



Sekvence VEGF(R) preparátů v léčbě metastatického karcinomu kolon v roce 2020

Ivana Kosíková

Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno

Patologická angiogeneze se významně podílí na růstu a metastazování kolorektálního karcinomu. Antiangiogenní léčba v kombinaci s chemoterapií má v současnosti nezastupitelnou úlohu v léčbě mCRC. Sekvence využití jednotlivých antiVEGF(R) preparátů vychází z výsledků klinických studií. V současné době nejsou jasně definovány prediktivní molekulární markery, které by mohly být stanoveny před zahájením léčby a vymezily by tak skupinu pacientů, která bude mít z léčby prospěch.

Klíčová slova: metastatický kolorektální karcinom, antiangiogenní terapie, VEGF.

The sequence of antiVEGF(R) preparations in the treatment of metastatic colorectal carcinoma in 2020

Pathological angiogenesis plays a significant role in tumor growth and metastasis in colorectal carcinoma. Antiangiogenic therapy in combination with chemotherapy currently plays an irreplaceable role in the treatment of mCRC. The sequence of use of individual antiVEGF(R) preparations is based on the results of clinical trials. Currently, no biomarkers have been validated to determine which patients with mCRC would benefit the most from anti-VEGF therapies.

Key words: metastatic colorectal carcinoma, antiangiogenic therapy, VEGF.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr Ivana Kosíková, kosikova.ivana@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Onkologie 2020; 14(6): 263–267

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 20. 10. 2020



Epidemiologie

Zhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku (dg. C18–C20) je jednou z nečastějších onkologických diagnóz v ČR. V roce 2016 bylo hlášeno 7 610 ZN kolorekta (mírný absolutní pokles oproti předchozímu roku). U obou pohlaví je ZN kolorekta, po vyloučení „jiného zhoubného novotvaru kůže“ (dg. C44), druhou nejčastější onkologickou diagnózou po karcinomu prostaty u mužů a po karcinomu prsu u žen (1). V 57 % případů u mužů a 67 % u žen je novotvar lokalizován v tlustém střevě (dg. C18). V ČR je u téměř 50 % pacientů CRC (kolorektální karcinom) diagnostikován v klinickém stadiu III nebo vyšším. Přibližně 20 % pacientů má metastatické onemocnění v době primární diagnózy.

Význam angiogeneze v nádorovém růstu a metastazování

Vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) má významnou úlohu v regulaci fyziologické a patologické angiogeneze (2). VEGF patří mezi klíčové molekuly pro podporu angiogeneze prostřednictvím aktivace VEGFR (receptoru VEGF). VEGF je homodimerní glykoprotein, který působí prostřednictvím endoteliálních specifických receptorových tyrosinkináz, VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Kromě VEGF-A obsahuje rodina proteinů VEGF v současné době dalších pět známých členů – PlGF (placentární růstový faktor), VEGF – B, VEGF-C, VEGF-D a Orf. VEGFR-2 je hlavní receptor VEGF přenášející signál pro angiogenezi a mitogenezi endotelových buněk.

Inhibice angiogeneze se stala prvním a základním kamenem na poli cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC)(3). Z pohledu molekulární onkologie zatím nejsou jasně definovány prediktivní molekulární markery, které by mohly být stanoveny před zahájením léčby a vymezily by tak skupinu pacientů, která bude mít z léčby prospěch.

V současné době jsou pro léčbu mCRC k dispozici čtyři antiangiogenní preparáty – bevacizumab, aflibercept, ramucirumab a regorafenib.

Bevacizumab je selektivní blokátor VEGF-A, který má vysokou vazbu na receptory VEGFR-1 a VEGFR-2. **Aflibercept** – fúzní protein VEGF-trap má kromě vazby na VEGF-A i silnou vazbu na VEGF-B a PlGF (placentární růstový faktor). **Ramucirumab** (antiVEGFR-2) je monoklonální protilátka s velmi silnou afinitou a tím i blokáci VEGFR-2, naopak VEGFR-1 jím není nijak ovlivěn a blokován. Malá molekula typu tyrosinkinázového inhibitoru, **regorafenib**, blokuje intracelulární tyrosinkinázové domény všech tří receptorů VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3.

Léčba 1. linie metastatického kolorektálního karcinomu

V léčbě 1. linie mCRC je standardně užívána paliativní chemoterapie – FOLFOX/CAPOX/ FOLFIRI/FOLFOXIRI – která je základem léčby (4–8). Zásadním faktorem pro rozhodnutí o typu užití cílené léčby je znalost RAS mutačního stavu. V případě cílené léčby mCRC se do kombinace k chemoterapii na bázi oxaliplatiny či irinotecanu používají v 1. linii léčby inhibitor VEGF nebo inhibitory epidermálního růstového faktoru (EGFR). Podmínkou indikace léčby inhibitorem EGFR je vyloučení mutace RAS. U pacientů s primárně nereskabilním či potenciálně resekabilním metastatickým onemocněním je pro výběr optimální léčby kromě molekulárně biologických prediktorů (stav RAS, BRAF) zohledněna i primární lokalizace nádoru. Toto doporučení vychází z retrospektivních analýz studií CRYSTAL, FIRE-3, CALBG 80405, PRIME a PEAK (9, 10). Z této analýzy vyplývá, že levostranné primární nádory mají obecně lepší odpověď na chemoterapii v kombinaci s cílenou léčbou než nádory pravostranné. Účinnost léčby u levostranných nádorů dosahovala následujících hodnot: míra léčebných odpovědí (RR) 68–72 % vs. 42–52 %, medián



PFS 10–13 měsíců vs. 7,5–8,1 měsíce a medián OS 28–40 měsíců vs. 11,1–18,5 měsíce. Vysoká účinnost ve smyslu regrese nádoru a prodloužení PFS i OS vedla k doporučení léčby inhibitory EGFR v kombinaci s chemoterapií u levostranných nádorů s vyloučením mutace RAS a BRAF (wtRAS a wtRAF).

U pravostranných nádorů byl prokázán větší účinek kombinace inhibitoru VEGF (bevacizumabu) s chemoterapií ve srovnání s inhibitorem EGFR a chemoterapií. Zatímco účinnost léčby byla v parametrech RR (50 % vs. 52 %) a PFS (10,2 měsíce vs. 12,7 měsíce) srovnatelná, v parametru OS ukazovala účinnost jednoznačně ve prospěch režimů v kombinaci s bevacizumabem, tj. 23–29,8 měsíce vs. 13,6–18,3 měsíce. Na základě těchto výsledků se vyvinul aktuální trend upřednostňovat u pravostranných nádorů spíše režimy na bázi kombinace chemoterapie a bevacizumabu i v případě wtRAS nádorů, a u pacientů schopných intenzivní léčby dokonce triplet FOLFOXIRI v kombinaci s bevacizumabem (8).

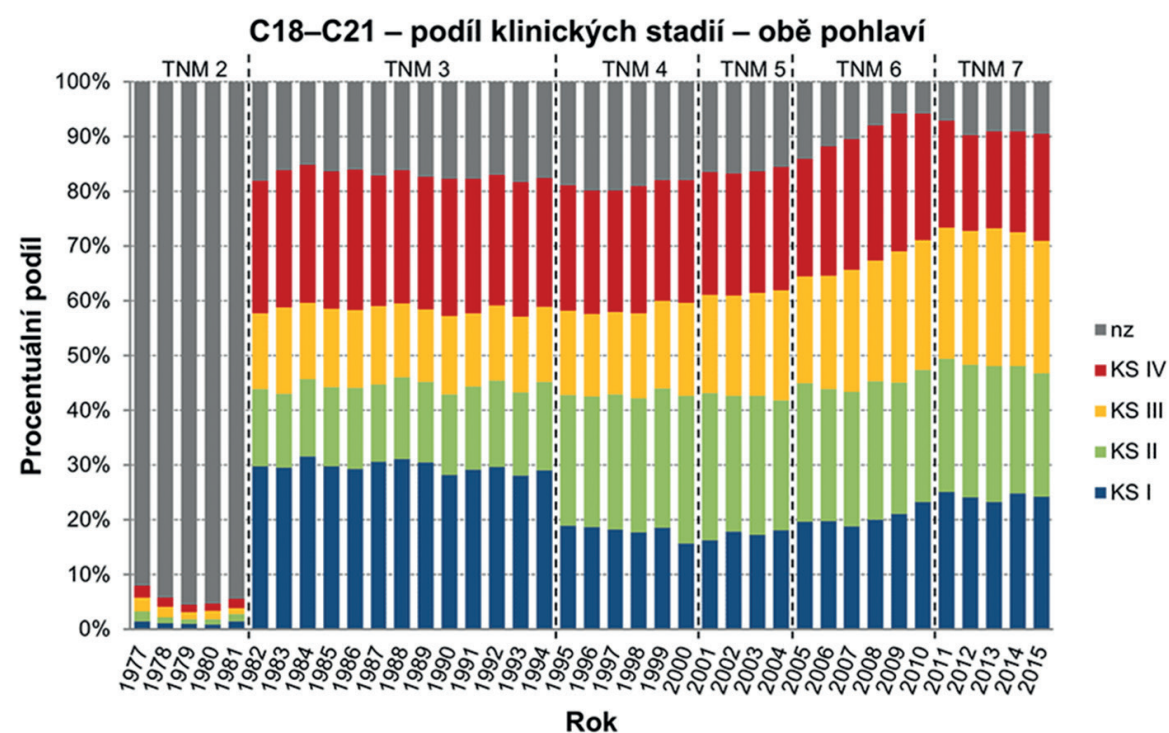
Vzhledem k narůstající toxicitě léčby, přičemž zásadní rozdíl v nárůstu toxicity nastává při léčbě delší než 6 měsíců, byly zkoušeny různé strategie léčby u pacientů, kteří dosáhli stabilizace onemocnění jako maximálního účinku léčby (11). V rámci studie OPTIMOX1 (12) byla zkoušena strategie „stop-and go“, tj. přerušení podávání oxaliplatinu po 6 cyklech s cílem prevence neurotoxicity vs. pokračování v plné dávce do progresu. Účinnost léčby v parametru PFS i OS byla srovnatelná, byla prokázána redukce neurotoxicity v rameni s přerušovanou terapií oxaliplatinou. Ve studii OPTIMOX2 (13) byla dále zkoušena udržovací terapie vs. úplné přerušení léčby. Medián PFS 6,6 měsíce vs. 8,6 měsíce a medián OS 19,5 měsíce vs. 23,8 měsíce sice vyzněly ve prospěch ramene s pokračující chemoterapií, rozdíl však nebyl signifikantní (HR: 0,88; $p = 0,42$). Ve studii CAIRO3 (14) byl srovnáván účinek udržovací terapie (kapecitabin + bevacizumab) vs. observace. Ve studii

byl jednoznačně prokázán přínos udržovací chemoterapie v mediánu PFS 11,7 měsíce vs. 8,5 měsíce (HR: 0,67; $p < 0,0001$). V současné době má nejpřesvědčivější výsledky pro další strategii léčby, po dosažení stabilizace onemocnění jako maximální léčebné odpovědi, udržovací léčba ve složení kapecitabin + bevacizumab.

Léčba 2. linie pokročilého kolorektálního karcinomu z pohledu sekvence a využití antiangiogenní cílené léčby

Základem léčby mCRC ve 2. linii zůstává chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu (5-FU), oxaliplatinu a irinotecanu, přičemž jejich kombinace vyplývá z kombinace použité v předchozí linii. Smysluplností pokračování

Obr. 1. Záchyt klinických stadií u kolorektálního karcinomu v ČR; zdroj: Národní onkologický registr, ČR, ÚZIS ČR

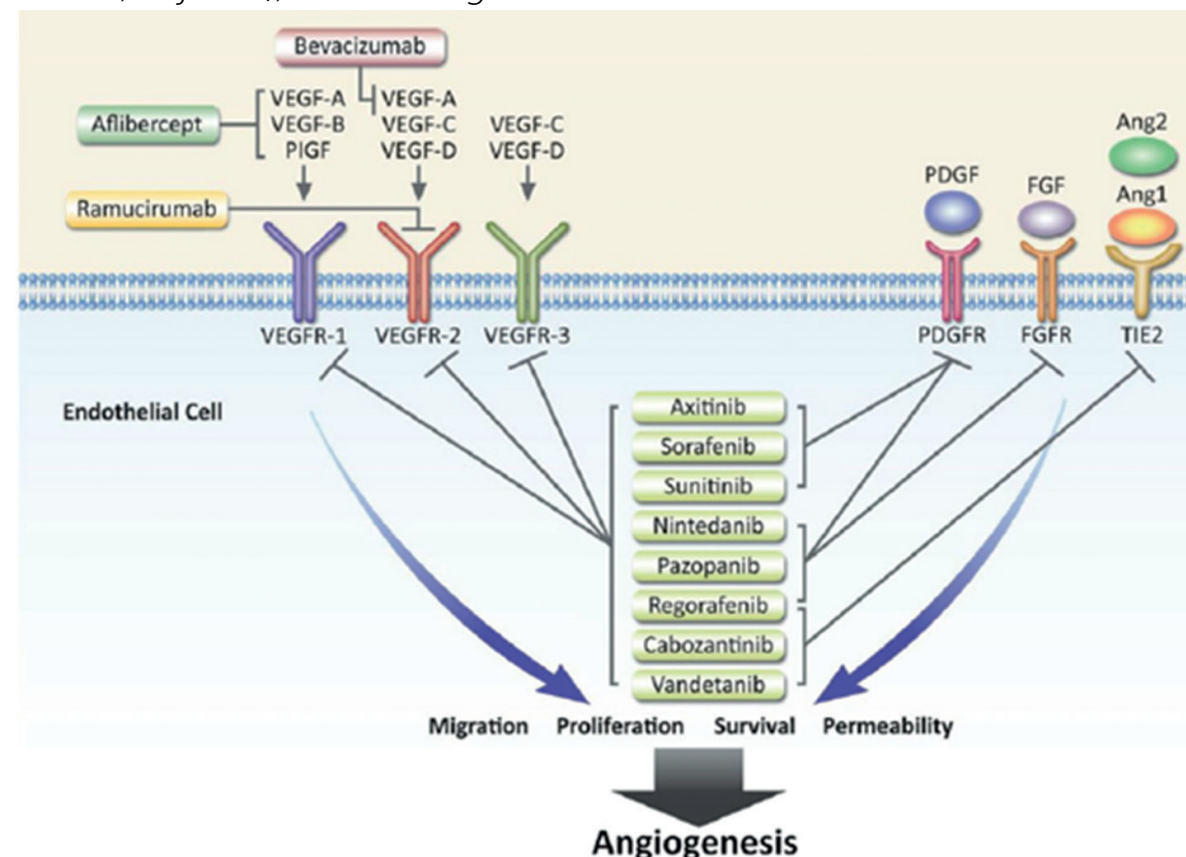


antiVEGF léčby ve 2. linii se zabývaly studie ML18147 s bevacizumabem, studie VELOUR s afliberceptem a studie RAISE s ramucirumabem.

Ve studii ML18147 (15) byl zkoumán význam pokračování v léčbě bevacizumabem po první progresi na biochemoterapii s tímto antiangiogenním preparátem. U nemocných byl změněn chemoterapeutický režim a v experimentálním rameni se v léčbě s bevacizumabem pokračovalo až do další progresi. Primárním cílem bylo zhodnotit OS, přičemž medián byl 11,2 měsíce pro bevacizumab s chemoterapií a 9,8 měsíce pro samotnou chemoterapii, medián PFS 5,7 vs. 4,1 měsíce (HR: 0,81; 95 % CI: 0,69–0,94; $p = 0,0062$). Pokračování léčby ve 2. linii s ponecháním bevacizumabu tedy prodloužilo OS o 1,5 měsíce. Toxicita 3. a vyššího stupně byla lehce vyšší v rameni kombinované léčby proti samotné chemoterapii – krvácení 2 % vs. < 1 %, tromboembolismus 5 % vs. 3 % a gastrointestinální perforace 2 % vs. 1 %. Tato studie tedy prokazuje, že strategie „bevacizumab po bevacizumabu“ je jednou z možností terapie pacientů s mCRC po progresi na kombinaci chemoterapie a bevacizumabu.

Primárním cílem studie VELOUR (16) bylo porovnání OS. Do studie byli zařazeni pacienti s progresí při 1. linii na bázi oxaliplatinu a fluoropyrimidinů (FOLFOX/XELOX), kteří mohli/nemuseli být předlечeni bevacizumabem. Do studie mohli být zařazeni pacienti se značně nepříznivou prognózou, s progresí během 6 měsíců od ukončení adjuvantní chemoterapie FOLFOX/XELOX. 612 pacientů bylo randomizováno do ramene s chemoterapií FOLFIRI a afliberceptem a 614 pacientů do ramene s chemoterapií FOLFIRI a placebem. V rameni s afliberceptem bylo dosaženo OS 13,5 měsíce oproti 12,06 měsíců v rameni se samotnou chemoterapií ($p = 0,0032$), jejichž rozdíl byl zhodnocen jako signifikantní. V rameni s afliberceptem byl signifikantně vyšší výskyt NÚ charakteristických pro antiangiogenní přípravky. Přínos

Obr. 2. Mechanismus účinků blokátorů cesty angiogeneze VEGF-VEGFR (podle Zhao Y, Adjei AA; the Oncologist. 2015)



afliberceptu byl potvrzen jak ve skupině pacientů předlечených v 1. linii bevacizumabem, tak u pacientů bevacizumabem nepředlечených.

Na tomto místě je vhodné zmínit, že studie ML18147 a VELOUR hodnotily do určité míry odlišné skupiny pacientů. Do studie ML18147 byli zařazováni pouze předlечení pacienti s metastatickým onemocněním, byla vyžadována nejméně tříměsíční expozice bevacizumabu, nemohlo dojít k primární progresi na bevacizumabu, nebyli zařazováni pacienti s neměřitelnou chorobou, tj. pacienti s kostním metastatickým postižením. Tato studie umožňovala použít širokou paletu léčebných režimů, jak na bázi oxaliplatinu, tak irinotecanu. Studie VELOUR umožňovala zařazovat i pacienty předlечené pouze



adjuvantní léčbou na bázi oxaliplatiny, pokud u nich došlo k progresi onemocnění do 6 měsíců. To mohlo na jednu stranu ovlivnit zhoršení výsledků, protože se obecně jedná o pacienty s velmi nepříznivou prognózou, na druhou stranu protokol klinické studie předchozí anti-VEGF léčbu, na rozdíl od studie ML18147, nevyžadoval, pouze umožňoval. A proto byl také zaznamenán vyšší výskyt hypertenze a proteinurie, protože pacienti předléčení bevacizumabem ve studii ML18147 byli již předem léčeni pro hypertenzi, případně vyřazení ze studie pro refrakterní proteinurii. Analýza účinnosti afliberceptu u podskupiny, která byla bevacizumabem předléčena, sice ukázala numericky větší rozdíl v OS 0,8 měsíce, ale neprokázala statisticky významný prospěch. Na druhou stranu v OS pacientů nepředléčených bevacizumabem byl rozdíl signifikantní – 1,5 měsíce, a to byl ještě znevýhodněn prognosticky značně nepříznivou podskupinou pacientů progredujících během 6 měsíců od skončení adjuvantní chemoterapie FOLFOX/XELOX.

Klinická studie RAISE (17) byla multicentrická, randomizovaná dvojité zaslepená studie III. fáze, do níž byli zařazeni pacienti s progresí během 6 měsíců od poslední aplikace paliativní chemoterapie 1. linie na bázi fluoropyrimidinu či oxaliplatiny (FOLFOX, XELOX) a bevacizumabu, tedy všichni pacienti byli předléčení bevacizumabem. Také nemohli být zařazeni pacienti pouze po adjuvantní chemoterapii FOLFOX/XELOX a s progresí během ní či časně po jejím skončení. Celkem 1 072 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene s chemoterapií FOLFIRI a ramucirumabem (536 pacientů), nebo do ramene s chemoterapií FOLFIRI a placebem (536). Celkové přežití bylo signifikantně prodlouženo v rameni s chemoterapií a ramucirumabem – 13,3 měsíce vs. rameni s chemoterapií a placebem – 11,7 měsíce (HR: 0,844; $p = 0,0219$). Toxicita 3.–4. stupně však byla signifikantně vyšší v rameni s ramucirumabem – výskyt neutropenie

38 % vs. 23 % a hypertenze 11 % vs. 3 %, s podobnou četností se vyskytoval průjem (11 vs. 10 %) a únava (12 % vs. 8 %). Pro běžnou praxi je však ramucirumab nepoužitelný, protože byl registrován pouze ve 2. linii léčby platina – rezistentního adenokarcinomu žaludku.

Účinnost anti-EGFR a anti-VEGF léčby ve 2. linii porovnávají studie II. fáze SPIRITT a PRODIGE 18 – ACCORD 22. Klinická studie SPIRITT (18) zařazovala pacienty předléčené terapií 1. linie, jež obsahovala fluoropyrimidin a oxaliplatinu, dle vstupních podmínek studie i bevacizumab a dalším kritériem byl průkaz wt KRAS. 182 pacientů bylo randomizováno v poměru 1 : 1 do ramene s chemoterapií FOLFIRI a s panitumumabem, nebo do ramene s chemoterapií FOLFIRI a bevacizumabem. Nebyly prokázány žádné rozdíly v účinku léčby, nesignifikantně lépe vychází v obou parametrech výsledky pro rameno s bevacizumabem. Přežití bez progresu v rameni s panitumumabem dosáhlo 7,7 měsíce a v rameni s bevacizumabem 9,2 měsíce (HR: 1,01; $p = 0,97$) a celkové přežití dosáhlo v rameni s panitumumabem 18,0 měsíců a v rameni s bevacizumabem 21,4 měsíce (HR: 1,06; $p = 0,76$). Ovšem ORR dosáhla významně vyšších hodnot v rameni s panitumumabem oproti rameni s bevacizumabem. V rameni s panitumumabem byl proti druhému rameni signifikantně vyšší výskyt kožních změn, průjmu, dehydratace, hypokalemie a hypomagnezémie, naopak v rameni s bevacizumabem byly častější neutropenie a hypertenze. Tato studie tak nepotvrdila logické očekávání, že pokud je pacient s wt KRAS léčen v 1. linii bevacizumabem, pak by měl mít větší prospěch z následující biologické léčby panitumumabem oproti pokračujícímu bevacizumabu. I přes wt KRAS je tedy možné pokračovat v terapii s bevacizumabem i ve 2. linii a anti EGFR terapii si ponechat až pro potenciální 3. linii.



Do studie PRODIGE 18 – ACCORD 22 (19) byli zařazeni pacienti, kteří měli potvrzenou progresi na 1. linii léčby s fluoropyrimidinem, oxaliplatinou nebo irinotecanem a vždy i bevacizumabem, u nichž byl také prokázán wt KRAS. Pro pacienty předléčené v 1. linii režimem FOLFOX byl ve studii použit režim FOLFIRI a naopak pacientům předléčeným režimem FOLFIRI byl podáván ve studii režim FOLFOX. U pacientů s wt RAS byl k chemoterapii nově nasazen cetuximab a pro pacienty s mKRAS bylo prodlouženo podávání bevacizumabu. I přes předchozí aplikaci bevacizumabu a i přes KRAS wild status byly dosaženy signifikantně lepší výsledky co se týče celkového přežití i přežití bez progresce. Přežití bez známek progresce dosáhlo v rameni s chemoterapií a bevacizumabem 7,3 měsíce, kdežto v rameni s chemoterapií a cetuximabem jen 5,7 měsíce ($p = 0,0714$). Podobně se tento trend odrazil i ve výsledcích celkového přežití (OS) – v rameni s chemoterapií a cetuximabem byl medián celkového přežití 11,4 měsíce, v rameni chemoterapie s pokračujícím bevacizumabem byl medián přežití signifikantně delší – 19,3 měsíce ($p = 0,0709$).

Léčba 3. a vyšší linie pokročilého kolorektálního karcinomu z pohledu antiangiogenní terapie

Volba léčby ve třetí a dalších liniích závisí na léčbě předchozí. První dvě linie obsahují dublety FOLFOX, FOLFIR, XELOX, XELIRI nebo triplet FOLFOXIRI, které je možné kombinovat s cílenou léčbou. Po vyčerpání standardní chemoterapie máme v současné době pro pacienty s mCRC do 3. linie léčby k dispozici kromě cytostatika trifluridin/tipiracil i perorální multikinázový inhibitor – regorafenib. Klinická studie CORRECT (20) randomizovala pacienty po vyčerpání kauzální systémové léčby v poměru 2 : 1 do ramene s regorafenibem a do ramene s placebem. Přežití bez progresce (PFS) bylo

v rameni s regorafenibem signifikantně vyšší než v rameni s placebem – 1,9 měsíce vs. 1,7 měsíce ($p < 0,0001$) – a s tímto i signifikantně delší přežití v rameni s regorafenibem – 6,4 měsíce vs. 5,0 měsíce. Co je však asi z hlediska zájmu pacienta nejpodstatnější, je to, že trend zlepšeného přežití zůstává ve prospěch regorafenibu v 6. i 12. měsíci léčby. V rameni s regorafenibem přežívá v 6. měsíci léčby 52,2 % pacientů a v rameni s placebem 43,1 % pacientů, ve 12. měsíci léčby 24,1 % pacientů s regorafenibem a 17,0 % pacientů s placebem. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním regorafenibu jsou únava, hand-foot syndrom a průjem. Ve studii CORRECT byla frekvence těchto NÚ stupně 3–4 10 %, 17 % a 7 %. Snížení dávky u regorafenibu z důvodu nežádoucích účinků bylo nutné u 76 % pacientů. Toxicita regorafenibu se objevuje během prvních dvou až tří týdnů a ve stejné době dosahuje také maximální intenzity. Vznikla tak potřeba najít optimální dávkování regorafenibu s cílem udržet protinádorový efekt a zlepšit bezpečnostní profil. Testování postupné eskalace dávky regorafenibu během prvního cyklu bylo předmětem klinické studie II. fáze ReDOS (21). Do studie byli zařazeni pacienti s mCRC s vyčerpanými možnostmi chemoterapie a cílené léčby, včetně inhibitorů EGFR v případě nádorů wt RAS. Do studie bylo randomizováno celkem 120 pacientů. V experimentálním rameni byl regorafenib podáván v prvním cyklu léčby eskalovaně. První týden 80 mg, druhý týden 120 mg a třetí týden 160 mg, následovala týdenní pauza. Od druhého cyklu byla podávána nejvyšší tolerovaná dávka regorafenibu z prvního cyklu. Primárním cílem studie byl podíl pacientů, kteří zahájí třetí cyklus léčby v eskalačním rameni ve srovnání se standardním dávkováním. Sekundární cíle byly již obvyklé: celkové přežití (OS), přežití bez progresce (PFS), doba do progresce (TTP), kumulativní dávka, kvalita života a bezpečnostní profil režimu. Z 54 pacientů zařazených do ramene



s eskalací dávky zahájilo 3. cyklus léčby skoro dvojnásobný počet pacientů proti srovnávacímu ramenu 43 vs. 24 %, ($p=0,0281$). Tím byl primární cíl studie splněn. Na základě výsledků této studie se eskalované dávkování rychle implementovalo do klinické praxe.

Závěr

Antiangiogenní léčba má v současné době v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu jasné a nezastupitelné postavení vyplývající z výsledků řady randomizovaných klinických studií. U mCRC byl účinek antiangiogenní léčby prokázán i po progresi ve vyšších liniích léčby. V 1. linii léčby mCRC je již dlouhodobě a široce zavedený bevacizumab. Ve 2. linii na základě dostupných dat je možné zvolit strategii pokračování

čování v bevacizumabu s výměnou chemoterapeutického režimu, či zvolit změnu cílené léčby za aflibercept, který je možno podávat pouze s chemoterapií FOLFIRI. V klinické praxi se většinou rozhodujeme individualizovaně, pacienti s dlouhodobou odpovědí na bevacizumab v první linii mohou být potenciálně vhodnými kandidáty na léčbu bevacizumabem po progresi, u pacientů rychle progredujících na prvoliniové léčbě s bevacizumabem je možné indikovat změnu na aflibercept. Ve 3. linii máme ze skupiny antiangiogenních preparátů možnost zvolit regorafenib. Léčba vyšších linií mCRC by měla zohledňovat cíle, které si u pokročilého metastatického onemocnění klademe, tedy jak oddálení progresu a prodloužené přežití, tak zejména zachování dobré kvality života s minimem nežádoucích účinků.

LITERATURA

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr (NOR) online. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis>.
2. Weinberg BA, Hartley ML, Salem ME. Precision Medicine in Metastatic Colorectal Cancer: Relevant Carcinogenic Pathways and Targets-PART 2: Approaches Beyond First-Line Therapy, and Novel Biologic Agents Under Investigation. *Oncology (Williston Park)*. 2017; 31(7): 573–580.
3. 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): 2335–2342.
4. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007; 25(30): 4779–4786.
5. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2007; 12(1): 38–50.
6. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2008; 26(28): 4697]. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3523–3529.
7. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): 229–237. doi:10.1200/JCO.2004.05.113.
8. 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): 1306–1315.
9. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials [published correction appears in *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1; 3(12): 1742]. *JAMA Oncol*. 2017; 3(2): 194–201.
10. 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 randomized trials. *Ann Oncol*. 2017; 28(8): 1713–1729.
11. Strickler JH, Hurwitz HI. Maintenance therapy for first-line metastatic colorectal cancer cancer: activity and sustainability. *Oncologist* 2012; 17: 9–10.
12. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4



or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2006; 24(3): 394–400.

13. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(34): 5727–5733. doi:10.1200/JCO.2009.23.4344.

14. Simkens LH, 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): 1843–1852.

15. 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.

16. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3499–3506.

17. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second – line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal

carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508.

18. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 72–80.

19. Bennouna J, Hiet S, Borg C, et al. Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer.: Final analysis of a French randomized, multicenter, phase II study (PRODIGE 18). *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_5)

20. Grothey A, Van Cutsem E, 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): 303–312.

21. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(8): 1070–1082.