

Update richtlijn colorectaal carcinoom Medische Oncologie 2017 (21-9-2017)

Werkwijze: de richtlijn is alleen op onderwerpen aangepast die direct gevolgen hebben voor de algemene praktijk op basis van “expert opinion”. Indien van toepassing zijn de aanpassingen conform de PASKWIL criteria.

Het niveau van bewijs is gecodeerd volgens een notitie van het Kwaliteitsinstituut Gezondheidszorg CBO 2007:

- A1 systematische reviews/meta-analyses van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies van A2 niveau
- A2 gerandomiseerd onderzoek of prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en kwaliteit en follow-up, en adequaat gecontroleerd voor “confounding factors”
- B vergelijkend onderzoek maar niet met kenmerken van A2, of retrospectief cohortonderzoek
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen

Dit leidt tot de volgende niveau's van conclusies:

- 1 onderzoek van niveau A1 of ≥ 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies van A2 niveau
- 2 1 onderzoek van A2 niveau of ≥ 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies van B niveau
- 3 1 onderzoek van niveau B of C
- 4 mening van deskundigen

Aanbevelingen kunnen vervolgens op de volgende manier worden gedaan:

Niveau 1: ‘Het is aangetoond dat...’

Niveau 2: ‘Het is aannemelijk dat...’

Niveau 3: ‘Er zijn aanwijzingen dat...’

Niveau 4: ‘Deskundigen zijn van mening dat...’

Leeswijzer: De tekst beperkt zich tot de nieuwe tekst die dient te worden toegevoegd of die de oude tekst vervangt. Het hoofdstuk systemische behandeling van metastasen is geheel herschreven omdat de aanpassingen moeilijk in de oude tekst inpasbaar waren. In deze sectie zijn alleen de nieuwe literatuur referenties opgegeven.

Samenstelling DCCG werkgroep Medische Oncologie:

- Prof. dr. C.J.A. Punt, AMC Amsterdam (voorzitter)
- Dr. H.J. Bloemendal, Meander Medisch Centrum Amersfoort
- Dr. M. Chalabi, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis Amsterdam
- Dr. G.J. Creemers, Catharina Ziekenhuis Eindhoven
- Dr. F. Erdkamp, Zuyderland Medisch Centrum Sittard
- Dr. J.W.B. de Groot, Isala Klinieken Zwolle
- Drs. M.P. Hendriks, Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar
- Prof. dr. J.J.M. van der Hoeven, Radboud UMC Nijmegen
- Prof. dr. G.A.P. Hospers, UMC Groningen
- Dr. R.S. de Jong, Martini ziekenhuis Groningen
- Prof. dr. M. Koopman, UMC Utrecht
- Dr. M. Los, Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
- Dr. L. Mekenkamp, Medisch Spectrum Twente Enschede
- Dr. H. Pruijt, Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch
- Dr. D. Sommeijer, Flevoziekenhuis Almere
- Drs. L. Simkens, Maxima Medisch Centrum Veldhoven
- Dr. A.J. ten Tije, Amphia Ziekenhuis Breda
- Dr. A.M.T. van der Velden, Ter Gooi Ziekenhuizen Hilversum
- Prof. dr. H. Verheul, VUmc Amsterdam
- Drs. J. de Vos-Geelen, MUMC Maastricht

1. **SAMENVATTING: wat is er nieuw?**

Algemeen:

DPYD genotypering wordt aanbevolen voorafgaande aan behandeling met een fluoropyrimidine.

Adjuvante behandeling:

Het is aannemelijk om de criteria voor het bespreken van adjuvante chemotherapie bij hoog-risico stadium II, micro-satelliet stabiel coloncarcinoom te beperken tot stadium pT4.

Behandeling van gemetastaseerde ziekte:

Bij patiënten met synchrone, permanent niet-resectabele metastasen en weinig tot geen klachten van de primaire tumor kan systemische therapie veilig gegeven worden met de primaire tumor in situ.

Na HIPEC en cytoreductieve chirurgie is de meerwaarde van adjuvante chemotherapie onbekend.

Het wordt aanbevolen om voorafgaand aan de start van systemische behandeling de *RAS/BRAF V600E* mutatiestatus en mismatch repair status van de tumor te bepalen.

Behandeling met FOLFOXIRI + bevacizumab is een optie in de eerste lijn, vooral bij patiënten met slecht-prognostische kenmerken zoals een *BRAF V600E* gemuteerde tumor.

Na initiële behandeling met een oxaliplatin-bevattend schema wordt aanbevolen de oxaliplatin na 6 cycli (3-wekelijks schema) of 8 cycli (2-wekelijks schema) te onderbreken en pas te hervatten bij progressie van ziekte, om ernstige neurotoxiciteit te voorkomen. In deze setting is meerwaarde aangetoond van onderhoudsbehandeling met een fluoropyrimidine + bevacizumab.

Er is geen meerwaarde voor anti-EGFR therapie bij patiënten met een *BRAF V600E* gemuteerde tumor.

Bij patiënten met een *RAS/BRAF V600E* wildtype tumor met rechtszijdige lokalisatie van de primaire tumor (coecum, flexura hepatica, colon transversum) of met een *RAS* gemuteerde tumor is er geen meerwaarde voor anti-EGFR therapie in eerste of latere lijn.

Bij patiënten met een *RAS/BRAF V600E* wildtype tumor met linkszijdige lokalisatie van de primaire tumor (flexura lienalis, colon descendens, sigmoid, rectum) is er in eerste lijn geen voorkeur voor de toevoeging van bevacizumab of een anti-EGFR antilichaam aan chemotherapie. Het wordt wel aanbevolen om deze middelen bij deze patiënten ergens tijdens het beloop van hun ziekte toe te dienen.

De meerwaarde van toevoeging van bevacizumab aan 2e lijns chemotherapie bij patiënten die in 1^e lijn zijn behandeld met alleen chemotherapie is aannemelijk. Bij patiënten die in 1^e lijn zijn behandeld met chemotherapie + anti-EGFR antilichaam is dit niet prospectief onderzocht.

S-1 is een bruikbaar alternatief voor capecitabine indien dit laatste middel gepaard gaat met ernstige klachten van handvoetsyndroom.

De meerwaarde van monotherapie met trifluridine-tipiracil als laatste lijns behandeling is aannemelijk.

2. ADJUVANTE SYSTEMISCHE THERAPIE

STADIUM

Aanbevelingen

Er is internationaal geen consensus over criteria die een patiënt classificeren als een hoog-risico stadium II coloncarcinoom. De meest gebruikte criteria zijn pT4, <10 regionale lymfklieren onderzocht, obstructie/perforatie bij presentatie, (extramuraal) vasculaire invasie, en slecht- tot ongedifferentieerde tumoren. Van deze factoren lijkt pT4 stadium prognostisch de meest belangrijke factor (*niveau 2*).

Literatuurbespreking

- Analyse 889 stadium II en III coloncarcinoom patiënten: pT4 heeft vergelijkbare slecht-prognostische waarde als positieve regionale lymfeklieren; differentiatiegraad en lymfevat invasie zijn bij stadium II prognostisch niet van belang (*Snaebjornsson P et al. Int J Cancer 2014*).
- Analyse van 860 stadium II coloncarcinoom patiënten: alleen pT4 was geassocieerd met slechte prognose (*Kim JE et al. Ann Surg Oncol 2015*).

ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE COLONCARCINOOM

Aanbevelingen

Bij patiënten met een stadium II coloncarcinoom met hoog-risico kenmerken is het aannemelijk dat adjuvante chemotherapie alleen meerwaarde heeft bij pT4N0M0 tumoren (*niveau 2*). In deze situatie dient de behandeling te bestaan uit een oxaliplatin-bevattend schema, en is de winst van fluoropyrimidine monotherapie niet aangetoond. Indien er tevens sprake is van MSI dan is het advies om af te zien van adjuvante chemotherapie. Voor patiënten met een stadium II coloncarcinoom met andere hoog-risicokenmerken lijkt adjuvante chemotherapie geen meerwaarde te hebben.

DPYD genotypering wordt sterk aanbevolen voorafgaande aan behandeling met een fluoropyrimidine, waarbij men zich dient te realiseren dat hiermee hooguit de helft van patiënten met een DPD deficiëntie wordt geïdentificeerd (*niveau 2*).

Literatuurbespreking:

- De MOSAIC studie toont voor hoog-risico stadium II een winst in 6-jaars overleving van 2.7% (*Tournigand C et al. J Clin Oncol 2012*) en in 10-jaars overleving van 3.7% (*André T et al. J Clin Oncol 2015*) voor FOLFOX t.o.v. 5FU/LV.
- Retrospectieve, population-based studies laten wisselende resultaten zien voor de winst van adjuvante chemotherapie bij stadium II, hoog vs laag risico (*Casadaban L et al. 2016; Booth C et al. Clin Oncol 2016; O' Connor E et al. J Clin Oncol 2011; McKenzie S et al. Cancer 2011*).
- Retrospectieve analyse van 1286 patiënten met hoog-risico stadium II coloncarcinoom toonde alleen voor pT4 stadium een consistente associatie met

- winst in recidief-vrije-, ziekte-specifieke, en totale overleving (OS: HR, 0.50, $p=0.002$) (*Kumar A et al. Cancer 2015*).
- Retrospectieve analyse van 1937 patiënten met stadium II pT4 liet overlevingswinst zien voor adjuvante chemotherapie (OS $p<0.001$; RFS $p=0.0008$) (*Teufel A et al. BMC Cancer 2015*)
 - Retrospectieve analyse van 4940 hoog-risico stadium II patiënten in NL liet alleen voor pT4 (n=995) een overlevingswinst zien (HR 0.43) voor adjuvante chemotherapie (*Verhoeff S et al. Int J Cancer 2016*).
 - DPYD*2A genotypering identificeert 25% van patiënten met een DPD deficiëntie, is sterk geassocieerd met ernstige toxiciteit van fluoropyrimidines, en leidt tot meer veilige behandeling, en is kosten-effectief (*Deenen MJ et al. J Clin Oncol 2016*).
 - Met een genotypering van 4 DPYD varianten (DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G en c.1236G>A) is ongeveer de helft van patiënten met een DPD deficiëntie op te sporen. Deze varianten zijn eveneens klinisch relevante predictoren van ernstige toxiciteit van fluoropyrimidines (*Meulendijks D et al. Lancet Oncol 2015*).

3. GEMETASTASEERDE ZIEKTE

3.1 Chirurgische behandeling

Aanbevelingen

Bij patiënten met synchrone, permanent niet-resectabele metastasen en weinig tot geen klachten van de primaire tumor kan systemische therapie veilig gegeven worden met de primaire tumor in situ (*niveau 1*), en is er buiten studieverband geen indicatie tot chirurgische verwijdering van de primaire tumor.

Literatuurbespreking:

- Systemische therapie kan veilig worden toegediend bij patiënten met niet-resectabele metastasen en de primaire tumor in situ (*Poultsides GA et al. J Clin Oncol 2009; Cirocchi R et al. Cochrane Database Syst Rev 2012*).
- Indien de primaire tumor geen of weinig klachten geeft is er geen indicatie om deze chirurgisch te verwijderen. Hoewel retrospectieve analyses een overlevingsvoordeel laten zien voor resectie van de primaire tumor bij niet-resectabele metastasen, kan een selectiebias niet worden uitgesloten (*Venderbosch S et al. Ann Surg Oncol 2011, Ferrand F et al. Eur J Cancer 2013*), en dient deze resectie alleen in studieverband plaats te vinden (*'t Lam-Boer J et al. BMC Cancer 2014*).

3.2 Peritonitis carcinomatosa

Aanbeveling

De waarde van adjuvante chemotherapie na HIPEC en CR is onbekend, en dient bij voorkeur alleen in studieverband plaats te vinden.

3.3 Systemische behandeling

Aanbevelingen

De keuze van systemische therapie bij het gemetastaseerde colorectaal carcinoom wordt vooral bepaald door onderscheid te maken tussen patiënten met:

1. primair resectabele metastasen (doel van behandeling: curatie)
2. primair niet-resectabele maar potentieel resectabele metastasen na voldoende respons op systemische therapie (doel van behandeling: curatie)
3. permanent niet-resectabele metastasen (doel van behandeling: levensverlenging met behoud of verbetering van kwaliteit van leven)

De bespreking van de systemische behandeling beperkt zich tot die geneesmiddelen die een positief resultaat in prospectief gerandomiseerd onderzoek hebben getoond. Dit zijn wat betreft chemotherapie de fluoropyrimidines (5FU, capecitabine, S-1), oxaliplatin, irinotecan, en trifluridine-tipiracil, en wat betreft de 'targeted' geneesmiddelen bevacizumab (een antilichaam tegen de vasculaire endotheliale groeifactor, VEGF), en cetuximab/panitumumab (antilichamen tegen de epidermale groeifactor receptor, EGFR). Op grond van de thans beschikbare gegevens hebben cetuximab en panitumumab een vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit (*niveau 2*), en de resultaten van beide geneesmiddelen kunnen dus worden gebruikt om de plaats van anti-EGFR therapie vast te stellen.

Het continueren van bevacizumab na eerste progressie tijdens 2e lijns therapie met een irinotecan- of oxaliplatin-bevattend schema, de toevoeging van aflibercept (een "decoy" receptor van VEGF) aan FOLFIRI in de 2e lijn na eerdere oxaliplatin-bevattende chemotherapie met of zonder bevacizumab, de toevoeging van ramucirumab (antilichaam tegen de VEGF-receptor2) aan FOLFIRI in 2^e lijn, en behandeling met regorafenib (een tyrosine multikinase inhibitor) in laatste lijn tonen allen weliswaar een statistisch significante overlevingswinst ten opzichte van de huidige standaardbehandeling in die situatie, maar hebben een te beperkte meerwaarde om als standaardbehandeling te worden toegepast.

Behandeling met immuuntherapie (checkpoint inhibitors: pembrolizumab, nivolumab) is veelbelovend bij patiënten met een MSI gemetastaseerd colorectaalcarcinoom, maar dient vooralsnog alleen in studieverband plaats te vinden.

Literatuurbespreking:

- Panitumumab en cetuximab monotherapie hebben vergelijkbare effectiviteit en toxiciteit bij patiënten met chemotherapie-refractair *KRAS* wildtype gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (*Price T et al. Lancet Oncol 2014*).

DPYD genotypering wordt sterk aanbevolen voorafgaande aan behandeling met een fluoropyrimidine waarbij men zich dient te realiseren dat hiermee hooguit de helft van patiënten met een DPD deficiëntie wordt geïdentificeerd (*niveau 2*, zie ook de paragraaf: adjuvante systemische therapie).

3.3.1 Primair niet- maar potentieel wel resectabele metastasen

Aanbevelingen

Patiënten met primair niet-resectabele maar potentieel wel resectabele levermetastasen dienen behandeld te worden met ten minste doublet chemotherapie in combinatie met targeted therapie. Het optimale schema is niet bekend en is onderwerp van lopend onderzoek. Voor de keuze van inductie chemotherapie en targeted therapie wordt verder verwezen naar de tekst onder permanent niet-resectabele metastasen.

Inductie systemische therapie geeft geen verhoging van de morbiditeit van leverchirurgie mits de duur ervan wordt beperkt. Frequentie evaluatie van de respons met beeldvorming (elke 8-9 weken) en bespreking in het MDO is aangewezen.

Literatuurbespreking

- Op grond van de huidige gegevens is er geen eenduidige voorkeur voor een inductieschema van systemische therapie om niet-resectabele levermetastasen te converteren naar resectabele metastasen, dit wordt in studieverband onderzocht (*Huiskens J et al. BMC Cancer 2015*).

3.3.2 Permanent niet-resectabele metastasen

Aanbevelingen

De werkgroep beveelt aan om voorafgaand aan de start van behandeling bij patiënten de *RAS* en *BRAF V600E* mutatiestatus als ook de mismatch repair status van de tumor te bepalen.

Voor patiënten met permanent niet-resectabele metastasen is chemotherapie plus targeted therapie de standaard 1e lijns behandeling (*niveau 1*).

Voor doublet chemotherapie is er op grond van effectiviteit en incidentie van toxiciteit geen duidelijk verschil tussen irinotecan (FOLFIRI)- en oxaliplatin (CAPOX of FOLFOX)-bevattende schema's (*niveau 1*).

Het is aannemelijk dat eerstelijns behandeling met FOLFOXIRI + bevacizumab meerwaarde heeft ten opzichte van FOLFIRI + bevacizumab en is daarmee ook een optie (*niveau 2*), vooral bij patiënten met slecht-prognostische kenmerken zoals een *BRAF V600E* gemuteerde tumor (*niveau 3*).

Na initiële behandeling met een oxaliplatin-bevattend schema is het raadzaam de oxaliplatin na 6 cycli (3-wekelijks schema) of 8 cycli (2-wekelijks schema) te staken en pas te hervatten bij progressie van ziekte, om ernstige neurotoxiciteit te voorkomen (*niveau 2*). Na initiële behandeling met een fluoropyrimidine, oxaliplatin en bevacizumab is in deze setting meerwaarde aangetoond van onderhoudsbehandeling met een fluoropyrimidine + bevacizumab ten opzichte van observatie (*niveau 1*).

Bij patiënten in goede algemene conditie, zonder slecht prognostische kenmerken, en bij wie geen lokale palliatie van symptomatische metastasen wordt nagestreefd is fluoropyrimidine monotherapie + bevacizumab een volwaardig alternatief voor combinatie chemotherapie + bevacizumab (*niveau 1*). Dit schema heeft de voorkeur bij patiënten die geen kandidaten zijn voor combinatie chemotherapie (bv. ouderen of bij aanwezigheid van ernstige

comorbiditeit).

Patiënten met een *BRAF V600E* gemuteerde tumor hebben een slechte prognose, en de meerwaarde van anti-EGFR therapie bij deze patiënten lijkt beperkt of afwezig (*niveau 1*). De prognostische/predictieve waarde van andere, nog zeldzamer *BRAF* mutaties lijkt minder ongunstig (*niveau 3*).

Bij patiënten met een *RAS/BRAF V600E* wildtype tumor met rechtszijdige lokalisatie van de primaire tumor (coecum, flexura hepatica, colon transversum) of met een *RAS* gemuteerde tumor is er geen meerwaarde voor anti-EGFR therapie in 1e of latere lijn (*niveau 1*), en bestaat de 1e lijns standaardbehandeling uit chemotherapie + bevacizumab .

Bij patiënten met een *RAS/BRAF V600E* wildtype tumor met linkszijdige lokalisatie van de primaire tumor (flexura lienalis, colon descendens, sigmoid, rectum) is er in 1e lijn geen voorkeur voor de toevoeging van bevacizumab of een anti-EGFR antilichaam aan chemotherapie (*niveau 2*). Het wordt aanbevolen dat patiënten met een *RAS/BRAF V600E* wildtype tumor met linkszijdig gelokaliseerde primaire tumor ergens tijdens het beloop van hun ziekte zowel een anti-EGFR antilichaam als bevacizumab krijgen toegediend.

De meerwaarde van toevoeging van bevacizumab aan 2e lijns chemotherapie bij patiënten die in 1^e lijn zijn behandeld met alleen chemotherapie is aannemelijk (*niveau 2*). Bij patiënten die in 1^e lijn zijn behandeld met chemotherapie + anti-EGFR antilichaam is dit niet prospectief onderzocht.

Voor zowel bevacizumab als anti-EGFR therapie is er geen chemotherapieschema van voorkeur, met dien verstande dat anti-EGFR antilichamen niet gecombineerd dienen te worden met capecitabine vanwege de kans op verhoogde toxiciteit, er geen gegevens zijn over de combinatie van anti-EGFR therapie met fluoropyrimidine monotherapie, en er weinig gegevens zijn van anti-EGFR therapie met triple chemotherapie.

Capecitabine is een goed alternatief voor 5-fluorouracil (met uitzondering van combinatie met anti-EGFR therapie, zie boven). S-1 is een bruikbaar alternatief voor capecitabine indien dit laatste middel gepaard gaat met ernstige klachten van handvoetsyndroom.

De meerwaarde van monotherapie met trifluridine-tipiracil als laatste lijns behandeling bij patiënten die nog in redelijke conditie zijn (ECOG performance status 0-1) is aannemelijk (*niveau 2*).

Literatuurbespreking

- Behandeling met FOLFOXIRI + bevacizumab toonde in een fase 3 studie in vergelijking met FOLFIRI + bevacizumab een significante verbetering van 2.4 maanden van het primaire eindpunt mediane PFS (HR 0.75, p 0.003) als ook van 4.0 maanden van het secundaire eindpunt mediane OS (HR 0.80, p 0.03) (*Loupakis F et al. NEJM 2014; Cremolini C et al. Lancet Oncol 2015*).
- Behandeling met FOLFOXIRI+bevacizumab heeft in opeenvolgende studies consistente resultaten getoond bij patiënten met een *BRAF* gemuteerde tumor die beter zijn dan andere behandelingschema's (*Masi et al. Lancet Oncol 2010; Loupakis et al. Eur J Cancer 2014; Cremolini C et al. Lancet Oncol 2015*).
- Onderhoudsbehandeling met een capecitabine + bevacizumab geeft een significante verlenging met 3.2 maanden van de mediane PFS t.o.v. observatie bij patiënten die stabiele ziekte of beter hebben bereikt na 18 weken inductie behandeling met een CAPOX + bevacizumab (HR 0.67, p<0.0001), met een trend voor de winst van 3.5

maanden in het secundaire eindpunt van mediane OS (HR 0.83, p 0.06) (*Simkens L et al. Lancet 2015*). De conclusie van een non-inferiority studie met 5FU + bevacizumab onderhoudsbehandeling versus observatie versus bevacizumab na 24 weken inductie FOLFOX + bevacizumab was dat onderhoudsbehandeling met 5FU + bevacizumab de voorkeur had (*Hegewisch-Becker S et al. Lancet Oncol 2015*). Een gepoolde analyse van beide studies bevestigde de meerwaarde van onderhoudsbehandeling van een fluoropyrimidine + bevacizumab (PFS HR 0.70) (*Goey K et al. submitted 2017*).

- De FIRE-3 studie (1^e lijn FOLFIRI+cetuximab versus FOLFIRI+bevacizumab bij KRAS wildtype tumor) toont geen verschil in response rate (primaire eindpunt) en mediane PFS, wel een winst van 3.7 maanden in mediane OS (HR 0.77, p 0.017) voor FOLFIRI+cetuximab (*Heinemann et al. Lancet Oncol 2014*). De grotere CALGB 80405 studie met een vergelijkbaar ontwerp bevestigt deze winst in mediane OS niet (HR 0.92, p 0.34) (*Venook et al. ASCO 2014*). In beide studies werd een langdurige mediane OS bereikt, mogelijk als gevolg van een aanzienlijk percentage patiënten die zowel bevacizumab als anti-EGFR therapie ontvingen. Er zijn uit andere studies geen aanwijzingen dat anti-EGFR therapie minder werkzaam zou zijn na eerdere therapie met bevacizumab (*Peeters M et al. J Clin Oncol 2010; Hirt S et al. ASCO 2016*).
- Hoewel de kleine aantallen een definitief statistisch oordeel bemoeilijken (*Sepulveda A et al. J Clin Oncol 2017*), tonen 2 meta-analyses weinig tot geen overlevingswinst van anti-EGFR therapie bij patiënten met RAS wildtype, BRAF V600E gemuteerde tumoren (*Pietrantonio F et al. Eur J Cancer 2014: HR PFS 0.88, p 0.33, HR OS 0.91 p 0.63*); (*Rowland A et al. Br J Cancer 2014*): HR PFS 0.86, HR OS 0.97).
- Gemetastaseerde colorectale tumoren met BRAF mutaties buiten codon 600 lijken een veel minder ongunstig klinisch beloop te hebben (*Cremolini C et al. Ann Oncol 2015; Jones J et al. J Clin Oncol 2017*).
- Retrospectieve analyses tonen dat patiënten met een gemetastaseerd CRC en rechtszijdige lokalisatie van de primaire tumor bij diagnose een slechtere prognose hebben dan patiënten met een linkszijdige lokalisatie (*O'Dwyer P et al. J Clin Oncol 2001; Loupakis F et al. J Natl Cancer Inst 2015*).
- Retrospectieve analyses tonen dat patiënten met een (K)RAS wildtype gemetastaseerd CRC en rechtszijdige lokalisatie van de primaire tumor hebben geen winst van anti-EGFR therapie in 1^e of 2^e lijn in combinatie met chemotherapie of in latere lijn als monotherapie (*Tejpar S et al. JAMA Oncol 2016; Boeckx N et al. Ann Oncol 2017; Arnold D et al. Ann Oncol 2017; Holch J et al. Eur J Cancer 2017; Brulé S et al. Eur J Cancer 2015*). Hoewel deze analyses enig voordeel tonen voor behandeling van chemotherapie + anti-EGFR antilichaam ten opzichte van chemotherapie + bevacizumab bij patiënten met linkszijdige tumoren wordt dit resultaat sterk beïnvloed door de FIRE-3 studie waarvan het resultaat van mediane OS niet bevestigd wordt door de CALGB 80405 studie, en dienen deze analyses daarom met de nodige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.
- De E3200 studie toonde een significante winst van 2.1 maanden in het primaire eindpunt van OS (HR 0.75, p 0.001) als ook van 3.9 maanden van de mediane PFS (HR 0.61, p < 0.0001) voor 2^e lijns FOLFOX + bevacizumab t.o.v. FOLFOX of bevacizumab monotherapie na progressie op 1^e lijns therapie met irinotecan en 5FU/LV (*Giantonio B et al. J Clin Oncol 2007*). Een retrospectieve analyse van de FIRE-3 studie toonde een beter resultaat voor 2^e lijns behandeling met chemotherapie + bevacizumab ten opzichte van 2^e lijns chemotherapie + cetuximab (PFS HR 0.68 p<0.001, OS HR 0.70 p 0.0021) na 1^e lijns behandeling met resp. chemotherapie + cetuximab en chemotherapie + bevacizumab (*Modest D et al. J Clin Oncol 2015*); van de vergelijkbare CALGB 80405 studie zijn deze resultaten nog niet bekend.
- S-1 +/- bevacizumab toonde een significant lagere incidentie van handvoetsyndroom ten

opzichte van capecitabine +/- bevacizumab (graad 3: 4% vs 21%, p 0.003; alle graderingen 45% vs 73%, p 0.0005, SALTO studie), met vergelijkbare antitumor activiteit (*Kwakman J et al. Ann Oncol 2017*); Bij de grote meerderheid van patiënten met ernstig handvoetsyndroom t.g.v. capecitabine die verder behandeld werden met S-1 trad een duidelijke verbetering of zelfs verdwijnen van de symptomen op (*Kwakman J et al. Acta Oncol 2017*).

- Monotherapie met trifluridine-tipiracil toonde t.o.v. placebo een winst in het primaire eindpunt van mediane OS van 1.8 maanden (HR 0.68, p< 0.001) bij patiënten met een ECOG performance status 0-1 die tenminste 2 eerdere systemische behandelingen hadden gekregen en progressief waren of ernstige bijwerkingen hadden die verdere behandeling onmogelijk maakten (*Mayer R et al. NEJM 2015*).
- Pembrolizumab heeft bij een klein aantal patiënten met een MSI gemetastaseerd colorectaalcarcinoom veelbelovende resultaten getoond. Bij patiënten met een MSS tumor werd geen respons waargenomen (*Le D et al. New Engl J Med 2015*).