

# KLINIKAI ONKOLÓGIA

Külszám

KLINIKAI GYAKORLATI IRÁNYELVEK

**Áttétes colorectalis rák:  
az ESMO klinikai gyakorlati irányelve  
a diagnózishoz, kezeléshez, követéshez**



# KLINIKAI ONKOLÓGIA

A Magyar Klinikai Onkológiai Társaság  
hivatalos lapja



ISSN 2064-5058

A szerkesztőség címe:

Egyesített Szent István és  
Szent László Kórház, 1. pavilon  
1097 Budapest, Albert Flórián út 5–7.  
Telefon: +36-1-455-8273  
Fax: +36-1-455-8107  
E-mail: klinikaionkologia@gmail.com

Megjelenik negyedévente.

Az MKOT tagjai számára az előfizetést a tagsági  
díj tartalmazza.

Éves print+online előfizetési díj: 7700 Ft

A szakfolyóirat online elérése:

www.mkot.hu  
www.klinikaionkologia.hu

Kiadja: Alapítvány a Legkorszerűbb Onkológiai  
Gyógyításért

Felelős kiadó: dr. Bodoky György

A Klinikai Onkológia tudományos és lektorált  
folyóirat (MTMT adatbázis).  
Clinical Oncology is a scientific and  
peer-reviewed journal.

A Klinikai Onkológia nyíltan  
hozzáférhető folyóirat.

Clinical Oncology has open access.

A kiadvány megjelenését gondozza:



a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi írásos és  
képi anyag közlési joga az alapítványt illeti, a  
megjelent anyagnak, illetve egy részének bármi-  
lyen formában történő másolásához, ismételt  
megjelentetéséhez az alapítvány hozzájárulása  
szükséges.

A kiadó címe:

1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A  
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: +36-1-316-4556  
E-mail: litmed@lam.hu  
Weboldal: www.elitmed.hu

Szerkesztő: Borda Tímea

Tördelő: Balázs Ádám

Korrektor: dr. Ácsné Tamás Éva

Hirdetésfelvétel: Béres Anikó

(beres.aniko@lam.hu)

A kiadó a folyóiratban megjelent hirdetések  
tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nyomdai munkák:

Pauker Nyomdaipari Kft.

Felelős vezető: Vértés Dániel



Előfizetésben kézbesíti a Magyar Posta Zrt.  
(1900 Budapest). Kézbesítéssel kapcsolatos  
információk: 06-1-767-8262.

# KLINIKAI ONKOLÓGIA

KLINIKAI ONKOLÓGIA | 2023;10(1):1-84.

## Főszerkesztők:

Bodoky György

Kopper László

## Az MKOT vezetősége:

Al-Farhat Yousuf

András Csilla

Bodoky György

Bogos Krisztina

Boronkai Árpád

Dank Magdolna

Furka Andrea

Hideghéty Katalin

Lakatos Gábor

Landherr László

Máhr Károly

Moldvay Judit

Oláh Judit

Sipőcz István

Torday László

## ELŐSZÓ

Sok előnye van annak, ha egy tevékenység alapját nem az egyéni tapasztalatok, hanem e tapasztalatok összessége határozza meg. Ilyen gyűjteményt a medicinában több évezreddel ezelőtt már használtak, de korábban ezek az iránymutatások tradíciókon alapultak és tekintélyelvűek voltak. A modern klinikai irányelvek már az evidenciák alapján kidolgozott, széles körű konszenzus talaján kerülnek kidolgozásra. Ezek azonosítják, összefoglalják és értékelik a legmagasabb szintű evidenciákat, a legújabb adatokat a prevencióról, a diagnózisról, a prognózisról, a kezeléssel, beleértve az előnyöket/hátrányokat és a költséghatékonyságot is.

Napjainkra egyértelműen bebizonyosodott, hogy az irányelvek jelentősen megkönnyítik az orvoslással kapcsolatos döntéshozatalokat. Leegyszerűsítve szabályokról vagy utasításokról szól egy irányelv, megmondja, hogy valamit hogyan kell megtenni, mi legyen az események menetrendje. A klinikai irányelvek legnagyobb előnye a betegellátás standardizálása.

A daganatos betegek kezelése egyre szerteágazóbb, sok szakma együttműködését igénylő feladat. A különböző szervek daganatellenes kezelési lehetőségei rohamos fejlődésen mentek keresztül az elmúlt évtizedben, különös tekintettel a folyamatosan megjelenő új típusú gyógyszeres terápiák alkalmazhatóságára. Őszintén meg kell vallani, hogy e változások követése nagy kihívást jelent a mindennapokban a gyakorló onkológusok számára. Az onkológiai kezeléseket napi gyakorlatában ezért rendkívüli segítség a konszenzusos alapon kialakított szakmai irányelvek közvetlen hozzáférhetősége.

Magyarországon széles körű szakmai konszenzussal kialakított onkológiai terápiás irányelv – az emlődaganat kezelését lezámítva – nem áll rendelkezésre. Ezért tartotta a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság kiemelten fontosnak, hogy segítséget nyújtson e hiány pótlásában. Mivel az Európai Onkológus Társaság néhány évvel ezelőtt együttműködési megállapodást kötött a magyar onkológustársaságokkal, természetesen adódott a lehetőség, hogy az európai országok képviselői által, széles körű konszenzussal elfogadott európai irányelveket lefordítsuk magyar nyelvre és a *Klinikai Onkológia* szakfolyóirat segítségével széles körben hozzáférhetővé tegyük. Hat esztendővel ezelőtt a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság elkötelezte magát, hogy minél több szerv európai onkológiai kezelési irányelvét magyar nyelven is hozzáférhetővé tegye a *Klinikai Onkológia* szakfolyóirat hasábjain, illetve az újság online változatában is. Így megjelentetésre került a vastagbélrák, a prosztatarák, a gyomorrák és a májrák, továbbá a nyelőcsőrák, a biohasonló készítmények, a relabáló epithelialis petefészek-karcinóma, az áttétes nem kissejtes tüdőrák, a daganatos cachexia, továbbá a húgyhólyagrak európai irányelve. A kezdeményezést idén is folytatni kívánjuk, most az áttétes colorectalis rák diagnózisáról, kezeléséről és betegkövetéséről olvashatnak.

Természetesen tisztában vagyunk azzal, hogy a mindennapi kezelésben a finanszírozási protokoll tekinthető csak hivatalos útmutatásnak, amely kijelöli a hazánkban közfinanszírozásban alkalmazható kezeléseket. Azonban bízunk benne, hogy az európai irányelvek részletes, magyar nyelven való megismerése segíteni fogja az onkológiai centrumok munkáját a jövőben.

2023. április

**Az MKOT vezetősége**

## ÁTTÉTES COLORECTALIS RÁK: AZ ESMO KLINIKAI GYAKORLATI IRÁNYELVE A DIAGNÓZISHOZ, KEZELÉSHEZ, KÖVETÉSHEZ\*

**Cervantes A<sup>1,2</sup>, Adam R<sup>3</sup>, Roselló S<sup>1,2</sup>, Arnold D<sup>4</sup>, Normanno N<sup>5</sup>, Taïeb J<sup>6,7</sup>, Seligmann J<sup>8</sup>, De Baere T<sup>9,10,11</sup>, Osterlund P<sup>12,13</sup>, Yoshino T<sup>14</sup>, Martinelli E<sup>15</sup>, az ESMO Guidelines Committee\*\* részéről**

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, INCLIVA Biomedical Research Institute, University of Valencia, Valencia

<sup>2</sup>CIBERONC, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>3</sup>AP-HP Hôpital Paul Brousse, Université Paris-Saclay, ER "Chronothérapie, Cancers, Transplantation", Villejuif, France

<sup>4</sup>Department of Oncology and Hematology, Asklepios Tumourzentrum Hamburg, AK Altona, Hamburg, Germany

<sup>5</sup>Cell Biology and Biotherapy Unit, Istituto Nazionale Tumori, 'Fondazione G. Pascale'IRCCS, Naples, Italy

<sup>6</sup>Department of Gastroenterology and GI Oncology, Georges Pompidou European Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris AP-HP Paris Centre, Paris

<sup>7</sup>Paris Cancer Institute SIRIC CARPEM, Centre de Recherche des Cordeliers, Université Paris-Cité, Paris, France

<sup>8</sup>Leeds Institute of Medical Research at St James's, University of Leeds, Leeds, UK

<sup>9</sup>Department of Interventional Radiology, Gustave Roussy, Villejuif

<sup>10</sup>University of Paris-Saclay, UFR Médecine Le Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

<sup>11</sup>Centre d'Investigation Clinique BIOTHERIS, INSERM CIC1428, Villejuif, France

<sup>12</sup>Tampere University Hospitals and University, Tampere, Finland

<sup>13</sup>Tema Cancer/GI-oncology, Karolinska Comprehensive Cancer Centre, Karolinska Institute, Solna, Sweden

<sup>14</sup>Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

<sup>15</sup>Department of Precision Medicine, Oncology Unit, Università della Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

Online elérhető: 2022. október 25.

### Eredeti publikáció:

Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annal of Oncol* 2023;34(1):10-32.  
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>

**Kulcsszavak:** áttétes colorectalis rák, klinikai gyakorlati irányelvek, diagnózis, kezelés, követés

\*Jóváhagyta: ESMO Guidelines Committee: 2002. április, utolsó frissítés: 2002. november. Ez a kiadvány felülírja a korábban megjelent verziót: *Ann Oncol* 2014;25(suppl3.):iii1-iii9.

\*\*Levelezés: ESMO Guidelines Committee, ESMO Head Office, Via Ginevra 4, CH-6900 Lugano, Switzerland.  
 E-mail: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org) (ESMO Guidelines Committee).

0923-7534/© 2022 European Society for Medical Oncology. Publikálta: Elsevier Ltd. Minden jog fenntartva.

### Incidencia és epidemiológia

A vastagbélrák (CRC) a világon a harmadik leggyakoribb rák. Évente 1,1 millió új esetet észlelnek és ez a második vezető daganatos halálok (1). A CRC gyakrabban fordul elő a közepes és magas jövedelmű országokban, előfordulási gyakoriságában világszerte nyolcszoros a különbség. Ez a növekedés ismert kockázati tényezőkkel hozható összefüggésbe, beleértve az alkoholfogyasztást, a dohányzást, az elhízást, a mozgásszegény életmódot és az étkezési szokásokat (kevés gyümölcsöt, zöldséget és finomított növényi táplálékot, valamint sok vörös húst, feldolgozott élelmiszert és zsírt tartalmazó étrend) (1, 2).

Európában 2018-ban a colorectalis rák a második leggyakoribb daganatos halálok volt. Ugyanakkor a mortalitás 2012 óta csökkent (2). A közepes és magas jövedelmű országokban ez a szűrési és korai detektálási programokat, a jobb terápiás

megközelítéseket tükrözi. Ezek közé tartoznak a szisztémás terápiák, a biológiai terápiák biomarker-vezérelt integrációja a kezelésbe, a metasztázisok eltávolítása és a helyi ablatív terápiák, amelyek mind több páciensnek teszik lehetővé a betegség hosszan tartó kontrollálását, sőt a gyógyulást.

A betegek körülbelül 15-30%-ában áttétes formában fedezik fel a betegséget, és a kezdetben csak lokális betegségben szenvedő betegek 20-50%-ánál alakulnak ki áttétek. A metasztázisok leggyakoribb helye a máj, majd a tüdő, a peritoneum és a távoli nyirokcsomók.

Az Európai Orvosi Onkológiai Társaság (ESMO) jelen útmutatója leírja a metasztatikus CRC (mCRC) betegek diagnosztizálásának, stádiumfelmérésének (staging) és terápiájának fejlődését, amelyek hozzájárultak a jelenlegi „korszerű” kezelési megközelítésekhez, és útmutatást ad az áttétes vastagbél- és végbélrákos betegek átfogó kezeléséhez.

## Diagnózis, patológia és molekuláris biológia

Az mCRC klinikai vagy biológiai gyanúját bármely kezelés megkezdése előtt alá kell támasztani a primer tumor vagy metasztázisok megfelelő radiológiai képalkotó vizsgálatával, valamint szövettani vizsgálatával.

A szövetekezelési eljárásokat optimalizálni kell annak érdekében, hogy biomarker-vizsgálatok végzésére is legyen lehetőség. A rögzítés 10%-os semleges pufferolt formalinnal (4% formaldehid) legalább 6 órán át és legfeljebb 48 órán keresztül javasolt. Az elsődleges patológusnak az összes rendelkezésre álló tumormintát át kell tekintenie, és a DNS-kivonás előtt makrodisszekcióval gazdagítania kell a mintákat a tumorsejt-tartalom maximalizálása érdekében (>20%).

A kiegészítő **S1 táblázat** az alábbi webcímen érhető el: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>. Ez a táblázat a precíziós gyógyszerek biomarkereit és molekuláris célpontjait tartalmazza, valamint az ESCAT-nak (ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets) megfelelő pontszámokat. Minden betegnél javasolt a mismatch repair (MMR) státusz és a KRAS, NRAS 2., 3. és 4. exon, valamint BRAF-mutációk vizsgálata az áttétes colorectalis carcinoma (mCRC) diagnosizálásakor, mivel ezek relevánsak az első vonalas terápia kiválasztásában. Ez elvégezhető akár az elsődleges daganaton, akár bármely helyen kialakult áttétből. A javasolt átfutási idő 10 nap. Mivel ezek a mutációk negatív prediktív faktorok az epidermalis növekedési faktor receptor (EGFR) monoklonális antitestek (mAb-k) használatára vonatkozóan, a RAS-teszt kötelező a kezelés megkezdése előtt (3–5). A RAS-tesztet végző laboratóriumoknak igazolniuk kell, hogy sikeresen vesznek részt releváns külső minőségértékelési rendszerben. Amikor nem áll rendelkezésre megfelelő szövet a RAS-mutációs státusz kizárására, a vizsgálat elvégezhető a plazmából származó sejtmentes DNS elemzésével is (6–8).

Áttétes vastagbél- és végbélrákban a BRAF V600E-mutáció erős negatív prognosztikai faktor. A BRAF-mutációs státuszt a RAS-teszttel egyidejűleg kell értékelni a prognózis meghatározása érdekében. A BRAF V600E-mutáns mCRC-ben cetuximab-encorafenib kezelés jobb választ, progressziómentes túlélést (PFS) és teljes túlélést (OS) mutatott, mint az irinotekán-cetuximab terápia második és harmadik vonalbeli kezelésként (9). A nem V600E III. osztályba tartozó BRAF-mutációk nem járnak rosszabb prognózissal, míg a II. osztályba tartozó mutációk szerepe továbbra is tisztázatlan (10). A mismatch repair deficiencia (dMMR)/mikroszatellita-instabilitás (MSI) vizsgálata segítheti a klinikusokat genetikai tanácsadásban, beleértve a Lynch-szindróma azonosítását is. Ezeket a vizsgálatokat a kezdeti molekuláris feldolgozás részeként annak érdekében is el kell végezni, hogy a betegeknél dönteni lehessen az immunellenőrzéspont-gátló (immune checkpoint inhibition – ICI) kezelés alkalmazhatóságáról (11–13).

A RAS vad típusú (wt) betegeknél a humán epidermalis növekedési faktor receptor 2 (HER2) amplifikációjának

azonosítása immunhisztokémiai (IHC) vagy FISH-módszerrel javasolt, hogy azonosíthassuk azokat a betegeket, akiknek a HER2-blokád előnyös lehet (14). Gyakorlati okokból ez meghatározható a molekuláris tesztek elvégzésekor, azonban a HER2-gátlás csak a második és további terápiás vonalakban javasolt. Ezért a HER2-amplifikáció csak legalább az első vonalbeli kezelést követő progresszió után befolyásolja a kezelési tervet.

Más biomarkerek tesztelése, beleértve az ALK- és ROS1-génfúziókat, a PIK3CA-t és a HER2-t aktiváló mutációkat, (még) nem javasolt klinikai vizsgálatokon kívül. Az NTRK-fúziók rendkívül ritkák az mCRC-ben, előfordulási gyakoriságuk <0,5%, azonban amennyiben lehetséges, a tesztelés javasolt. Az NTRK-fúziók szűrését immunhisztokémiával (IHC) lehet végezni, ezt követi az NGS-sel (új generációs szekvenálás) történő megerősítés. A legtöbb NTRK által átrendezett daganat a vastagbélben a jobb oldalon található, és gyakran MSI-high (MSI-H). Az NTRK-tesztelés bármikor elvégezhető, de a terápiás döntéseket csak legalább két vonalbeli terápiát követően befolyásolja. Azon ritka esetekben, amikor átfogó genomikai elemzés után NTRK-fúziót észlelnek, beleértve az RNS-t is, larotrectinib- vagy entrectinib-kezelés javasolt (15–18).

Mivel a fluoropirimidineket (például 5-fluorouracil [5-FU] és capecitabin) a legtöbb áttétes vastagbél- és végbélrákos betegnél alkalmazzák, ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazása előtt a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD)-hiány vizsgálatot el kell végezni; kérjük, a további útmutatást keresse a lokalizált vastagbélrákkal foglalkozó ESMO Clinical Practice Guideline-ban (CPG) (19). A trifluridin-tipiracil esetében DPD-vizsgálat nem szükséges.

## Javaslatok

- Biomarker-teszteléshez 10%-os semleges pufferolt formalinnal (4%-os formaldehid) történő rögzítés javasolt legalább 6 és legfeljebb 48 óráig [V, A].
- Az elsődleges patológusnak át kell tekintenie az összes rendelkezésre álló tumormintát, és a DNS-kivonás előtt makrodisszekcióval gazdagítania kell a mintákat a tumorsejt-tartalom maximalizálása érdekében (>20%) [IV, A].
- Az MMR-státusz és a KRAS, NRAS exon 2, 3 és 4, valamint BRAF-mutációk vizsgálata minden betegnél javasolt az mCRC diagnosizálásakor [I, A].
- A RAS-vizsgálat elvégzése kötelező az EGFR-gátló monoklonális antitestekkel (mAb) történő kezelés előtt, és elvégezhető akár az elsődleges daganatból, akár más helyen lévő áttétből [III, A].
- A BRAF-mutációs státuszt a prognózis meghatározásához a RAS értékelésével egyidejűleg kell meghatározni [I, B], a cetuximab-encorafenib kezelés lehetőségének mérlegeléséhez [I, A].
- Áttétes vastagbél- és végbélrákban a dMMR/MSI vizsgálat segíthet a Lynch-szindrómával kapcsolatos genetikai tanácsadásban [II, B].

- A dMMR/MSI státusz meghatározása az ICI-k használatára vonatkozó prediktív értéke miatt is javasolt a metasztatikus betegségek kezdeti molekuláris értékelésének részeként [I, A].
- A *HER2*-amplifikáció immunhisztokémiával vagy FISH-vizsgálattal történő meghatározása javasolt a RAS-vad betegeknek, hogy felismerjük azokat, akiknek előnyös lehet a *HER2*-gátlás [III, B].
- Más biomarkerek tesztelése, beleértve az *ALK*- és *ROS1*-génfúziókat, a *PIK3CA*- és *HER2*-aktiváló mutációkat, klinikai vizsgálatokon kívül nem javasolt [IV, D].
- Abban a ritka esetben, ha immunhisztokémiával és/vagy átfogó genomelemzéssel *NTRK*-fúziót észlelnek, larotrectinib- vagy entrectinibkezelés javasolt [III, A].
- Az 5-FU-alapú kemoterápia (KT) megkezdése előtt a DPD-hiány vizsgálatát el kell végezni [III, A].

## Staging és kockázatértékelés

Az mCRC diagnosztikájának felállítását követően a teljes kórelőzmény felvétele és a fizikális vizsgálat mellett teljes vérképet és vérkémiai laboratóriumi vizsgálatot kell végezni, beleértve a CEA (karcinoembrionális antigén) és adott esetben CA19-9-szintek mérését is.

A staging elsősorban képalkotó vizsgálatokkal történik, általában a mellkas, a has és a medence kontrasztanyag CT-vizsgálatával (komputertomográfiájával). Értékes kiegészítések a hasi-kismedencei ultrahangvizsgálat, lehetőleg specifikus kontrasztfokozókkal vagy a mágneses rezonanciás vizsgálat (MR). Az MR a megfelelő választás a lokális kezelésre (LT) alkalmas colorectalis májmetasztázisok (CRLM) esetén, a metasztázisok számának és helyének pontos meghatározásához [20]. Ugyanazt a radiológiai technikát kell alkalmazni a kiinduláskor és a terápia utáni válasz értékelésére. A [<sup>18</sup>F]2-fluor-2-deoxi-D-glükóz pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) vizsgálat hasznos lehet, különösen olyan betegeknek, akiknél áttétes betegségre utaló jel nélkül magasak a tumor-markerek, vagy potenciálisan reszekálható áttétek esetén a metasztatikus betegség kiterjedtségének meghatározására.

A metasztatikus CRC diagnosztikájánál különböző kockázati tényezőket kell figyelembe venni. A magasabb számú ECOG (East Cooperative Oncology Group) státuszú (performance status – PS) betegek prognózisa rosszabb, aminek oka lehet a diagnózis felállításakor a betegség előrehaladott stádiuma és/vagy az, hogy alkalmatlanok az aktív kezelésre [21].

A flexura lienalis előtt elhelyezkedő proximális vastagbél-daganatok embriológiai eredete és molekuláris jellemzői különböznek a distalis daganatok jellemzőitől [22]. A proximális daganatok gyakrabban mucinosusak, gyulladással járó válaszreakcióval és dMMR/MSI-H státusszal társulnak, és hipermutáltak, nagyobb gyakorisággal fordulnak elő esetükben *KRAS*- és *BRAF*-mutációk [23]. Ezzel szemben a distalis vastagbél-daganatok gyakrabban mutatnak kromozómaelváltozásokat, az EGFR és *HER2* gének amplifikációját és kóros

EGFR-jelátvitelt. Az áttétes vastagbél- és végbélrákos betegeknek a proximális vastagbél-daganatos betegek prognózisa rosszabb, függetlenül az alkalmazott kezelésektől.

Az elzáródásos tünetek vagy vérzés miatt néha szükség van az elsődleges daganat reszekciójára; a nem reszekálható áttétes betegségben tünetmentesen azonban nem javasolt. Bár a retrospektív vizsgálatokból származó adatok az elsődleges daganat reszekcióját javasolják [24–26], randomizált klinikai vizsgálatok, amelyek kifejezetten ezzel foglalkoznak, nem tudták megerősíteni a túlélési előnyt szinkron, nem reszekálható áttétes betegeknek [27, 28].

## A multidiszciplináris munkacsoportok és tumorboardok szerepe az mCRC-betegek értékelésében

Amennyiben az egyes áttétes vastagbél- és végbélrákos betegek kezelését megvitatják egy multidiszciplináris szakértői csoportban (MDT), a klinikai eredmények javulását látták. A multidiszciplináris munkacsoportban olyan szakértők ülnek, akik rendszeresen találkoznak a CRC-esetek áttekintése érdekében [29]. A multidiszciplináris munkacsoport magjában az alábbi szakterületek szakértői vesznek részt: klinikai onkológia, patológia, diagnosztikus radiológia, sugárterápia, colorectalis és hepatobiliaris sebészet, gasztroenterológia és sztomaterápia (S2 kiegészítő táblázat, elérhető a <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> címen). További szakértelemre lehet szükség a peritonealis metasztázisok ellátásában jártas sebészek, mellkassebészek, intervenciós radiológusok és nukleárismedicina-specialisták részéről. Amennyiben nem elérhető a helyi MDT-ben, akkor egy meghatározott beutalási útvonalat kell kialakítani egy speciális rákközponttal (virtuális MDT-k), az optimális ellátáshoz való egyenlő hozzáférés biztosítására [30].

A multidiszciplináris munkacsoportnak folyamatos szerepe van az mCRC-betegségben. Kezdetben feladata annak eldöntése, hogy a betegnek egyértelműen reszekálható vagy nem reszekálható metasztatikus betegsége van-e, s ennek meghatározására áttekinti a diagnosztikus lépéseket, és mérlegelnie kell az elsődleges daganat kezelését [31, 32]. Amennyiben a beteget kezdetben nem reszekálhatónak ítélték, lehetőleg a terápia megkezdését követő két-három hónapon belül a reszekabilitás második, ismételt értékelésére kerülhet sor, ahogyan azt egy szakértői konszenzus javasolta [33]. Ezzel szemben, ha a betegség „soha nem reszekálható”, a későbbi megbeszéléseket a kezelő klinikai onkológus irányíthatja, aki figyelembe veszi a különféle megközelítéseket és kezelési sorrendeket, a kitzűzött célok alapján mérlegelve az előnyöket és hátrányokat.

## Javaslatok

- A staging elsősorban képalkotó vizsgálatokkal történik, mint például a mellkas, has és medence kontrasztanyag CT-je [IV, A].

- Máj-MR elvégzése javasolt a CT-n látott nem típusos májélváltozások karakterizálására, illetve, ha a májáttétek reszekálhatóknak vagy potenciálisan reszekálhatóknak látszanak [IV, A].
- Az FDG-PET vizsgálat hasznos lehet, ha a betegeknek áttes betegsége igazolhatósága nélkül megemelkednek a tumormarkerek vagy potenciálisan reszekálható áttétek esetén a metasztatikus betegség kiterjedtségének meghatározására [IV, B].
- Nem reszekálható áttétes betegeknek a tünetmentes primer tumor reszekciója standard ellátásként nem javasolható [I, D].

## A reszekábilis/potenciálisan reszekábilis betegség ellátása

### A potenciálisan reszekábilis mCRC kezelése

A CRLM-ek R0 reszekciója potenciálisan gyógyító kezelés. (Az R0-ra reszekálható jelentése: reszekálható, és nem marad tumor a metszési szélén.) Az ötéves túlélési arány 20-45%-os. A CRLM-ek R0 reszekálhatóságának kritériumai technikai és onkológiai (prognózis) kritériumoktól és a multidiszciplináris munkacsoport tapasztalataitól függenek.

Technikailag a reszekálhatóságot nem korlátozza az áttétek száma, mérete vagy a bilobáris metasztatikus érintettség, ha a daganatok eltávolítása után elegendő szövet marad (például a máj 30%-a megmarad). A műtét kiegészíthető más ablatív technikákkal is, mint például a hőablatióval (TA) vagy a stereotaxiás test-sugarerápiával (SBRT) a teljes kezelés elérése érdekében. Ezek az ablatív beavatkozások a reszekció alternatíváját jelentik inoperabilitás esetén, ha a beteg törékeny, vagy a tumor reszekciója a rossz anatómiai elhelyezkedése miatt kivitelezhetetlen.

Az „onkológiai” kritériumok olyan prognosztikai tényezőkre vonatkoznak, amelyek befolyásolják a betegségmentes túlélést (DFS) vagy a gyógyulás valószínűségét. Az olyan jellemzők, mint a metasztatikus betegség kialakulása (szinkron versus metakron), a daganat klinikai agresszivitása, valamint az egyidejű extrahepaticus betegség az azonnal végzett (upfront) műtét helyett neoadjuváns stratégia ajánlásához vezethetnek, hogy „az idő bizonyítsa”, hogy jól kontrollált betegségről van szó és hogy a releváns tényezőket látni lehessen. Valójában a betegek akár 55-80%-ánál is a metastasectomiát követően relapsus alakul ki. A relapsusok leggyakrabban a reszekált szervben alakulnak ki. A biológiai jellemzők, köztük a RAS-, BRAF- vagy dMMR/MSI mutációs állapot szintén befolyásolhatják a kezelési stratégiát. Annak ellenére, hogy egyes kohorszokban rossz prognózist tapasztaltak, a BRAF-mutáns mCRC-ben szenvedő betegek, akiknél az összes áttétes elváltozás R0 reszekcióját elvégezték, hasonló eredményeket értek el, mint BRAF- vad társaik. A bizonyítékok korlátozottak voltak ellenére sem tűnik indokoltnak, hogy ezeket a betegeket kizárják a potenciálisan gyógyító terápiás megközelítésből.

Nagyon kedvező prognosztikai kritériumok és jó technikai reszekálhatóság mellett a perioperatív szisztémás kezelés nem feltétlenül szükséges. Ezzel szemben a kedvezőtlen kritériumok kötelezővé teszik a „legjobb szisztémás kezelés” lehetőségeinek alkalmazását. Azoknál a betegeknek, akiknél nem egyértelmű a prognózis, szisztémás kezelést kell kezdeni annak érdekében, hogy megfigyelés révén jobban értékelhessük a prognózist. A perioperatív leukovorin (LV)-5-FU-oxaliplatin (FOLFOX) kemoterápia alkalmazása három hónappal a műtét előtt és után olyan betegeknek, akiknek technikailag „könnyen reszekálható” CRLM-je van, de negatívak a prognosztikai faktoraik, igazoltan pozitív eljárás és ilyen körülmények esetén az ellátás standardjának tekinthető (EORTC 40983 klinikai vizsgálat) (34, 35).

A legtöbb betegnek olyan áttétes betegsége van, amely kezdetben nem alkalmas potenciálisan kuratív reszekcióra. Fontos azonban, hogy kiválasszuk azokat a betegeket, akiknél kezdetben nem reszekálható a betegség, de akiknél a szisztémás kezelésre adott jó válasz esetén a betegség reszekálhatóvá válik. Ebben az esetben a kezelés célja a kezdetben nem reszekálható betegség reszekálhatóvá alakítása. A reszekció utáni medián túlélési arányok kétszer-háromszor magasabbak, mint a kizárólag szisztémás terápiával kezelt betegek túlélése, és fennáll a gyógyulás lehetősége is (32).

A tüdőáttétek reszekciója gondosan kiválasztott betegeknek 25-35%-os ötéves túlélési arányt kínál. A tüdőmetasztázisok eltávolítása a CRLM-ek reszekciójával együtt a túlélés szempontjából is előnyösnek bizonyult (34, 36).

Megfelelően szelektált, nem kiterjedt peritonealis metasztatikus betegeknek a teljes citoreduktív műtét és a hypertermiás intraperitonealis HT (HIPEC) meghosszabbíthatja a túlélést, ha tapasztalt, sok beteget ellátó központokban végzik (tekintettel az eljárással összefüggő viszonylag magas morbiditásra) (37–39). Ezt a megfigyelést azonban randomizált, III. fázisú vizsgálatok nem erősítették meg, ezért nem ajánlható standard ellátásként. Egy közelmúltban végzett III. fázisú vizsgálat (PRODIGE 7) nem igazolta az oxaliplatin alapú HIPEC hozzáadott értékét a citoreduktív sebészetben. Valójában a PRODIGE 7 vizsgálat arról számolt be, hogy nem javította a teljes túlélést (OS) a HIPEC alkalmazása a citoreduktív műtét után, és a posztoperatív késői szövődmények gyakoribbak voltak ezzel a kombinációval colorectalis peritonealis áttétes betegeknek (40). Jelenleg folyamatban vannak olyan klinikai vizsgálatok, amelyek azt értékelik, hogy más HIPEC-protokollok (mitomicin alkalmazása különböző HIPEC-eljárásokkal együtt) jobb eredményekhez vezethetnek-e.

A petefészek eltávolítása, a lymphadenectomia és egyéb egyszeres áttétek reszekciója túlélési előnyt mutatott betegsorozatokban (32).

*Technikailag primeren R0-ra reszekálható CRLM-ek.* A „kedvező” onkológiai kritériumokkal rendelkező betegeknek (például metakron elváltozások, kevesebb metasztatízis, egy lebenyt érintő betegség, extrahepaticus betegség nélkül) először reszekciót kell végezni. Az egyetlen III. fázisú, a



CRLM-ekre fókuszált klinikai vizsgálat a DFS (betegségmentes túlélés) vonatkozásában előnyösnek bizonyult, de az OS (teljes túlélés) javulása nem volt szignifikáns, ha perioperatív FOLFOX-kezelést alkalmaztak (34–41).

Azoknál a betegeknél, akiknél „kedvezőtlen” onkológiai kritériumok (szinkron elváltozások, háromnál több metasztázis, két lebenyt érintő betegség, korlátozott extrahepaticus betegség) és „kedvező sebészeti” kritériumok (például nincs vascularis infiltráció) állnak fenn, perioperatív kemoterápiát kell javasolni, lehetőleg valamilyen fluoropirimidinnel és oxaliplattal.

Figyelmet kell fordítani a kis áttétek (10–15 mm) jelenlétére, amelyek a szisztémás terápia során eltűnhetnek, és fennáll annak a veszélye, hogy a műtéti beavatkozásból kimaradnak, ugyanakkor a tumorsejtek jelenléte miatt aktívak. Ebben a helyzetben a neoadjuváns kemoterápia, ha alkalmazása indokolt, nem haladhatja meg a két hónapot; az első beavatkozásként (upfront) végzett műtét vagy más intervenció módszereket, például a perkután roncsolást szintén meg kell beszélni a multidiszciplináris munkacsoporttal.

Azoknál a betegeknél, akiknél a metasztázisok a standard képpalkotás során eltűntek, a mikroszkópos betegség gyakran még mindig jelen van, és az optimális stratégia MDT megbeszélése szükséges.

Lehet posztoperatív kemoterápiát alkalmazni, de az ezt alátámasztó randomizált bizonyíték kevés, ezért nem tekinthető standard ellátásnak. A metasztázisok eltávolítása után a fluoropirimidin-oxaliplatin alapú kemoterápia hat hónapig tartó alkalmazása javíthatja az eredményeket, kivéve, ha a betegek a II. vagy III. stádiumú betegség korábbi (oxaliplatin alapú) adjuváns kezelésekor 12 hónapon belül relaptáltak. A célzott terápiás készítmények alkalmazása nem javasolt a perioperatív terápia során olyan betegeknél, akiknek upfront reszekálható áttétek vannak (35, 42). A perioperatív vagy posztoperatív adjuváns kezelési stratégiai döntéseket befolyásolhatja a „betegség biológiája”, a metasztázisok megjelenésének időpontja (szinkron versus metakron), a reszekálhatóság (vagy ablatio) technikai kritériumai és/vagy a metasztázisok száma és mérete.

Az oxaliplatin alapú adjuváns terápia után hat hónapon belül visszaeső betegeknél (akik potenciálisan rezisztensek erre a kezelésre, és gyakran tartósan szenzitív neuropathiában szenvednek), az optimális egyéni stratégia MDT megbeszélése szükséges. Amennyiben preoperatív stratégiát választanak, a kezelés kiválasztásának tükröznie kell ezt a helyzetet, és az „elérhető legjobb szisztémás kezelést” kell alkalmazni.

*Potenciálisan reszekálható áttétes betegség, konverziós kezelés.* A kettős vagy hármas citosztatikus kombinált kezeléshez adott célzott terápia a leghatékonyabb kezelési lehetőség mCRC-ben. A hatékonyság értékelésében a teljes reagálási arány (ORR) tűnik a legalkalmasabb paraméternek a direkt és a vizsgálatok közötti összehasonlításokhoz.

A bal oldali primer tumorban szenvedő RAS-vad betegeknél az EGFR-gátló monoklonális antitestek (anti-EGFR mAb) alkalmazása hatékonyabb, mint a bevacizumab alapú kombinációk (43, 44).

A klinikai vizsgálatok közötti összehasonlítások szerint az LV-5-FU-oxaliplatin-irinotekán (FOLFOXIRI) bevacizumabbal és a nélkül is magas ORR-eket eredményezett (45–47).

RAS-mutáns betegségben szenvedő betegeknél a citotoxikus hármas kombináció bevacizumabbal és kisebb mértékben a citotoxikus kettős kombináció bevacizumabbal a legjobb választás azoknál a betegeknél, akik tolerálják ezt az intenzív terápiás megközelítést.

A metasztázisok reszekcióját az előzetesen önmagában alkalmazott kemoterápia vagy a KT-EGFR-gátló monoklonális antitest kezelés beadása után három-négy héttel kell végzeni, vagy legalább öt héttel a KT-bevacizumab után kell elvégezni (ha a bevacizumabot nem hagyták ki az utolsó ciklusból). Amint a méretcsökkenés következtében a metasztázisok technikailag eltávolíthatókká válnak, a reszekciót minél előbb el kell végezni, mivel a sürgősszerűen tartó kemoterápia fokozott májtoxicitáshoz és ezáltal magasabb posztoperatív morbiditáshoz vezethet (36).

A szisztémás kezelést követő műtét nagyobb kihívást jelenthet, mint az eredetileg reszekálható betegek sebészi ellátása. Speciális technikák alkalmazhatók, mint például a portalis embolisatio, a rádiófrekvenciás ablatióval (RFA)/mikrohullámú ablatióval (MWA) kombinált reszekció vagy a kétlépcsős hepatectomia. Ezenkívül az első vonalbeli kemoterápiára nem reagáló betegeknél sem szabad megtagadni a májreszekciót, mivel a reszekált betegeknél a folyamat kimenetele a második vonalbeli kemoterápia után szintén kedvező lehet. Ehhez a megközelítéshez a válasz gyakori értékelése szükséges, hogy a megfelelő pillanatban lehessen indikálni a műtétet. Az ilyen betegeknél az intraarterialis kemoterápia lehetőséget biztosíthat a válasz helyreállítására és a májreszekció elérésére (48, 49). Ezeknek a betegeknél a kezelése különös odaadást és szakértelmet igényel a terápiás munkacsoporton belül (50, 51).

A műtét után megfontolható az előzővel azonos sémájú szisztémás kezelés alkalmazása, különösen, ha patológiai válasz alakult ki, de randomizált klinikai vizsgálatok nem támasztják alá ezt a megközelítést. Általában a kezelés teljes időtartama nem haladhatja meg a hat hónapot. Az új megközelítések, mint például az intraarterialis posztoperatív adjuváns kezelés értékelése, jelenleg folyik randomizált vizsgálatokban (52).

### Lokális terápiák az oligometasztatikus betegek kezelésében

*Az oligometasztatikus betegség kezelése.* Az oligometasztatikus betegség (OMD) meghatározása fontos, mivel a kezelési stratégiának az összes metasztázis eradikációjának és/vagy a „nincs bizonyíték a betegségre” (NED) státusz elérésének lehetőségén kell alapulniuk, akár a kezdeti, akár a szisztémás terápia után.

Általában az OMD hagyományos klinikai meghatározása a következő:

- 1-5 áttétes laesio, esetenként több is, ha a teljes eradikáció lehetséges.

- Legfeljebb két áttétes hely.
- Kontrollált primer tumor (opcionálisan reszekált).
- Minden áttétes helynek biztonságosan kezelhetőnek kell lennie lokális terápiával (LT).

Ezért az OMD-státuszt radiológiai megjelenés és klinikai megítélés alapján állapítják meg. Jelenleg a biológiai tényezők nem járulnak hozzá ehhez a definícióhoz, de ez változhat, ha figyelembe vesszük például a specifikus prognosztikai háttérű és/vagy kezelési vonatkozású molekuláris altípusokat. Fontos megjegyezni, hogy az OMD-státusz az ellátás folyamán többféle esetben is előfordulhat, például különböző kezelési vonalak során. Ezért gondos és folyamatos újraértékelés javasolt.

OMD fennállásakor a releváns tényezőket is figyelembe kell venni. Ilyenek a betegséggel kapcsolatos tényezők, például az áttétek mérete, száma, a metasztatikus helyek lokalizációja, az elsődleges daganat állapota, az előző kezelés nélküli időszakok, a korábbi kezelések és azok kimenetele, az általános prognózis. Műtét és egyéb LT-vel kapcsolatos tényezők, például a kezelési technikai kivitelezhetősége és/vagy a teljes eradikáció elérése. Ezt meg kell vitatni a lehetséges toxicitással és a technika invazivitásával és az alternatívákkal szemben. (Az alternatíva többnyire a szisztémás kezelés folytatása vagy megkezdése.) A beteggel összefüggő tényezők közé tartoznak például a PS, a törékenység és komorbiditás, a szisztémás kezelésre való alkalmasság és az LT, egyéni kezelési célok és preferenciák.

Az oligometasztatikus betegség LT-re vonatkozó értékeléséhez optimális képalkotó vizsgálat szükséges az LT előtt: ez általában egy kontrasztanyag CT-vizsgálat, MR-rel, ultrahanggal, PET-tel és más képalkotó vizsgálatokkal. Szükség van specialistákból álló multidiszciplináris munkacsoport működésére, a beteg alapos értékelésére és megfelelő tanácsadásra.

Az oligometasztatikus betegségnél a legjobb LT kiválasztásához az alábbiakat kell figyelembe venni:

- A metasztázisok mérete, száma és lokalizációja.
- A teljes eradikáció várható valószínűsége.
- A választott technika invazivitása.
- A helyi szakértelem egy adott LT-módszer alkalmazásával kapcsolatban.
- A beteg törékenységének figyelembevétele, várható élet-tartam és preferenciák.

Az LT integrálása az ellátás terápiás kontinuumába lehet:

- Végleges eradikációként limitált kiterjedésű betegségekben. Általában ilyen esetben műtetre kerül sor, és nem műtéti LT-t csak akkor alkalmaznak, ha a daganat jellemzői (például lokalizáció) és/vagy a beteg tényezők korlátozzák a sebészeti megközelítést.
- A műtét helyettesítőjeként; többnyire prognosztikailag tisztázatlan helyzetekben vagy jobban elterjedt betegségben, szisztémás kezelésre adott válasz után.
- Elsődleges vagy metasztázisspecifikus kezelésként a további disszemináció megállítására. Ez késleltetheti (vagy akár megszüntetheti) a szisztémás kezelés szükségességét. Lassan progrediáló daganatok kezdeti kezelésekként alkalmazható.

- Konszolidációs kezelésként, szisztémás terápia után a további kezelés késleltetése vagy szüneteltetése érdekében.

Az oligometasztatikus betegséget az mCRC-kezelés sajátos helyzetének kell tekinteni. Az OMD-kezelés általában a legtöbb esetben indukciós kemoterápiás kezeléssel kezdődik, ahol a válasz (vagy legalább a betegség stabilizálása) a kedvező prognózis erős prediktív faktora, indokolva az LT általi fokozott helyi kontrollt. Ugyanakkor kedvező prognosztikai helyzetekben, korlátozott metasztatikus terjedéssel, az előzetes LT (előzetes szisztémás terápia nélkül) az ellátás standardja. Az LT egy lehetőség oligoprogresszív betegség esetén (azaz nagyon korlátozott kiújulás/nem reagáló szisztémás kezelésben részesülő betegnél). Az ilyen oligometasztatikus betegség a tumoron belüli heterogenitás eredményeként értelmezhető. Az LT célja itt a kezelésre már nem reagáló sejtklonok eliminálása és a szisztémás terápia folytatásának lehetővé tétele.

### A kezelés célja és az LT megválasztása

*Kuratív kezelési megközelítések.* A tumor teljes eradikációja elérhető sebészi R0 reszekció és/vagy A0 ablatio segítségével (az ablatiós határok és a NED bizonyítéka a követési képalkotás során). Az egyetlen szervre (leggyakrabban májra vagy tüdőre) vagy néhány szervre vagy helyre (főleg zsigeri áttétek, például máj és tüdő) korlátozó OMD-ben szenvedő betegek esetében létezik egy potenciálisan gyógyító megközelítés. Ilyen körülmények között a teljes R0 reszekción vagy a metasztázisuk teljes A0 thermoablatióján (TA) átesett betegek 20-45%-ánál érhető el hosszú távú túlélés vagy akár gyógyulás (53–55).

A sebészeti és nem sebészeti kezelést összehasonlító randomizált vizsgálatok hiányában a sebészeti beavatkozás maradt a standard kezelési módszer a reszekálható oligometasztatikus betegségben szenvedő pácienseknél. A TA és a sugárterápia azonban nagy arányban éri el a kis áttétek teljes kiirtását, és alternatívának tekinthetők, ha nagyon invazív sebészeti megközelítés lenne szükséges (55–58).

A máj- és tüdőáttétes betegek prognózisa jobb, mint azon páciensek prognózisa, akiknél más helyen alakultak ki a metasztázisok. Például, mivel a limitált tüdőáttétek lassabb növekedéssel és hosszabb túléléssel járnak, a „várakozz és figyelj!” stratégia rendszeres képalkotó vizsgálatokkal történő követéssel megfelelő lehet (59, 60). Az OMD helyétől (helyeitől) függően eltérő eredményeket mutató adatok valószínűleg molekuláris különbségeket tükröznek. A legjobb „helyettség igazított” kezelési stratégia kiválasztásánál ezeket a tényezőket figyelembe kell venni a multidiszciplináris munkacsoport által hozott kezelési döntés részeként, a szisztémás kezelés megkezdése előtt és a legjobb válasz idején.

*LT használata nem gyógyító szándékkal.* Kiterjedtebb betegségben szenvedő pácienseknél az LT értéke hozzájárulhat a hosszú távú túléléshez vagy a hosszú progressziómentes túléléshez (PFS-hez), de ritkán gyógyító jellegű (61). Itt az LT egy multimodális terápiás megközelítés része, amely jó lokális metasztáziskontrollt biztosít, és opcionálisan lehetőséget bizto-

sít a szisztémás terápia abbahagyására a hosszú távú betegségkontroll és a potenciálisan jobb túlélés (OS) érdekében. Például a CRC-ből származó tüdőmetasztázisok TA (thermoablatio) utáni átlagos kemoterápia-mentes túlélése 12,2 hónap volt a teljes populációban és 20,9 hónap a csak tüdőáttétben szenvedő betegeknél (62).

**Az LT módozatai az OMD-ben.** Az LT módozatait az **1. ábra** foglalja össze. Az oligometasztatikus betegség kezelését az alábbi címen elérhető S1 kiegészítő ábra ismerteti: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.

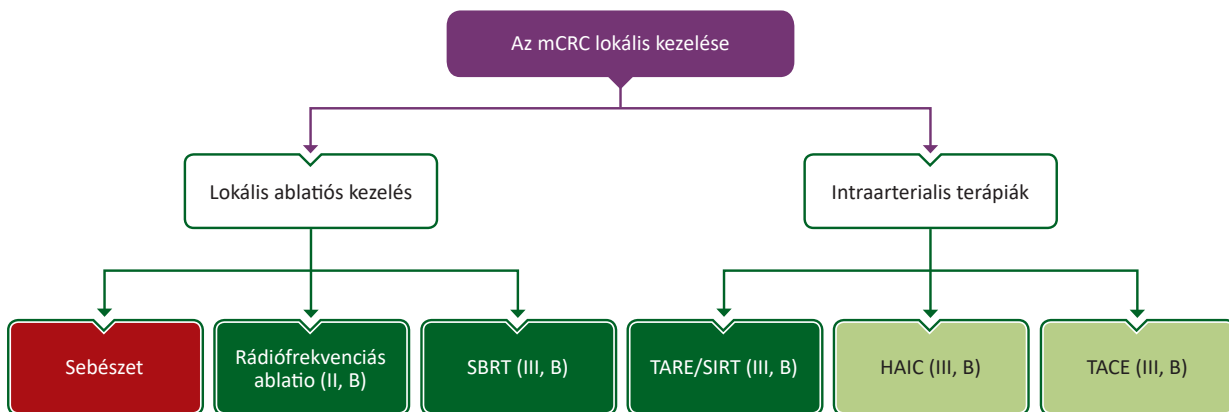
**Műtét.** A kezelésnek az összes daganattömeg teljes eltávolítására kell irányulnia, sebészeti reszekció és/vagy nem sebészeti beavatkozások alkalmazásával. Az egyetlen szervre (leggyakrabban májra vagy tüdőre) és/vagy néhány szervre korlátozódó (sőt lokalizált peritonealis kiterjedésű) reszekálható OMD-ben szenvedő betegek esetében továbbra is a műtét a standard és a legjobb (potenciálisan) gyógyító kezelési megközelítés. Az áttétek műtéti eltávolítását a prognosztikai információk és a technikai korlátok kontextusában kell szemlélni.

**Lokális ablatiós technikák.** A TA (thermoablatio), mint az RFA (rádiófrekvenciás ablatio) legfeljebb 2-3 cm-es daganatoknál használható (63). Az ablatio biztonsági határa a teljes eradikáció erős prediktív faktora (55, 64). A randomizált, II. fázisú CLOCC klinikai vizsgálatban kemoterápia plusz RFA±sebészeti reszekció hatását értékelték az önmagában adott kemoterápiával összehasonlítva CRLM-es betegeknél, ahol a góccok számának mediánja 4 volt. Ebben a tanulmányban a PFS és az OS javulását közölték (65).

A hőablatio májreszekcióval kombinált alkalmazására vonatkozó adatok a NED elérése érdekében jobb perioperatív eredményeket mutatnak a bilaterális reszekcióval összehasonlítva, a hosszú távú túlélés veszélyeztetése nélkül (36, 66). Az RFA-n kívüli thermoablációkról korlátozottak az adatok, de az RFA és az MWA (mikrohullámú ablatio) alkalmazásánál az eredmények hasonlóak tűnnek. Mindkét módszernél az ablatiós szegélyek prediktív értékűek a megcélzott betegség teljes eradikációjának vonatkozásában, és perivascularis tumoroknál lehetséges, hogy az MWA jobb kontrollt biztosít (55).

Egy metaanalízis a műtétet támogatja, hogy jobb lokális kontrollt és hosszabb teljes túlélést biztosít CRLM esetén (67). A közölt különbségek a TA-technológiák korlátaiból, a beavatkozást végzők tapasztalatából és az elégtelen biztonsági szegélyekből származhatnak, illetve a betegek esetleges szelekciós hibáiból adódnak. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban sebészeti beavatkozás történt jó eredménnyel, a TA javítja a májspecifikus PFS-t (65), ami az RFA alkalmazását valid kezelési lehetőséggé teszi rekuráló betegségnél, sebészeti reszekciót követően, kismértű CRLM-eknél (68–71). Randomizált klinikai vizsgálatok folynak a műtét és a TA pontosabb értékelésére, CRLM-ek kezelése esetén (COLLISION tanulmány). A TA-technikák a tüdőmetasztázisok ablatiójában is bizonyítottan hatékonyak: 88-94%-os helyi kontrollarányt közöltek egy év után és 77-90%-os kontrollarányt három év után (54, 56, 72, 73). Hasonlóképpen, a szegélyek és az ablatio volumene jobban előre jelzi a teljes tumoreradikációt, mint az alkalmazott TA típusa (74). A mortalitás és a súlyos szövődmények aránya alacsony, akár csak 1% is lehet (75). Egy

**1. ábra.** A CRC-metasztázisok lokális kezelése



*lila = általános kategóriák vagy stratifikációs; piros = műtét; sötétzöld = sugárterápia; világoszöld = szisztémás daganatellenes terápia; fehér = az ellátás egyéb vonatkozásai.*

*CRC = vastagbélrák; CRLM= colorectalis májmetasztázis; HAIC = hepaticus artériás infúziós kemoterápia; mCRC = metasztatikus colorectalis rák;*

*OMD = oligometasztatikus betegség; SBRT = sztereotaxiás test sugárterápia; SIRT = szelektív belső sugárkezelés; TA = hőablatio;*

*TACE = transarterialis chemoembolisatio*

*Csak nem reszekálható CRLM-ben vagy májra terjedő OMD-ben szenvedő betegeknél a TA szóba jöhet kis áttétek esetén [III, B].*

*A csak tüdőmetasztázisban vagy tüdőelváltozásokat is magában foglaló OMD-ben szenvedő betegeknél a reszekció mellett a TA is megfontolható a tumor méretétől, számától, helyétől, a tüdőparenchyma elvesztésének mértékétől, komorbiditástól vagy egyéb tényezőktől függően [III, B].*

szisztematikus áttekintés arra a következtetésre jutott, hogy nem lehet határozott következtetést levonni a sebészeti beavatkozások, illetve az RFA alkalmazásáról (76).

**SBRT.** A metasztázisok magas konformális hipofrakcionált SBRT-éről (sztereotaxiás test-sugárterápia) azt közölték, hogy a lokális kontrollarány széles tartományban változott, két év után 31-90% közötti volt, beleértve a 80%-ot, amikor máj- és tüdőáttéteknél alkalmazták, de adták nyirokcsomóáttéteknél is (67, 68). A kudarc kockázata korrelál a daganat méretével, valamint a biológiailag hatékony dózis- és mozgáskezeléssel mind a tüdő-, mind a colorectalis májáttétek esetében (77–79). Számos sorozatban nem észleltek 3. súlyossági fokozatú eseményt. Az SBRT hatékony és biztonságos ablatív kezelésnek tekinthető, de nem áll rendelkezésre nagy prospektív klinikai vizsgálat. Ezért a rövid kezelési idő, a gyógyulási igény hiánya és a kedvező általános toxicitási profil miatt az SBRT megfelelő kezelési lehetőség, bár még nem világos, hogy mely betegek profitálnak ebből a legjobban. Az OLIVER klinikai vizsgálatban (NCT03296839) az SBRT hatását az önmagában alkalmazott kemoterápiával hasonlították össze, míg egy másik randomizált vizsgálat célja az MWA és az SBRT összehasonlítása az inoperábilis CRLM-ek esetén (NCT02820194).

**Intraarterialis terápiák. Transarterialis chemoembolisatio.** A CRLM-ek transarterialis chemoembolisációs kezelésével (TACE) kapcsolatos adatok többnyire az irinotekánalapú gyógyszerkibocsátó mikrogömbök (DEBIRI) használatához kapcsolódnak, beleértve két randomizált klinikai vizsgálatot is. Annak ellenére, hogy mindkettő tervezésének és elemzésének jelentős korlátai voltak, a DEBIRI az LV-5-FU-irinotekán (FOLFIRI) terápiával összehasonlítva statisztikailag szignifikánsan javult a teljes túlélés és a PFS (80), míg a FOLFOX-bevacizumab-DEBIRI (FOLFOX-DEBIRI) kezelésnél jobb válaszarányról (RR), a reszekciót segítő daganat méretcsökkenéséről (downsizing) és PFS-ről számoltak be a FOLFOX-bevacizumabhoz képest (81). A neoadjuváns kezelésben a DEBIRI biztonságosnak és kivitelezhetőnek bizonyult, és a célzott elváltozások >77%-ában patológiailag jelentős vagy teljes választ ad (82). A DEBIRI-adatok áttekintésében, amelyben 850 beteget értékelték, az ORR 56,2%, a medián PFS és OS 8,1, illetve 16,8 hónap (83). Kemorefrakter környezetben egy új mikrogömb/irinotekán készítmény 83%-os ORR-t és 14 hónapos medián OS-t (mOS) mutatott (84).

**Transarterialis radioembolisatio/szelektív belső sugárterápia.** A transarterialis radioembolisatio (TARE)/szelektív belső sugárterápia (SIRT) jellemzően egy radionuklid egyszeri beadásából áll. Ez lehet itrium (Y)-90 vagy holmium-166 (85, 86), s a májartériába történő bejuttatási platformként ezt gyanta- vagy üvegrészecskékhez, vagy biológiailag felszívódó poli(L-tejsav) mikrogömbökhöz kapcsolják. Ezek terápiás hatása lényegében a besugárzásra korlátozódik.

Egy kis, randomizált vizsgálatban rendelkezésre álló kemoterápiás lehetőségek hiányában azoknál a betegeknél, akiknél az áttétek a májra korlátozódnak, az Y-90-gyanta mikrogömbökkel alkalmazott TARE-kezelésnél meghosszabbodott a daganat progressziójáig és a májprogresszióig eltelt idő (87).

Azonban három randomizált vizsgálatban részt vevő, több mint 1000 betegből származó összesített adatok nem mutattak teljes túlélési előnyt (88), amikor a TARE-t hozzáadták a vizsgáló által meghatározott „legjobb szisztémás kezelés” első ciklusához. Egy randomizált, III. fázisú TARE klinikai vizsgálat gyanta mikrogömbökkel nem mutatott általános PFS- (mint elsődleges végpont) előnyt, miközben szignifikánsan jobb „májspecifikus PFS”-t dokumentáltak (89). Ebben a vizsgálatban a betegek 45%-ánál nem volt eltávolítva az elsődleges daganat, és 40%-uk extrahepaticus betegségben szenvedett, ami arra utal, hogy a TARE a csak májra korlátozódo vagy dominánsan a májba áttétet adó betegeknél lehet a legelőnyösebb. Egy másik lehetséges alcsoport, amelynél ez a beavatkozás határozott előnyökkel jár, a jobb oldali primer daganatban szenvedő betegek (88, 90).

Egy másik, nemrégén végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban az önmagában alkalmazott második vonalbeli kemoterápiát hasonlították össze a második vonalbeli kemoterápia plusz transarterialis Y-90 üveg mikrogömbök alkalmazásával 428 olyan páciensnél, akiknek a betegsége dominánsan vagy kizárólag a májban igazolódott (EPOCH klinikai vizsgálat). A PFS (mint elsődleges végpont) szignifikáns javulását dokumentálták, és az objektív válaszarány (ORR) 21,1% volt a csak kemoterápiát kapó csoportban és 34,0% volt a kemoterápia plusz TARE esetén. Egy alcsoportelemzés azt sugallta, hogy a PFS-előny kifejezettebb lehet azoknál a betegeknél, akiknél a laesiók száma háromnál kevesebb, akiknél a primer tumort reszekálták, akiknél alacsonyabb volt a tumorterhelés, bal oldali volt a primer tumor lokalizációja (primer tumor lokalizációja – PTL) és KRAS-mutáció áll fenn.

**A hepaticus artériás infúziós kemoterápia.** A hepaticus artériás infúziós kemoterápiát (HAIC) intraarterialis portokon vagy sebészileg, vagy perkután elhelyezett pumpákon keresztül végzik (91). A leggyakrabban használt gyógyszerek a floxuridin (FUDR) és az oxaliplatin, amelyeket a portokon keresztül adnak be. Az európai tapasztalatok leginkább az intraarterialis oxaliplatin két órán keresztüli és szisztémás 5-FU-LV 48 órán keresztül történő beadásával kapcsolatosak. Az oxaliplatinnal végzett HAIC 62%-os ORR-t mutatott erősen előkezelte betegeknél, akiknél több mint kilencszer magasabb a teljes patológiai válaszreakció, mint a szisztémás terápia esetén (92, 93). A II. fázisú OPTILIV vizsgálat a HAIC formájában beadott irinotekán-oxaliplatin-5-FU kezeléssel és intravénás (iv.) cetuximabbal kombinálva elérte elsődleges végpontját: a 64 RAS-vad előkezelte beteg 29,7%-ánál R0-R1 (mikroszkópos tumor a reszekció szélénél) konverziós hepatectomia történt. A betegeknél a CRLM mediánja 10 volt és a góccok a máj hat lebenyét érintették (49).

## Javaslatok

### A potenciálisan reszekálható mCRC kezelése

- Azoknál a betegeknél, akiknek az áttétei reszekálhatók, jók a prognosztikai kritériumok és sikeres a műtéti megközelítés, perioperatív szisztémás kezelés nem feltétlenül szükséges [I, II, B].

- Reszekálható metasztázisos betegeknél perioperatív oxaliplatinalapú kemoterápia alkalmazása javasolt, ha a prognosztikai helyzet nem egyértelmű [II, B]. A bal oldali RAS-vad betegek EGFR-gátló monoklonális antitest kezelését konverziós terápiaként kell alkalmazni, amennyiben a teljes reszekció a cél [II, A].
- A jobb oldali és RAS-mutáns betegségben szenvedő betegeknél a FOLFOXIRI-bevacizumab és kisebb mértékben a citotoxikus dublett bevacizumab tekinthető a legjobb választásnak, attól függően, hogy a betegek mennyire tolerálják a triplétt kemoterápiát [II, A].
- Az első vonalban alkalmazott kemoterápiás kezelésre nem reagáló betegektől nem szabad megtagadni a reszekciót vagy a metasztázisos eltávolítását, mivel a második vonalbeli kezelést követően a reszekált pácienseknél is kedvező lehet a betegség kimenetele. Ezeknél a betegeknél az intraartériás kemoterápia is kezelési lehetőség lehet, nemcsak a válasz helyreállítására, hanem a májreszekció elérésére is [III, C].
- Amennyiben a betegnek csak peritonealis metasztázisa van, teljes citoreduktív műtétet kell végezni [II, A]. A HIPEC hozzáadása kísérleti eljárásnak tekinthető, amelyet még a klinikai vizsgálatok során validálni kell. Ezért ennek alkalmazása klinikai vizsgálatokon kívüli nem javasolható [II, D].

#### A helyi kezelés célja és megválasztása

- Valamennyi áttétes colorectalis rákban szenvedő beteg kezelését (különösen a lokális terápia alkalmazását) szakértőkből álló multidiszciplináris munkacsoportban kell megvitatni, amelynek szakemberei rendszeresen találkoznak az OMD-esetek áttekintésére [V, A].
- A lokális terápia alkalmazható primer vagy metasztázisspecifikus kezelésként a további disszemináció megállítására és/vagy a szisztémás terápia után konszolidációs kezelésként, a további kezelés késleltetése vagy szüneteltetése érdekében [III, C].
- A műtét vagy egyéb LT-technikák lehetséges alkalmazhatóságának radiológiai újraértékelését gyakran, általában 8-12 hetente el kell végezni [IV, A].

#### Lokális ablatiós kezelés

- A nem reszekálható CRLM-ben, illetve ha az oligometasztatikus betegség csak a májat érinti, kis áttétek esetén jön szóba a thermoablatio [III, B].
- A TA valid kezelési lehetőség a kis CRLM-ek műtéti reszekciója után visszatérő betegség esetén [II, B].
- Azoknál a betegeknél, akiknek csak tüdőmetasztázisai vannak vagy az oligometasztatikus betegség részeként tüdőáttétek is vannak, a TA megfontolható a reszekció mellett, a daganat méretétől, számától, helyétől, a tüdőparenchyma elvesztésének mértékétől, a kísérő betegségektől vagy egyéb tényezőktől függően [III, B].
- Az SBRT egy kezelési lehetőség, bár még nem világos, hogy mely betegek profitálnak leginkább ebből a kezelésből [III, B].

#### Intraarterialis terápiák

- A TACE, a TARE/SIRT és a HAIC szintén nem kuratív kezelési lehetőségek tekinthető [III, B].
- A SIRT, HAIC és a CRLM-ek chemoembolisációja a korábbi kezelési vonalakban „konszolidációs kezelésként” érdekes lehet, de alkalmazását a klinikai vizsgálatokra kell korlátozni [V, D].

#### Az előrehaladott és áttétes betegség kezelése potenciális konverzió hiányában

Ajánlatos minden egyes betegnél multidiszciplináris munkacsoportban eldönteni a legjobb terápiás megközelítést, figyelembe véve számos olyan tényezőt, amelyeket a 2016-os ESMO-konzensus-iránymutatás tartalmaz (lásd az S3 kiegészítő táblázatot, amely itt érhető el: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>). Ezek közé a tényezők közé tartozik a klinikai kép (diagnózis előtti tünetek, PTL [primer tumor lokalizációja]), a daganat szövettana és molekuláris biológiája, a beteg jellemzői (életkor, PS [performansz státusz], társbetegségek, társadalmi-gazdasági tényezők), a kezelés célja és a kezeléshez kapcsolódó kérdések (toxicitás, életminőség [QoL] stb.) (94). Az mCRC-ben szenvedő betegek legjobb kezelési lehetőségének mérlegelésekor az összes fent említett tényezőt és a kórtörténetet is figyelembe kell venni.

A törekeny betegek nem tolerálják a lehetséges mellékhatásokkal járó kombinált terápiákat. Ezeknél a betegeknél a kezelés fő célja az életminőség megőrzése és a tünetek csökkentése. Ezek a betegek alacsonyabb toxicitású terápiákat kaphatnak, például fluoropirimidint monoterápiaként vagy bevacizumabbal kombinálva, vagy bal oldali RAS-vad daganatokban EGFR-gátló mAb-okat. Az ESMO 2016-os konszenzusra vonatkozó iránymutatása megállapította, hogy a kezelés stratifikációjának kezdeti szempontja az volt, hogy a betegek „fitt” vagy „nem fitt” állapotúak-e (94).

Önmagában az életkor nem ellenjavallata a kombinált terápia alkalmazásának, jó edzettségű, szervfunkciójú, jelentős társbetegségek nélküli beteg esetében. Teljes geriátriai felmérés elvégzése javasolt minden olyan tényező figyelembevételével, amely befolyásolhatja azt, hogy a beteg hogyan tolerálja a kezelést és milyen a compliance (95, 96).

A daganat jellemzői kritikus fontosságúak mind a prognózis, mind a rendelkezésre álló kezelésekre adott várható válasz szempontjából. A kezelési stratégiát a daganatterhelés, az elsődleges daganat és az áttétek (egy vagy több szervet érintő) elhelyezkedése, illetve a primer tumorhoz kapcsolódó fenyegető tünetek (vérzés vagy bélelzáródás) határozzák meg.

A fent leírtak alapján a PTL (primer tumor lokalizációja) és a tumor mutációs státusza kulcsfontosságú a legjobb kezelési meghatározásánál. A primer tumornak a léphajlathoz képest proximális elhelyezkedésének prognosztikai vonatkozásai is vannak, rövidebb a túlélés, s ez a daganat természetétől, a metasztatikus helyektől, valamint a kemoterápiára és a monoklonális antitest kezelésre adott rossz válasszal van



kapcsolatban. Hangsúlyozni kell, hogy a PFS és az OS szempontjából a jobb oldali vastagbél-daganatoknál általában az EGFR-gátló monoklonális ellenanyagokkal történő kezelés kevésbé előnyös, mint a léphajlattól distalisan elhelyezkedő daganatoknál (22). Ugyanakkor az RR mindkét tumorhelyen hasonló.

A betegek kezelési célok szerinti négy csoportba történő historikus ESMO-besorolása az utóbbi időben sokat fejlődött (lásd az S4 kiegészítő táblázatot, elérhető a <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> címen) (97). A fitt betegeknél a kezelési célok a különböző klinikai forgatókönyvek szerint különböznek (lásd az S5 kiegészítő táblázatot, elérhető a <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> címen): 1. gyógyulás, amelyet általában műtéttel érnek el, májra, tüdőre és más szoliter szervekre lokalizált OMD esetén; 2. a jó válasz elérése és a kemoterápiával elért downstaging, amely lehetővé teszi a gyógyító célú kezelést kezdetben nem reszekálható betegségben; 3. a daganatos tünetek javítása és a progresszió késleltetése, valamint a túlélés meghosszabbítása olyan áttétes betegségben, amelynél nincs lehetőség definitív célú sebészeti beavatkozásra vagy LT-re a terápiás válasz ellenére. Minden célt az életminőség megtartása mellett kell elérni. A betegek harmadik csoportjában az ellátás folytonosságának koncepciója azt mutatja, hogy az összes különböző kezelési lehetőség szekvenálása meghosszabbítja a betegségkontrollt és javítja a túlélést (98). A májtranszplantáció kísérleti lehetősége a CRLM-ben szenvedő betegek esetében, de a randomizált vizsgálatok eredményei még mindig függőben vannak.

### Első vonalas kezelés

A javasolt, első vonalban alkalmazott kezelési lehetőségeket a **2. ábra** mutatja be.

**Citotoxikus szerek.** Az 5-FU az mCRC-kezelés gerincét alkotja. A legtöbb első és második vonalbeli klinikai vizsgálat különböző fluoropirimidinalapú kombinációkat vizsgált, mind intravénás 5-fluorouracil (bolus vagy folyamatos infúzió formájában, eltérő toxicitási profillal) vagy orális kapecitabint; ezeket egyenértékűnek tekintik (99, 100). Az S-1 (tegafur-gimeracileoteracil) egy alternatív fluoropirimidin, amikor az intravénás 5-FU vagy a kapecitabinalapú kemoterápia nem használható kardiotoxicitás és/vagy kéz-láb szindróma miatt (101).

Az oxaliplatin és/vagy irinotekán hozzáadása a fluoropirimidinhez javítja az RR-t és a túlélést (102, 103). Mindkét dublett protokoll, a FOLFOX és a FOLFIRI egyformán hatékonyan tekinthető, és az első vonalbeli szelekciót különböző toxicitási profiljaik és a hatékonyság növelésére hozzáadott biológiai terápia befolyásolja. A kapecitabint gyakrabban kombinálják oxaliplatinnal (CAPOX) és ritkábban irinotekánnal (CAPIRI), mivel a CAPIRI profilja toxikusabb, mint a FOLFIRI profilja (104). A dózismódosított CAPIRI-adagolási rend kedvezőbb toxicitási profilt mutatott (105). A FOLFOXIRI triplétt javította

az RR-t és a túlélési arányt a FOLFIRI-val összehasonlítva, de a mellékhatások miatt ennek a protokollnak az alkalmazása csak jelentős kísérő betegségek nélküli, fitt betegekre korlátozódik (45).

Számos klinikai vizsgálatban értékelték a fluoropirimidinet, oxaliplatin és irinotekán tartalmú kezelések szekvenciális vagy kombinációban történő alkalmazását a kezelés első vagy későbbi vonalában. A két kezelési stratégiával hasonló teljes túlélést (OS) lehetett elérni (106-108). Ez a megfigyelés alátámasztja, hogy az első vonalban alkalmazott fluoropirimidin-monoterápia észszerű kezelési lehetőség, különösen törékeny betegeknél.

**Biológiai célzott készítmények.** Számos EGFR elleni célzott szer (a cetuximab és a panitumumab) vagy a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) útvonala elleni készítmények (bevacizumab és ramucirumab vagy az aflibercept fehérje) kemoterápiával kombináltak, vagy az EGFR-gátló monoklonális antitestek monoterápiában jobb eredményt mutattak.

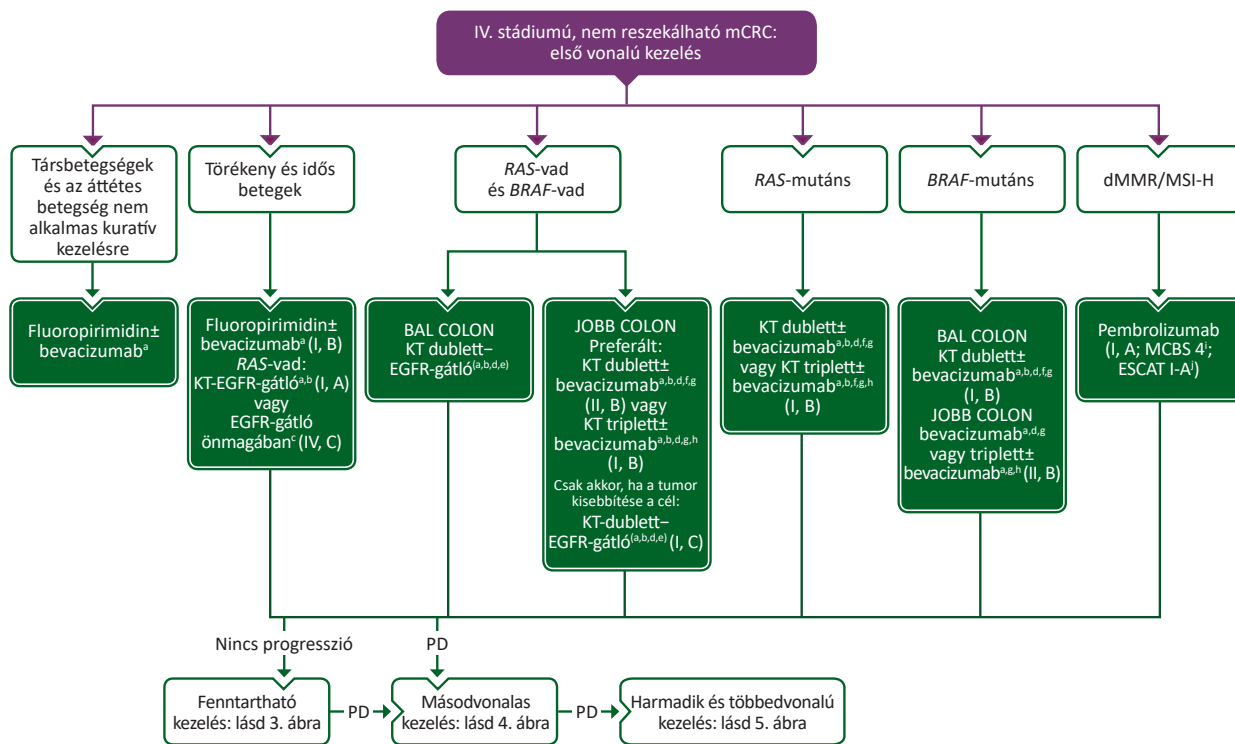
**Anti-EGFR.** Két különböző EGFR-gátló monoklonális antitest mutatott ki aktivitást mCRC-ben monoterápiaként vagy kemoterápiával kombinálva. A cetuximab egy kiméra anti-EGFR mAb, amely különböző kezelési vonalakban bizonyította hatékonyságát, akárcsak a panitumumab, amely egy humanizált EGFR-gátló monoklonális antitest (109, 110). Mindkét kezelés jellegzetes bőrtotoxicitást okozhat, amelyet megfelelően kezelni kell antibiotikumokkal és helyileg alkalmazott kortikoszteroidokkal (111).

A RAS-mutációk jelenléte az EGFR-gátló monoklonális antitest kezeléssel kapcsolatban rezisztenciát okoz, és a kiterjesztett RAS-mutációs státusz ismerete kötelező mind a cetuximab, mind a panitumumab alkalmazásához. RAS-mutáció igazolása esetén kerülni kell az EGFR-gátló monoklonális antitest kezelés alkalmazását (112, 113).

Nem szelektált áttétes colorectalis carcinomás betegeknél első vonalban tanulmányozták a FOLFIRI-cetuximab terápiát (114). Egy retrospektív analízis kimutatta, hogy csak azoknál a betegeknél csökkent szignifikánsan a betegségprogresszió kockázata és csak ott javult a túlélés és nőtt az RR az önmagában alkalmazott FOLFIRI-hez képest, akiknél nem volt a KRAS 2. exonjában mutáció. A kiterjesztett RAS-analízis megerősítette a túlélésre és RR-re gyakorolt előnyös hatást (115).

A panitumumabbal kombinált FOLFOX-kezelés, illetve a panitumumab nélküli FOLFOX kombinációt is tanulmányozták egy kezdetben nem szelektált mCRC-populációban, bár a mutációs státusz elemzése a betegek >90%-ánál befejeződött. A KRAS-vad populációban a PFS és az OS statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg a FOLFOX4-panitumumab alkalmazása esetén (116). A kiterjesztett RAS-analízis, amelynek része volt a KRAS 2., 3. és 4. exonjában, NRAS 2., 3. és 4. exonjában, valamint a BRAF V600E-mutáció értékelése is, szintén megerősítette a FOLFOX-panitumumab kombináció hatékonyságát a RAS-vad populációban (112).

2. ábra. IV. stádiumú nem reszekálható mCRC kezelése az első vonalban



lila = általános kategóriák vagy stratifikáció; sötétzöld = szisztémás daganatellenes terápia; fehér = az ellátás egyéb szempontjai. 5-FU= 5-fluorouracil; KT = kemoterápia; dMMR = deficiens mismatch repair; EGFR = epidermalis növekedési faktor receptor; EMA = Európai Gyógyszerügynökség; ESCAT = ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA = Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hivatal; FOLFIRI = leukovorin-5-fluorouracil-irinotekán; FOLFOX = leukovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin; FOLFOXIRI = leukovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin-irinotekán; MCBS = ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC = metasztatikus colorectalis carcinoma; MSI-H = mikroszatellita-instabilitás – magas; mut = mutáns; PD = progresszív betegség; PS = általános állapot; S-1 = tegafur-gimeracil-oteracil; wt = vad típusú.

<sup>a</sup>Azoknál a betegeknél, akiknél kardiotoxicitás és/vagy kéz-láb szindróma jelentkezik az 5-FU vagy a kapecitabinalapú kemoterápiánál, az S-1 alternatívaként alkalmazható [III, B].

<sup>b</sup>A kezelésekről és a gyógyszer-kombinációkról további részletek található az „Előrehaladott és áttétes betegségek kezelése potenciális konverzió nélkül” szakaszban (az „Első vonalbeli kezelés” és a „Másodvonalbeli kezelés” alfejezet).

<sup>c</sup>Törékeny vagy idősebb betegeknél, akik a kemoterápiát nem tolerálják, s akiknek daganatai bal oldaliak és RAS-vad típusúak.

<sup>d</sup>FOLFIRI-cetuximab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4; FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4;

mFOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3.i

<sup>e</sup>FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4; módosított FOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3;

<sup>f</sup>a FOLFIRI-cetuximab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4.i

<sup>g</sup>Nagyon szelektált betegpopulációban.

<sup>h</sup>CAPOXe vagy FOLFOX4-bevacizumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 1.i

<sup>i</sup>A tripllett FOLFIRI plusz bevacizumab tartalmú kezelés válogatott, jó általános állapotú (PS) és társbetegségekben nem szenvedő betegek számára jelent terápiai lehetőséget [I, B; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 2].i

<sup>j</sup>Az ESMO-MCBS v1.1165-öt használták az EMA vagy az FDA által jóváhagyott terápia/javallatok pontszámainak kiszámításához.

A pontszámokat az ESMO-MCBS munkacsoport számolta ki és az ESMO Irányelvet Bizottsága hagyta jóvá (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

<sup>k</sup>Az ESCAT-pontszámok csak a genomváltozásokra vonatkoznak. Ezeket a pontszámokat az útmutató szerzői határozták meg, és az ESMO Transzlációs Kutatási és Precíziós Orvostudományi munkacsoport validálta.164 Az ESCAT-pontszámokkal kapcsolatos további információkért lásd az S1 kiegészítő táblázatot, amely elérhető a <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> címen.

Az első vonalban alkalmazott cetuximab-oxaliplatin is megvizsgálták egy randomizált, II. fázisú klinikai vizsgálatban, ahol jobb RR-t és a PFS-ben és az OS-ben javuló tendenciát

mutatott a RAS-vad betegpopulációban. Egy kínai, II. fázisú vizsgálatban pedig jobb ORR, PFS és OS igazolódott (113, 117).

Amikor a COIN vizsgálatban a cetuximab mellett adott CAPOX-kombinációt vizsgálták, a PFS vagy az OS vonatkozásában nem figyeltek meg jelentős előnyöket, kivéve a megnövekedett RR-t a cetuximabbal kezelt RAS-vad populációban (118). A kapecitabinalapú terápia kiegészítése cetuximabbal emellett több hasmenést és bőrtotoxicitást eredményezett, ami a kemoterápia adagjának csökkentését/megszakítását és a fluoropirimidinek expozíciócsökkenését eredményezte.

A kapecitabinalapú kemoterápia kombinálása EGFR-gátló monoklonális antitesttel nem javasolt. A cetuximab-FLOX (leukovorin-bolus 5-FU-oxaliplatin) kezelésnél nem igazolódott semmilyen előny. Ezért az EGFR-gátló-bolus 5-FU alapú kemoterápia nem javasolt (119).

A RAS-vad tumorokban a daganat elhelyezkedése fontos tényező az EGFR-gátló monoklonális antitestek alkalmazásának eldöntésekor. Amint azt korábban említettük, az EGFR-gátló monoklonális antitestek kifejezetten előnyösek a bal oldali daganatok esetében, az RR jelentős növekedését, valamint a PFS és az OS jelentős megnyúlását eredményezik (22). Jobb oldali daganatok esetében a cetuximab vagy panitumumab hozzáadását követően nem tapasztaltak előnyt a PFS és az OS vonatkozásában, kivéve a reagálási arányok (RR-k) növekedését. Ezért a jobb oldali daganatos betegeknél a RAS mutációs státuszától függetlenül a bevacizumabbal dublett vagy triplett a preferált terápiai lehetőség. Csak a jobb oldali RAS-vad daganatokban, amelyekben jó válaszra van szükség, azaz konverziós terápiához, választható a dublett EGFR-gátló monoklonális antitest kezelés. Törékeny vagy idős betegeknél, akik nem tolerálják a kemoterápiát, és akiknek daganatai bal oldaliak és RAS-vad típusúak, lehetőség lehet az EGFR-gátló antitestekkel végzett monoterápiára (120). BRAF-mutáns daganatokban az EGFR-gátló monoklonális antitest és a KT kombinációja nem javasolt.

**VEGF-gátlás.** Az mCRC első vonalbeli kezelésénél az egyetlen antiangiogén szer, amely kemoterápiával kombinálva jobb eredményeket mutatott, a bevacizumab, amely egy szelektív VEGF-A-gátló. Ennek az érfejlődésgátló kezelésnek jellegzetes, terápiai osztályához kapcsolódó mellékhatásai vannak, beleértve a vérnyomás-emelkedést és a proteinuriát, és ritkábban az artériás trombózist, valamint a vérzés, a bélperforáció és a sebgyógyulás késésének megnövekedett kockázatát, ami a megfelelő betegszelekcióval csökkenthető. Jelenleg nincsenek olyan biomarkerek, amelyek megmutatnák, hogy mely betegek profitálhatnak leginkább ebből a kezelésből.

A bevacizumab hozzáadása a kapecitabinterápiához növelte a PFS-t a kapecitabin-monoterápiához képest, és ez a PFS-re gyakorolt előny az AVEX III. fázisú vizsgálatban  $\geq 70$  éves betegeknél igazolódott (121, 122). Az OS-ben nem észleltek szignifikáns különbséget.

A bevacizumab irinotekán-bolus 5-FU-IV-hez (IFL) történő hozzáadása az OS, PFS és RR javulását mutatta az IFL-placebóval összehasonlítva (123). A NO16966 SZÁMÚ III. fázisú vizsgálatban 2x2 faktoros elrendezésben hasonlították össze

a bármely fluoropirimidin-oxaliplatin kombinációt (CAPOX vagy FOLFOX4 oxaliplatin) bevacizumabbal vagy placebóval vagy a nélkül, és a kimenetel javulását tapasztalták, a PFS-re korlátozva (124).

A TRICOLORE III. fázisú klinikai vizsgálat a bevacizumabbal kiegészített mFOLFOX6-ot vagy a CAPOX-ot hasonlította össze irinotekán S-1 (IRIS)-bevacizumab kezeléssel (125). Arra a következtetésre jutottak, hogy az IRIS-bevacizumab nem rosszabb, mintha a FOLFOX6-ot vagy a CAPOX-ot kombinálják bevacizumabbal a PFS vonatkozásában, és az OS összehasonlítható (126).

**Anti-EGFR- vagy anti-VEGF-stratégia RAS-vad mCRC-betegeknél.** Annak megállapítására, hogy első vonalú kezelésként melyik kemoterápiával kombinált célzott terápia kínálna a legnagyobb előnyt, a FIRE-3 vizsgálat a FOLFIRI-bevacizumabot a FOLFIRI-cetuximabbal hasonlította össze a KRAS (2. exon)-vad mCRC-ben. Nem figyeltek meg különbséget az elsődleges végpontot jelentő ORR-ben, illetve a PFS-ben. A cetuximab esetében azonban az OS javulását figyelték meg. Egy post hoc analízis kimutatta, hogy a betegek jelentős része jobb objektív választ, korai tumorzsugorodást ért el és jobb volt a válasz medián mélysége a FOLFIRI-cetuximabot kapó kiterjesztett RAS-vad populációban (43).

A FIRE-3 és a CRYSTAL klinikai vizsgálatok kombinált elemzése megerősítette a FOLFIRI-cetuximabbal kezelt bal oldali daganatok OS-re gyakorolt előnyös hatását (127).

A CALGB/SWOG 80405 klinikai vizsgálat a cetuximabot a bevacizumabbal is összehasonlította, a vizsgálat által választott kemoterápiás dublettel (FOLFOX vagy FOLFIRI) kombinálva, KRAS (2. exon)-vad mCRC-ben. Nem volt különbség a vizsgálati karok között az OS-ben, amely az elsődleges végpont volt, ami arra utal, hogy mindkét kezelési stratégia egyformán hatékony volt a KRAS-vad mCRC első vonalbeli terápiájában. A kiterjesztett RAS-elemzések nem mutattak különbséget az OS-ben vagy a PFS-ben, de a cetuximab mellett megnövekedett az RR (44).

A CALGB/SWOG 80405 klinikai vizsgálat exploratív retrospektív elemzése a PTL hatását vizsgálta. A cetuximabbal kezelt bal oldali KRAS-vad daganatos betegeknél megnövekedett az OS és a PFS; fordítva, a bevacizumabbal kezelt jobb oldali daganatos betegeknél megnövekedett az OS, ami megerősíti az EGFR-gátló kezelés korlátozott előnyeit a jobb oldali tumoroknál (128).

Egy II. fázisú exploratív klinikai vizsgálat az mFOLFOX6-kezelés panitumumabbal és bevacizumabbal történő alkalmazását hasonlította össze a KRAS 2-es exon vad típusú mCRC-ben szenvedő betegeknél (129). A kiterjesztett RAS-vad populációban a végeredmények megerősítették a PFS javulását a FOLFOX-panitumumabbal kezelt karon. Az OS-ben nem volt szignifikáns különbség (129). Egy III. fázisú randomizált klinikai vizsgálat (PARADIGM), amely mindkét lehetőséget összehasonlította, szignifikáns OS-javulást igazolt a FOLFOX-panitumumab karon a bal oldali daganatokban, valamint a teljes populációban. A mOS >36 hónap volt, ami megerősíti ezen terápia



előnyeit az első vonalú kezelésben, bár a legtöbb előny a bal oldali daganatok kezelésekor jelentkezett (130). A PFS, az OS és az RR tekintetében az anti-VEGF és az anti-EGFR mAb-ok kombinálása nem jobb, mint a kemoterápia-anti-VEGF önma-gában. Ezenkívül ez növeli a 3. és 4. fokozatú nemkívánatos események arányát, ezért alkalmazása nem ajánlott (131).

**Triplettek.** A három aktív kemoterápiás szer, az 5-FU, az oxaliplatin és az irinotekán (FOLFOXIRI) kombinálásának stratégiáját is vizsgálták mCRC-ben. Ezen kombináció alkalmazásának fő célja a tumorzsugorodás javítása volt (ezt az RR mutatja), amely lehetővé teszi az áttétek teljes reszekcióját, de a toxicitás fokozódik (107, 132). Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban a reagálási arányok (RR) javulását és nagyobb metasztázisreszekciós arányt igazoltak a triplett kezelés alkalmazásakor azoknál a betegeknél, akiknek csak colorectalis májáttéteik (CRLM) voltak. Ezenkívül a PFS és az OS egyaránt szignifikánsan javult a FOLFOXIRI alkalmazásával. Egy hasonló, III. fázisú görög vizsgálat, amelyben PS2-betegek is részt vettek, ezeket az eredményeket nem erősítette meg (132).

A TRIBE III. fázisú klinikai vizsgálat mindkét karján bevacizumabot adtak hozzá a kezeléshez. A vizsgálat megerősítette, hogy a hármas kemoterápia hatékonyabb, a PFS javult (medián: 12,1 hónap a triplett-bevacizumab csoportban és 9,7 hónap a FOLFIRI-bevacizumab karon) és az ORR is javult (65%, illetve 53%) (46). A frissített eredmények megerősítették a medián teljes túlélésre (mOS) vonatkozó előnyöket (133). A molekuláris altípusokon belül a legnagyobb mOS 37,1 hónap volt a RAS és BRAF V600E-vad alcsoportban, míg a BRAF-mutált csoportban volt a legrövidebb a túlélés, 13,4 hónap. Mivel nincs egyetlen olyan prospektív klinikai vizsgálat sem, amelyben a FOLFOXIRI-kezelést bevacizumab nélkül hasonlították volna össze, a bevacizumab hozzájárulása az eredményekhez bizonytalannak tekinthető.

A TRIBE2 III. fázisú klinikai vizsgálatban egy upfront adott hármas kombinációt (FOLFOXIRI) adtak, amelyet tervezett fenntartó kezelés követett. A betegség progressziója után részben ugyanezt a kezelési protokollt reindukálták, részben ezt összehasonlították az mFOLFOX6 és FOLFIRI kettős kombinációval. Mindegyik kemoterápiás sémát bevacizumabbal kombinálták. Ez a megközelítés a PFS2 vonatkozásában a triplett/fenntartó kezelés/reindukció stratégia előnyét mutatta a szekvenciális alkalmazással szemben. (A PFS2 a randomizálás és a második progresszió időpontja közötti intervallum.) A TRIBE vizsgálat post hoc alcsoport-analízisei nem mutattak összefüggést a kezelés hatása és a RAS és BRAF V600E mutációs státusz között (134).

A FOLFOXIRI-t is magában foglaló triplett kezelések nem alkalmazhatók 75 évesnél idősebb, rosszabb általános állapotú (PS2) betegeknél vagy olyanoknál, akiknek jelentős társbetegségeik vannak. Nincs olyan III. fázisú vizsgálatból származó bizonyíték, amely alátámasztaná az EGFR-gátló kezelések triplett kemoterápiákkal történő kombinált alkalmazását, amint azt a TRIPLETE vizsgálat (135) kimutatta, a VOLFI II. fázisú klinikai vizsgálatban tapasztalt kezdeti ORR-előny ellenére (136).

**Első vonalbeli terápia dMMR/MSI-H betegségben.** A PD-1-ellenes immunonkológiai kezelés (programozott sejthalál protein 1) hatását dMMR/MSI-H státuszú mCRC-s betegeken igazolták. Ebben a kis betegcsoportban, a dMMR/MSI-H mCRC-s betegeknél a PD-1 immun átkapcsolási pont gátló (ICI) nivolumab és a pembrolizumab alkalmazása, a II. fázisú vizsgálatok alapján előnyösnek bizonyult (137, 138).

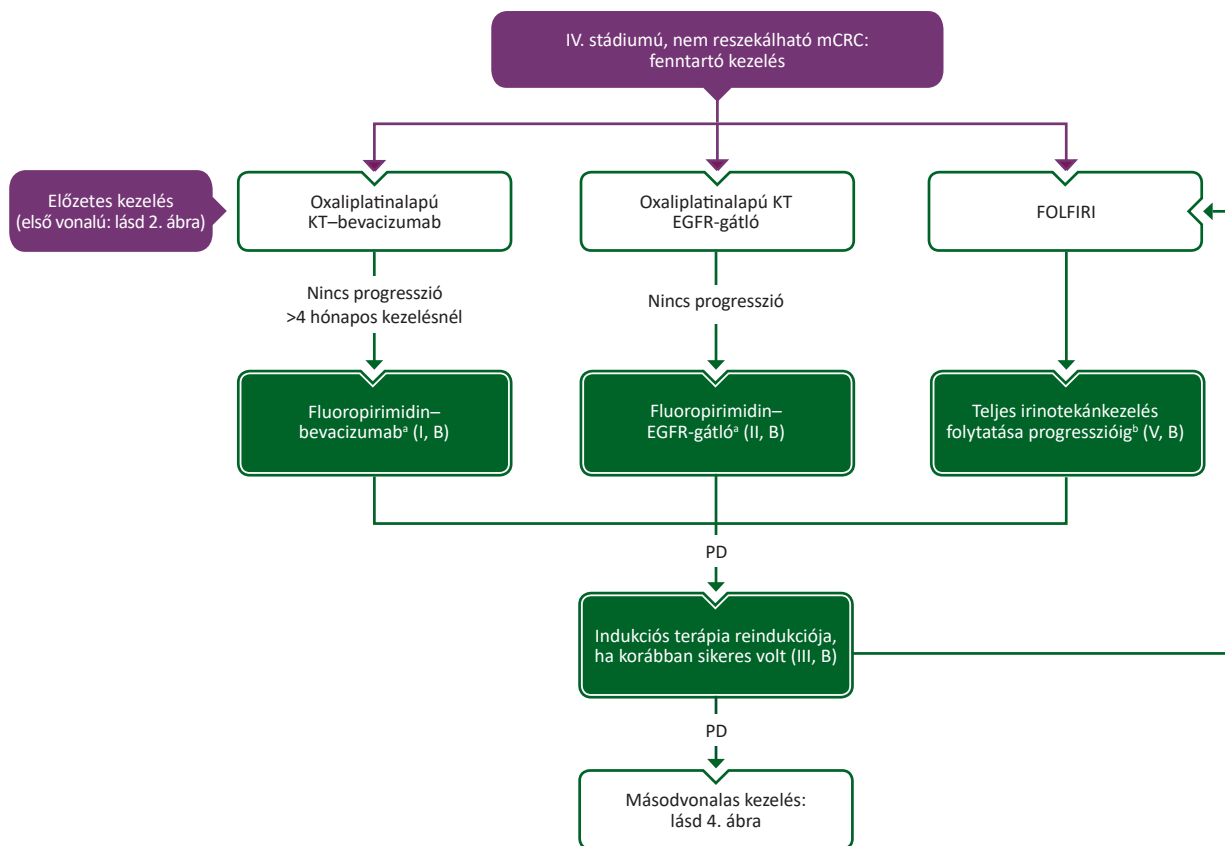
Egy III. fázisú pivotális vizsgálatban 307, korábban nem kezelt dMMR/MSI-H mCRC-s beteget randomizáltak pembrolizumabkarrá (a progresszióig vagy legfeljebb két évig) vagy standard terápias karra (kemoterápia plusz célzott szerek, a vizsgálat választása szerint). A pembrolizumab az elsődleges végpont, a PFS javulását eredményezte (12). Bár nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az OS-ben, ez a kemoterápiás karon történt keresztettség magas százalékos arányának tudható be (a progrediáló betegek 60%-a kapott ICI-t). A kezeléssel összefüggő,  $\geq 3$  fokozatú nemkívánatos események ritkábban fordultak elő pembrolizumabkezelésnél (22%), mint a kemoterápiás karon (66%). A QoL-elemzés szintén a pembrolizumab alkalmazásának előnyét mutatta (139).

### Fenntartó kezelés

A fenntartó kezelés koncepciójának a nem operálható és LT-re nem alkalmas betegségben szenvedő pácienseknél van jelentősége (3. ábra). Ez a kezelés intenzitásának csökkentését írja le, ami a mellékhatások és a QoL javulását eredményezi, anélkül, hogy lényegesen veszélyeztetné a terápia hatékonyságát és a betegség ellenőrzés alatt tartását. Ez a koncepció abból fejlődött, hogy az oxaliplatin ciklusok kumulatív dózist korlátozni kellett, tekintettel a kumulatív neurotoxicitásra; ezen a ponton az a kérdés merült fel, hogy fenntartsák-e a fennmaradó vagy egyes gyógyszerek alkalmazását, vagy teljesen leállítsák a terápiát. Alapvető fontosságú ennek megbeszélése a betegekkal, elmagyarázva nekik a fenntartó kezelés előnyeit és kockázatait.

Az indukciós kemoterápia után a fluoropirimidinek alkalmazásának folytatásával végzett fenntartási stratégiák, illetve a teljes kemoterápia-mentes időszak vizsgálata ellentmondásos eredményeket mutatott. Az MRC COIN vizsgálatban a folyamatos oxaliplatin-fluoropirimidin kombinációt hasonlították össze ugyanazzal a kezeléssel, amelyet kemoterápia-mentes intervallum követett a betegség progressziójáig (118, 134). Ez a vizsgálat nem támasztotta alá az intermittáló kemoterápiás megközelítés noninferioritását. Az OPTIMOX1 klinikai vizsgálat azt sugallta, hogy a FOLFOX indukciós kemoterápiás kezelés után megfontolandó a fluoropirimidinekkel végzett fenntartó kezelési stratégia. Ugyanakkor az OPTIMOX2-vizsgálat a FOLFOX7 rövid indukcióját vizsgálta, amit egy fenntartó stratégia követett 5-FU-LV-vel vagy kemoterápia-mentes intervallumokkal. Ez a tanulmány megerősítette azt, hogy a kemoterápia-mentes intervallum negatívan befolyásolja a betegségkontroll és a túlélés medián időtartamát (140).

3. ábra. IV. stádiumú nem reszekálható mCRC kezelése fenntartó terápiával



lila = általános kategóriák vagy stratifikációs; sötétzöld = szisztémás daganatellenes terápia; fehér = az ellátás egyéb vonatkozásai. 5-FU = fluorouracil; KT = kemoterápia; EGFR = epidermalis növekedési faktor receptor; FOLFIRI = leukovorin-5-fluorouracil-irinotekán, mCRC = áttétes colorectalis carcinoma; PD = progresszív betegség; S-1 = tegafur-gimeracil-oteracil.

<sup>a</sup>Azoknál a betegeknél, akiknél kardiotoxicitás és/vagy kéz-láb szindróma jelentkezik 5-FU vagy kapecitabinalapú kemoterápiánál, az S-1 alternatívaként alkalmazható [III, B].

<sup>b</sup>A FOLFIRI kumulatív toxicitásának hiánya miatt.

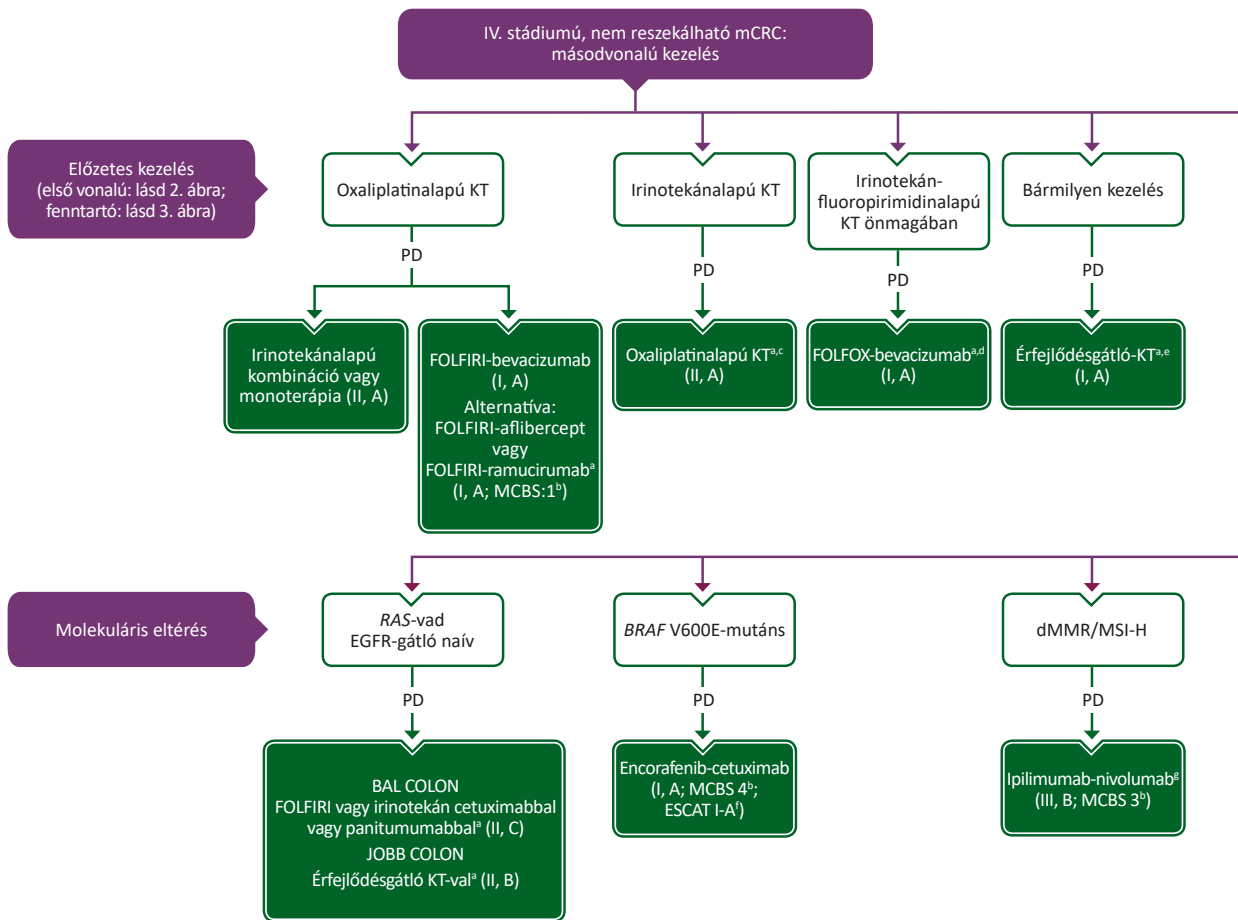
Vizsgálták a biológiai terápiák szerepét a fenntartó kezelési stratégiákban. A bevacizumab fenntartó kezelést az első vonalbeli bevacizumabbal együtt alkalmazott kemoterápiás indukciós kezelést követően vizsgálták a SAKK 41/06 és PRODIGE 9 III. fázisú klinikai vizsgálatokban. Ezekben a tanulmányokban nem volt különbség a betegségkontroll időtartamában, és arra a következtetésre jutottak, hogy az önmagában alkalmazott bevacizumabkezelésnek nincs jelentős terápiás értéke (141, 142). A CAIRO3 klinikai vizsgálatban a kapecitabin és bevacizumab fenntartó kezelést hasonlították össze a teljesen kezelésmentes stratégiával. A bevacizumab-kapecitabin kezelésnél az elsődleges végpontot jelentő PFS2 javulását figyelték meg (143). Az AIO 0207 vizsgálatban a bevacizumabbal együtt adott oxaliplatin alapú kemoterápiás első vonalbeli indukciót követően a betegeket véletlenszerűen sorolták be a fluoropirimidin-bevacizumabbal végzett fenntartó kezelésre, bevacizumab-monoterápiára vagy csak obszervációra. Az elsődleges végpont annak kimutatása volt, hogy az önmagában alkalmazott bevacizumabkezelés nem

rosszabb, mint a fluoropirimidin-bevacizumab kezelés (144). Ennek a vizsgálatnak az eredményei alapján a fluoropirimidin-bevacizumab a preferált terápiás lehetőség. Nincsenek III. fázisú klinikai vizsgálati adatok az EGFR-gátló monoklonális antitestekkel végzett fenntartó kezelés alátámasztására, bár két II. fázisú randomizált vizsgálat kimutatta, hogy az 5-FU-anti-EGFR- fenntartó kezelés jobb, mint az 5-FU vagy az EGFR-gátló önmagában (145, 146).

### Másodvonalas kezelés

A szignifikáns társbetegségekben nem szenvedő pácienseknél több klinikai vizsgálat is igazolta a másodvonalbeli kezelés előnyeit. A második vonalban javasolt kezelési stratégiákat a 4. ábra mutatja. A kemoterápia fajtája főként a kapott első vonalbeli kezeléstől függ. Az első vonalbeli oxaliplatin alapú terápia esetén a második vonalbeli irinotekán fluoropirimidinnel vagy monoterápiával történő kezelés javasolt. Ezzel szemben az első vonalbeli irinotekán alapú kezelésben

4. ábra. IV. stádiumú nem reszekálható mCRC másodvonalú kezelése



lila = általános kategóriák vagy stratifikáció; sötétzöld = szisztémás daganatellenes terápia; fehér = ellátás egyéb szempontjai.  
 5-FU = fluorouracil; CAPOX = kapecitabin-oxaliplatin; KT = kemoterápia; dMMR = deficiens mismatch repair; EMA = Európai Gyógyszerügynökség;  
 ESCAT = ESMO Scale for CLinical Actionability of Molecular Targets; FDA = Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hivatal;  
 FOLFIRI = leukovorin-5-fluorouracil-irinotekán; FOLFOX = leukovorin-5-fluorouracil- oxaliplatin; MCBS = ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale;  
 mCRC = metasztatikus colorectalis carcinoma; MSI-H = mikroszatellita-instabilitás – magas; mut = mutáns; PD = progresszív betegség;  
 PTL = elsődleges daganat helye; S-1 = tegafur-gimeracil-oteracil; wt = vad típusú.  
<sup>a</sup>Azoknál a betegeknél, akiknél kardiotoxicitás és/vagy kéz-láb szindróma jelentkezik 5-FU vagy kapecitabinalapú kemoterápiánál, az S-1 alternatívaként alkalmazható [III, B].  
<sup>b</sup>Az ESMO-MCBS v1.1165-öt használták az EMA vagy az FDA által jóváhagyott terápiaik/javallatok pontszámainak kiszámításához. A pontszámokat az ESMO-MCBS munkacsoport számolta ki és az ESMO Iránymutatások Bizottsága hagyta jóvá (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).  
<sup>c</sup>FOLFOX vagy CAPOX, ha nincs ellenjavallat.  
<sup>d</sup>A bevacizumab kombinálható dublett KT-val (fluoropirimidin oxaliplatinnal vagy irinotekánnal, az alkalmazott első vonalbeli KT-tól függően) [I, A; ESMOMCBS v1.1 pontszám: 1].  
<sup>e</sup>Korábbi bevacizumabkezeléssel vagy a nélkül, a RAS mutációs státuszától és a PTL-től függetlenül.  
<sup>f</sup>Az ESCAT-pontszámok csak a genomváltozásokra vonatkoznak. Ezeket a pontszámokat az útmutató szerzői határozták meg, és az ESMO Transzlációs Kutatási és Precíziós Orvoslás munkacsoport validálta (164). Az ESCAT pontszámokkal kapcsolatos további információkért lásd az S1 kiegészítő táblázatot, amely elérhető az alábbi címen: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.  
<sup>g</sup>Immunterápiában még nem részesült betegek számára javallott.

részesülők oxaliplatin alapú kezelést (FOLFOX vagy CAPOX) kaphatnak a második vonalban, ha ennek nincs ellenjavallata. EGFR-gátlás. Az EGFR-gátló monoklonális antitestek, a cetuximab és a panitumumab hatékonyak bizonyult az mCRC második vonalbeli (vagy későbbi) kezelésében, RAS-vad

daganatokban, önálló szerekként alkalmazva és kemoterápiával kombinálva is. Az EPIC III. fázisú klinikai vizsgálat a második vonalbeli irinotekánkezelést vizsgálta cetuximabbal vagy a nélkül olyan betegeknél, akik nem reagáltak az első vonalban adott oxaliplatin-fluoropirimidin alapú kezelésre (147). Míg

az OS nem nőtt, a kontrollkar majdnem fele kapott cetuximabot a progressziót követően, és a cetuximab hozzáadása a kezeléshez javította a PFS-t és az RR-t (147).

Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban a második vonalban alkalmazott FOLFIRI-kezelést tesztelték, panitumumabbal vagy a nélkül (148). *KRAS*-vad típusú betegeknél a panitumumab szignifikánsan javította az RR-t és a PFS-t, és nem szignifikáns tendenciát láttak a hosszabb OS vonatkozásában.

**VEGF-gátlás.** Azoknál a betegeknél, akiket korábban csak irinotekán-fluoropirimidin alapú kemoterápiával kezeltek, egy III. fázisú klinikai vizsgálatban a FOLFOX-bevacizumab kombináció mellett javult az OS és a PFS a FOLFOX4-hez képest (149).

A korábban első vonalban bevacizumabbal kezelt betegeknél a bevacizumabterápia megtartása a másodvonalbeli kemoterápiával kombináltan (oxaliplatin- vagy irinotekánalapú, az első vonalbeli kezeléstől függően váltás) javulást mutatott az OS-ben, ami a vizsgálat elsődleges végpontja volt (150).

Az aflibercept egy rekombináns fúziós fehérje, amely blokkolja a VEGF-A és -B működését, valamint a placenta növekedési faktorának aktivitását azáltal, hogy nagy affinitású ligandumcsapdaként működik. A VELOR III. fázisú klinikai vizsgálat a korábban oxaliplatinnal kezelt mCRC-s betegeknél, beleértve a korábban bevacizumabbal kezelt betegek alcsoportját is, az OS és a PFS javulását közölte aflibercept és FOLFIRI kezelési kombináció mellett (151).

A RAISE III. fázisú klinikai vizsgálatban a ramucirumabot, a 2-es VEGF-receptor extracelluláris doménjét célzó humán monoklonális antitestet FOLFIRI-val kombinálva tesztelték olyan mCRC-s betegeknél, akiknél progresszió alakult ki az első vonalban alkalmazott bevacizumab-oxaliplatin-fluoropirimidini terápia alatt vagy után (152). Mind az OS, mind a PFS vonatkozásában előnyösnek bizonyult ez a kezelés.

Az mCRC második vonalbeli kezelésében valamennyi ilyen antiangiogén szer kemoterápiás kombinációja jobb OS-t mutatott, függetlenül az első vonalban alkalmazott terápiától. A bevacizumabot tartalmazó első vonalbeli kezelés alatt gyorsan progrediáló *RAS*-mutáns daganatok esetén megfontolható az aflibercepttel vagy ramucirumabbal kiegészített kemoterápia második vonalbeli alkalmazása, mivel ezekben a vizsgálatokban olyan betegek vettek részt, akiknél az első vonalbeli kezelés során gyors progressziót észleltek.

A bevacizumabbal előzetesen kezelt *RAS*-vad betegeknél a második vonalban a kemoterápiás kezelés kombinálása antiangiogén szerekekkel vagy EGFR-gátló mAb-okkal jó lehetőség. Az EGFR-gátló monoklonális antitestekkel végzett kezelés növelheti az RR-t, bár ez előnyösebb a bal oldali daganatok esetében. Jobb oldali daganatok esetén a kemoterápiával és a VEGF-gátlóval történő kombináció jobb megoldás lehet. Ennél a döntésnél a mellékhatások profilját is figyelembe kell venni. Az első vonalbeli kemoterápiát követően progrediáló dMMR/MSI-H daganatokban az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jóváhagyta az ipilimumab-nivolumab kombináció alkalmazását (153).

***BRAF V600E*-mutáns mCRC.** Ahogyan ezt korábban leírták, a *BRAF*-mutációk jelenléte mCRC-ben rossz prognózist jelent, és a jelenlegi alkalmazott kezelések kevésbé hatékonyak ezeknél a betegeknél. A *BRAF* jelátviteli útvonalat blokkoló új terápiás stratégiák előzetesen aktivitást mutattak (154, 155). Az első vagy második vonalbeli kezelést követően progrediáló *BRAF*-mutáns betegeken végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban az encorafenib (egy orális *BRAF V600E*-inhibitor), a binimetinib és cetuximab együttes alkalmazását tesztelték (156). A betegeket véletlenszerűen (1:1:1) három kezelési karra sorolták be: encorafenib plusz cetuximabot kaptak binimetinibbel vagy a nélkül (duplett vagy triplett), illetve cetuximabbal kombinált kemoterápiát (FOLFIRI vagy irinotekán).

Az OS szignifikánsan jobb volt a kísérleti karokban, mind a duplett, mind a triplett karon, a standard ellátáshoz képest. A mOS 9,3 hónap volt a kísérleti karokban és 5,9 hónap a kontrollcsoportban. Megerősített, szignifikánsan jobb ORR-ről számoltak be: 26,8% a triplett karban, 19,5% a duplettben, szemben a kontrollcsoport 1,8%-ával. Az életminőség nem romlott a kísérleti karon, és a jelentett  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatások aránya magasabb volt a standard karon (61%), mint a kettős (50%) vagy triplett kezelésben (58%). Ez a tanulmány a *BRAF V600E*-előkezelt mCRC-ben az encorafenib-cetuximab jóváhagyásához vezetett; további klinikai vizsgálatok folynak ennek a kombinációnak a metasztatikus betegség korai szakaszában történő tesztelésére. Azoknál a betegeknél, akiknél a daganat *BRAF*-mutáns és MSI-H státuszú, és akik első vonalbeli immunterápiában részesültek, a progressziót követően szintén előnyös lehet az encorafenib-cetuximab terápia.

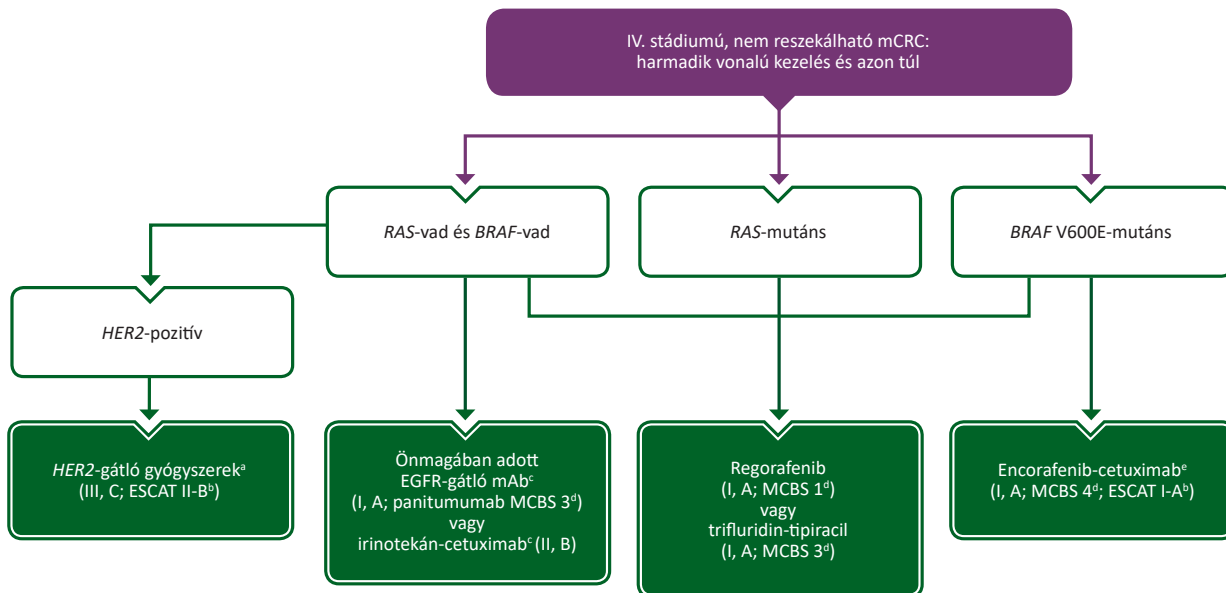
### Harmadik és további vonalbeli kezelés

A harmadik és további vonalakban javasolt kezelési stratégiákat az **5. ábra** mutatja.

Azoknál a betegeknél, akiknél az első vonalbeli kemoterápia alatt nem alakult ki progresszió, a második vonalbeli terápia után mérlegelhető a kezdeti indukciós terápia reindukciója.

**EGFR-gátlók.** Mind a cetuximab-, mind a panitumumab-monoterápia alkalmazásánál hatás igazolódott az mCRC-ben az előzetes standard kemoterápiás kezelést követően. A legjobb szupportív ellátással (BSC) összehasonlítva a cetuximab-monoterápia javította az OS-t és a PFS-t, miközben megőrizte az életminőséget a fizikai funkciók és a globális egészségi állapot pontszámai pedig alig romlottak (110). Korábban standard kemoterápiás kezelésben részesülő betegeknél is összehasonlították a panitumumabot a BSC-vel, és a PFS és az ORR növekedését látták. Nem volt különbség az OS-ben, valószínűleg a keresztezés miatt (109). A PFS- és OS-előny csak a *KRAS*-vad populációban volt megfigyelhető, mind a cetuximab, mind a panitumumab esetében (3, 4). Azoknál a *RAS*-vad betegeknél, akiket korábban nem kezeltek EGFR-gátló monoklonális antitest terápiával, a harmadik vagy további vonalban az irinotekán-cetuximab kombinációja jobb volt a cetuximab-monoterápiánál az ORR és a PFS vonatkozásában, de az OS-ben nem

5. ábra. IV. stádiumú nem reszekálható mCRC kezelése harmadik vonalbeli terápiában és azon túl



lila = általános kategóriák vagy stratifikáció; kék = szisztémás daganatellenes terápia; fehér = az ellátás egyéb vonatkozásai. EGFR = epidermalis növekedési faktor receptor; EMA = Európai Gyógyszerügynökség; ESCAT = ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA = Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hivatala; HER2 = humán epidermalis növekedési faktor receptor 2; mAb = monoklonális antitest; MCBS = ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC = metasztatikus colorectalis; mut = mutáns; PD = progresszív betegség; wt = vad típusú.

<sup>a</sup>Az mCRC-re javasolt anti-HER2 kezelési módok összefoglalását lásd az S6 kiegészítő táblázatban, amely az alábbi címen érhető el: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> címen.

<sup>b</sup>Az ESCAT-pontszámok csak a genomváltozásokra vonatkoznak. Ezeket a pontszámokat az útmutató szerzői határozták meg, és az ESMO Transzlációs Kutatási és Precíziós Orvoslás Munkacsoport validálta (164). Az ESCAT pontszámokkal kapcsolatos további információkat lásd az S1 kiegészítő táblázatban, amely az alábbi címen érhető el: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> címen.

<sup>c</sup>Olyan RAS-vad betegeknél, akiket korábban nem kezeltek EGFR-gátló monoklonális antitestekkel.

<sup>d</sup>Az ESMO-MCBS v1.1-t165 használták az EMA vagy az FDA által jóváhagyott terápiák/javallatok pontszámainak kiszámításához.

A pontszámokat az ESMO-MCBS munkacsoport számolta ki és az ESMO Irányelvetek Bizottsága hagyta jóvá (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

<sup>e</sup>BRAF-mutáns betegek kezelése, ha nem használták a második vonalban.

igazolódott előny. Ezért ebben a helyzetben az irinotekán-cetuximab kombinációt is lehet alkalmazni (157). Hasonlóképpen, az EGFR-gátló monoklonális antitestekkel végzett ismételt kezelés (rechallenge) kezdeti jó eredményeket mutatott RAS-vad betegeknél a folyadékbiopsziás tesztek alapján, kicsi, nem randomizált klinikai vizsgálatokban (158, 159).

**Regorafenib.** A regorafenib egy orális multikinázgátló, amely egy III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban hatékonynak bizonyult refrakter mCRC-ben, és a mOS és a PFS növekedése igazolódott a BSC-hez képest (160). Egy másik III. fázisú klinikai vizsgálat megerősítette, hogy a regorafenib a placebóval összehasonlítva kedvezően befolyásolja a teljes túlélést. A leggyakoribb  $\geq 3$ . fokozatú nemkívánatos események a kéz-láb szindróma, a magas vérnyomás, a fáradtság, a hasmenés, a hyperbilirubinaemia, a májenzimek szintjének emelkedése és a bőrkiütés volt (161). Ez a kezelés lehetséges választás olyan fitt betegeknél, akik korábban standard kemoterápiát (5-FU-irinotekán-oxaliplatin) kaptak, VEGF-gátló terápiával vagy a

nélkül, illetve EGFR-gátló monoklonális antitest kezeléssel vagy a nélkül, s akiknek betegsége refrakterre vált.

**Trifluridin-tipiracil (TAS-102).** A TAS-102 egy orális készítmény, amely a trifluridint, egy timidinalapú nukleozidanalógot kombinálja a tipiracil-hidrokloriddal, egy új timidin-foszforiláz-inhibitorral, amely javítja a trifluridin biohasznosulását. A TAS-102 egy III. fázisú klinikai vizsgálatban igazoltan javította a PFS-t és az OS-t refrakter mCRC-ben (162). A leggyakrabban megfigyelt nemkívánatos események a neutropenia és a leukopenia, és sokkal ritkábban a lázas neutropenia. Egy hasonló III. fázisú klinikai vizsgálat megerősítette a hosszabb mOS-t és alacsonyabb halálzási kockázatot a TAS-102-vel kezelt betegeknél, placebóval összehasonlítva (163).

**HER2-pozitív mCRC.** A HER2 amplifikációja ritka állapot mCRC-ben. A HER2-blokáddal végzett kezelések jelentős daganatellenes aktivitást mutattak: a HER2 kettős blokkolása trasztuzumabbal (amely egy HER2-gátló monoklonális antitest) és a tirozinkináz-inhibitor lapatinib kombinációjával,

*KRAS* 2-es vad típusú és HER2-pozitív mCRC-betegeknél, akik nem reagáltak a szokásos kezelésre, 30%-os (részleges vagy teljes) ORR-t eredményezett, és a betegek további 44%-ánál pedig a betegség stabilizálódásához vezetett (14). A HER2-blokáddal kapcsolatos vizsgálatok összefoglalása az S6 kiegészítő táblázatban található, amely az alábbi címen érhető el: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.

## Javaslatok

### Első vonalú kezelés

- Kötelező a *RAS*-mutációs státusz meghatározása tumorbiopszián [I, A] (vagy folyadékbiopsziával, ha nem áll rendelkezésre tumorminta [II, B]) a legjobb kezelési döntés meghozatalához.
- Első vonalban kemoterápiával kombinált biológiai terápia alkalmazása javasolt, kivéve, ha ez ellenjavallt [I, A].
- A betegek többségénél az első vonalbeli kezelés a két-komponensű kemoterápiából (FOLFOX, FOLFIRI, CAPOX) áll, amely kombinálható VEGF-gátló vagy EGFR-gátló monoklonális antitest kezeléssel [I, B]; a FOLFIRI-cetuximab ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1 pontszáma: 4; FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4; módosított FOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3].
- A *RAS*-vad és *BRAF*-vad bal oldali daganatokban a dublett KT plusz egy EGFR-gátló monoklonális antitest a preferált kezelési lehetőség [I, A]. A megnövekedett mellékhatások és a hatásosság hiánya miatt a cetuximab-kapecitabinnal vagy bolus 5-FU-alapú kemoterápiával történő kombinációja nem javasolt [I, E].
- A *RAS*-vad típusú jobb oldali daganatokban a bevacizumabmal kombinált kemoterápia a preferált kezelési lehetőség [II, B], bár olyan esetekben, amikor a konverziós terápia nagyobb válaszreakciót igényel, cetuximabmal vagy panitumumabmal adott dublett is alkalmazható [II, C].
- Az EGFR-gátló monoklonális antitestek kombinálhatók a FOLFOX vagy FOLFIRI dublettekkel [I, A]; FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4; módosított FOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3; a FOLFIRI-cetuximab ESMO-MCBS v1.1 pontszáma: 4].
- A bevacizumab kombinálható monoterápiában alkalmazott fluoropirimidinnel, irinotekán vagy oxaliplatin alapú kemoterápiás dubletttel (FOLFOX, CAPOX, FOLFIRI) vagy tripletekkel (FOLFOXIRI) [I, B]. Az anti-VEGF és az EGFR-gátló monoklonális antitestek kombinálása nem javasolt [I, E].
- A FOLFOXIRI triplét plusz bevacizumab kombináció szintén lehetőség lehet válogatott betegeknél, akiknek jó az általános állapota (PS) és nincsenek társbetegségeik [I, B; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 2]. A FOLFOXIRI-tartalmú tripletek nem alkalmazhatók 75 évesnél idősebb, rosszabb általános állapotú (PS2) betegeknél vagy olyan pácienseknél, akiknek jelentős társbetegségeik vannak [IV, E].
- Szelektált esetekben, amikor a downstaging a cél, vagy jobb oldali, *BRAF* V600E-mutáns vastagbélrákban, a bevacizumabmal kombinálható triplét (FOLFOXIRI) adása is megfontolandó, de a dublett plusz bevacizumab hasonló eredményeket hozhat [II, B].
- FOLFOXIRI-t és EGFR-gátló monoklonális antitesteket tartalmazó hármas kombinációk alkalmazása nem javasolt [I, D].
- Társbetegségben szenvedő, idősebb korú vagy áttétes betegeknél, akik kuratíván nem kezelhetők, és nincsenek jelentős betegséggel összefüggő tüneteik, a bevacizumabmal együtt adott fluoropirimidin-monoterápia alkalmazható [I, B]. Törékeny vagy idős, kemoterápiát nem toleráló betegeknél, akiknek daganatai bal oldaliak és *RAS*-vad típusúak, az EGFR-gátló monoklonális antitest monoterápia szóba jöhet [IV, C].
- Azoknál a betegeknél, akiknél kardiotoxicitás és/vagy kéz-láb szindróma jelentkezik, 5-FU- vagy kapecitabinalapú kemoterápia mellett, alternatívaként S-1 alkalmazható [III, B]. A betegeknél minden elérhető kezelést meg kell kapniuk a betegségük során [I, B].
- A dMMR/MSI-H mCRC-s betegeknél az ICI pembrolizumab a standard kemoterápiához és a célzott szerekhez képest előnyösebbnek bizonyult első vonalban alkalmazva, és standard ellátásként javasolt [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4; ESCAT: I-A].

### Fenntartó terápia

- Az első vonalban bevacizumabmal kiegészített, oxaliplatin alapú kemoterápiás, legalább négy hónapos kezelést követően a nem progrediáló betegeknél megfontolandó a fluoropirimidinnel és bevacizumabmal végzett fenntartó terápia [I, B].
- Az első vonalban az EGFR-gátló monoklonális antitesttel kiegészített oxaliplatin alapú kemoterápiás kezelés után a nem progrediáló betegeknél a fluoropirimidin plusz EGFR-gátló monoklonális antitestekkel végzett fenntartó terápia megfontolható [II, B].
- Amennyiben a FOLFIRI-t első vonalbeli kezelésben alkalmazták, a kumulatív toxicitás hiánya miatt a teljes irinotekán terápiás protokollt a betegség progressziójáig kell folytatni [V, B].
- A kezdeti sikeres indukciós terápiát kell reindukálni a fenntartó terápia alatt bekövetkezett betegségprogressziókor [III, B].

### Másodvonali kezelés

- Az első vonalban oxaliplatin alapú kezelésben részesülő betegeknél a második vonalban irinotekán alapú vagy monoterápiás kezelés javasolt. Ezzel szemben azok a betegek, akiket első vonalban irinotekán alapú kezeléssel kezeltek, oxaliplatin alapú kezelést (FOLFOX vagy CAPOX) kaphatnak a második vonalban, ha nincs ennek ellenjavallata [II, A].



- Azoknál a *RAS*-vad betegeknél, akiket korábban nem kezeltek EGFR-gátló monoklonális antitesttel, megfontolható kemoterápiás kezelés alkalmazása (FOLFIRI vagy irinotekán), valamint cetuximab vagy panitumumab adása a bal oldali vastagbél-daganatok esetében [II, C]. Jobb oldali daganatok esetén másodvonalbeli terápiaként érfejlődésgátló gyógyszerrel kombinált kemoterápia javasolt [II, B].
- A korábban önmagában irinotekán-fluoropirimidin alapú kemoterápiával kezelt betegeknél a FOLFOX-bevacizumab kombinációja javasolt [I, A].
- A *RAS* mutációs státuszától és a PTL-től függetlenül második vonalbeli kezelést kell alkalmazni, amely érfejlődésgátló szert kombinál kemoterápiával, tekintet nélkül arra, hogy az első vonalbeli kezelés tartalmazta-e a bevacizumabot vagy sem [I A].
- A bevacizumab kombinálható oxaliplatint vagy irinotekánt tartalmazó fluoropirimidin dublett kezeléssel, az alkalmazott első vonalbeli kemoterápiától függően [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 1].
- Az aflibercept vagy a ramucirumab FOLFIRI-val kombinálva a bevacizumab és FOLFIRI alternatívájaként alkalmazható olyan betegeknél, akik az első vonalbeli oxaliplatinalapú kemoterápia mellett progrediáltak [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 1].
- A *BRAF* V600E-mutáns, előkezelt mCRC-s betegek számára második vonalban az encorafenib-cetuximab a legjobb választás [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4; ESCAT: I-A].
- Első vonalbeli kemoterápiát követően progrediáló dMMR/MSI-H daganatok esetén ipilimumab-nivolumab javasolt [III, B; ESMO-MCBS v1.1 pontszám 3].
- A korábban EGFR-antitestekkel nem kezelt *RAS*-vad és *BRAF*-vad betegeknél a cetuximab és a panitumumab monoterápiaként javasolt [I, A; panitumumab ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3].
- Irinotekánrefrakter betegeknél a cetuximab-irinotekán alkalmazása javasolt az önmagában adott cetuximab helyett [II, B].
- Amennyiben a beteg nem reagál egy EGFR-gátló antitestre, másik EGFR-gátló antitest alkalmazása nem javasolt [I, E].
- A *RAS*-vad státuszú betegeknél az EGFR-gátló monoklonális antitestek ismételt alkalmazása (rechallenge) szelektált betegeknél kezelési lehetőség lehet [III, C].
- *HER2*-pozitív mCRC-ben szenvedő betegeknél opcionálisan javasolt a *HER2* kettős blokádot alkalmazása, különösen *RAS*-vad tumoroknál [III, C; ESCAT: II-B].

### Követés, hosszú távú következmények és túlélők

A túlélési célok közé tartozik a műtéttel, LT-ekkel, kemoterápiával, célzott kezelésekkal vagy immunterápiával kapcsolatos hosszú távú toxicitások fizikális értékelése és kezelése. Amennyiben a beteg aktív kezelésben részesül, 8-12 hetente radiológiai vizsgálatot kell végezni, beleértve (a legtöbb esetben) CT-t vagy MR-t, valamint a CEA-szintek mérését. Azoknál a betegeknél, akik egy radikálisan reszekált, gyógyulási lehetőséggel járó, áttétes betegségben szenvednek, kezdetben intenzívebb CT- (vagy MR-) monitorizálásra van szükség, valamint az első két évben a CEA-szint mérését háromhavonta, majd ezt követően hathavonta el kell végezni (19).

### Javaslatok

- Aktív kezelésben részesülő betegeknél 8-12 hetente radiológiai vizsgálatot kell végezni, beleértve (a legtöbb esetben) CT-t vagy MR-t, valamint a CEA-szintek mérését [IV, B].
- Azok a betegek, akik radikálisan reszekált, gyógyulási potenciállal rendelkező áttétes betegségben szenvednek, kezdetben intenzívebb CT- (vagy MR-) monitorizálásra van szükség, valamint az első két évben a CEA-szint mérését háromhavonta, majd ezt követően hathavonta el kell végezni [I, A].

### Módszertan

Ez a klinikai gyakorlati irányelv (CPG) az ESMO CPG-fejlesztésre vonatkozó szabvány műveleti előírásának (SOP) megfelelően került kialakításra (<https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-Guidelines-Methodology>). A releváns irodalmat a tapasztalt szerzők válogatták ki. Az ESCAT-pontszámokat tartalmazó táblázat az S1 kiegészítő táblázat, amely az alábbi címen található meg: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>. Az ESCAT-pontszámokat a szerzők definiálták és az ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group (Transzlációs Kutatási és Precíziós Orvostudományi Munkacsoport)

### Harmadik és többvonalbeli kezelés

- A kezdeti indukciós terápia reindukciója megfontolható a második vonalbeli terápia után, mindaddig, ha a beteg nem progrediált az első vonalbeli indukciós kemoterápia alatt [III, B].
- A regorafenib alkalmazása a fluoropirimidinnel, oxaliplatinnal, irinotekánnal és biológiai szerekkel előkezelt betegeknél javasolt, amennyiben rendelkezésre áll, vagy korábbi terápiás vonalakban, ha az oxaliplatin és irinotekán protokoll szerinti kezelés sikertelen volt. Mindez függ a helyi jóváhagyásoktól. [I, A, ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 1].
- A trifluridin-tipiracil adása javasolt fluoropirimidinnel, oxaliplatinnal, irinotekánnal és biológiai szerekkel előkezelt betegeknél, ha rendelkezésre áll, vagy korábbi terápiás vonalakban, miután az oxaliplatin és irinotekán protokoll szerinti kezelés sikertelen volt. Mindez függ a helyi jóváhagyásoktól [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 3].
- A *BRAF* V600E-mutáns, előkezelt mCRC-s betegek számára az encorafenib-cetuximab a legjobb választás a harmadik vonalban [I, A; ESMO-MCBS v1.1 pontszám: 4; ESCAT: I-A].

validálta (164). Az ESMO-MCBS pontszámokat a kiegészítő S7-es táblázat tartalmazza, amely az alábbi címen érhető el: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>. Az ESMO-MCBS v1.1-et (165) használták az új terápiák/indikációk pontszámainak kalkulálására, amelyet az EMA vagy az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) jóváhagyott (<https://www.esmo.org/Guidelines/ESMO-MCBS>). Ezeket a pontszámokat az ESMO-MCBS Munkacsoport számolta ki és az ESMO Guidelines Committee (ESMO Irányelv Bizottság) validálta. Az új terápiák/javallatok FDA/EMA vagy más törzskönyvező testület jóváhagyási státuszát a jelen CPG írásakor közzétették. A bizonyítékok szintjeit és az ajánlás fokozatait az S8 kiegészítő táblázatban bemutatott rendszerek alkalmazásával hozták létre, amely az alábbi helyen található: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> (166, 167). A minősítés nélküli állításokat a szerzők a szokásos klinikai gyakorlat alapján tartották indokoltnak. A jelen CPG jövőbeli frissítéseire, beleértve az e-frissítéseket és az életvitelre vonatkozó irányelveket, látogassa meg az ESMO-irányelvek webhelyét: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-bytopic/gastrointestinal-cancers/metastatic-colorectal-cancer>.

### Köszönetnyilvánítás

A kézirat szerkesztést *Claire Bramley*, *Catherine Evans* és *Richard Lutz* (az ESMO Irányelvek munkatársai) biztosították. *Nathan Cherny*, az ESMO-MCBS munkacsoport elnöke, *Urania Dafni* és *Giota Zygoura*, a Frontier Science Foundation Hellas munkatársa áttekintette és validálta az ESMO-MCBS pontszámokat. *Nicola Latino* (ESMO Tudományos Ügyek munkatársa) koordinálta és támogatta az ESMO-MCBS pontszámokat, *Angela Corstorphine*, a Kstorfin Medical Communications Ltd.-től pedig orvosi írási és szerkesztési támogatást nyújtott az ESMO-MCBS táblázat elkészítéséhez; ezt a támogatást az ESMO finanszírozta. *Dr. Benedikt Westphalen* és *Dr. Noelia Tarazona* (az ESMO Transzlációs Kutatási és Precíziós Orvostudományi Munkacsoport tagjai) és *dr. Svetlana Jezdic* (ESMO Orvosi Ügyek Tanácsadója) az ESCAT-pontszámok validálásában nyújtottak támogatást.

### Támogatás

Az útmutató elkészítéséhez külső támogatás nem érkezett. A létrehozás költségeit az ESMO központi forrásokból fedezte.

### Közzététel

A. C. azt közli, hogy meghívott előadóként az alábbi cégektől kapott az intézménye kifizetéseket: Amgen, Foundation Medicine, Merck Serono és Roche; tanácsadó testületi tagságért az intézményének az alábbi cégek adtak kifizetéseket: Amgen, AnHeart Therapeutics, Merck Serono, Roche és Transgene; személyi kifizetéseket kap szerkesztői tevékenységeikért: *Annals of Oncology* és az ESMO Open társszerkesztőjeként, valamint a *Cancer Treatment Reviews* szerkesztőjeként; intézményi finanszírozást kap vizsgálatvezetőként (PI) az *Actuate Therapeutic*, *Adaptimmune*, *Amcure*, *Amgen*, *Astellas*, *AstraZeneca*, *Bayer*,

*BeiGene*, *Bristol Myers Squibb (BMS)*, *FibroGen*, *Genentech*, *Lilly*, *MedImmune*, *Merck Serono*, *Merck Sharp és Dohme Sharp*, *Natera*, *Novartis*, *Servier*, *Sierra Oncology* és *Takeda* cégektől; az *INCLIVA* Orvosbiológiai Kutatóintézet általános és tudományos igazgatójaként nem fizetett munkaköréről számolt be. R. A. azt közli, hogy meghívott előadóként az alábbi cégektől kapott kifizetéseket: *Merck Serono* és *Sanofi*. S. R. azt közli, hogy meghívott előadóként az alábbi cégektől kapott személyi kifizetéseket: *Amgen*, *MSD* és *Servier*; tanácsadó testületi tagként személyi kifizetéseket kapott az alábbi cégektől: *Amgen*, *Servier* és *Sirtex*; helyi vizsgálatvezetőként az intézménye kifizetést kapott az alábbi cégektől: *Ability Pharmaceuticals*, *Astellas*, *G1 Therapeutics*, *Hutchinson*, *Menarini*, *Mirati*, *Novartis*, *Pfizer*, *Pierre Fabre*, *Roche* és *Seagen*. D. A. azt közli, hogy meghívott előadóként az alábbi cégektől kapott személyi kifizetéseket: *Amgen*, *AstraZeneca*, *Boston Scientific*, *BMS*, *Ipsen*, *Merck Serono*, *MSD*, *Pierre Fabre*, *Roche*, *Samsung Bioepis*, *Sanofi (Genzyme)*, *Servier* és *Terumo*; személyi díjazást kap meghívott előadóként és folyamatos orvostudományi képzést (CME) nyújtóként az alábbiaktól: *ACE Oncology*, *Aptitude Health*, *Art Temp Media*, *Clinical Care Options*, *From Research to Practice*, *Imedex*, *MedAhead (Austria)*, *PRMA Consulting*, *Streamitup (Germany)*, *Tactic MD LLC*, *WebMD Health Corp*; tanácsadó testületi tagként személyi kifizetést kap az alábbi cégektől: *AstraZeneca*, *Boston Scientific*, *BMS*, *CRA International*, *Ketchum*, *MSD*, *Pierre Fabre*, *Samsung Bioepis*, *Sanofi (Genzyme)* és *Terumo*; személyi díjazást tanácsadó testületi tagként, CME nyújtóként és App gyártóként az onkowszentől; szerkesztői feladatokért személyi díjazást az alábbiaktól: társszerkesztőként: *Associate Editor for Annals of Oncology*, *ESMO Open* és *Clinical Colorectal Cancer*; intézményi támogatást az *AbbVie*-től és helyi vizsgálatvezetőként a *BMS*-től és a *Pierre Fabre*-től, koordináló vizsgálatvezetőként az *OncoLytics*-től, és Irányító Bizottsági tagként a *Roche*-től; közlése szerint kifizetéseket kap az intézménye a *Sanofitól (Genzyme)*, mint a *Data Safety Monitoring Board (Adatbiztonsági Felügyelő Bizottság)* elnökeként; nem fizetett tevékenységeket végez projektvezetőként az *OncoLytics*-től, tagként az *ASCO (American Society of Clinical Oncology, Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság)*, a *DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie)*, az *ESO (European School of Oncology)* részére, vezető szerepet tölt be és Irányító Testületi tag az *AIO-ban (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft)* és az *EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Európai Rákkutatási és Kezelési Szervezet)* gastrointestinalis csoportjában. N. N. azt közli, hogy meghívott előadóként személyi kifizetéseket kap az alábbi cégektől: *Eli Lilly*, *Illustra*, *Merck*, *MSD* és *Thermo Fisher*; tanácsadó testületi tagként személyi kifizetést kap az alábbi cégektől: *Amgen*, *AstraZeneca*, *Bayer*, *Biocartis*, *Incyte*, *Novartis* and *Roche*; intézményi támogatást az alábbi cégektől: *AstraZeneca*, *Biocartis*, *Blueprint*, *Illustra*, *Incyte*, *Merck*, *Qiagen*, *Roche* and *Thermo Fisher*; nem fizetett tevékenységeket végez az *IQN Path (International Quality*



Network of Pathology) elnökeként és a SIC (Società Italiana di Cancerologia, Olasz Onkológiai Társaság) elnökeként. J. T. azt közli, hogy személyi kifizetéseket kap meghívott előadóként és Tanácsadó Testületi tagként az alábbi cégektől: Amgen, BMS, Merck, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Roche és Servier; nem fizetett tevékenységeket végez az ARCAS (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive, Segítség és Kutatás az Emésztőrendszeri Onkológiában) és a hasnyálmirigy kutatási munkacsoport alapítvány elnökeként, Az ARCAD alapítvány tudományos bizottságának elnökeként és az FFCD (Emésztőrendszeri Onkológia Frankofón Szövetsége) adminisztratív tanácsának, tudományos bizottságának és a nemzetközi kapcsolatokért/partnerségekért felelős végrehajtó testületének tagjaként a PRODIGE csoportban. J. S. azt közli, hogy személyi kifizetéseket kap meghívott előadóként az alábbi cégektől: Merck Serono, Pierre Fabre és Servier; tanácsadó testületi tagként személyi kifizetést kap az alábbi cégektől: Pierre Fabre, Ventana és Zentaris; személyi kifizetéseket konzultációs tevékenységért és irányelvek áttekintéséért a Roche Diagnostics-tól; személyi díjazást CME tevékenységeikért a GI Connecttől; személyi díjazást a Seagentől szakértői tanúvallomásáért; utazási költségekre személyi kifizetés a BMS-től és a Serviertől; intézményi finanszírozást Pierre Fabre-től. T. D. B. azt közölte, hogy személyi díjazást kap meghívott előadóként a Boston Scientific-től és a GE Healthcare-től; személyi kifizetést tanácsadó testületi tagként az alábbi cégektől: Guerbet, Quantum Surgical és Terumo; intézményi támogatást a Quantum Surgicaltől és a Terumotól. P. O. azt közli, hogy meghívott előadóként személyi díjazást kap az alábbi cégektől: BMS Eisai, Fresenius Kabi, Nordic Drugs, Novartis, Nutricia, Roche és Servier; személyi díjfizetéseket tanácsadó testületi tagként az alábbi cégektől: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo (AstraZeneca-val együttműködésben), Eisai, Incyte, Merck, MSD, Pierre Fabre, Roche, Sanofi és Sobi; személyi kifizetéseket a Finn Gyógyszerfelügyeletnek (Finnish Medicines Agency) tett szakértői tanúvallomásért a BMS-től; beszámol arról, hogy az Amgen és a Servier kutatási ösztöndíjainak intézményi finanszírozásáról; díjazást kap helyi vizsgálatvezetőként az Incyte-től és mint koordináló vizsgálatvezető a Pfizer-től és a Roche-től; nem fizetett tevékenységeket végez a Colores beteg-érdekvédelmi csoport tagjaként és a Finn Onkológiai Társaság igazgatósági tagjaként. T. Y. azt közli, hogy személyi kifizetéseket kap meghívott előadóként az alábbi cégektől: Bayer, Chugai, Merck Biopharma, MSD és Ono; intézményi támogatást kap az alábbi cégektől: Amgen, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Genomedia, MSD, Ono, Sysmex és Taiho és helyi vizsgálatvezetőként díjazást az alábbi cégektől: Chugai, Daiichi Sankyo, Ono, Pfizer és Sanofi. E. M. azt közli, hogy meghívott előadóként személyi kifizetéseket kap az alábbi cégektől: Bayer, ESMO, Incyte, Merck S.p.A., Merck Serono, Pierre Fabre, Roche és Servier; személyi díjazást publikálási megbízásokért az alábbi cégektől: AstraZeneca, Incyte, MSD, Pierre Fabre, Roche és Servier; személyi kifizetéseket tanácsadó testületi tagként az alábbi cégektől: Amgen, Incyte, MSD, Pierre Fabre, Roche és Servier.

## Irodalom

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29(4):1016-22.
3. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.
4. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-65.
5. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomised, 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;28(31):4697-705.
6. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, et al. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol* 2018;29(1):112-8.
7. Maurel J, Alonso V, Escudero P, et al. Clinical impact of circulating tumour RAS and BRAF mutation dynamics in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-epidermal growth factor receptor therapy. *JCO Precis Oncol* 2019;3:1-16.
8. Bachet JB, Bouche O, Taieb J, et al. RAS mutation analysis in circulating tumour DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGE0 RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol* 2018;29(5):1211-9.
9. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43.
10. Schirripa M, Biondo P, Lonardi S, et al. Class 1, 2, and 3 BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: a detailed clinical, pathologic, and molecular characterization. *Clin Cancer Res* 2019;25(13):3954-61.
11. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumours with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
12. André T, Shiu K-K, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18.
13. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(10):1558-71.
14. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HER-ACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738-46.
15. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(12). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx089>.
16. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019;30(9):1417-27.
17. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, 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.
18. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, 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.
19. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(10):1291-305.
20. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-84.

21. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, et al. Tumour markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumour markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014;134(11):2513-22.
22. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, 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 randomised trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713-29.
23. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017;17(2):79-92.
24. Xu H, Xia Z, Jia X, et al. Primary tumour resection is associated with improved survival in stage IV colorectal cancer: an instrumental variable analysis. *Sci Rep* 2015;5:16516.
25. Yi C, Li J, Tang F, et al. Is primary tumour 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.
26. Faron M, Pignon JP, Malka D, 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.
27. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. Primary tumour resection plus chemotherapy versus chemotherapy alone for colorectal cancer patients with asymptomatic, synchronous unresectable metastases (JCOG1007; iPACS): a randomised clinical trial. *J Clin Oncol* 2021;39(10):1098-107.
28. Rahbari NN, Biondo S, Fejt M, et al. Randomised clinical trial on resection of the primary tumour versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases. *J Clin Oncol* 2022;40(17suppl):LBA3507.
29. Prades J, Borrás JM. Shifting sands: adapting the multidisciplinary team model to technological and organizational innovations in cancer care. *Future Oncol* 2014;10(13):1995-8.
30. Beets G, Sebag-Montefiore D, Andritsch E, et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: colorectal cancer. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;110:81-93.
31. Shah S, Arora S, Atkin G, et al. Decision-making in colorectal cancer tumour board meetings: results of a prospective observational assessment. *Surg Endosc* 2014;28(10):2783-8.
32. Osterlund P, Salminen T, Soveri LM, et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): a nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;3:100049.
33. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17(10):1225-39.
34. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, 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.
35. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, 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.
36. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41(9):729-41.
37. Cao C, Yan TD, Black D, et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2152-65.
38. Cotte E, Passot G, Mohamed F, et al. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice. *Cancer J* 2009;15(3):243-8.
39. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27(5):681-5.
40. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):256-66.
41. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, 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.
42. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, 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.
43. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(10):1426-34.
44. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Calgb/Swog 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (Pts) with expanded Ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *Ann Oncol* 2014;25(4):v1.
45. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, 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):1670-76.
46. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371(17):1609-18.
47. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, 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.
48. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4881-7.
49. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27(2):267-74.
50. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, et al. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(9):1263-9.
51. Modest DP, Denecke T, Pratschke J, et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer* 2018;88:77-86.
52. Goéré D, Pignon JP, Gelli M, et al. Postoperative hepatic arterial chemotherapy in high-risk patients as adjuvant treatment after resection of colorectal liver metastases – a randomised phase II/III trial – PACHA-01 (NCT02494973). *BMC Cancer* 2018;18(1):787.
53. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(3):493-508.
54. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015;26(5):987-91.

55. Shady W, Petre EN, Do KG, et al. Percutaneous microwave versus radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: ablation with clear margins (AO) provides the best local tumour control. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29(2):268-275.e1.
56. de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, et al. Evaluating cryoablation of metastatic lung tumours in patients safety and efficacy: the ECLIPSE trialinterim analysis at 1 year. *J Thorac Oncol* 2015;10(10):1468-74.
57. Kobiela J, Spychalski P, Marvaso G, et al. Ablative stereotactic radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer: systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;129:91-101.
58. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14(1):e28-e37.
59. Khatkhat MA, Martin HL, Beeke C, et al. Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian Clinical Registry for Advanced Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11(4):247-54.
60. Price TJ, Townsend AR, Beeke C, et al. "Watchful waiting" for metastatic colorectal cancer, antediluvian or an option to be considered again? *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8(1):10-13.
61. Weiser MR, Jarnagin WR, Saltz LB. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease: what is the optimal approach? *Oncology (Williston Park)* 2013;27(11):1074-8.
62. Fonck M, Perez JT, Catena V, et al. Pulmonary thermal ablation enables long chemotherapy-free survival in metastatic colorectal cancer patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41(11):1727-34.
63. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014;50(5):912-9.
64. Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes – a 10-year experience at a single center. *Radiology* 2016;278(2):601-11.
65. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomised phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9):dix015.
66. Evrard S, Poston G, Kissmeyer-Nielsen P, et al. Combined ablation and resection (CARE) as an effective parenchymal sparing treatment for extensive colorectal liver metastases. *PLoS One* 2014;9(12):e114404.
67. van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, et al. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases a metaanalysis. *HPB (Oxford)* 2017;19(9):749-56.
68. Shady W, Petre EN, Vakiani E, et al. Kras mutation is a marker of worse oncologic outcomes after percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Oncotarget* 2017;8(39):66117-27.
69. Elias D, De Baere T, Smayra T, et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002;89(6):752-6.
70. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(6):755-61.
71. Gu Y, Huang Z, Gu H, et al. Does the site of the primary affect outcomes when ablating colorectal liver metastases with radiofrequency ablation? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41(6):912-9.
72. Gillams A, Khan Z, Osborn P, et al. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;36(3):724-30.
73. Kurilova I, Gonzalez-Aguirre A, Beets-Tan RG, et al. Microwave ablation in the management of colorectal cancer pulmonary metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41(10):1530-44.
74. Najafi A, de Baere T, Purenne E, et al. Risk factors for local tumour progression after RFA of pulmonary metastases: a matched case-control study. *Eur Radiol* 2021;31(7):5361-9.
75. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(4):W576-W580.
76. Schlijper RCJ, Grutters JPC, Houben R, et al. What to choose as radical local treatment for lung metastases from colorectal cancer: surgery or radiofrequency ablation? *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):60-7.
77. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, et al. Radiosensitivity differences between liver metastases based on primary histology suggest implications for clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(5):1399-404.
78. Binkley MS, Trakul N, Jacobs LR, et al. Colorectal histology is associated with an increased risk of local failure in lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(5):1044-52.
79. Oh D, Ahn YC, Seo JM, et al. Potentially curative stereotactic body radiation therapy (SBRT) for single or oligometastasis to the lung. *Acta Oncol* 2012;51(5):596-602.
80. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32(4):1387-95.
81. Martin RCG, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomised controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121(20):3649-58.
82. Jones RP, Malik HZ, Fenwick SW, et al. PARAGON II a single arm multicentre phase II study of neoadjuvant therapy using irinotecan bead in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(12):1866-72.
83. Akinwande O, Dendy M, Ludwig JM, et al. Hepatic intra-arterial injection of irinotecan drug eluting beads (DEBIRI) for patients with unresectable colorectal liver metastases: a systematic review. *Surg Oncol* 2017;26(3):268-75.
84. Fiorentini G, Carandina R, Sarti D, et al. Polyethylene glycol microspheres loaded with irinotecan for arterially directed embolic therapy of metastatic liver cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9(9):379-84.
85. Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijsen JFW, et al. Efficacy of radioembolisation with 166Ho-microspheres in salvage patients with liver metastases: a phase 2 study. *J Nucl Med* 2017;59(4):582-8.
86. Smits MLJ, Nijsen JFW, van den Bosch MAAJ, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): a phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1025-34.
87. Hendlisz A, Eynde MVd, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolisation for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3687-94.
88. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIR-FLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1159-71.
89. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomised phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1723-31.
90. Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. Effect of primary tumour side on survival outcomes in untreated patients with metastatic colorectal cancer when selective internal radiation therapy is added to chemotherapy: combined analysis of two randomised controlled studies. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(4):e617-e629.
91. Deschamps F, Elias D, Goere D, et al. Intra-arterial hepatic chemotherapy: a comparison of percutaneous versus surgical implantation of port-catheters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;34(5):973-9.
92. Boige V, Malka D, Elias D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 2007;15(1):219-26.



93. Allard MA, Sebahg M, Baillie G, et al. Comparison of complete pathologic response and hepatic injuries between hepatic arterial infusion and systemic administration of oxaliplatin in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;22(6):1925-32.
94. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422.
95. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol* 2015;26(3):463-76.
96. Papamichael D, Aapro M. Geriatric factors and outcomes in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2017;74:96-7.
97. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:iii1-iii9.
98. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479-516.
99. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomised phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2006-12.
100. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90(6):1190-97.
101. Osterlund P, Kinos S, Pfeiffer P, 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.
102. de Gramont A, Figer A, Seymour M, 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.
103. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, 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.
104. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomised, 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.
105. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol* 2013;24(6):1580-87.
106. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, 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.
107. Koopman M, Antonini NF, Douma J, 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.
108. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. 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.
109. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, 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.
110. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-48.
111. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021;32(2):157-70.
112. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-34.
113. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1243-52.
114. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
115. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(7):692-700.
116. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomised phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-55.
117. Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomised, phase III TAILOR trial. *J Clin Oncol* 2018;36(30):3031-9.
118. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, 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.
119. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer* 2017;116(10):1271-8.
120. Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, et al. Single-agent panitumumab in frail elderly patients with advanced RAS and BRAF wild-type colorectal cancer: challenging drug label to light up new hope. *Oncologist* 2015;20(11):1261-5.
121. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian gastrointestinal trials group randomised phase III MAX study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191-8.
122. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, 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.
123. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
124. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, 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.
125. Yamada Y, Denda T, Gamoh M, et al. S-1 and irinotecan plus bevacizumab versus mFOLFOX6 or CapeOX plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): a randomised, open-label, phase III, noninferiority trial. *Ann Oncol* 2018;29(3):624-31.
126. Denda T, Takashima A, Gamoh M, et al. Combination therapy of bevacizumab with either S-1 and irinotecan or mFOLFOX6/CapeOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): exploratory analysis of RAS status and primary tumour location in a randomised, open-label, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Cancer* 2021;154:296-306.
127. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumour location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2017;3(2):194-201.
128. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1o) tumour location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(15suppl):3504.

129. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(8):1179-90.
130. Yoshino T, Uetake H, Tsuchihara K, et al. PARADIGM study: a multicenter, randomised, phase III study of mFOLFOX6 plus panitumumab or bevacizumab as first-line treatment in patients with RAS (KRAS/NRAS) wild-type metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(3suppl):85.
131. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-72.
132. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, 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.
133. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15.
134. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):497-507.
135. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, 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;JCO2200839. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00839>.
136. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomised, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37(35):3401-11.
137. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumours to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-13.
138. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91.
139. Diaz LA, Jr, Shiu KK, Kim TW, 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.
140. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33.
141. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomised phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015;26(4):709-14.
142. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab maintenance versus no maintenance during chemotherapy-free intervals in metastatic colorectal cancer: a randomised phase III trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol* 2018;36(7):674-81.
143. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, 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.
144. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, 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.
145. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Maintenance therapy with panitumumab alone vs panitumumab plus fluorouracil leucovorin in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomised clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1268-75.
146. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, 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 randomised PANAMA trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol* 2022;40(1):72-82.
147. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9.
148. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(24):5469-79.
149. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, 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.
150. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, 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.
151. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomised trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506.
152. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucicromab 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.
153. Yervoy Summary of Product Characteristics. Bristol-Myers Squibb. Available at [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf). Accessed August 2, 2022.
154. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4023-31.
155. Hong DS, Morris VK, Fu S, et al. Phase 1B study of vemurafenib in combination with irinotecan and cetuximab in patients with BRAFA mutated advanced cancers and metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(15suppl):3516.
156. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, 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.
157. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-45.
158. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, 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.
159. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial. *JAMA Oncol* 2021;7(10):1529-35.
160. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, 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.

161. *Li J, Qin S, Xu R, 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.
162. *Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al.* Randomised trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(20):1909-19.
163. *Xu J, Kim TW, Shen L, et al.* Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study. *J Clin Oncol* 2018;36(4):350-58.
164. *Mateo J, et al.* A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018;29(9):1895-902.
165. *Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al.* ESMO-magnitude of clinical benefit scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017;28(10):2340-66.
166. *Dykewicz CA.* Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):139-44.
167. *Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al.* Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1994;18(3):421.



