

# Kolonkarzinom – Neue Biologicals, neue Biomarker

14th World Congress on Gastrointestinal  
Cancer, Barcelona, 27.–30.06.2012

## Heilungschancen durch adjuvante Chemotherapie

Eine Übersicht zu den Heilungschancen im UICC-Stadium III gab Thierry André, Paris. Demnach bedarf es bei rund der Hälfte der Patienten lediglich der operativen Resektion. Bei rund 15% muss der kurative Ansatz laut André ein adjuvantes Fluorpyrimidin-Regime beinhalten, und bei weiteren 5% ist Oxaliplatin zusätzlich zu verabreichen. Bei etwa einem Drittel aller Stadium-III-Patienten ist dagegen mit einem Rezidiv zu rechnen. In Sachen Dauer einer FOLFOX-Chemotherapie sprach er sich für die 6-monatige Gabe „seines“ FOLFOX4-Regimes aus [1]. Er spekulierte aber, dass in wenigen Jahren mit einem subtileren FOLFOX-Regime schon eine Therapie von 3 Monaten ausreichen könnte. Alternativ zieht André für „Standardpatienten“ das FOLFOX6-Regime [2] sowie das XELOX-Regime [3] in Betracht, bei geriatrischen Patienten kommen alternativ 5-FU/Folinsäure oder eine Capecitabin-Monotherapie infrage.

Die zusätzliche Gabe von Cetuximab zu FOLFOX4 bei KRAS-Wildtyp-Patienten bringe im Stadium III bedauerlicherweise keinen Benefit, sondern im Gegenteil mehr Nebenwirkungen, resümierte Julien Taïeb, Paris, aus den ersten Ergebnissen des PETACC8 Intergroup Trial [4]. Alberto Sobrero, Genua, war neugierig darauf, „bis zu welchem Ausmaß ne-

gativ“ die PETACC8-Ergebnisse am Ende ausfallen werden und ob diese Studie vielleicht das Ende der gegen EGFR gerichteten Strategien im adjuvanten Setting bedeuten.

## Neue Optionen beim metastasierten Kolonkarzinom

Erstmals sorgte er im Januar auf dem Gastrointestinal Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für Aufsehen [5], dann auf der ASCO-Jahrestagung, und nun auch in Barcelona [6]. Die Rede ist vom oralen Multikinaseinhibitor Regorafenib, der nach Einschätzung von Aimery de Gramont, Paris, bald zugelassen werden dürfte.

### » Regorafenib verdoppelte die Chance, dass der Tumor nicht progredierte

Alberto Sobrero übertrieb einerseits mit dem Ausdruck „Superstareffekt“ für das unter dem Wirkstoff erzielte progressionsfreie Überleben: Das in der CORRECT-Studie vs. bestmögliche Supportivbehandlung getestete Regorafenib verdoppelte die Chance, dass der Tumor nicht progredierte (Hazard Ratio 0,49,  $p < 0,000001$ ); CORRECT steht für „Co-

lorectal Cancer treated with Regorafenib or Placebo after failure of Standard Therapy“. Andererseits räumte Koautor Sobrero ein, dass Regorafenib im Hinblick auf das Gesamtüberleben „nur moderat wirkte“ (Steigerung um 29%: von 5,0 auf 6,4 Monate;  $p = 0,0052$ ). Bemerkenswert ist die Wirksamkeit der Substanz jedoch vor dem Hintergrund, dass in die Studie fast ausschließlich intensiv vorbehandelte Patienten mit metastasierten Tumoren aufgenommen wurden. CORRECT-Kollege Eric van Cutsem, Kongressvorsitzender aus Leuven, hob die Bedeutung von Regorafenib im Vergleich zu anderen experimentellen Kinaseblockern hervor: Ob Sunitinib oder Sorafenib, ob Pazopanib oder Cediranib usw. – alle diese sowie eine Reihe anderer Blocker seien beim Kolonkarzinom inzwischen „durchgefallen“, wie van Cutsem sich ausdrückte. Im Fall von Pimasertib offenbarte sich dies im Rahmen dieses Kongresses [7].

## Erste Ergebnisse zu Bevacizumab-„Wiederholung“

Was bringt beim metastasierten Kolonkarzinom die Second-Line-Gabe von Bevacizumab, wenn Patienten bereits ersttherapeutisch den Antikörper erhielten? André präsentierte Analysen der ersten randomisierten Studie zu dieser Fragestellung, der ML18147-Studie [8].

**Tab. 1** Subtypen des kolorektalen Karzinoms. (Nach S. Tejpar)

Bezeichnung	Beschreibung	Charakteristika (Auswahl)	Überlebensprognose
A	Normal-epithelial	<i>KRAS</i> -mutiert differenziert, keine CSC-Marker Wnt-Signalweg heruntergefahren	Gut
B	Proliferativ-epithelial	Differenziert, aber Verlust Sekretorischer Zellen, Wnt-Signalweg hochreguliert	Gut
C	CIMP-H-ähnlich	<i>BRAF</i> -mutiert, undifferenziert, Mikrosatelliten-Instabilität, CIMP-positiv	Schlecht
D	Mesenchymal	Nicht proliferativ, Wnt-Signalweg inaktiv, viele CSC-Marker	Schlecht
E	Intermediär	Mikrosatellitenstabilität, CSC-Marker, proliferativ, differenziert	k.A.

k.A. keine Angabe.

Weil sich das Gesamtüberleben unter der Second-Line-Gabe des Antikörpers signifikant von 9,8 auf 11,2 Monate verbesserte, gab er sich optimistisch und nannte dieses Konzept eine neue Standardoption für Patienten, deren Tumoren nach anfänglicher Gabe von Bevacizumab fortschreiten. Auch der mit überschwänglichen Phrasen eher zurückhaltende Daniel Haller, Philadelphia, stufte die ML18147-Studie als wichtig ein mit Blick darauf, „den üblichen eher dürftigen Überlebensgewinn von 1 bis 2 Monaten zu übertreffen“. Zu den *KRAS*-Analysen der ML18147-Studie konstatierte van Cutsem in einer getrennten Auswertungspräsentation: Ob *KRAS* mutiert vorliegt oder nicht, beeinflusste die jeweiligen Behandlungsergebnisse in keiner Weise [9]. Der Antikörper verbessere durchweg das progressionsfreie Überleben um 17–46%, wobei er zusammen mit XELOX besser als mit FOLFOX abschneide, resümierte Jean-Yves Douillard, Nantes, ältere Studiendaten zu Bevacizumab. Anders als bei Oxaliplatin sei es bei Irinotecan irrelevant, ob FOL oder XEL hinzu kombiniert werde. Nicht so eindeutig belegbar ist laut Douillard ein Vorteil im Gesamtüberleben, den er im Bereich zwischen 11% und 34% ansiedelte.

»» **Das Gesamtüberleben verbesserte sich unter der Second-Line-Gabe von Bevacizumab signifikant**

Ein derzeitiges Fazit zu Second-Line-Optionen beim metastasierten Kolonkarzinom zog schließlich van Cutsem – ohne

allerdings zu spezifizieren, welche Option wann zu bevorzugen ist:

- FOLFOX, FOLFIRI, XELOX („Dubletten“),
- Dublette + Bevacizumab,
- Dublette (FOLFIRI) + Afibercept,
- Dublette + Cetuximab,
- Dublette + Panitumomab.

**Rolle des zytostatischen Rückgrats**

Weil ein durchgängiges FOLFOX4-Regime üblicherweise mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, empfiehlt Aimery de Gramont ein „Stop and Go“ in Anlehnung an die OPTIMOX-Studie [10]. Beginn mit FOLFOX7, unterbrochen von einer 5-FU/FS-Therapie nach dem Schema sLV5FU2, abschließend erneut FOLFOX7. Als Erhaltungstherapie könne ein Fluorpyrimidin plus Bevacizumab für die meisten Patienten als Standard gelten. Jean-Yves Douillard wies darauf hin, dass für eine Cetuximab-Behandlung Capecitabin nicht das beste zytostatische Rückgrat darstelle. Cetuximab und Panitumomab sollten bei Patienten mit *KRAS*-Wildtyp nur mit einem 5-FU-Infusionsregime gegeben werden, sagte Douillard mit Hinweis auf die Deutsche AIO-Studie [11].

»» **Ein Überlebensvorteil zeigte sich unter Cetuximab bei mutiertem *KRAS***

Überrascht zeigte er sich von den Ergebnissen der NORDIC-II-Studie der nord-europäischen Krebsregister (<http://www.ancr.nu>), in der sich ein Überlebensvorteil unter Cetuximab just bei mutiertem *KRAS* abzeichnete. Für Patienten mit nicht resezierbaren Tumoren kommt aus dem Arsenal moderner „Biologicals“ laut Michel Ducreux, Villejuif, nur Bevacizumab in Kombination mit einer Monotherapie infrage. Gespannt erwartet Ducreux die Ergebnisse der sog. PRIME-Studie, wo Panitumumab zusammen mit einem FOLFOX-Regime in der Erstlinien-therapie gegeben wird. Die Referenzbehandlung in der randomisierten Phase-III-Studie, die Ende dieses Jahres abgeschlossen sein soll, ist eine alleinige FOLFOX-Gabe (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364013>).

**Erfolgreiche und weniger erfolgreiche Innovationen**

Neuland zur Blockade von VEGF-A und -B wird mit dem löslichen Fusionsprotein Afibercept beschriftet. Charles Pericay, Sabadell (Spanien), präsentierte die Phase-II-Daten der sog. AFFIRM-Studie [12]. Auch wenn sich hier noch keine überzeugenden Überlebensdaten abzeichnen, stufte Fortunato Ciardiello, Neapel, das Fusionsprotein als den ersten Vertreter einer neuen antiangiogenetischen Wirkstoffklasse dennoch bereits als „kurz vor der Zulassung stehend“ ein. Michel Ducreux sieht, gestützt auf Daten von Josep Taberner et al. [13], Afibercept als Second-Line-Option zusammen mit FOLFIRI. Afibercept enthält Schlüssel-Domänen der VEGF-Rezeptoren 1 und 2, gekoppelt an einen humanen IgG-Stamm (Fc-Abschnitt) und bindet laut Pericay stärker an die Wachstumsfaktoren als die nativen Rezeptoren.

In verschiedene Signaltransduktionswege greift das oral verabreichbare, alkylierte Phospholipid Perifosin ein. Johanna Bendell, Nashville, zufolge zeigte allerdings die X-PECT-Studie [14] gegenüber alleiniger Gabe von Capecitabin bei therapieresistenten Patienten keinen Überlebensvorteil (X-PECT: Xeloda-Perifosine Efficacy in Colorectal cancer Treatment). Zudem waren Fatigue und Diarrhö unter der Kombination ausgeprägter. Immerhin zeichnete sich in der Untergruppe der Patienten mit *KRAS*-Wildtyp unter Perifosin

## Infobox 1 Molekulargenetische Analysen

Sabine Tejpar, Leuven, kündigte sie auf dem Kongress an – 3 Wochen später erschien sie an renommiertem Stelle. Die Rede ist von der jüngsten Arbeit des Cancer Genome Atlas Network. Unter Federführung von Raju Kucherlapati, Harvard Medical School Boston, veröffentlichte das Netzwerk Ende Juni eine umfassende Analyse auf Basis von 267 Tumorproben [22]. Signifikant mutiert sind demnach in der Regel 24 Gene, zu denen erwartungsgemäß diejenigen mit den Kürzeln *APC*, *p53*, *SMAD4*, *PIK3CA* und *KRAS* zählen. „Wir fanden aber auch häufig Mutationen in *ARID1A*, *SOX9* und *FAM123B*“, schreiben Kucherlapati et al. Als neue „Drug Targets“ sehen sie Amplifikationen von *ERBB2* sowie von *IGF2* an. Für Überraschung sorgte die Tatsache, dass sich genomische Veränderungen bei Kolon- und Rektumgewebe sehr stark ähnelten, sodass das Netzwerk kolorektale Tumoren tatsächlich als einheitliche Tumorerkrankung auffasst.

Dabei hat die eingehende molekulargenetische Übersicht von Eric Fearon, Ann Arbor, keineswegs komplett seine Aktualität verloren [23]. Brandaktuell sind die Analysen sog. Doppelmutanten: Patienten, bei denen sowohl *KRAS* als auch *BRAF* in mutierter Form vorliegen. Die Mutationsanalysen erfolgten unter Ägide von Vlad Popovici, Lausanne, bei 668 Patienten mit Kolontumoren der UICC-Stadien II und III aus der Studie PETACC-3 (Pan-European Trails in Alimentary Tract Cancers; [24]). Es zeigte sich, dass Patienten mit hochfrequenten Doppelmutationen eine besonders schlechte Prognose haben [24].

Pierre Laurent-Puig, Paris, bejahte abschließend die Frage, ob kolonkarzinomspezifische Gen-signaturen zukünftig klinisch Sinn machen werden: einerseits um Stadium-II-Patienten mit hohem und Stadium-III-Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko zu identifizieren, andererseits um Kandidaten zu selektieren, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren können. Laurent-Puig nannte folgende Signaturen (inklusive der Genzahl), die allesamt auf die prognostische, aber bislang in keinem Fall auf ihre prädiktive Aussagekraft validiert wurden: MD Anderson (114), Agendia Coloprint™(18), OncotypeDX® (12), Veridex (7), Colorectal DSA™(634), ColoGuideEx (13).

sind ein längeres progressionsfreies Überleben ab.

Einige weitere innovative Wirkstoffe sind für Eric van Cutsem nach vorläufigen Studiendaten bemerkenswert:

- TAS-102, ein oral verabreichbares Fluorpyrimidin aus Japan, das in Europa erstmals auf dem letztjährigen ECCO-ESMO vorgestellt [15]; derzeit läuft eine Phase-III-Studie (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607957>);
- Ramucirumab, ein Antikörper gegen den VEGF-Rezeptor 2, der ebenfalls in Phase III erprobt wird (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183780>);
- Rilotumumab, ein Antikörper, der sich gegen den Hepatozytenwachstumsfaktor HGF richtet und in einer randomisierten Phase-Ib/II-Studie bessere Ansprechraten im Vergleich zu Panitumumab aufwies ([16]; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00788957>).

## Palette der Biomarker erweitert sich

Heinz-Joseph Lenz, University of Southern California, erinnerte daran, dass mit *KRAS* bereits ein prädiktiver

Marker in den therapeutische Alltag Einzug gehalten hat: Cetuximab und Panitumumab kommen nur bei Vorliegen des *KRAS*-Wildtyps zum Einsatz [17]. Weitere Biomarker warten auf Validierung in prospektiven multizentrischen Studien. Zu Lenz' Favoriten zählt die Mikrosatelliteninstabilität (MSI). Dabei handelt es sich um Längenveränderungen innerhalb repetitiver DNA-Sequenzen, die aus einer fehlerhaften DNA-Reparatur resultieren. Hochgradige MSI (MSI-H) findet sich bei ca. 15% der sporadischen Kolonkarzinome. Zum Vergleich: Mutationen im *KRAS*-Gen, die eine konstitutive Aktivierung des assoziierten EGFR-Signaltransduktionswegs nach sich ziehen, finden sich laut Lenz bei ca. 30–40% der Kolonkarzinome. *BRAF*-Mutationen lassen sich bei 5–10% aller unselektierten Kolonkarzinome charakterisieren – bei MSI-Tumoren sogar bei 25–60% (■ **Tab. 1**). Den prädiktiven Stellenwert von *BRAF* sieht Lenz aufgrund widersprüchlicher Resultate derzeit allerdings noch als unsicher an.

Lenz lenkte die Aufmerksamkeit auch auf das System des Excision-Repair-Cross-Complementing (ERCC1), das platinbedingte DNA-Schäden reparieren hilft. Weil niedrige ERCC1-Pegel offenbar mit einer erhöhten Oxaliplatin-Sensi-

tivität einhergehen, wird in einer derzeit laufenden randomisierten Phase-II-Studie die Wirksamkeit der jeweiligen Chemotherapie in Abhängigkeit des ERCC1-Status untersucht [18].

Mit Blick auf eine subtilere *KRAS*-Analyse griff Lenz eine britische Studie auf, die jüngst bei der ASCO-Jahrestagung vorgestellt wurde und bei *KRAS*-Wildtyp-Patienten den prädiktiven Wert von EGF-Liganden untersuchte [19]. Bestimmt wurde dort die Genexpression von Epireregulin (EREG) und Amphiregulin (AREG) bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren. Von knapp 1000 auswertbaren Patienten sprachen diejenigen mit hoher EREG-Expression besser auf Cetuximab an – allerdings nur dann, wenn das chemotherapeutische „Rückgrat“ aus einem FOLFOX-Regime bestand. Bei einem XELOX-Rückgrat zeigte sich keine Abhängigkeit von der EREG-Expression.

## » Ein etablierter prädiktiver Biomarker bei örtlich begrenzten Tumoren sei die MSI

Ein etablierter prädiktiver Biomarker bei örtlich begrenzten Tumoren ist laut Daniel Haller, Philadelphia, die MSI. Zum prädiktiven Wert speziell von MSI betonte Ramon Salazar, Llobregat (Spanien), dass MSI-Bestimmungen besonders beim Screening auf Lynch-Syndrom nützlich sind und dass sie bei spontanen Formen von Kolonkarzinom ausschließlich im UICC-Stadium II Sinn machen. Seinen Hinweis, dass MSI-Patienten für gewöhnlich eine gute Prognose besitzen und keiner adjuvanten Therapie bedürfen, stützte Salazar auf eine Übersicht von Kollegen aus den USA [20]. Eine Ausnahme von dieser Regel stellen die sog. Hochrisiko-Stadium-II-Tumoren dar. Die Nützlichkeit von MSI-Analysen bei mit Oxaliplatin behandelten Patienten untermauert eine Arbeit der Mayo-Klinik in Rochester [21].

## Keine homogene Tumorerkrankung

Wie ihre Vorredner setzt sich Sabine Tejpar, Leuven, dafür ein, mit einer verein-

fachenden Herangehensweise aufzuräumen und die Tumorbilologie unterschiedlicher Typen von Kolonkarzinomen zu berücksichtigen (■ **Infobox 1**). Eine grobe Vorstellung von der Heterogenität gebe allein schon die altbekannte Tatsache, dass linksseitige Tumoren eine bessere Prognose aufweisen als rechtsseitige. Tejpar bezifferte die medianen Überlebenszeiten bei linksseitigen Tumoren auf rund 28 Monate, gegenüber nur 16 Monaten für rechtsseitige Tumoren.

## » Zu unterscheiden sind derzeit 5 Subtypen von Kolonkarzinomen

Aufgrund molekulargenetischer Analysen lassen sich laut Tejpar derzeit 5 Subtypen unterscheiden (■ **Tab. 1**). Nun müssten funktionelle Analysen und Studien dazu erfolgen, welche medikamentöse Therapie und welche Einflussnahme auf Signaltransduktionswege beim jeweiligen Subtypus infrage kommen. Nicht ohne gesunden wissenschaftlichen „Neid“ erinnerte Tejpar daran, dass beim Bronchial- und beim Mammakarzinom die individualisierte Therapie auf Basis der Tumorbilologie bereits Realität ist.

### Korrespondenzadresse

**M. Roos**

Calle Ciscar 26, puerta 9,  
46005 Valencia  
Spanien  
MR@genuancen.net

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Es wurden Reisekosten von Bayer Healthcare, Berlin, übernommen.

### Literatur

1. André T et al (2004) Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med* 350:2343–2351
2. Allegra CA et al (2009) Initial Safety Report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 27:3385–3390
3. Haller DG et al (2011) Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29:1465–1471

4. „Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancer“; Taieb J et al (2012) Adjuvant FOLFOX4 ± Cetuximab in KRAS wild-type patients with resected stage III colon cancer—results from the PETACC8 Intergroup Trial. *Ann Oncol* 23(Suppl 4):O–0028
5. Grothey A et al (2012) Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. *J Clin Oncol* 30(Suppl 4):LBA385
6. Sobrero A et al (2012) Phase 3 CORRECT trial of Regorafenib in metastatic colorectal cancer (MCRC). *Ann Oncol* 23(Suppl 4):O–0023
7. Macarulla T et al (2012) Phase I/II of FOLFIRI plus the MEK1/2 inhibitor pimasertib (MSC19363669B) as second-line treatment for KRAS mutated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 23(Suppl 4):PD-0024
8. André T et al (2012) Bevacizumab + chemotherapy beyond first progression in metastatic colorectal cancer patients previously treated with bevacizumab-based therapy: TML study subgroup findings. *Ann Oncol* 23(Suppl 4):O–0020
9. Van Cutsem E et al (2012) Randomized phase III study of bevacizumab + chemotherapy beyond progression in bevacizumab-treated patients with metastatic colorectal cancer: TML study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 23(Suppl 4):O–0021
10. De Gramont A et al (2004) „Optimized 5-Fluorouracil-Oxaliplatin Strategy“. OPTIMOX study: FOLFOX7/LV5FU2 compared to FOLFOX4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(14 S-Suppl):3525
11. Modest DP et al (2012) Early tumor shrinkage in patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line treatment with cetuximab combined with either CAPIRI or CAPOX: an analysis of the AIO KRK 0104 trial. *J Clin Oncol* 30(Suppl) (Abstr 3588)
12. „Aflibercept And Modified FOLFOX6 as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer“; abgeschlossen Anfang 2012, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00851084>. Pericay C et al (2012) Phase 2 randomized, noncomparative, open-label study of aflibercept and modified FOLFOX6 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (AFFIRM). *Ann Oncol* 23(Suppl 4):O–0024
13. Tabernero J et al (2011) Strategies of prolonged multimodal treatment on metastatic colorectal carcinoma (mCRC): maintenance treatment with targeted agents. *Eur J Cancer* 47(Suppl 1), Abstr 400
14. Bendell JC et al (2012) X-PECT study results: a phase III randomized study of perifosine plus capecitabine vs. placebo plus capecitabine in refractory MCRC patients. *Ann Oncol* 23(Suppl 4):O–0022
15. Kuboki Y et al (2011) A multicenter, randomized, double-blind, Phase II Study of TAS-102 (A) Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo (P) Plus BSC in Patients (pts) with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 47(Suppl 1):(Abstr 6005)
16. Eng C et al (2011) Primary analysis and biomarker evaluation: randomized phase Ib/II study of ritumumab (AMG 102) or ganitumab (AMG 479) with panitumumab versus panitumumab alone in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 22(Suppl):O–0022
17. Ettrich TJ (2012) KRAS und weitere Signalmoleküle für die Therapieentscheidung beim metastasierten Kolonkarzinom. *Gastroenterologie* 7:24–29
18. „MAVERICC“-Studie; <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374425>
19. Adams RA et al (2012) Epiregulin (EREG) and amphiregulin (AREG) gene expression to predict response to cetuximab therapy in combination with oxaliplatin (Ox) and 5FU in first-line treatment of advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 30(Suppl) (Abstr 3516)
20. Benson III AB, Hamilton SR (2011) Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol* 29(35):4599–4601
21. Sinicrope FA et al (2012) Prognostic impact of DNA mismatch repair status and BRAF<sup>V600E</sup> mutations in stage III colon cancer patients treated in a phase III study of adjuvant FOLFOX alone or combined with cetuximab: NCCTG N0147. *Ann Oncol* 23(Suppl 4):O–0029
22. The cancer genome atlas network (2012) Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 487:330–337
23. Fearon ER (2011) Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 6:479–507
24. Popovici V et al (2012) Identification of a poor-prognosis braf-mutant-like population of patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 30:1288–1295