fluoropyrimidine mit den neueren Chemotherapeutika *Irinotecan* und *Oxaliplatin* zu wählen – unter Berücksichtigung der Nebenwirkungsprofile der Substanzen, von Komorbiditäten und Alter des Patienten, vorhergehenden Therapien und der Tumorbiologie. Durch die Kombination ist jeweils eine Optimierung der Ansprechrate von 25 bis 30% auf 40 bis 50% möglich (2–6). Zuletzt bestätigte eine grosse italienische Phase-III-Studie die Gleichwertigkeit der Kombinationen FOLFOX und FOLFIRI in der Erstlinientherapie und eine weitere Studie eine Gleichwertigkeit in der Sequenz der beiden Chemotherapieschemata (7). Ausschlaggebend für die Wahl der Kombinationspartner ist somit das Toxizitätsprofil der Substanzen. Unter FOLFIRI dominieren gastrointestinale Nebenwirkungen, unter FOLFOX Myelosuppression und neurologische Toxizitäten. Eine Gleichwertigkeit von 5-FU und Capecitabine konnte für die Kombinationstherapie mit Oxaliplatin nachgewiesen werden (8). Die Kombination Capecitabine/Irinotecan zeichnete sich hingegen durch eine erhöhte Inzidenz von Diarrhöen und eine fraglich geringere Effektivität aus; sie ist daher kritisch zu werten (9).

### **ABSTRACT**

#### **Systemic treatment in colorectal cancer**

In the last 16 years 6 new drugs, have been approved for the treatment of colorectal cancer. This was translated in a doubling of median survival from 10-12 months to 20-24 months. The KRAS mutation testing is a first step forward in identifying groups of patients that will benefit from the new targeted agents. Further new targeted agents and identification of markers of response will help to improve treatment.

**Keywords:** colorectal cancer, new targeted agents, identification of markers

Der zusätzliche Einsatz der Biologicals *Cetuximab*, *Panitumumab* und *Bevacizumab* kann die Ansprechraten nochmals auf bis zu 60% respektive bis zu 50% steigern.

*Bevacizumab* wurde als Erstes der Biologicals zugelassen. Der Zugewinn im mittleren progressionsfreien Überleben (PFS) ist bei 1 bis 4 Monaten einzuordnen. Die Zulassungstudie hatte das IFL-Schema eingesetzt. Wegen geringerer Toxizität und besserer Effektivität wird jedoch das FOLFIRI-Regime empfohlen. Für die Kombination mit Oxaliplatin-haltigen Chemotherapien konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden. Dennoch wird es in den USA sehr häufig (64%) in der Erstlinientherapie eingesetzt (10).

Die beiden EGF-Rezeptor-Antikörper *Cetuximab* und *Panitumumab* wirken, mit Ausnahme der G13D-Mutation (11), nur bei Patienten ohne Mutation des KRAS-Gens. Liegt eine Mutation vor, sind infolge einer konstitutionellen Aktivierung des EGF-Rezeptors die nachgeschalteten Signalwege unabhängig von einer Bindung von Liganden an den Rezeptor aktiv und somit auch einer Blockade desselben nicht zugänglich. Dies ist bei zirka einem Drittel der Patienten der Fall. Der KRAS-Mutationsstatus ist der momentan einzige therapieentscheidende Biomarker. Wegweisend hierfür war die CRYSTAL-Studie, die eine signifikante Verbesserung sowohl des PFS als auch des Gesamtüberlebens (OS) unter der Kombination *Cetuximab* und FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI alleine bei KRAS-Wildtyp-Patienten zeigte (12). Wegen fehlender positiver Studiendaten für die Kombination von *Cetuximab* mit Oxaliplatin-haltigen Chemotherapieschemata hat diese keinen Stellenwert in der Praxis (13).

In der PRIME-Studie als entsprechendem Pendant für *Panitumumab* ergab sich für die Kombination mit FOLFOX ein signifikant besseres PFS; bezüglich des OS zeigte sich jedoch nur ein Trend zum Benefit (14).

Nach 12 Wochen Therapiedauer wird eine Kontrolle mittels CT empfohlen. Liegt kein Progress vor, kann eine Erhaltungstherapie mit Fortführung des Fluoropyrimidins +/- *Bevacizumab* erfolgen. So hatte die MRC-COIN-Studie keinen Nachteil für die Patientengruppe zeigen können, bei der die Chemotherapie (Oxaliplatin /Fluoropyrimidin) auf Fluoropyrimidin alleine deeskaliert wurde, im Vergleich zur Fortführung der Kombinationstherapie bis zum Progress oder Abbruch wegen Toxizität (15).

**Zweitlinientherapie**

In der Zweit- und Drittlinie werden die Therapieentscheidungen individualisiert unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Remissionsdrucks und der Komorbiditäten gefällt.

Generell sollte im Falle eines Progresses auf eine Kombinationschemotherapie respektive eine andere

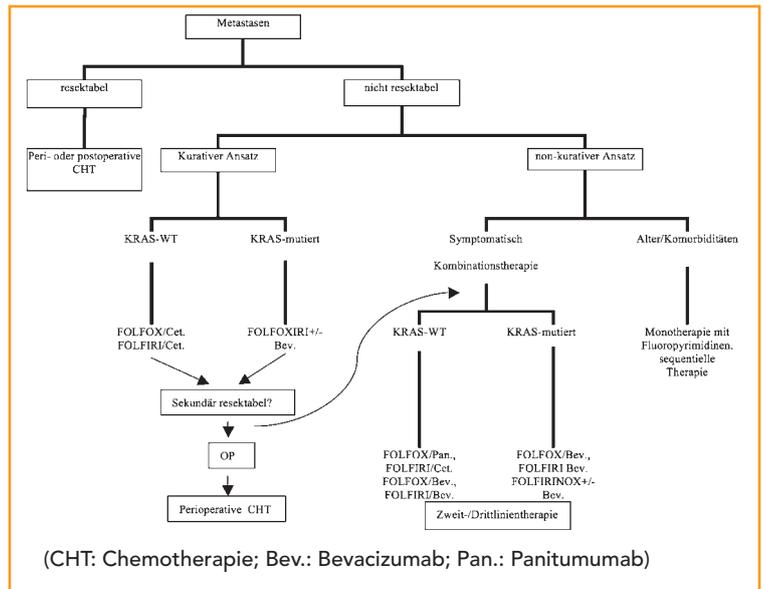


Abbildung 1: Therapiealgorithmus im Stadium IV (alle Therapieregime verstehen sich als Beispiele).

Kombinationschemotherapie gewechselt werden, damit alle drei Chemotherapeutika im Krankheitsverlauf eingesetzt worden sind.

Dass eine Fortführung von *Bevacizumab* in Kombination mit Chemotherapie in der Zweitlinie sinnvoll sein kann, schlossen Arnold und Mitarbeiter aus ihren Daten der TML-Studie, bei der ein signifikant längeres OS (9,8 vs. 11,2 Monate) und PFS (4,1 vs. 5,7 Monate) beobachtet wurden (16).

Sollte bei einem Patienten mit KRAS-Wildtyp in der Erstlinie noch kein EGF-Rezeptor-Antagonist eingesetzt worden sein, sollte dies im Verlauf entweder in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie erfolgen. Die Zulassung gilt für den Einsatz von *Cetuximab* in Kombination mit Irinotecan nach Progress unter Irinotecan-Monotherapie (16) sowie für *Cetuximab*-Monotherapie (18).

Für den Einsatz von *Panitumumab* in der Zweitlinie in Kombination mit FOLFIRI und in der Zweit-/Drittlinie in Monotherapie liegen positive Ergebnisse bezüglich Remissionsraten und verlängerten PFS, jedoch nicht für das OS vor.

Die Diskussion, ob EGFR-Antagonisten frühzeitig in der Erstlinie oder erst nachfolgend eingesetzt werden sollen, ist noch nicht abgeschlossen. Für einen Austausch der EGFR-Antagonisten untereinander nach Progress gibt es keine schlüssigen positiven Daten.

**Alte Patienten**

In die meisten Studien wurden ältere Patienten und insbesondere solche mit Komorbiditäten nicht eingeschlossen (19). Bisher wurden, vor dem Hintergrund der Ergebnisse zweier grosser Sequenzstudien, die keinen Vorteil bezüglich des OS für eine

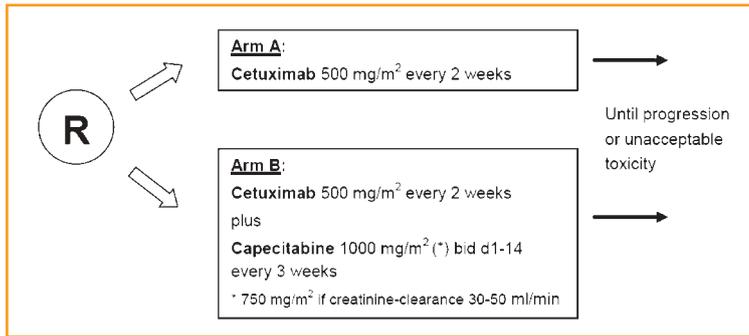


Abbildung 2: Studiendesign der SAKK-41/10-Studie für ältere Patienten mit mCRC, KRAS- und BRAF-Wildtyp und Komorbiditäten:

- entweder >70 Jahre mit zumindest einem der beiden Faktoren:
- jegliche funktionelle Abhängigkeit gemäss dem IADL (Instrumental Activities of Daily Life)
  - wesentliche Komorbiditäten gemäss CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for geriatric patients).

Kombinationschemotherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Fluoropyrimidinen erbracht hatten, bei komorbiden, älteren Patienten Letztere als Erstlinientherapie empfohlen. Die vor Kurzem aktivierte Studie SAKK 41/10 prüft nun den Stellenwert des EGFR-Antagonisten Cetuximab mit und ohne Capecitabine bei Patienten über 75 Jahre mit Komorbiditäten und KRAS- und BRAF-Wildtyp (s. Abbildung 2).

### Adjuvante Situation

Die Entwicklungen in der adjuvanten Therapie bis 2007 sind ausführlich in der «Schweizer Zeitschrift für Onkologie» 3/2007 dargestellt (20). Als wesentlicher Eckpunkt bleibt festzuhalten, dass für Patienten im UICC-Stadium III – seit Veröffentlichung der Daten der MOSAIC-Studie im Jahr 2003 – die Kombination aus Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure (FOLFOX) über 6 Monate als adjuvante Standardtherapie gilt. Im Vergleich zu einer alleinigen 5-FU-Therapie war eine 4- bis 6%ige Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gezeigt worden (21). Eine Alternative stellt – gemäss den Ergebnissen der im Jahr 2011 endgültig publizierten internationalen Studie – die Kombination Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX) dar (22). Neben einer besseren Verträglichkeit und der Verschiebung des Nebenwirkungsprofils von gastrointestinalen Nebenwirkungen hin zum Hand-Fuss-Syndrom ist die Nicht-Notwendigkeit eines Ports von wesentlichem Vorteil.

Sämtliche Studien, die den Stellenwert der Biologicals Cetuximab (23) und Bevacizumab (24, 25) in Kombination mit FOLFOX oder XELOX untersuchten, fielen negativ aus. Auch Irinotecan-haltige Schemata haben in der Adjuvanz keinen Stellenwert (26). Patienten höheren Alters (> 70 Jahre) wird aufgrund vermehrter Todesfälle unter Oxaliplatin und fehlenden Effekts auf das Gesamtüberleben weiterhin eine

Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin entsprechend dem kontinuierlichen Infusionsschema nach de Gramont in Kombination mit Leukovorin empfohlen. Aufgrund seiner besseren Verträglichkeit und einem Trend zu einer besseren Wirksamkeit wird Capecitabine bevorzugt (27).

Für Patienten im UICC-Stadium II mit Risikofaktoren (d.h. T4-Tumor, < 12 Lymphknoten untersucht, Perforation, Notfalloperation und Ileus) wird gemäss den Leitlinien der DGHO eine adjuvante Therapie mit 5-FU oder Capecitabine empfohlen. Eine retrospektive Analyse der amerikanischen Medicare-Datenbank (SEER) von Patienten unter adjuvanter Therapie belegte nur für solche im UICC-Stadium III, nicht jedoch im Stadium II einen Überlebensbenefit (28). Obwohl es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt, sollte dennoch die Indikation zu einer adjuvanten Therapie im UICC-Stadium II mit Risikofaktoren weiterhin kritisch diskutiert werden (29). Bei Patienten im UICC-Stadium II mit Mikrosatelliteninstabilität wird die Chemotherapie sogar als kontraproduktiv angesehen (30).

Dass die adjuvante Therapie möglichst früh nach der Operation begonnen werden sollte, bestätigte jüngst eine Studie, die eine erhebliche Verschlechterung des Gesamtüberlebens bei verzögertem Beginn der Therapie mehr als 60 Tage nach Operation belegte (31).

### Neoadjuvante Situation

Bei Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen hatte eine perioperative Therapie mit je 6 Zyklen nach dem FOLFOX-Schema vor und nach der Operation zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens geführt. Die aktuellsten Ergebnisse der Nachbeobachtung zeigen zwar ein mit 61 Monaten längeres Gesamtüberleben in der perioperativen Therapiegruppe im Vergleich zu 54 Monaten in der allein chirurgisch behandelten Gruppe. Allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant (32). Die S3-Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft empfehlen bislang bei Patienten mit primär resektablen Lebermetastasen die sofortige Operation. In zwei grossen Studien werden derzeit die maximalen Therapieansätze untersucht, bestehend aus FOLFOX, ergänzt durch einen EGFR-Antikörper im Falle des Vorliegens eines KRAS-Wildtyps (PANTER-Studie), oder allen drei Chemotherapeutika (FOLFOXIRI) zusammen mit dem VEGF-Antikörper Bevacizumab, unabhängig vom KRAS-Status (PERIMAX-Studie).

Bei Patienten mit primär irresektablen Lebermetastasen kann durch oben genannte Kombinationstherapien bei bis zu 40% durch ein Downsizing eine Resektabilität erreicht und damit eine kurative Option ermöglicht werden. Die italienische Gruppo Oncologico Nord Ovest und die Hellenic Oncology Rese-

arch Group hatten mit FOLFOXIRI in der Erstlinientherapie unter anderem in der neoadjuvanten Therapiesituation Ansprechraten von bis zu 60% und R0-Resektionsraten von bis zu 15% erreichen können (33, 34). Unter anderen Kombinationstherapien mit Oxaliplatin/Irinotecan und 5-FU oder Capecitabine waren Gesamtansprechraten von bis zu 80% und ein OS von 22 Monaten bei guter Verträglichkeit dokumentiert worden (35, 36). Sobald die Operabilität gegeben ist, sollte die Resektion erfolgen, um eine unnötige Hepatotoxizität infolge der Chemotherapie zu vermeiden.

### Rektumkarzinom

In den UICC-Stadien II und III wird eine multimodale Therapie empfohlen. Ist eine R0-Resektion oder der Sphinktererhalt fraglich, ist eine neoadjuvante Chemoradiotherapie, beispielsweise mit Capecitabine, angezeigt. Die präoperative Therapie ermöglicht im Vergleich zu der postoperativen Behandlungsgruppe bei mehr Patienten eine Sphinkter-erhaltende Operation. Bezüglich Toxizität und OS respektive PFS gab es keine Unterschiede (37). Die Hinzunahme von Oxaliplatin hatte in einer Phase-III-Studie keinen Effekt auf die pathologische Remission und war mit erheblich mehr Toxizität verbunden gewesen (38). Noch ausstehend sind die Ergebnisse einer Studie, die den neoadjuvanten Einsatz von Cetuximab in Kombination mit Capecitabine/Oxaliplatin und Radiotherapie bei KRAS/BRAF-Wildtyp-Patienten überprüft (39). Bei Patienten mit ausgeprägten Morbiditäten, die medizinisch inoperabel scheint und die eine Operation ablehnen, ist stattdessen eine definitive Radiochemotherapie mit engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen eine Option (40).

### Ausblick

Mit dem wachsenden Verständnis für die Karzinogenese der kolorektalen Karzinome und ihrer molekularen Veränderungen wird insbesondere im Bereich der zielgerichteten Therapien und Biomarker geforscht, mit der Intention, die Therapien selektiv einzusetzen, die Wirksamkeit zu maximieren und die Toxizität zu minimieren. Zu den bis anhin relevanten prognostischen Biomarkern zählen beispielsweise die Mikrosatelliteninstabilität als positiver und die BRAF-Mutation als negativer prognostischer Biomarker. Der einzige bisher klinisch relevante Prädiktor ist der KRAS-Mutationsstatus. In *Abbildung 3* ist grafisch beispielhaft die Prävalenz molekularer Veränderungen der EGFR-Kaskade in Bezug auf das Ansprechen auf eine EGFR-Antikörpertherapie dargestellt (41).

Im Bereich der zielgerichteten Therapien ist in nächster Zeit mit der Zulassung des oral verabreichbaren Multikinase-Inhibitors *Regorafenib* zu rechnen, der neben dem VEGF-Rezeptor auch KIT, RET, PDGFR

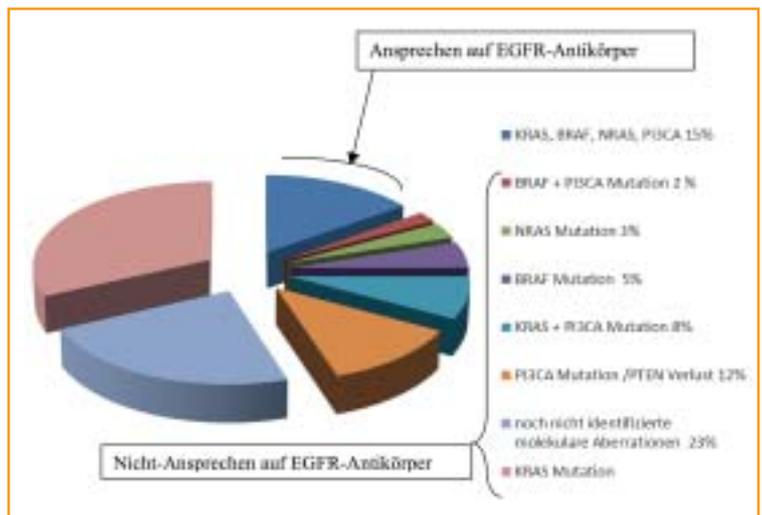


Abbildung 3: Prävalenz der Deregulationen der EGFR-Kaskade und Ansprechen auf EGFR-Antikörper-Therapie bei Chemotherapie-refraktärem fortgeschrittenem Kolonkarzinom.

(modifiziert nach Dienstmann R, Vilar E et al. [39])

und FGFR hemmt. In der CORRECT-Studie führt sein Einsatz im Vergleich zur «best supportive care» bei vorbehandelten Patienten zu einer Verlängerung des OS (42). Ebenfalls interessant ist das neue Fusionsmolekül *Aflibercept*, das die Interaktion zwischen VEGF und PlGF (Placental Growth Factor) und seinen Rezeptoren blockiert. In Kombination mit FOLFIRI nach vorangegangener Therapie mit FOLFOX mit und ohne Bevacizumab konnte – im Vergleich zu FOLFIRI allein – eine signifikante Verlängerung des OS gezeigt werden (43). ▲

Dr. med. Ricarda Clarenbach  
(Korrespondenzadresse)  
E-Mail: Ricarda.Clarenbach@ksgr.ch

und

PD Dr. med. Roger von Moos

Medizinische Onkologie und Hämatologie  
Kantonsspital Graubünden  
7000 Chur

## Merkpunkte

- ▲ **In der adjuvanten Situation** stellt die Kombinationsbehandlung Oxaliplatin/Fluoropyrimidin nebst der Capecitabine-Monotherapie in ausgewählten Fällen der Standard dar.
- ▲ **Liegt ein KRAS-Wildtyp** vor, sollte eine EGFR-Antikörpertherapie Einsatz finden.
- ▲ **Ob in der Erstlinientherapie** eine Polychemotherapie +/- Antikörper oder aber eine Monotherapie mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt wird, hängt vom Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorhandensein von Tumorsymptomen und der therapeutischen Zielsetzung ab.
- ▲ **Eine Deeskalation einer Erstlinien-Polychemotherapie** kann bei schlechter Verträglichkeit, maximalem Ansprechen oder auf Wunsch des Patienten angeboten werden. Dabei liegen die meisten Daten zur Erhaltungstherapie mit Fluoropyrimidinen alleine oder in Kombination mit Bevacizumab vor.

### Quellen:

- Ducreux M, Malka D et al.: Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2011 Oct; 12(11): 1032–44.
- Saltz LB, Cox JV et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med.* 2000 Sep 28; 343(13): 905–14.
- Douillard JY, Cunningham D et al.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000 Mar 25; 355(9209): 1041–47.
- Köhne CH, van Cutsem E 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 Aug 1; 23(22): 4856–65.
- de Gramont A, Figuer A et al.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Aug; 18(16): 2938–47.
- Giacchetti S, Perpoint B 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 Jan; 18(1): 136–47.
- Tournigand C, André T et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 15; 22(2): 229–37.
- Arkenau HT, Arnold D et al.: Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 20; 26(36): 5910–17.
- Köhne CH, De Greve J et al.: Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *EORTC study 40015. Ann Oncol.* 2008 May; 19(5): 920–6.
- Zafar SY, Marcello JE et al.: Longitudinal patterns of chemotherapy use in metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pract.* 2009 Sep; 5(5): 228–29.
- De Roock W, Jonker DJ et al.: Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA.* 2010; 304: 1812–20.
- Bokemeyer C, Van Cutsem E et al.: Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012 Jul; 48(10): 1466–75.
- Maughan TS, Adams RA 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 Jun 18; 377(9783): 2103–14.
- Douillard JY, Siena S et al.: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1; 28(31): 4697–705.
- Adams RA, Meade AM 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 Jul; 12(7): 642–53.
- Arnold D (Presenting Author): Bevacizumab (BEV) plus Chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomised phase III intergroup study (TML study). *ASCO 2012 Proc.* 30 CRA 3503.
- Cunningham D, Humblet Y et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22; 351(4): 337–45.
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ et al.: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15; 357(20): 2040–48.
- Papamichael D, Audisio R et al.: Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol.* 2009 Jan; 20(1): 5–16.
- Greuter S, Jörger M, Köberle D: Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms. *Behandlungskonzepte gestern, heute, morgen. SZO 2007;* 3: 20–24.
- André T, Boni C et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1; 27(19): 3109–16.
- Haller DG, Tabernero J et al.: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10; 29(11): 1465–71.
- Alberts SR, Sargent DJ et al.: Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012 Apr 4; 307(13): 1383–93.
- Allegra CJ, Yothers G et al.: Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 1; 29(1): 11–16.
- de Gramont A, Van Cutsem E et al.: Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec; 13(12): 1225–33.
- Van Cutsem E, Labianca R et al.: Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1; 27(19): 3117–25.
- Twelves C, Wong A et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30; 352(26): 2696–704.
- O'Connor ES, Greenblatt DY et al.: Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1; 29(25): 3381–88.
- Meropol NJ.: Ongoing challenge of stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 1; 29(25): 3346–48.
- Sargent DJ, Marsoni S et al.: Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10; 28(20): 3219–26.
- Bayraktar UD, Chen E et al.: Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? *Cancer.* 2010 Dec 17.
- Falcone A, Ricci S 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 May 1; 25(13): 1670–76.
- Souglakos J, Androulakis N et al.: FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic co-

lorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27; 94(6): 798–805.

34. Nordlinger B (Presenting Author): EORTC liver metastases intergroup randomized III study 40983: Long-term survival results. *ASCO 2012 Proc*. 30 3508.

35. von Moos R, Roth A et al.: Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine (OCX) for first-line treatment of advanced/metastatic colorectal cancer: a phase I trial (SAKK 41/03). *Onkologie*. 2010; 33(6): 295–99.

36. Seium Y, Stupp R et al. Oxaliplatin combined with irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin (OCFL) in metastatic colorectal cancer: a phase I-II study. *Ann Oncol*. 2005 May; 16(5): 762–66.

37. Park JH, Yoon SM et al.: Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*. 2011 Aug 15; 117(16): 3703–12.

38. Aschele C, Cionini L et al.: Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10; 29(20): 2773–80.

39. Dewdney A, Cunningham D et al.: Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012 May 10; 30(14): 1620–27.

40. Maas M, Beets-Tan RG et al.: Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10; 29(35): 4633–40.

41. Dienstmann R, Vilar E et al.: Molecular predictors of response to chemotherapy in colorectal cancer. *Cancer J*. 2011 Mar-Apr; 17(2): 114–26.

42. Van Cutsem E, Tabernero J 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 Oct 1; 30(28): 3499–506.

43. Allegra CJ (Presenting Author): Effects of prior Bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of Aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen. *ASCO 2012 Proc*. 30 3505.