

METASTATİK KOLON KANSERİ TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKLER

WHAT'S NEW IN METASTATIC COLON CANCER TREATMENT?

Senem KARABULUT¹ , Mehmet KARABULUT² , Didem TAŞTEKİN¹ 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye,

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: S.K.0000-0003-4740-9973; M.K. 0000-0002-1889-5637; D.T.0000-0002-9522-9849

Cite this article as: Karabulut S, Karabulut M, Tastekin D. What's new in metastatic colon cancer treatment? J Ist Faculty Med 2021;84(3):425-9. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0086

ÖZET

Bu derlemede metastatik kolon kanseri (mKRK)'ndeki medikal alandaki güncel yenilikler değerlendirildi. Metastatik kolon kanseri tedavi kararında tümör yerleşimi önemlidir ve KRAS, NRAS, BRAF mutasyon analizi prognoz/prediktivite açısından yapılmaktadır. İmmünoterapi %5-6 ve dMMR/MSI olan hasta grubunda tedavi seçeneğidir. NeoRAS kavramı, kanıt düzeyi yüksek bilgiler artıkça yakın gelecekte daha fazla gündemde olacaktır. Günümüzdeki birçok tümör tedavisinde olduğu gibi mKRK tedavisinde de moleküler değerlendirmeler prognoz ve prediktif açıdan son derece önemli hale gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolon kanseri, tedavi, yenilikler

ABSTRACT

In this review, we present the current innovations in the field of metastatic colon cancer (mCRC). Tumor placement is important in the mCRC treatment decision, and KRAS, NRAS, BRAF mutation analysis is performed in terms of prognosis/predictivity. Immunotherapy is the treatment option in patients with 5-6% and dMMR/MSI. The concept of NeoRAS will become more on the agenda in the near future as high-level evidence becomes available. Molecular evaluations have become extremely important in terms of prognosis and predictions in the treatment of mCRC, as in many tumors today.

Keywords: Metastatic colon cancer, treatment, innovations

GİRİŞ

Kolorektal kanser dünyada en sık gözlenen 4. kanser türüdür. Hastalığın insidansı ve mortalitesi yıllar içinde azalmaktadır. Bu iyileşmenin nedeni tarama ve etkin tedavi yöntemleriyle açıklanmaktadır. Ancak hastalığın nedeni henüz geniş verilerle desteklenmeyen 50 yaş altı ve 20-34 yaş grubunda arttığı gözlemlenmektedir. Bu grup hastalarda hastalığın farklı genetik ve klinikopatolojik yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir ve bu da beraberinde bu hasta grubuna özel tedavilerin gerekliliğini doğurmuştur (1). Son yıllarda metastatik kolon kanseri (mKRK) tedavisinde yeni tedavi protokolleri oluşturulmaktadır ve bu değerlendirme yazısında medikal alandaki yenilikler ele alınacaktır.

Kolon tümörünün lokalizasyonu ve hedef tedavi seçimi

Günümüz pratiğinde kolon tümörlerini yerleşim yerlerine göre sağ kolon ve sol kolon tümörleri olarak ayırmaktayız.

Sağ kolon tümörü çekum-transvers kolonun 2/3 kısmı, sol kolon tümörleri 1/3 transvers kolon-rektum bölgesi olarak kabul edilmektedir. Bu ayırımın temel nedeni aynı organda farklı histolojik, klinik, çevresel ve moleküler yapıya sahip iki bölüm olmalarından kaynaklanmaktadır. Ayrıca bu iki ayrı bölgesel yapının 5-FU varyasyonları, FOLFOX/XELOX, IFL ve FOLFOXIRI gibi farklı kemoterapi protokolleri ile yapılan çalışmalarda kemoterapi ajanlarından bağımsız olarak sağ kolon tümörlerinin sol kolon tümörlerine göre prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir (2).

RAS wild tip mKRK kanserde ilk seri tedavide anti-EGFR'li tedavi veya anti-VEGF'li tedavi mi verilmeli sorusunun cevabını araştıran PEAK, FIRE-3 ve CALBG/SWOG 80405 çalışmalarının retrospektif verilerinde hastaların tümör yerleşiminin önemli olduğu, sol kolon tümörlerinde istatistiksel anlamlı olarak anti-EGFR etkinliği bulunurken, sağ kolon tümör yerleşiminin istatistiki anlamlılığa ulaşmamakla beraber

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drsenemkarabulut@gmail.com

Başvuru/Submitted: 13.07.2020 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 25.08.2020 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 10.09.2020 • **Kabul/Accepted:** 21.11.2020 • **Online Yayın/Published Online:** 02.07.2021



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

anti-VEGF etkinliğinin olduğu tespit edilmiştir. CRYSTAL ve PRIME çalışmaları retrospektif olarak değerlendirildiğinde bu sonucu desteklemiş ve tüm çalışmaların analiz edildiği iki metanalizde bu farkı gözler önüne sermiştir (3, 4). CALBG/SWOG 80405 çalışması sonuçlarında MSI, BRAF mutasyonun sık görüldüğü ve sağ kolon tümörlü hasta grubunda sık görülen konsensüs moleküler sınıflandırma (CMS)1 alt grubunun 15 ay gibi en kötü sağ kalımla seyrederken, MSS, WNT/MYC sinyal yolağı aktif, sol kolon tümörlü hastalarda sık görülen CMS2 alt grubunun sağ kalımın 40 ay gibi en iyi sağ kalımlara sahip olduğu belirlenmiştir.

Moleküler alt tiplere göre kemoterapi ve biyolojik ajan kombinasyonu değerlendirmesinde hastaların tümünün irinotekan aldığı FIRE-3 çalışması ve %75'nin oksaliplatin aldığı CALBG/SWOG 80405 çalışmasındaki verilerde anti-EGFR veya anti-VEGF biyolojik ajanı eklemenin sonuçları değerlendirildiğinde; CMS2 moleküler alt grubunda kemoterapi farklılığı biyolojik ajanların sağ kalım katkısı üzerine etki oluşturmazken, CMS1 alt grubunda oksaliplatin kullanımının anti-VEGF etkinliğinde anlamlı bir fark yarattığı ve oksaliplatin kullanımının sağ kalımı artırdığı tespit edilmiştir (5). Ayrıca bu çalışmanın analizi sonrası MSI-H grup hastaların anti-VEGF tedaviden anti-EGFR tedaviye göre daha fazla fayda gördüğü anlaşılmıştır (6).

Günümüz pratiğinde artık mKRK'nın yerleşiminin, prognostik ve prediktif etkisinin olduğu bilinmektedir. mKRK'nın sola yerleşimi durumunda birinci seri tedavide biyolojik ajan seçiminde ESMO kılavuzu, ikili kemoterapi ajanlarıyla anti-EGFR'yi önerirken; NCCN kılavuzu, kemoterapiye anti-EGFR veya anti-VEGF eklenmesiyle ilgili bir ayrım yapmamaktadır. Her iki hedef tedaviyi kemoterapiye eklemeyi eşit oranda önermektedir. Metastatik sağ kolon tümörlerinin birinci seri tedavisinde ESMO üçlü kemoterapi rejimine anti-VEGF tedavi eklemeyi veya ikili kemoterapi rejimlerine anti-EGFR tedavisi eklemeyi önerirken; NCCN tedavide anti-EGFR'nin etkinliği olmadığını bildirmektedir. mKRK'nın refrakter hastalık tedavisinde kemoterapiye anti-EGFR eklemekle ilgili gerek setuksimab gerekse panitumab'ın çalışmalarında sağ kolon tümörlerinde anlamlı bir sağ kalım yararı sağlanmamıştır (7). İkinci seri tedavide kemoterapiye anti-EGFR eklemekle anti-VEGF eklemenin katkısını araştıran PRODIGE-18 çalışmasında tedavi açısından gruplar arasında etkinlik farkı göstermemiştir (8).

Anti-VEGF eklenen ikili veya üçlü kemoterapi rejimlerinin etkinliğinin araştırıldığı TRIBE çalışmasında, üçlü kemoterapi ile başlayıp tekrar progresyon durumunda intensif tedavi devamı ve anti-VEGF veya ikili kemoterapi rejimleri ve anti-VEGF tedavi rejimlerini karşılaştıran TRIBE2 çalışmasında ve üçlü kemoterapiye anti-EGFR eklenmesini etkinliğini araştıran VOLFI (Faz II) çalışmasında toksisite-lerin oldukça yüksek olduğu görülmüş ve üçlü kemoterapi için hasta seçiminin önemli olduğu bildirilmiştir (9-11).

TRIBE çalışmasının alt grup analizlerinde fit, rezeksiyona zorlanabilecek hastalarda, BRAF mutant ve sağ kolon tümörlerinde üçlü kemoterapiye anti-VEGF tedavisinin eklenebileceği belirtilmiştir. TRIBE2 çalışması, fit, sağ kolon veya RAS/BRAF mutant hasta grubunda ufak da olsa bir katkı sağladığını gösterdi (10). VOLFI çalışması faz II bir çalışma olmasına karşın üçlü kemoterapiye anti-EGFR ilavesini araştıran bir çalışma olması açısından önemlidir ve bu çalışmayla özellikle sol kolon ve rezeksiyona zorlanacak hastalarla bu tedavinin en etkin olduğu bildirildi (11). İkili kemoterapi veya üçlü kemoterapi rejimi ile beraberlerinde anti-EGFR kullanmanın etkinlik farkı oluşturup oluşturmadığını TRIPLETE çalışması sonuçlarıncı öğreneceğiz (12).

İdame tedavisi, anti-VEGF tedavisinin etkinlik için 5-FU tedavisi ile beraber kullanılması gerektiğinden ve anti-EGFR'lerin cilt toksisitesi oluşturması nedeniyle toleransı güç bir tedavidir. Sitotoksik kemoterapi ± hedef tedavi ile idame tedavi kararı verilirken daha çok devam eden-iyi tedavi cevabı olan, R0 rezeke olabilmüş, tedavi iyi tolere eden veya hastalığa bağlı semptomu, yaşamı tehdit eden hastalığı olan hastalara tercih etmek daha akıllıca bir yaklaşım olabilir. Setuksimab tek başına idame için çalışması olan bir anti-EGFR iken diğer bir anti-EGFR ajan olan panitumumab VALENTINO çalışmasıyla 5-FU ve panitumumab kullanımına karşı inferior bulunmuştur (13).

RAS dışı hedefler ve tedavi stratejileri

Günlük pratiğimizde mKRK kanser hastalarında moleküler belirteçler olarak KRAS, NRAS, BRAF V600E mutasyon varlığı, HER2/neu overekspresyon/amplifikasyonu ve dMMR/MSI bakmak artık standart yaklaşım olmuştur.

BRAF mutasyon varlığının prognostik etkinliğinin olduğu bilinmekteydi ancak, ikinci seri tedavi yaklaşımında prediktif etkinliği olduğu faz III bir çalışma olan BEACON çalışmasının uzun dönem sonuçlarıyla görülmüştür. Çalışmada BRAF inhibitörü (enkorafenib), MEK inhibitörü (binimetinib) ve anti-EGFR (setuksimab) tedavi (üçlü) ya da BRAF inh. ve anti-EGFR tedavi (ikili) veya standart tedavi kolu karşılaştırılmış, ASCO 2020'de veriler sonrası bu prognozu kötü hasta grubu için ikinci seri tedavi için ikili tedavi yaklaşımı standart tedavi olmuştur (14). HER2/neu overekspresyonu/amplifikasyonu, tüm mKRK kanserlerde %2, RAS/BRAF wild hasta grubunda %5 oranındadır ve prognostik değeri belirsizdir. Prediktif olarak anti-EGFR tedavisinin etkinliği üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir. Küçük hasta gruplarıyla yapılmasına ve faz II olmalarına karşın bu grup hastalar için tedavi açısından yol gösterici olan iki çalışma sonucu mevcuttur.

HERACLES çalışması ile KRAS kodon 12/13 wild hastalara trastuzumab ve lapatinib'in kullanılması değerlendirilmiş; özellikle HER2/neu kopya sayısı >9,45 olan hastalarda oldukça etkin olduğu bildirilmiştir (15). Diğer bir faz II çalışma MyPathway çalışmasıdır. Çalışmada çoklu tedavi almış, KRAS wild veya mutant (%25) hastalarda trastuzumab ve

pertuzumabın kullanılması (dual HER-2/neu blokajı) değerlendirilmiştir ve objektif cevap oranı %32 bulunmuştur. Bu sonuç, çoklu tedavi almış bu hasta grubu için yüz güldürücüdür (16). Sonuçlar değerlendirildiğinde; tedavi etkinliği RAS mutant/MSI alt grublarına benzer, BRAF mutant gruba göre iyidir ve toksisitenin yönetilebilir olduğu sonucu çıkarılmaktadır. Bilinen diğer bir bilgi, primer tümör ve metastazı arasında HER-2/neu diskordansının yok kabul edilecek kadar düşük olduğudur. Kemoterapiye hedef tedavi eklemenin önemi günlük pratikte bu nadir görülen grupta araştırılması gereken bir diğer husustur (15, 16). ASCO 2020'de faz II çalışma sonucunda anti-HER2 monoklonal antikoru ve sitotoksik topoizomera-2 inhibitörü konjugatı olan trastuzumab derukstekan (T-DXd)'in etkinlik ve güvenlik verilerine ulaşılmıştır. İki ve daha fazla tedavi almış (aralarında anti-HER2/neu tedavide almış hasta oranı %44), RAS/BRAF wild ve refrakter HER2/neu pozitif mKRK hasta grubunda T-DXd'nin aynı serideki tedavi seçenekleri olan regorafenib ve TAS-102'ye göre daha etkin ve kost efektif olduğu gösterilmiştir (17).

NTRK ve Non-TRK gen füzyon pozitifliğinin %1'den az görülmesine ve prognoz verileri net olmamasına rağmen hedef tedavi alternatifi sunması açısından prediktif değeri vardır. NTRK ve Non-TRK gen füzyon pozitifliği daha sık MSI-H/RAS/BRAF wild, sağ kolon yerleşimli, yaşlı hastalarda tespit edilmiştir (18, 19). Yüzde 1 altı hasta popülasyonunda görülen ve prognostik değeri bilinmeyen bir diğer biyobelirteç de DNA polimerase epsilon'dur ve MSI dışı hipermutasyonlu bölgelerin tespit edilmesi durumunda immun checkpoint inhibitörü tedavisi verilebilmesi açısından değerlidir (20). NCCN 2020 Next-Generation-Sequencing (NGS)'i standart olarak önermemektedir. Özellikle mevcut tedaviler altında progrese, genç, nadir patolojilerde, atipik prezentasyonda, çoklu tedaviler sonrasında tedavi alabilecek veya klinik çalışmaya girebilecek hastalarda (örneğin NTRK pozitifliği düşünülen gibi) hastalarda istenmesini önerilmektedir.

Üçüncü basamak ve sonrası yaklaşımlar

Bu basamakta mKRK'li hastalarda tedavi ajanları olarak regorafenib, TAS-102, cetuximab ve panitimumab, TAS-102'ye anti-VEGF (bevasizumab) beraber kullanımı önerilen tedavi seçenekleri arasındadır (21-24, 26). Regorafenib veya TAS-102 tedavi önceliği ile ilgili sıralama herhangi bir netliğe kavuşmuş değildir. Ancak her iki ajanın ayrı ayrı RAS wild/mutant hastalarda yapılmış olan faz III çalışmalarında TAS-102 tedavisi alan hastaların ilaca ara verme ve ilacı kesme oranları regorafenib tedavisi alanlara göre oldukça düşüktür (21, 22). TAS 102 ve regorafenib tümör büyüme hızı üzerinden değerlendirildiği bir çalışmada yavaş büyüyen tümörde TAS 102 daha etkinken hızlı büyüyen tümörde böyle bir tedavi farkı gösterilememiştir. Çalışmada ilk kez kliniğin prediktivite açısından kullanılabileceği ayırıcı olduğu bildirilmiş oldu (25). Diğer bir çalışmada refrakter mKRK hastala-

rında TAS-102'ye bevasizumab eklemenin daha etkin ve güvenli olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmayla kombinasyon tedavileri refrakter mKRK hastaları için kullanılabilir seçenekler olabileceklerini göstermişlerdir (26).

Rechallenge bugün için önerilen bir tedavi modalitesidir. Ancak yeni bir kavram olarak NeoRAS kavramı ile dikkati çeken nokta, hastaların üçüncü seri tedavide tekrar anti-EGFR tedavisinden fayda görenlerinin likid biyopside RAS-wild olanlar olduğudur. Çalışmalarla gün geçtikçe destek bulan NeoRAS yaklaşımı, her tedavi değişimi öncesi likid biyopsi ile RAS durumunu değerlendirilerek sonraki tedavideki biyolojik ajanın devamı ya da değiştirilmesi yönünde karar verilmesidir (27). RAS mutant hasta grubunun tedavi başlangıcından 8 hafta sonra RAS wild olabileceği ve hastaya tedavi serisi kazandırmak adına likid biyopsi ile RAS bakılması yaklaşımı bu konuda yapılmış faz II kanıt düzeyli çalışmalarla değerlendirilmiştir ve önerilmektedir (28). NeoRAS kavramı yeni oluşan bir klinik antidedir ve devam eden faz III çalışmaları mevcut olumlu sonuçları desteklerse, en önemlisi maliyet sorunu çözülebilirse günlük pratikte kullanıma girecektir.

İmmünoterapi

Kanser hücrelerinde mismatch repair protein (MLH-1, MSH2, MSH6 ve PMS2) yetersizliği, çok sayıda somatik mutasyonlara ve tümör ilişkili neoantijenlere neden olarak immun cevabı tetikleyerek immünoterapinin etkin olmasına zemin hazırlamaktadır. mKRK'da MSI-H yüksekliği %3,5-6,5 oranında görülmektedir. Çoklu seri tedavi almış dMMR/MSI-H olan mKRK hastalarında Keynote-164 ile tek başına pembrolizumab kullanımı ve multi-kohort CheckMate-142 çalışması ise nivolumab'a düşük doz ipilimumab eklenmesi hem birinci seri tedavi ajanı olarak hem de sonrasında kullanımını değerlendiren ikinci faz II çalışmadır. Bu iki çalışma sonuçlarıyla NCCN v. 4. 2020'de mKRK dMMR/MSI-H hastalarda ikinci seri ve sonrası pembrolizumab, nivolumab ± ipilimumab kullanımı standart hale gelmiştir. İlk hat tedavide ise, aynı grup hastalarda intensif tedavi alamayanlar için pembrolizumab veya nivolumab kanıt düzeyi daha düşük olmak üzere nivolumab ve ipilimumab önerilmektedir.

ASCO 2020'de 3. yıl Keynote-164 ve 2. yıl birinci seri kullanımına ilişkin CheckMate-142 verileri paylaşıldı ve uzun dönem sonuçlarında da etkinliğin devam ettiği ve güvenli olduğu bildirildi (29,30). Keynote 177, MSI-H olan mKRK birinci seri tedavide pembrolizumaba karşı standart tedavinin değerlendirildiği faz III çalışma olarak ASCO 2020 sunuldu. Çalışmada pembrolizumab'ın RAS durumundan bağımsız olarak PFS'de 2 kata varan yükseklik, sürdürülebilir cevap oranı yüksekliği sağladığı gözlemlendi ve klavuzlarda birinci sıra tedavide yerini aldı (31). İlk seri tedavide bu hasta grubunda kemoterapiye immünoterapi eklemenin sonuçları beklenmektedir.

Diğer immunoterapi prediktif belirteçleri arasında öne çıkanlar tümör mutasyon yükü ve ARID1A mutasyon varlığıdır. Tümör mutasyon yükü >9 mutasyon/megabase üstünde olan MSS olan refrakter mKRK hastalarda pembrolizumab'ın etkinliği gösterildi. ARID1A mutasyonu (%7), MSS mKRK hastalarında frame-shift mutasyon artışı ile neoantijenite sağlamakta, IFN-γ ekspresyon artışına, inflamatuvar hc artışına, checkpoint artışına neden olmaktadır. İmmunoterapi için prediktiftir (32).

Günümüz pratiğinde mKRK tedavi kararında tümör yerleşimi önemlidir ve prognoz/prediktivite açısından biyobelirteçler belirlenmiştir ve her geçen gün sayısı daha da artmaktadır. İmmunoterapi tedavisi için dMMR/MSI bakılması günlük pratikte rutin önerilmektedir ve az da olsa hasta grubunda tedavide yerini almıştır. İmmunoterapiler ile ilk hat ve sonraki tedavilerde tümörü durdurmada süreklilik sağlayan bir yanıtın sağlandığı gözlemlenmektedir. Ayrıca ileriki yıllarda yeni immunoterapi prediktif belirteçleri ile tedavi edilebilen hasta sayısının artırılması, tedavi süresinin belirlenmesi ve progresyon sonrası aynı tedavinin devamı gibi sorulara yanıt bulunması beklenmektedir. NeoRAS kavramı, kanıt düzeyi yüksek bilgiler artıkça yakın gelecekte daha fazla gündemde olacaktır. Günümüzdeki birçok tümör tedavisinde olduğu gibi mKRK tedavisinde de moleküler değerlendirmeler prognoz ve prediktif açıdan son derece önemli hale gelmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- D.T., M.K.; Yazı Taslağı- M.K.; Son Onay ve Sorumluluk- S.K., D.T., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- D.T., M.K.; Drafting Manuscript- M.K.; Final Approval and Accountability- S.K., D.T., M.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Weinberg BA, Marshall JL, E Salem M. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2017;31(5):381-9.
2. Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, Bergamo F, Cortesi E, Tomasello G, et al. Primary Tumor Sidedness and Benefit From FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Initial Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. Retrospective Analysis of the TRIBE Trial by GONO. *Ann Oncol* 2018;29(7):1528-34. [\[CrossRef\]](#)
3. D Arnold, B Lueza, J-Y Douillard, M Peeters, H-J Lenz, A Venook, 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):1713-29. [\[CrossRef\]](#)
4. Holchet JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V, et al. The Relevance of Primary Tumour Location in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Clinical Trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87-98. [\[CrossRef\]](#)
5. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2019;37(22):1876-85. [\[CrossRef\]](#)
6. Innocenti F, Fang-Shu Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, et al. Mutational Analysis of Patients With Colorectal Cancer in CALGB/SWOG 80405 Identifies New Roles of Microsatellite Instability and Tumor Mutational Burden for Patient Outcome. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1217-27. [\[CrossRef\]](#)
7. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, et al. Effect of Primary Tumor Location on Second- Or Later-line Treatment Outcomes in Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer and All Treatment Lines in Patients With RAS Mutations in Four Randomized Panitumumab Studies. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(3):170-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Bennouna J, Hirt S, Bertaut A, Bouché O, Deplanque G, Borel C, et al. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(1):83-90. [\[CrossRef\]](#)
9. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, 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. [\[CrossRef\]](#)
10. Avallone A, Giuliani F. TRIBE2 results and toxicity. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):e299. [\[CrossRef\]](#)
11. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI in Combination With Panitumumab as First-Line Treatment in Quadruple Wild-Type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Phase II Trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013;24(8):2062-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Borelli B, Moretto R, Lonardi S, Bonetti A, Antoniotti C, Pietrantonio, F et al. TRIPLETE: A Randomised Phase III Study of Modified FOLFOXIRI Plus Panitumumab Versus mFOLFOX6 Plus Panitumumab as Initial Therapy for Patients With Unresectable RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *ESMO Open* 2018;3(4):e000403. [\[CrossRef\]](#)
13. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S, Raimondi A, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1268-75. [\[CrossRef\]](#)

14. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan HS et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl): 4001-4001. [\[CrossRef\]](#)
15. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738-46. [\[CrossRef\]](#)
16. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakhri M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab Plus Trastuzumab for HER2-amplified Metastatic Colorectal Cancer (MyPathway): An Updated Report From a Multicentre, Open-Label, Phase 2a, Multiple Basket Study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):518-30. [\[CrossRef\]](#)
17. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, Masuishi T, Loupakis F, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):4000-4000. [\[CrossRef\]](#)
18. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:10.1200/PO.18.00183. [\[CrossRef\]](#)
19. Federman N, McDermott R. Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019;12(10):931-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular Pathological Classification of Colorectal Cancer. *Virchows Arch* 2016;469(2):125-34. [\[CrossRef\]](#)
21. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): a, n international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12. [\[CrossRef\]](#)
22. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19. [\[CrossRef\]](#)
23. Karapeti CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras Mutations and Benefit From Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-65. [\[CrossRef\]](#)
24. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Cutsem EV, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2008;26(10):1626-34. [\[CrossRef\]](#)
25. Masuishi T, Taniguchi H, Kawakami T, Kawamoto Y, Kadowaki S, Onozawa Y, et al. Impact of Tumour Growth Rate During Preceding Treatment on Tumour Response to Regorafenib or trifluridine/tipiracil in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Esmo open* 2019;4(6):e000584. [\[CrossRef\]](#)
26. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen LN, et al. TAS-102 With or Without Bevacizumab in Patients With Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer: An Investigator-Initiated, Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):412-20. [\[CrossRef\]](#)
27. Klein-Scory S, Maslova M, Pohl M, Eilert-Micus C, Schroers R, Schmiegel W, et al. Significance of Liquid Biopsy for Monitoring and Therapy Decision of Colorectal Cancer. *Transl Oncol* 2018;11(2):213-20. [\[CrossRef\]](#)
28. Satake H, Sunakawa Y, Miyamoto Y, Nakamura M, Nakayama H, Shiozawa M, et al. A Phase II Trial of 1st-line modified-FOLFOLFOXIRI Plus Bevacizumab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer Harboring RAS Mutation: JACCRO CC-11. *Oncotarget* 2018;9(27):18811-20. [\[CrossRef\]](#)
29. Diaz La, Dung TL, Won Kim T, et al. Pembrolizumab monotherapy for patients with advanced MSI-H colorectal cancer: Longer-term follow up phase II. Keynote-164 study. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):4032-4032. [\[CrossRef\]](#)
30. Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low dose ipilimumab (IPI) as after first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two years clinical update. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):4040-4040. [\[CrossRef\]](#)
31. Thierry Andre, Kai-Keen Shiu, Won Kim T, Jensen BV, Jensen LH, Cornelis J. A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(18_suppl):LBA4-LBA4. [\[CrossRef\]](#)
32. Jiang T, Chen X, Chunxia Su, Ren S, Zhou C. Pan-cancer analysis of ARID1A Alterations as Biomarkers for Immunotherapy Outcomes. *J Cancer*. 2020;11(4):776-780. [\[CrossRef\]](#)