Aktuelle Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Epidemiologie und Prognose des KRK

Das kolorektale Karzinom (KRK) gehört zu den häufigsten Krebserkrankungen in Deutschland. Pro Jahr erkranken mehr als 70.000 Menschen an einem KRK. Noch immer sterben fast 30.000 Menschen an der Erkrankung. Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜLR) liegt derzeit bei 56%, wobei sie v. a. durch das Tumorstadium bei Erstdiagnose beeinflusst wird (■ **Tab. 1**, [1]).

Die Therapie des metastasierten KRK hat sich in den letzten Jahren entscheidend gewandelt und verbessert. Während bis Ende der 1990er-Jahre lediglich das Medikament 5-Fluorouracil für die systemische Behandlung der Patienten zur Verfügung stand, gibt es nun zahlreiche neue Substanzen, wie Irinotecan, Oxaliplatin und das orale 5-FU Capecitabin als Chemotherapeutika sowie die monoklonalen Antikörper Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab als biologische Substanzen. So ergeben sich eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten, die bei den Patienten eingesetzt werden können.

Diese neuen Kombinationstherapien haben zum einen dazu geführt, dass sich das mediane Überleben der Patienten in der palliativen Therapiesituation von 6 Monaten auf nunmehr etwa 2 Jahre verlängert hat. Zum anderen erreicht man durch die teils deutliche Verkleinerung von Metastasen, dass diese Metastasen resektabel werden können und so eine mögliche kurative Option für den Pa-

tienten besteht. Diese Änderung des therapeutischen Ansatzes von einer primär palliativen Therapie in eine mögliche kurative Behandlung ist eine der entscheidenden Verbesserungen der systemischen Therapie des KRK in den letzten Jahren. Die Therapiestrategie und das Behandlungsziel werden anders als noch vor wenigen Jahren nun entscheidend von der klinischen Situation des Patienten mitbestimmt. Ganz aktuell gibt es ferner Hinweise, dass auch bestimmte genetische Eigenschaften des Tumors als Biomarker mit in die Therapieplanung einbezogen werden sollen, was zu einer zunehmenden Individualisierung der Therapie in den nächsten Jahren führen wird.

In der Therapie des fortgeschrittenen KRK unterscheidet man Erstlinien-, Zweitlinien- und Drittlinientherapien. Kommt es zu einer Metastasenverkleinerung unter der laufenden Therapie, so spricht man von einem Ansprechen der Erkrankung auf diese Therapie (Response). Je nach Grad der Verkleinerung handelt es sich dann um eine „minor response“ oder eine partielle Remission (PR). Beim vollständigen Verschwinden der Tumorfokales in der Bildgebung (CT/MRT) spricht man von einer kompletten Remission (CR). Der Zeitraum vom Start der Therapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung nennt man progressionsfreies Überleben oder „progression free survival“ (PFS). Der Zeitraum vom Start der Erstlinientherapie bis zum Tod heißt Gesamtüberleben oder „overall survival“ (OS; ■ **Abb. 1**).

Medikamente in der Therapie des metastasierten KRK

Chemotherapeutika

Das Chemotherapeutikum Irinotecan wurde im Jahre 1999 für die Therapie des metastasierten KRK in Deutschland zugelassen. Grundlage hierfür waren Studien, die für die Kombination aus Irinotecan, 5-FU und Folinsäure eine Überlegenheit gegenüber der alleinigen 5-FU-Therapie zeigen konnten [2, 3]. Das Nebenwirkungsspektrum von Irinotecan umfasst v. a. Früh- und Spätdiarrhöen sowie eine Knochenmarkdepression.

Auch für Oxaliplatin-Kombinationstherapien [mit 5-FU und Folinsäure (FS)] konnte ein Vorteil gegenüber einer alleinigen 5-FU-Monotherapie in der Erst- und Zweitlinientherapie gezeigt werden. An

Tab. 1 TNM-Klassifikation, UICC-Stadien und stadienabhängige Prognose. (Nach [1])

Stadium	TNM	5-Jahres-Überleben [%]
I	T1–2, N0, M0	93
IIA	T3, N0, M0	85
IIB	T4, N0, M0	72
IIIA	T1–2, N1 ¹ , M0	83
IIIB	T3–4, N1 ¹ , M0	64
IIIC	Jedes T, N2 ² , M0	44
IV	Jedes T, jedes N, M1	8

¹N1 1–3 regionäre Lymphknoten befallen,

²N2 4 oder mehr regionäre Lymphknoten befallen.

Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung der Tumorgroße (y-Achse Gesamttumormasse) zu verschiedenen Zeitpunkten während der palliativen Therapie (x-Achse Zeit t) als Beispiel für einen möglichen Krankheitsverlauf eines Patienten mit metastasiertem KRK. OS Gesamtüberleben, PFS progressionsfreies Überleben, PD „progressive disease“/ Fortschreiten der Erkrankung, OP Operation

Nebenwirkungen sind unter Oxaliplatin v. a. Nervenschädigungen zu erwarten.

Orale 5-FU-Prodrugs wie z. B. Capecitabin wurden entwickelt, um eine patientenfreundlichere Alternative zu infusionalem 5-FU vorzuhalten. Capecitabin ist sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Oxaliplatin dem infusionalen 5-FU gleichwertig [4, 5]. An Nebenwirkungen tritt ein Hand-Fuß-Syndrom häufiger, Blutbildveränderungen seltener auf als bei infusionalem 5-FU.

Zielgerichtete Substanzen – monoklonale Antikörper

Der Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab

Die Neoangiogenese von malignen Tumoren gilt als zentraler Prozess in der Tumorentstehung. Als Schlüsselmolekül gilt der „vascular endothelial growth factor“ VEGF. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab bindet den Liganden VEGF und ist die erste für die Behandlung des KRK zugelassene antiangiogenetische Substanz. Bevacizumab verlängert in Kombination mit konventioneller Chemotherapie v. a. die progressionsfreie Zeit sowie z. T. das OS [6, 7]. In der Zweitlinientherapie nach Irinotecanversagen besitzt Bevacizumab eine hohe Wirksamkeit [8]. Die Monotherapie mit Bevacizumab ist nicht effektiv und sollte nicht eingesetzt werden.

Die Anti-EGFR-Antikörper – Cetuximab und Panitumumab

Der Epidermal-growth-factor-Rezeptor (EGFR) ist in über 75% der Kolonkarzinome überexprimiert. Die Aktivierung dieses Signalwegs führt über die Proteine ras und raf sowie über PI3K und Akt zur Tumorentstehung (■ Abb. 2).

Cetuximab. Cetuximab, gerichtet gegen den EGF-Rezeptor, wurde 2004 in Deutschland als erster monoklonaler Antikörper für die Therapie des metastasierten KRK zugelassen. Die Wirksamkeit von Cetuximab beim Kolonkarzinom wurde erstmals bei irinotecanrefraktären Patienten gezeigt (Zweit- und Drittlinientherapie; [10]). In der CRYSTAL-Studie [11] konnte eine moderate Verbesserung der Ansprechraten und des PFS durch die Hinzugabe von Cetuximab auch in der Erstlinientherapie nachgewiesen werden. Neben der Hauttoxizität, die die Patienten stark beeinträchtigen kann, verursacht Cetuximab eine Hypomagnesiämie und selten allergische Infusionsreaktionen.

Panitumumab. Ende 2007 wurde ein zweiter Anti-EGFR-Antikörper, das voll humane Panitumumab, für die Behandlung des KRK zugelassen. Panitumumab ist in der Drittlinientherapie sowohl bezüglich der Ansprechraten als auch des PFS einer alleinigen „best supportive care“ (BSC) überlegen [12]. Es wird derzeit

überprüft, inwieweit Panitumumab in der Erst- und Zweitlinientherapie des KRK wirksam ist.

Beide Anti-EGFR-Antikörper wirken nur bei Patienten, deren Tumoren ein Wildtyp-*k-ras*-Onkogen exprimieren.

Therapiestrategien und klinische Patientengruppen

Wegen der Verbesserung der systemischen Chemotherapie sowie des Fortschritts in der Leberchirurgie kann heutzutage bei wesentlich mehr Patienten mit Lebermetastasen eines KRK eine kurative Resektion erfolgen [13]. Patienten mit tumorbedingter Reduktion ihres Allgemeinzustands profitieren von einer intensiven Chemotherapie, wohingegen für Patienten mit geringer Tumormasse oder für ältere Patienten eine weniger intensive 5-FU-Monotherapie möglich ist.

Nach folgenden klinischen Patientengruppen sollen Patienten mit KRK im Stadium IV derzeit eingeteilt werden:

1. Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen
2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivste systemische Therapie, d. h. entweder
 - 2.1 Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, die potenziell resektabel sind nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie und klinisch operable Patienten oder

- 2.2 Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress
3. Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie, d. h. Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwere Komorbidität

Die Behandlungsstrategien der jeweiligen klinischen Gruppen sind ausführlich in der aktualisierten S3-Leitlinie „Kolo- rektales Karzinom“ dargelegt [14]. Im Folgenden wird v. a. auf die Therapie von Patienten der Gruppe 2 eingegangen, wo monoklonale Antikörper die bislang größte Rolle spielen.

Behandlungsstrategie für Patienten der klinischen Gruppe 2 – intensivierte Therapie

Für die Behandlungsstrategie bei Patienten mit einer Indikation für eine intensive Therapie gilt Folgendes: Die meisten Patienten mit Fernmetastasen eines KRK benötigen bereits bei Erstdiagnose der Metastasen eine intensive systemische Chemotherapie. Zum einen soll dadurch eine Verkleinerung von z. B. Lebermetastasen und die nachfolgende Option einer kurativen Resektion ermöglicht werden (neoadjuvante/kurative Therapie, Gruppe 2.1). Zum anderen soll durch eine intensive Chemotherapie, ggf. in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper, eine Verbesserung der tumorbedingten Symptome, eine Verbesserung des PFS und des OS erreicht werden (palliative Therapie, Gruppe 2.2).

Neoadjuvante Therapie – Gruppe 2.1

Für Patienten mit potenziell resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie gilt: Der Anteil der Patienten, die nach einer systemischen Chemotherapie sekundär resektabel werden, ist in den verschiedenen Studien variabel und ist abhängig von der Ansprechrate [15]. Die Kombination aus Oxaliplatin, Irinotecan und 5-FU (FOLFOXIRI) erreicht eine höhere Ro-Resektabilität als eine konventionelle

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:191–195 DOI 10.1007/s00292-008-1071-6
© Springer Medizin Verlag 2008

A. Reinacher-Schick

Aktuelle Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Zusammenfassung

Die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (KRK) hat sich durch die Einführung moderner Chemotherapeutika und zielgerichteter Substanzen in den letzten Jahren entscheidend verbessert. So konnte das mittlere Überleben der Patienten im Stadium IV von ehemals 6 Monaten unter „best supportive care“ (BSC) auf aktuell über 2 Jahre verlängert werden, sofern alle verfügbaren Substanzen eingesetzt werden. Unter den neuen Kombinationstherapien können ferner mehr primär irresektable Lebermetastasen so verkleinert werden, dass sie reseziert werden können (Downsizing). Patienten, die vormals mit dem Ziel der Palliation ohne kurative Option therapiert wurden, können so ggf. geheilt werden. Nicht alle Patienten profitieren

jedoch von den neuen Substanzen. Ganz aktuell ist es nun gelungen, genetische Eigenschaften des Tumors als Biomarker zu identifizieren, die ein Ansprechen auf eine bestimmte zielgerichtete Therapie, die Anti-EGFR-Therapie, voraussagen können. Es handelt sich hierbei um den Mutationsstatus des Onkogens *k-ras*. So sprechen nur Wildtyp *k-ras* exprimierende Tumoren auf die Anti-EGFR-Antikörper an. Die Integration von Biomarkeranalysen in die klinische Praxis ist ein wichtiger Schritt hin zur individualisierten onkologischen Therapie.

Schlüsselwörter

Kolorektales Karzinom · Chemotherapie · Zielgerichtete Therapie · Biomarker · *K-ras*

Systemic treatment of advanced colorectal cancer

Abstract

The introduction of modern chemotherapeutic drugs and targeted therapies has substantially changed the treatment of advanced colorectal cancer (aCRC). Thus, median survival of stage IV patients was increased from 6 months under best supportive care to over 2 years if all drugs are administered. Also, new combination therapies may cause irresectable liver metastases to shrink to such an extent that they may be resected (downsizing). Patients who were formerly treated with palliative intent may now be cured. However, not all patients benefit from the new compounds. Very recently, new genetic charac-

teristics were identified as potential molecular biomarkers that may predict response to anti-EGFR therapy, a specific targeted therapy; the marker detected is the mutational status of the oncogene *k-ras*. Only patients with wild-type *k-ras*-expressing tumors respond to anti-EGFR antibodies. The integration of biomarker analysis into the clinical routine represents an important step toward customized treatment of cancer patients.

Keywords

Colorectal cancer · Chemotherapy · Targeted therapy · Biomarker · *K-ras*

Abb. 2 ▲ Schematische Darstellung des EGFR-Signalwegs. Aktivierung des Signalwegs führt über rasraf und MAP-Kinasen oder PI3K und Akt zur Tumorphorprogression. (Mod. nach [9])

FOLFIRI-Therapie [16]. Auch die Hinzunahme von Cetuximab zu einer FOLFIRI-Therapie steigert die Resektabilität signifikant [11]. Wichtig ist, dass bei Patienten mit Leber- oder auch Lungenmetastasen eines KRK unter laufender Chemotherapie die Tumoren regelmäßig bezüglich ihrer Resektabilität überprüft werden und die Patienten zeitgerecht einem erfahrenen Chirurgen vorgestellt werden. Das Überleben der Patienten mit sekundärer Resektion ist wahrscheinlich etwas schlechter als das Überleben primär Rooperierter Patienten, jedoch deutlich verbessert im Vergleich zu nicht operierten Patienten.

Die Operation sollte so früh als möglich erfolgen, sobald eine Option zur Resektion gegeben ist, da mit der Zahl der präoperativen Chemotherapiezyklen die perioperative Morbidität signifikant ansteigt [17]. Nach konventioneller Chemotherapie sollte bis zur Operation ein Abstand von etwa 4 Wochen, nach Bevacizumab ein Abstand von 6–8 Wochen eingehalten werden. Von Interesse ist derzeit die Beziehung von präoperativer Chemotherapie, Hepatotoxizität der Therapie und einer möglichen Steigerung der perioperativen

Morbidität. Beschrieben sind eine CASH (mit Chemotherapie assoziierte Steatohepatitis), z. T. mit einem sinusoidalen Obstruktionssyndrom (SOS; [18]).

Palliative Therapie – Gruppe 2.2

Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder einem raschen Progress sollen zeitnah einer möglichst intensiven Kombinationstherapie zugeführt werden, sofern sie dafür seitens ihres Allgemeinzustands geeignet sind. Ziel der Behandlung ist zum einen eine Tumorreduktion, um tumorbedingte Symptome zu verbessern, zum anderen die Verlängerung des PFS und OS. Bei der genannten Patientengruppe ist sowohl ein FOLFOX- oder FOLFIRI-Protokoll in Kombination mit Bevacizumab oder Cetuximab oder eine Dreifachchemotherapie indiziert.

Stellenwert von Biomarkern

Sowohl bei den konventionellen Chemotherapeutika als auch bei den zielgerichteten Therapien gibt es ausgesprochen interindividuelle Variationen bezüglich ihrer Wirkung und Effektivität. Auch Nebenwirkungen für den Patienten und ein

hoher finanzieller Aufwand sind mit den Substanzen verbunden, sodass eine Beschränkung der Therapie auf eine definierte Patientengruppe sinnvoll ist. Bislang existierten keine klinisch sicher etablierten Faktoren, die eine Prädiktion des Therapieansprechens, der Prognose oder Toxizität auf die jeweiligen Therapien erlaubten und sich somit für eine Stratifizierung/Individualisierung der Therapie eignen würden. Aus diesen Gründen war die Identifizierung solcher geeigneter Biomarker, welche eine Abschätzung von Krankheitsverlauf des Patienten (Prognosemarker), Therapieerfolg (Prädiktoren für Therapieansprechen) und zu erwartender Toxizität (Prädiktoren für spezifische Nebenwirkungen) erlauben, für die Behandlung der Patienten und aus gesundheitsökonomischer Sicht von großer Bedeutung.

Ganz aktuell wurden nun für die Anti-EGFR-Therapien Biomarker gefunden, die ein Ansprechen auf die Behandlung vorhersagen können. Zum einen ist dies die akneähnliche Hautreaktion, zum anderen der Mutationsstatus des Onkogens *k-ras* im Tumor. Patienten, die eine moderate oder schwere Hauttoxizität unter der Therapie entwickeln, profitieren mehr von der Anti-EGFR-Therapie. Diese Akne tritt jedoch erst im Verlauf der Therapie auf und stellt somit keinen idealen prädiktiven Biomarker dar. Die Ansprechraten sind unabhängig von der EGFR-Expression im Tumor, sodass der Nachweis einer EGFR-Expression im Tumormaterial als Voraussetzung für die Cetuximab-Behandlung inzwischen selten angefragt wird, auch wenn sie im Zulassungstext für die Antikörper Cetuximab und Panitumumab genannt ist.

Retrospektive Untersuchungen an einem heterogenen Patientenkollektiv und aus kleineren Phase-II-Studien wiesen darauf hin, dass der Mutationsstatus des Onkogens *k-ras* das Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie vorhersagen könnte. Im Herbst 2007 wurde dann von Amado die *k-ras*-Analyse der oben erwähnten Drittlinienstudie mit Panitumumab vs. BSC vorgestellt [19]. Lediglich die Patienten, deren Tumoren keine Mutation im Onkogen *k-ras* aufweisen, sprachen auf die Panitumumab-Therapie an, nicht jedoch Patienten mit einer Mutation im *k-ras*-Gen. So hat die EMEA (Euro-

pean Medicines Agency/Europäische Arzneimittelagentur) die Zulassung von Panitumumab an das Vorliegen eines Wildtyps für das *k-ras*-Gen gekoppelt.

Auf dem diesjährigen Kongress der ASCO (American Society of Clinical Oncology) konnte dann das *k-ras*-Gen als prädiktiver Marker auch für den Antikörper Cetuximab und v. a. auch für die Kombination Antikörper/Chemotherapie (Folfini oder Folfox) in der Erstlinientherapie etabliert werden [20, 21]. Im August 2008 wurde Cetuximab nun in der Erstlinientherapie des metastasierten KRK in Kombination mit irinotecan- oder oxaliplatinhaltiger Chemotherapie zugelassen. Auch diese Zulassung ist an das Vorliegen eines *k-ras*-Wildtyps im Tumor gekoppelt. Wahrscheinlich sollte in Zukunft jeder Patient mit einem KRK im Stadium IV, der für eine systemische Kombinationstherapie geeignet ist, auf den Mutationsstatus des *k-ras*-Onkogens hin untersucht werden.

Ausblick

Durch Verwendung von Chemotherapeutika und zielgerichteten Substanzen ist das Überleben der Patienten mit metastasiertem KRK gesteigert worden. So kann beispielsweise bei Patienten mit Lebermetastasen eines KRK durch eine intensive neoadjuvante Therapie und dank verbesserter chirurgischer Techniken nun eine kurative Resektion erfolgen, während noch vor wenigen Jahren bei ihnen nur eine rein palliative Therapie möglich war. Durch die neuen Substanzen ist eine Kostensteigerung aufgetreten, deren Auswirkung auf das Gesundheitssystem noch nicht abgeschätzt werden kann. In der Therapie des KRK werden unausweichlich auch Patienten behandelt, die nicht auf die verabreichte Therapie ansprechen, sodass die Nebenwirkungen und auch die persönliche Situation des Patienten mit einbezogen werden muss. Entscheidend bleibt es, Patienten in klinische Studien einzubringen, um die Versorgung von Patienten mit KRK weiter zu verbessern. Auch die in diesem Jahr aktualisierte S3-Leitlinie KRK, die entwickelt wurde, um evidenzbasierte Therapieempfehlungen in der Praxis umzusetzen, wird dazu einen Beitrag leisten [14].

Fazit für die Praxis

Der Einsatz der Chemotherapeutika Irinotecan, Oxaliplatin und 5-FU/Capecitabin sowie der zielgerichteten Substanzen Cetuximab, Bevacizumab und Panitumumab in der palliativen Therapie des KRK hat das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten signifikant steigern können. Die Therapieentscheidung hängt heutzutage stark von der klinischen Situation ab, in der sich ein Patient befindet. Ganz aktuell steht mit dem Onkogen *k-ras* nun erstmals ein prädiktiver Marker zur Verfügung, der das Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie anzeigen kann und der seit kurzem im klinischen Einsatz ist.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Reinacher-Schick
Medizinische Universitätsklinik
Knappschaftskrankenhaus
In der Schornau 23-25, 44892 Bochum
anke.reinacher@rub.de

Interessenkonflikt. Die Autorin hat Referentenhonorare erhalten von Roche, Pfizer und Amgen.

Literatur

- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY (2004) Colon cancer survival rates with the new american joint committee on cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 96: 1420
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. (2000) Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized trial. *Lancet* 355: 1041–1047
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. (2000) Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343: 905–914
- Porschen RH, Arkenau T et al. (2007) Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO colorectal study group. *J Clin Oncol* 25(27): 4217–4223
- Cassidy J et al. (2008) Randomized 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* 26(12): 2006–2012
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350(23): 2335–2342
- Saltz LB et al. (2008) Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26(12): 2013–2019
- Giantonio BJ, Catalano PJ et al. (2007) 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* 25(12): 1539–1544
- Reinacher-Schick A (2008) Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. *Gastroenterologie* 3: 135–143
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. (2004) Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337–345
- Van Cutsem EM, Lang NJ, Cascinu S et al. (2007) Randomized phase III study of irinotecan and 5FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 25(18S): ASCO 2007, Abstr 4000
- Van Cutsem E, Peeters M et al. (2007) 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* 25(13): 1658–1664
- Reinacher-Schick AC, Bechstein WO (2007) Colorectal liver metastases. Neoadjuvant chemotherapy: aspects of medical and surgical oncology. *Internist* 48: 51–58
- Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D et al. (2008) S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom – Aktualisierung – Ergebnis einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz (08.–09.06.2007). *Z Gastroenterol* 46: 799–840
- Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. (2005) Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 16: 1311–1319
- Masi G, Allegrini G, Cupini S et al. (2004) First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol* 15: 1766–1772
- Aloia T, Sebah M, Plasse M et al. (2006) Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 24: 4983–4990
- Tannapfel A, Reinacher-Schick A (2008) Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). *Z Gastroenterol* 46(5): 435–440
- Amado RMW, Peeters M (2008) Wild-Type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26: 1626–1634
- Van Cutsem EI, D'haens GL et al. (2008) KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 26(18S): ASCO 2008, Abstr 2
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. (2008) KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 26 (Suppl): ASCO 2008, Abstr 4000