

ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО И МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ:

НОВОЕ И ЕЩЕ НЕ ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ

За последние пару десятков лет мы стали свидетелями существенного прогресса в лечении метастатического колоректального рака: появление новых таргетных препаратов и дифференцированного подхода к их назначению, расширение показаний к резекции метастазов в печени и легких привели к увеличению продолжительности жизни пациентов этой группы. Тем не менее химиотерапия остается основой лекарственного лечения рака толстой кишки. В данной работе мы рассматриваем ряд новых подходов, касающихся применения химиотерапии при III и IV стадиях заболевания.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, рак толстой кишки, химиотерапия, оксалиплатин, 5-фторурацил, иринотекан.

N.V. DOBROVA, PhD in medicine, O.O. GORDEEVA, E.V. CHERNOGLAZOVA, PhD in medicine, A.A. TRYAKIN, MD
 Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health, Moscow

CHEMOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF LOCALIZED AND METASTATIC COLON CANCER: NEW AND YET UNFORGOTTEN APPROACHES

Over the course of the past couple of decades, we have witnessed some significant improvements in the treatment of metastatic colorectal cancer: the emergence of novel targeted drugs and a differentiated approach to their administration, the extension of indications for surgical resection for liver and lungs metastases has resulted in the increased life expectancy among patients in this group. Nevertheless, chemotherapy remains the treatment of choice for colon cancer. In this paper, we discuss new approaches to the use of chemotherapy on stages III and IV of colorectal cancer.

Keywords: metastatic colorectal cancer, colon cancer, chemotherapy, Oxaliplatin, 5-fluorouracil, Irinotecan.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, прочно занимающее третье место в структуре смертности. За последнее десятилетие прирост смертности от рака ободочной кишки составил 10,51%, от рака прямой кишки – 0,36% [1, 2].

На протяжении более чем 30 лет единственным вариантом фармакотерапии больных колоректальным раком была монотерапия 5-фторурацилом (5-FU), позволившая незначительно уменьшить процент больных с прогрессирующим заболеванием после радикальных операций и увеличить медиану общей выживаемости при мКРР с 6 до 11–14 мес. [3–5].

В настоящее время стали широко использовать схемы лечения с оксалиплатином, иринотеканом, капецитабином, модифицировали режимы введения химиотерапии, появились новые препараты таргетного действия, увеличилась доля выполнения циторедуктивных оперативных вмешательств. Расширение спектра современных эффективных цитостатиков и использование новых лечебных режимов сделали возможным проведение нескольких линий терапии, что позволило существенно увеличить продолжительность жизни больных метастатическим КРР (мКРР). При

этом выживаемость зависит от числа используемых препаратов в первой линии терапии: при применении двух агентов она составляет 10–15 мес., трех – 15–20 мес., а более трех – 20–25 мес.

Дополнительное использование моноклональных антител (цетуксимаба или панитумумаба, бевацизумаба) в сочетании с химиотерапией позволило увеличить общую выживаемость больных мКРР до 24–30 мес. [6, 7]. Хирургическое лечение при значительном эффекте химиотерапии увеличило сроки безрецидивной выживаемости до 3 лет и более или даже позволило достичь излечения пациентов с диссеминированным колоректальным раком.

АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

Адювантная химиотерапия при раке толстой кишки прошла длинный путь: от 12 мес. комбинации фторурацила и левамизола до 6 мес. лечения режимами с включением оксалиплатина и фторпиримидинов (FOLFOX, XELOX). Идея дальнейшего уменьшения длительности терапии не покидала умы исследователей, что было обусловлено ее токсичностью. Так, нейротоксичность оксалиплатина имеет место у 92% больных по завершении терапии, включая 3-ю степень в 13% случаев.

Разные исследовательские группы практически в одно время начали рандомизированные исследования по сравнению 3- и 6-месячной адьювантной терапии режимами FOLFOX илиXELOX. На конференции ASCO в 2017 г. был представлен совместный анализ 6 рандомизированных исследований III фазы (SCOT, TOSCA, Alliance/SWOG 80702, IDEA France (GERCOR/PRODIGE), ACHIEVE, HORG) в рамках международной программы IDEA [8]. В анализ было включено 12 834 пациента с III стадией заболевания из 12 стран мира, получавших лечение с июня 2007 г. по декабрь 2015 г. Основным критерием эффективности являлся показатель безрецидивной выживаемости (БРВ), а целью исследования было показать не меньшую эффективность 3 мес. терапии по сравнению со стандартом. В качестве верхней границы 95%-ного доверительного интервала (ДИ) относительного риска (ОР) была взята граница 1,12. Сорок процентов больных получили адьювантную химиотерапию режимом XELOX. Как и следовало ожидать, уменьшение продолжительности лечения привело к достоверному снижению частоты нейротоксичности 3-й и большей степени с 13 до 3%. Отдаленные результаты вызвали столь оживленное обсуждение, что на них стоит остановиться подробнее. В целом 3-летняя БРВ составила 74,6% при 3 мес. и 75,5% при 6 мес. терапии (ОР 1,07; 95% ДИ 1,0–1,15). Как видно, верхняя граница ДИ пересекла предустановленный уровень в 1,12, что не позволяет подтвердить не меньшую эффективность 3 мес. терапии. Дальнейший анализ показал, что у пациентов «низкого» риска (T1-3N1) в группе 3 и 6 мес. терапии 3-летняя БРВ была идентична и составила 83% (ОР 1,01, 95% ДИ 0,90–1,12). В то же время для группы

пациентов с T4 или N2 не удалось подтвердить гипотезу о не меньшей эффективности (ОР 1,12, 95% ДИ 1,03–1,23). Дальнейший сравнительный анализ эффективности терапии, в зависимости от режима химиотерапии, выявил, что применение комбинации XELOX не привело к ухудшению БРВ в группе 3 мес. (ОР 0,95, 95% ДИ 0,85–1,06), тогда как для режима FOLFOX этого показателя не удалось (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,26). Однако будет неверной интерпретация, что режим FOLFOX хуже XELOX, так как все эти исследования не рандомизировали пациентов между этими режимами.

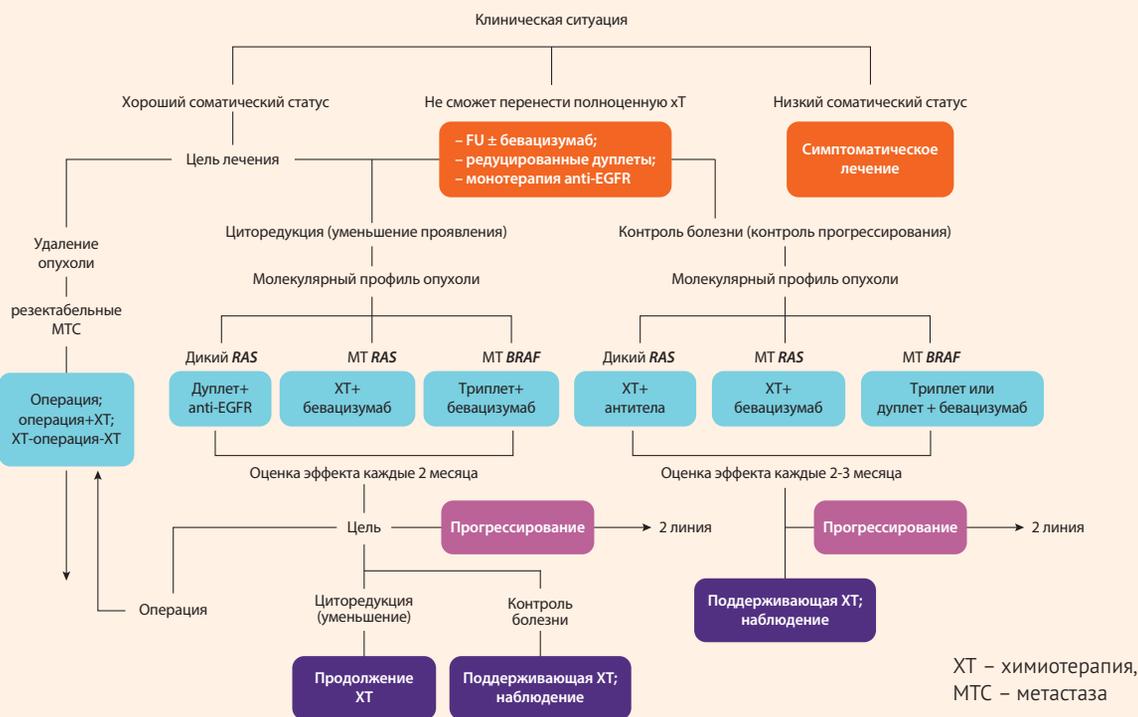
Таким образом, не вдаваясь в глубокие статистические выкладки, можно резюмировать, что в этом году мы получили долгожданные результаты, которые позволяют нам в группе T1-3N1 уменьшить длительность терапии до 3 мес., а также дают возможность шире рекомендовать применение режима XELOX в адьювантной химиотерапии больных с III стадией КРР.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Несмотря на успехи, связанные с появлением и развитием таргетных препаратов, химиотерапия остается основой лечения мКРР. Выбор режима химиотерапии зависит от нескольких составляющих, и прежде всего от задач лечения и общего состояния пациента. Наиболее удачно, на наш взгляд, алгоритм выбора первой линии терапии изложен в рекомендациях ESMO, в которых выделяется несколько групп пациентов (рис.).

Рисунок. Алгоритм выбора первой линии химиотерапии при мКРР

Клинические рекомендации ESMO 2016. Выбор 1 линии терапии при метастатическом раке толстой кишки



ПАЦИЕНТЫ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Пациентам с наличием резектабельных метастазов в печени или легких может быть проведена периоперационная химиотерапия или хирургическое лечение с последующей адъювантной химиотерапией.

Роль периоперационной химиотерапии в комплексном лечении изолированных резектабельных метастазов в печени при КРР изучена в рандомизированном исследовании III фазы EORTC 40983 [9]. В исследование было включено 364 пациента в возрасте от 18 до 80 лет. Операбельными считали не более 4 метастазов в печени с размерами до 5 см при технической возможности выполнения R0-резекции. В первой группе проводили периоперационную химиотерапию (по 6 курсов FOLFOX до и после операции); во второй выполняли только хирургическое лечение.

Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования. Медиана времени без прогрессирования составила 18,7 мес. у больных с периоперационной химиотерапией и 11,7 мес. при проведении только хирургического лечения (HR0,79; $p = 0,058$). При дальнейшем анализе из каждой группы были исключены по 11 больных, не отвечавших критериям отбора. У больных, получивших химиотерапию, абсолютная прибавка 3-летней выживаемости без прогрессирования составила 9,2% (HR0,73; $p = 0,025$). Обратимые послеоперационные осложнения чаще возникали у больных, получавших комбинированное лечение (25% против 16%; $p = 0,04$). Послеоперационная летальность не различалась.

Для выявления факторов, определяющих преимущество периоперационной химиотерапии, был проведен дополнительный анализ. Оказалось, что ее проведение улучшало безрецидивную выживаемость при исходном РЭА >5 нг/мл, общем состоянии по шкале ECOG – 0 и индексе массы тела < 30 кг/м². Число метастазов в печени, по данным Sorbye H. и соавт., не повлияло на достигнутые результаты лечения [10].

При дальнейшем анализе общей выживаемости (что не являлось основной целью исследования EORTC 40983) не выявлено преимуществ использования периоперационной химиотерапии [9]. Так, при медиане наблюдения 8,5 лет статистически достоверных различий в 5-летней выживаемости без прогрессирования не достигнуто (38% против 30%, HR – 0,81, $p = 0,068$) [9]. Пятилетняя общая выживаемость была недостоверно выше в группе химиотерапии: 51% против 48% (HR 0,88, 95% CI 0,68–1,14). Вероятно, это может быть связано с недостаточным для получения статистически значимых различий числом больных. Учитывая достоверное улучшение 3-летней выживаемости без прогрессирования, периоперационную химиотерапию FOLFOX целесообразно рассматривать как возможную опцию в лечении резектабельных метастазов колоректального рака в печени.

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании изучены отдаленные результаты лечения 1 471

больного колоректальным раком с солитарными метастазами в печени. Все больные, вошедшие в анализ, получили не менее 3 курсов химиотерапии в предоперационном или послеоперационном режиме. Комбинация хирургического лечения с последующей химиотерапией у больных с солитарными метастазами в печени размером >5 см показала преимущество над предоперационной химиотерапией в общей и безрецидивной выживаемости [11].

Роль предоперационной химиотерапии оценена Zhu D. и соавт. в ретроспективном исследовании, включившем 466 больных с резектабельными метастазами в печени. В первой группе больные получили периоперационную химиотерапию с включением оксалиплатина или иринокана ($n = 121$), во второй – только послеоперационную химиотерапию ($n = 345$). Не отмечено влияния предоперационной химиотерапии на послеоперационную смертность и частоту хирургических осложнений. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза заболевания были следующие: распространенность первичной опухоли T4; число метастазов в печени ≥ 4 ; размер метастаза ≥ 5 см и уровень РЭА ≥ 5 нг/мл. У больных, имеющих одновременно 3–4 фактора риска, 5-летняя общая выживаемость составила 39% при использовании предоперационной химиотерапии и 33% в группе с только адъювантным лечением ($p = 0,028$). Таким образом, установлена позитивная роль предоперационной химиотерапии в группе больных с неблагоприятным прогнозом [12].

Таргетные препараты не показали своей эффективности при проведении периоперационной терапии: в исследовании EPOC 272 пациента с операбельными метастазами и диким типом генов KRAS в опухоли использовали режим FOLFOX \pm цетуксимаб в течение 12 нед. до и после операции. В группе химиотерапии и цетуксимаба время без прогрессирования оказалось достоверно меньше по сравнению с группой химиотерапии (14,1 против 20,5 мес.) [13].

С учетом новых данных, свидетельствующих о возможности сокращения у большинства больных продолжительности адъювантной химиотерапии до 3 мес., возникает вопрос о ее оптимальной длительности после радикального удаления метастазов. В настоящее время 6 мес. периоперационной или адъювантной химиотерапии режимами на основе оксалиплатина и фторпиримидинов остается стандартным подходом у пациентов после R0/R1-резекции метастазов в печени или легких.

ПАЦИЕНТЫ С МАССИВНЫМ ОПУХОЛЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ, ТРЕБУЮЩИЕ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ

Прогноз жизни некоторых пациентов напрямую связан с достижением значимого уменьшения объема опухоли. В этих случаях схемы из трех цитостатиков являются оптимальным выбором. Эффективность трехкомпонентных режимов доказана в ряде работ. Например, в сравнительном рандомизированном исследовании III фазы,

проведенном Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO), 244 пациента с мКРП в первой линии терапии получали режим FOLFIRI или FOLFOXIRI. Максимально было запланировано 12 курсов лечения. Критерии отбора были достаточно широкими с точки зрения возраста (18–75 лет) и общего статуса – ECOG-2 (после 70 лет включали пациентов только с общим статусом – 0). Первичной конечной точкой была частота ответа (ЧО) [14].

Согласно независимой оценке частота полных ответов в группах сравнения была одинаковой (6% против 7%), но частичная регрессия опухоли достигалась в группе FOLFOXIRI почти в 2 раза чаще (53% против 28%), в совокупности полный и частичный ответы составили 34 и 60% ($p = 0,0001$). Контроль над болезнью был высоким в обеих группах – 68 и 81%.

Побочные эффекты регистрировались чаще у пациентов, получавших FOLFOXIRI.

Наиболее часто регистрировали нейтропению, диарею, тошноту/рвоту, стоматит, периферическую полинейропатию, тромбоцитопению, алопецию. Кроме нейтропении, 3-ю и 4-ю степень токсичности наблюдали редко. Частота фебрильной нейтропении значимо не отличалась (3% v 5% пациентов; $P = 0,75$). Гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор использовали в 2% курсов FOLFIRI и в 6% курсов FOLFOXIRI.

В исследовании TRIBE сравнивали тройную и двойную комбинации (FOLFOXIRI против FOLFIRI) в сочетании с бевацизумабом в первой линии терапии у больных с мКРП [15]. В исследование было включено 508 пациентов, средний возраст составлял 60 лет. У 20% пациентов имело место изолированное метастатическое поражение печени. Проводили до 12 курсов химиотерапии, далее использовали поддерживающую терапию 5-FU и бевацизумабом. Результаты исследования выявили достоверное увеличение ВБП и ОБ в группе трехкомпонентного режима по сравнению с двухкомпонентным: ВБП – 12,3 мес. и 9,7 мес. ($HR = 0,77$, $p = 0,01$), ОБ – 29,8 мес. и 25,8 мес. ($HR = 0,80$, $p = 0,03$) соответственно. Группы были сравнимыми и по числу получивших вторую линию терапии пациентов (76%), и по числу продолживших лечение бевацизумабом – 31%. [15]. Наибольшая медиана ОБ – 37,1 мес. достигнута у пациентов с опухолями без мутаций в генах RAS и BRAF. При наличии мутированного гена KRAS медиана ОБ уменьшалась до 25,6 мес., при мутации гена BRAF – до 13,4 мес. Важно отметить не зависящее от мутационного статуса генов преимущество режима FOLFOXIRI по сравнению с FOLFIRI.

Оксалиплатин-содержащий дуплет и тройную комбинацию с бевацизумабом изучали в германском клиническом исследовании. В 2017 г. на ASCO/HJ Schmoll представил результаты мультицентрового рандомизированного исследования II фазы CHARTA: FOLFOX/бевацизумаб против FOLFOXIRI/бевацизумаб при распространенном КРП – финальные результаты, прогностические и предсказательные факторы. В первой линии 250 пациентам с мКРП назначали бевацизумаб и один из режимов ХТ (FOLFOX или FOLFOXIRI). После 6 мес. лечения наступал период поддерживающей терапии капецитабином

и бевацизумабом. Полученные результаты сравнимы с полученными данными в исследовании TRIBE. Частота полной регрессии опухоли была одинаковой в обеих группах – 5%, частичный ответ составил 60 и 70%, стабилизация – 25 и 21% соответственно. Медиана ВБП составила 9,8 против 12,0 мес. ($HR 0,7$). Через 9 мес. от начала лечения контроль над болезнью сохранялся у 56% больных I группы и у 68% II группы ($p = 0,086$) [16]. Токсичность была ожидаемой и контролируемой – 3–4-й степени, диарея – 12 и 16%, нейтропения – 14 и 20% соответственно.

Явное преимущество тройных комбинаций в отношении объективного ответа, ВБП и ОБ в сравнении с иринотекан- и оксалиплатин-содержащими дуплетами заставляет выбирать этот режим для достижения выраженного и длительного эффекта.

ПАЦИЕНТЫ С ПОТЕНЦИАЛЬНО РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ

Только 10–20% больных с метастазами в печени могут быть радикально оперированы. Режимы химиотерапии с включением оксалиплатина, иринотекана, фторпиримидинов позволяют выполнить радикальную операцию еще у 10–30% больных. Ряд ретроспективных исследований показал, что при исходно нерезектабельных метастазах в печени частота R0-резекций вследствие эффективной химиотерапии прямо пропорциональна частоте достижения объективного эффекта [17–19].

Так, Tournigand С. и соавт. в проспективном рандомизированном исследовании продемонстрировали сходную эффективность режимов FOLFOX и FOLFIRI: частота объективных ответов составила 54 и 56% соответственно. Резекцию печени после оксалиплатин-содержащей химиотерапии выполняли чаще, чем при других режимах: в 21,6% случаях против 9,2% ($p = 0,02$). Среди нежелательных явлений 3–4-й степени – мукозиты, тошнота, рвота, которые чаще отмечались при использовании иринотекан-содержащих режимов; нейтропения, периферическая нейропатия чаще сопровождали химиотерапию FOLFOX [20].

Комбинация оксалиплатина и капецитабина (XELOX, CAPOX) по сравнению с комбинацией оксалиплатина и суточными инфузиями 5-FU продемонстрировали сравнимые показатели выживаемости больных. Применение режимов с капецитабином отличается удобством и лучшей переносимостью лечения. Преимуществом комбинации с суточными инфузиями 5-FU является несколько более высокая частота объективных противоопухолевых эффектов. В анализе 6 рандомизированных исследований II–III фазы, выполненных Arkenau Н.Т. и соавт., выявлено некоторое преимущество в частоте объективных ответов комбинаций с суточными инфузиями 5-FU в сравнении с капецитабином. Однако оценить влияние данного преимущества на частоту выполнения резекций печени в этом метаанализе не представляется возможным [21]. По данным Fuchs

C.S. и соавт., комбинация капецитабина и иринотекана (CAPIRI) в сравнении с суточными инфузиями 5-FU и иринотекана отличалась более низкими показателями выживаемости: медиана общей выживаемости составила 18,9 мес. для CAPIRI и 23,1 мес. для FOLFIRI ($p = 0,27$). Кроме того, химиотерапия CAPIRI отличается более высокой частотой побочных эффектов 3–4 степени: диарея – у 47,5%, нейтропения – у 31,9%, тошнота – у 18,3%, ладонно-подошвенный синдром – у 9,9% больных [22]. В клинической практике, учитывая приведенные выше данные, более предпочтительно применение режима FOLFOX в качестве предоперационной химиотерапии.

Adam R. и соавт. включили в исследование, посвященное предоперационной химиотерапии при метастазах колоректального рака в печени, 1 439 больных. При этом 1 104 (77%) из них имели исходно неоперабельные метастазы и получили химиотерапию 5-ФУ/ЛВ с оксалиплатином или иринотеканом. Остальным 335 (23%) больным на первом этапе лечения была выполнена R0-резекция печени. В группе с исходно неоперабельными метастазами достигнутый объективный эффект позволил в 138 (12,5%) случаях выполнить R0-резекцию печени; при этом 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость составила 48 и 30% соответственно ($p = 0,01$). При анализе установлено 4 фактора неблагоприятного прогноза: первичная опухоль прямой кишки, наличие трех и более метастазов в печени, размер метастазов более 10 см, уровень СА 19–9 более 100 ЕД/л. При отсутствии этих факторов 5-летняя выживаемость составила 59%, при наличии одного – 30%, двух – 7%, трех или четырех – 0% [23].

По мнению Baize N. и соавт., химиотерапия оксалиплатином с суточными инфузиями 5-FU каждые 3 нед. также оказалась высокоэффективной. У 11 из 39 (28%) больных с неоперабельными метастазами удалось выполнить R0-резекцию печени. У 28 больных на фоне химиотерапии метастазы остались нерезектабельными. Медиана времени без прогрессирования и медиана общей выживаемости составила 14 и 60 мес. у оперированных больных; 6 и 18,5 мес. – в группе с нерезектабельными метастазами. Сравнение показателей выживаемости в группах было статистически достоверно ($p < 0,0001$) [24].

Ряд работ посвящен изучению трехкомпонентных режимов химиотерапии при метастатическом колорек-

тальном раке [25–28]. В упоминавшемся ранее исследовании GONO применение режима FOLFOXIRI приводило не только к большей частоте объективных эффектов по сравнению с FOLFIRI (60% против 34% соответственно), но и позволило достоверно увеличить число радикальных резекций печени с 12% при лечении FOLFIRI до 36% при FOLFOXIRI ($p = 0,017$). Медиана длительности предоперационного лечения составила 5,5 мес. Серьезных послеоперационных осложнений не было. Стеатогепатит отмечен только у 5% больных [26]. Интенсивный режим влиял на выживаемость больных: медиана продолжительности жизни составила 22,6 мес. против 16,7 мес. в контрольной группе; $p = 0,032$. Пятилетняя и восьмилетняя выживаемость составила 42 и 33% соответственно. Через 5 лет 29% пациентов жили без проявлений болезни.

Как и ожидалось, химиотерапия FOLFOXIRI сопровождалась увеличением частоты серьезных нежелательных явлений: нейтропении 3–4-й степени (50% против 28%), периферической полинейропатии 3–4 степени (19% против 0%) и диареи 3–4-й степени (20% против 12%) [29].

По данным Vasile E. и соавт., при сочетании капецитабина с оксалиплатином и иринотеканом (XELOXIRI) частота объективных эффектов составила 67%. Это позволило выполнить R0-резекцию печени 6 (17%) больным с исходно нерезектабельными метастазами. Однако у трети больных данный режим сопровождался нейтропенией и диареей 3–4-й степени. Учитывая высокую частоту развития тяжелой диареи, авторы сделали вывод, что изучаемый режим не может быть альтернативой FOLFOXIRI, хотя прямого сравнения не проводилось [28]. В таблице суммированы основные трехкомпонентные режимы химиотерапии при изолированных метастазах КРР в печени.

Существуют работы по применению, наряду с системной химиотерапией, адьювантной внутриартеральной химиотерапии у пациентов с плохими прогностическими факторами [30].

Таким образом, высокая частота объективного эффекта при применении 3-компонентных режимов является перспективной при потенциально операбельных метастазах колоректального рака. Высокая частота объективных эффектов сопровождается ростом токсичности, что

Таблица. Исследования по применению трехкомпонентных режимов химиотерапии у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени

Режимы	FOLFIRI+cet (n = 132) VanCutsem, 2009	FOLFOX4+cet (n = 169) Bokemeyer, 2009	FOLFIRI или FOLFOX+cet (n = 39) Folprecht, 2010	FOLFOXIRI (n = 37) Falcone, 2007	FOLFOXIRI (n = 39) De la Camara, 2004	FOLFOXIRI (n = 34) Ychou, 2008	Chrono- IFLO+cet (n = 43) Garufi
Эффекты							
ЧР, %	46,9	46	85,66	70	64	70	79,1
R0 резекция	4,8	4,7	34	36	43	26	60

требует отбора больных. В небольших исследованиях была также показана возможность добавления к режиму FOLFOXIRI анти-EGFR-антител в случае отсутствия мутации в генах RAS, что приводило к повышению частоты объективных ответов в 80% случаев.

ПАЦИЕНТЫ, КОТОРЫМ НЕВОЗМОЖНО ПРОВЕСТИ ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

У ряда пациентов вследствие тяжести состояния (ECOG 3) или возраста проведение интенсивной терапии двойными или тройными комбинациями не представляется возможным. Альтернативой у них может являться применение монотерапии фторпиримидинами или их комбинации с бевацизумабом. В исследовании II фазы при добавлении к 5-FU/лейковорину бевацизумаба медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 5,2 мес. в контрольной группе до 9,0 мес. ($P = 0,005$). Частота объективного ответа удвоилась (40% против 17%, $P = 0,029$), медианы ОВ статистически не различались, хотя тенденция к увеличению была отмечена в группе с бевацизумабом [31].

В другом исследовании II фазы 209 пациентов старше 65 лет, не подходящих для более интенсивной терапии, получали 5-FU/лейковорин в монотерапии или с бевацизумабом [32]. Медиана общей выживаемости и частота объективных ответов были выше в группе комбинированной терапии, но статистически не различались. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,9 мес. против 5,5 мес. ($P = 0,0002$) соответственно.

В исследовании AVEX 280 пациентов старше 70 лет лечили капецитабином и бевацизумабом или только капецитабином. Добавление бевацизумаба привело к увеличению частоты объективного ответа с 10 до 19,3% ($p = 0,04$), медианы времени без прогрессирования – с 5,1 до 9,1 мес. ($p = 0,001$). Также в экспериментальном режиме отмечалась тенденция к увеличению продолжительности жизни (20,7 мес. против 16,8 мес., $p = 0,18$) [33]. Двойной режим был более токсичным: частота нежелательных явлений 3–4-й степени увеличилась до 59% (против 44%), тем не менее побочные эффекты были приемлемыми и контролируруемыми.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

Метаанализ 11 рандомизированных исследований, представленный Grothey с соавт. в 2004 г., показал корреляцию общей выживаемости с применением единственных активных на тот момент трех противоопухолевых препаратов: фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана ($HR = 0,85$, $p = 0,0008$). Из этого следует, что пациенты, получившие все три цитостатика, имеют большую продолжительность жизни. При этом количество линий терапии, включавших три препарата, и их последовательность были не важны. Начало терапии двухкомпонентным режимом увеличивает вероятность получить три препарата за время лечения [34]. Тем не менее только

половина пациентов получили лечение тремя цитостатиками из-за невозможности продолжить терапию после прогрессирования. Альтернативой может быть применение рассмотренных ранее трехкомпонентных режимов (FOLFOXIRI). Однако токсичность делает невозможным их использование у всех больных.

Противоположная стратегия (монотерапия фторпиримидинами в первой линии с последовательным назначением препаратов при прогрессировании) была изучена в ряде работ. В них последовательное назначение цитостатиков при мКРР не проигрывало в ОВ комбинированным схемам [35]. Одним из первых было исследование CAIRO [36]. В нем 803 больных были рандомизированы на 2 группы. В первой группе больные получали в первой линии капецитабин в монорежиме, во второй – иринотекан 350 мг/м², а в 3-й линии – режим XELOX. В комбинированной группе первой линией лечения была комбинация XELIRI, а во второй линии – режим XELOX. Общая выживаемость в обеих группах больных оказалась одинаковой (16,3 против 17,4 мес., $p = 0,3$), хотя время до прогрессирования в первой линии лечения различалось в пользу комбинации (5,8 против 7,8 мес., $p = 0,0002$). В группе последовательного назначения цитостатиков наблюдалось достоверно меньше выраженных побочных явлений в период проведения первой линии терапии.

Похожие результаты получены в работе MRC FOCUS, в которой изучалась необходимость применения комбинированных схем химиопрепаратов в первой линии терапии [37]. 2 135 больных рандомизировали в 3 группы. В группе А больные получали последовательную терапию: инфузионный режим 5-FU/лейковорин, при прогрессировании болезни – монотерапию иринотеканом. В группе В лечение начиналось с инфузионного 5-FU/лейковорина, после прогрессирования инфузионное введение 5-ФУ/ЛВ продолжали, дополняя его введением оксалиплатина либо иринотекана. В группе С в первой линии терапии получали комбинированный режим: FOLFOX или FOLFIRI. Главной конечной точкой исследования была общая выживаемость. В группе А ОВ составила 13,9 мес., в группе В (иринотекан) – 15 мес., группа В (оксалиплатин) – 15,2 мес., в группе С (иринотекан) – 16,7 мес., а в группе С (оксалиплатин) – 15,4 мес. Статистически значимыми различия были только между группами А и С (иринотекан). Авторы считают, что на первом этапе лечения возможно проведение нетоксичного лечения больным мКРР.

В одном из последних немецких исследований AIO KRK0110 (ML22011) изучали последовательное применение 5-FU/лейковорина и бевацизумаба, а после прогрессирования – 5-FU/лейковорина, бевацизумаба и иринотекана в сравнении с одновременным использованием трех препаратов в первой линии. В исследование включили 421 пациента (медиана возраста – 71 год). Среди пациентов с мутированным геном RAS в опухоли не получено достоверных различий во времени до неудачи в лечении (10 мес. против 9,4 мес., $p = 0,62$) и общей выживаемости (21,3 мес. против 23,2 мес.,

$p = 0,54$). В то же время у пациентов с диким типом RAS начало терапии с менее интенсивного режима ассоциировалось с достоверным ухудшением показателей общей выживаемости (с 28,5 до 23,5 мес., $p = 0,02$). Поэтому такая опция может быть использована лишь у пожилых пациентов с мутацией в генах RAS [38].

ПОВТОРНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ОКСАЛИПЛАТИНА

Для лечения КРР в арсенале врача не так много цитостатиков и лекарственных комбинаций, в связи с этим нередко эффективные режимы применяют повторно. В исследовании OPTIMOХ первая часть пациентов в случае прогрессирования после комбинации FOLFOX получили ее повторно. Затем был проведен анализ для выявления факторов, влияющих на эффективность реиндукции оксалиплатином. Пациентов разделили на 3 группы. Критерием деления был временной интервал, исчислявшийся от даты последнего курса терапии оксалиплатином до даты первой реиндукции (менее 6 мес., 6–12 мес., более 12 мес.). 116 пациентам оксалиплатин был назначен повторно менее чем через 6 мес. после завершения лечения, 148 больным – в период от 6 до 12 мес., 66 – позже 12 мес.

Выявлена прямая зависимость эффективности режима реиндукции от длительности временного интервала между его применением. У 71% пациентов, получивших повторно оксалиплатин более чем через год, был достигнут контроль над болезнью (в том числе у 35% достигнут полный или частичный ответ). При назначении оксалиплатина менее чем через полгода контроль над болезнью был достигнут у 45% больных, из них только 15% имели частичный ответ. Кроме того, временной интервал и ответ на лечение влияли на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. При полном ответе их медианы составили 8,7 и 19,6 мес. соответственно, при частичном – 4,6 и 15,2 мес., при стабилизации – общая выживаемость 9,7 мес. Также на эти показатели влияла и длительность временного интервала между использованием оксалиплатина. При интервале менее 6 мес. выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 2,9 и 9,3 мес. Увеличение интервала было связано с увеличением ВБП и ОВ: 6–12 мес. – 4,6 и 14,7 мес., при реиндукции через год – 8,5 мес. и 23,7 мес. Таким образом, пользу от реиндукции оксалиплатином следует ожидать у пациентов с временным промежутком между использованием оксалиплатина, составляющим более 6 мес. В случаях повторного использования оксалиплатина через год можно получить значительное увеличение общей выживаемости [39].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ

Если длительность адьювантной терапии при колоректальном раке была стандартизована и долгое время не претерпевала изменений, то оптимальная продолжительность первой линии терапии у пациентов с диссеминированной болезнью была и остается предметом дискуссии.

Существует несколько стратегий ведения пациентов на данном этапе, которые можно классифицировать следующим образом: стратегия «stop-and-go», заключающаяся в продолжении терапии в течение 6 мес. и возобновлении ее при прогрессировании; интермиттирующая терапия, при которой в лечении делаются кратковременные перерывы (т.н. «химиотерапевтические каникулы»), и поддерживающая терапия, когда после окончания 6 мес. полноценной терапии пациент продолжает получать только часть компонентов изначальной схемы.

В исследовании OPTIMOХ2 [40] изучали прерывистую оксалиплатин-содержащую терапию в первой линии. 216 пациентов были рандомизированы в 2 группы: обе на первом этапе получили 6 курсов химиотерапии в режиме FOLFOX. Затем первая группа получала поддерживающую терапию в режиме LV5FU2 (стратегия, подтвердившая свою равнозначность продолжению полноценного FOLFOX в исследовании OPTIMOХ1 [41]), а вторая полностью прекращала лечение и возобновляла его при прогрессировании. Первичной контрольной точкой исследования была длительность контроля над болезнью. Этот показатель был достоверно больше в группе поддерживающей терапии (13,2 мес. против 9,2 мес., $p = 0,46$). Также отмечалась и тенденция к уменьшению продолжительности жизни пациентов с полными перерывами в лечении.

Эта же стратегия была изучена в рандомизированном исследовании III фазы MRCCOIN [42]. В исследование было включено 1 614 пациентов, которые получали химиотерапию в режиме XELOХ или FOLFOX (на выбор исследователя) в течение 12 нед. В дальнейшем первая группа продолжала лечение до прогрессирования или непереносимой токсичности, а вторая прекращала лечение и оставалась под наблюдением до прогрессирования, когда режим лечения возобновлялся. Медиана общей выживаемости в первой группе составила 15,8 мес. против 14,4 мес. во второй группе. При анализе результатов исследования риск смерти был на 9% выше в группе пациентов, получавших лечение с перерывами. Самым мощным предиктивным фактором явилось количество тромбоцитов (исходно – более 400 тыс./мл). У данной группы пациентов использование перерывов в лечении достоверно снижало выживаемость ($p = 0,0027$). В выводах своей работы авторы предлагают не сбрасывать со счетов прерывание лечения, так как этот подход существенно снижает токсичность лечения, а также улучшает качество жизни пациентов ($p < 0,05$).

Возможность предоставления «химиотерапевтических каникул» пациентам с метастатическим колоректальным раком была изучена в рандомизированном мультицентровом исследовании GISCAD [43], в которое было включено 337 пациентов. Все пациенты получали в качестве первой линии химиотерапию в режиме FOLFIRI. Экспериментальная группа получала 4 курса с дальнейшим перерывом на 2 мес. и плановым возобновлением терапии. Оценка эффекта проводилась через 6 мес. после начала терапии: в случае прогрессирования проводилась вторая линия терапии, в остальных случаях она продолжалась с перерывами на 2 мес. после каждых 4 курсов с оценкой эффекта каждые 4 мес. Контрольная группа получала лечение непрерывно,

оценка проводилась каждые 4 мес. Первичной контрольной точкой исследования была общая выживаемость. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в контроле над заболеванием (34% против 42%), двухгодичная общая выживаемость составила 30% в группе непрерывного лечения и 34% в группе интермиттирующего лечения, а медиана общей выживаемости составила 17 и 18 мес. соответственно. Токсичность терапии также не различалась в двух группах. Таким образом, была опровергнута гипотеза о недостаточной эффективности стратегии, использующей прерывание лечения.

Третий подход заключается в постоянной терапии с исключением на определенном этапе оксалиплатина. Этому вопросу было посвящено уже упомянутое исследование OPTIMOХ1. В это рандомизированное исследование было включено 623 пациента, ранее не получавших лечение. Они были рандомизированы в 2 группы: первая получала химиотерапию в режиме FOLFOX4 до прогрессирования, вторая – 6 курсов FOLFOX7 с последующей поддерживающей терапией в виде 12 курсов LV5FU2, после которой проводилось еще 6 курсов в режиме FOLFOX7. Первичной контрольной точкой исследования являлась длительность контроля над болезнью, которая не различалась в двух группах (9,0 против 10,6 мес., $p = 0,89$). Медиана выживаемости без прогрессирования составляла 9,0 против 8,7 мес. ($p = 0,47$). Медиана общей выживаемости также достоверно не различалась в группах и составляла 19,3 против 21,2 мес., различия в объективном ответе были недостоверны. Кроме того, профиль токсичности во второй группе (в фазу поддерживающей терапии) оказался более предпочтительным: риск развития нежелательных явлений 3–4 степеней был существенно снижен.

В опубликованном в 2016 г. многоцентровом исследовании, проведенном в Китае, рассматривалась эффективность использования монотерапии капецитабином в виде поддерживающей терапии после завершения первой линии лечения [44]. В исследование были включены 274 пациента, которым в качестве первой линии терапии были назначены оксалиплатин-содержащие режимы длительностью от 18 до 24 нед. После рандомизации одна группа оставалась под наблюдением, а вторая получала капецитабин в монорежиме (2000 мг/м²/сут в 1–14 дни каждые 3 нед.), после прогрессирования пациентам возобновляли изначальный режим терапии с дальнейшей оценкой сроков второго прогрессирования. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,43 мес. в группе наблюдения и 6,43 мес. в группе поддерживающей терапии ($p < 0,001$), вторая медиана без прогрессирования также достоверно различалась: 10,43 против 7,82 мес. ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости в обеих группах достоверно не различалась (23,3 против 25,6 мес.).

Материалы еще одного исследования, сравнивавшего группу наблюдения и группу поддерживающей терапии, CAIRO3, были опубликованы в 2015 г. [45]. В исследование были включены 558 пациентов, получивших в качестве первой линии терапии 6 курсов комбинации CAPOX с бевацизумабом. Половина пациентов в дальнейшем была оставлена под наблюдением, вторая половина

продолжила поддерживающую терапию капецитабином и бевацизумабом. При первом прогрессировании обе группы получали изначальную терапию CAPOX-B и продолжали лечение до второго прогрессирования, которое являлось первичной контрольной точкой исследования. Преимущество по медиане выживаемости без прогрессирования было в группе поддерживающей терапии (11,7 против 8,5 мес., $p < 0,0001$), также отмечалась и тенденция к увеличению общей выживаемости.

Таким образом, суммируя выводы всех рассмотренных исследований, можно сказать, что прерывание лечения на запланированный срок не ухудшает выживаемость пациентов, получающих иринотекан-содержащую терапию. В то же время полное прекращение лечения пациентов после 3 мес. терапии на основе оксалиплатина не является разумной стратегией. В этом случае представляется возможной отмена оксалиплатина после 3 мес. лечения с продолжением применения остальных компонентов схемы с возможностью реиндукции оксалиплатина после прогрессирования.

НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ОКСАЛИПЛАТИНА

Основным видом токсичности оксалиплатина, лимитирующим длительность его применения, является сенсорная полинейропатия, которая сохраняется у 30% пациентов спустя год после окончания лечения [46], снижая качество жизни пациентов на срок до 11 лет [47]. Таким образом, актуальным остается вопрос первичной профилактики полинейропатии. На данный момент не существует зарегистрированных препаратов, имеющих такое показание, однако в ряде исследований предлагались возможные варианты для снижения степени выраженности нейротоксичности.

Один из них – венлафаксин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, который продемонстрировал свою эффективность в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы EFFOX [48]. В исследование были включены 48 пациентов, получавших оксалиплатин-содержащую терапию каждые 2 нед. и уже имевших симптомы острой полинейропатии во время лечения. Оценка нейротоксичности проводилась согласно опроснику, заполняемому самими пациентами. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: первая получала венлафаксин в дозе 50 мг за час до начала инфузии, а также 37,5 мг дважды в сутки со 2 по 11 день курса. Вторая группа получала плацебо в том же режиме. Конечной точкой исследования был процент пациентов, не испытывающих никаких симптомов полинейропатии. В группе исследуемого препарата 31,3% пациентов не предъявляли жалоб, связанных с нейротоксичностью, тогда как в группе плацебо таких больных было 5,3% ($p = 0,03$). Также отмечалось уменьшение выраженности полинейропатии у 68,8% пациентов в группе препарата и у 26,3% пациентов, не получавших препарат ($p = 0,02$). Через 3 мес. после окончания терапии симптомы полинейропатии не отмечались у 38,5% пациентов, получавших венлафаксин, и у 5,6% пациентов из группы

плацебо ($p = 0,06$), нейротоксичность 3-й степени не отмечалась в первой группе, тогда как во второй присутствовала у 33,3% пациентов ($p = 0,03$). На протяжении исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с исследуемым препаратом, однако значительно чаще в первой группе отмечались тошнота, рвота, слабость и сонливость. Исследователи предполагают, что отмена первой дозы за час до начала химиотерапии и прием 37,5 мг препарата с модифицированным высвобождением за день до введения оксалиплатина могут уменьшить нежелательные явления, связанные с венлафаксином.

Исследование, проведенное 4 года спустя [49] и сопоставимое по числу включенных пациентов, не получило каких бы то ни было достоверных различий между пациентами, получавшими венлафаксин и плацебо. Причина, по мнению исследователей, состоит в том, что оценка нейропатии в первом исследовании была проведена по собственной разработанной шкале, а не по шкале EORTC, которая на тот момент была внедрена.

В рандомизированном исследовании [50] была изучена возможность применения витамина E для предотвращения развития оксалиплатин-индуцированной полинейропатии, однако и здесь не было получено никаких достоверных преимуществ. Прегабалин, имеющий одним из своих показаний полинейропатию, также не смог продемонстрировать результатов по предотвращению нейропатии и нейропатических болей при использовании оксалиплатина [51]. Еще одно исследование [52] изучало омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в предотвращении нейротоксичности оксалиплатина. В результате были получены достоверные различия в пользу изучаемого препарата, однако в обсуждении подчеркнута возможность расщепления участников исследования.

В 2016 г. был опубликован систематический обзор [53], анализирующий данные 5 рандомизированных исследований, посвященных использованию солей кальция и магния для предотвращения полинейропатии. В выбранных исследованиях пациенты получали глюконат кальция

и сульфат магния до и после введения оксалиплатина. Четыре из пяти исследований были прекращены досрочно в связи с опубликованными в тот момент данными о снижении ответа на лечение в связи с инфузиями солей кальция и магния (впоследствии эта гипотеза не была подтверждена) [54, 55]. Данные анализа не продемонстрировали существенных преимуществ использования солей кальция и магния. Авторы обзора подчеркивают тот факт, что данные, поддерживающие использование солей, были получены в основном из ретроспективных исследований, а проспективные исследования были прерваны по указанной выше причине.

Таким образом, в настоящее время не существует препаратов с доказанной эффективностью в отношении оксалиплатин-индуцированной полинейропатии, однако остаются перспективы дальнейшего исследования некоторых из перечисленных препаратов в связи с отсутствием однозначных заключений об их неэффективности, а также опыта их использования у некоторых групп пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на существенный прогресс в таргетной терапии, химиотерапия остается основой лечения больных с ранним и метастатическим КРР. Выбор режима терапии, в соответствии с рекомендациями ESMO, должен основываться на задаче лечения и оценке общего состояния пациента. Последовательное длительное применение химиотерапии, ранняя отмена оксалиплатина и продолжение поддерживающей терапии фторпиримидинами позволяют профилировать развитие нейротоксичности и дают возможность повторного применения оксалиплатина при условии его предшествующей эффективности. Тройная комбинация (FOLFOXIRI) прочно вошла в арсенал современной химиотерапии, она является высокоэффективной, хотя и более токсичной опцией, позволяющей достигать большей частоты объективных ответов, выживаемости до прогрессирования и частоты радикальных резекций печени.



ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2016. 250 с.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, Mar 1, 136(5): E359-86.
- de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15(2): 808-815.
- Kohne C-H, Wils J, Lorenz M, Schoffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M, Kleeberg U, Ridwelski K, Souchon R, El-Serafi M, Weiss U, Burkhard O, Ruckle H, Lichinitser M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur ML, Schmoll HJ. Randomized Phase III Study of High-Dose Fluorouracil Given As a Weekly 24-Hour Infusion With or Without Leucovorin Versus Bolus Fluorouracil Plus Leucovorin in Advanced Colorectal Cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21(20): 3721-3728.
- Thirion P, Michielis S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, O'Connell M, Sargent P, Piedbois P. Meta-analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an update meta-analysis. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22(18): 3766-3775.
- Giantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd, Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 20: 1539-1544.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tian Y, Sidhu R. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.*, 2014, 25(1): 107-16.
- Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Sougklakos I, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Bonnetain F, Watanabe T, Boukovinas I, Renfro LA, Grothey A, Niedzwiecki D, Torri V, Andre T, Sargent DJ, Iveson T. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35(suppl, abstr LBA1).

9. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1208-1215.
10. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann. Surg.*, 2012, 255(3): 534-539.
11. Adam R, Bhangui P, Poston G et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.*, 2010, 252(5): 774-787.
12. Zhu D, Zhong Y, Wei Y et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86543.
13. John Primrose et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2014 May, 15(6): 601-611.
14. Falcone A, Ricci S, Brunetti C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared to infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 25: 1670-76.
15. 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 analysis of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 1306-15.
16. Schmoll H-J, Garlipp B, Junghans C et al. CHARTA: FOLFOX+bevacizumab +/- irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC). Final results of the randomized phase II trial of the AIO (KRK 0209).
17. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.*, 2004, 240(4): 644-657.
18. Adam R, Wicherts DA, Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27(11): 1829-1835.
19. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann. Oncol.*, 2005, 16(8): 1311-1319.
20. Tournigand C, Andre 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: 229-237.
21. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.*, 2008, 26(36): 5910-5917.
22. 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.
23. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.*, 2004, 240(4): 644-657.
24. Baize N, Gerard B, Bleiberg H et al. Long-term survival of patients downstaged by oxaliplatin and 5-fluorouracil combination followed by rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2006, 30: 1349-1353.
25. Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. *Jour. of Clin. Oncol.*, 2013, 31(15, suppl): 3619.
26. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann. Surg.*, 2009, 249: 420-425.
27. Ychou M, Viret F, Kramar A et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemoth. Pharmacol.*, 2008, 62(2): 195-201.
28. Vasile E, Masi G, Fornaro L et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.*, 2009, 100(11): 1720-1724.
29. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(13): 1670-1676.
30. Kemeny N, Capanu M, D'Angelica M et al. Phase I trial of adjuvant hepatic arterial infusion (HA) with fluoruridine (FUDR) and dexamethasone plus systemic oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2009, 20: 1236-1241.
31. Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1, 21(1): 60-5.
32. Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1, 23(16): 3697-705.
33. Saunders MP, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocivirk I, Shin D, Jonker DJ, Stuart Osborne, Markus Loeffler, Daniel Waterkamp, David Cunningham. Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized phase III trial of bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2013 May.
34. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 1209-14.
35. Koopman M, Seymour MT, Punt CJ. The CAIRO and FOCUS studies: which lesson is to be learned? *Oncologist*, 2009, 14: 192-193, author reply 194-196.
36. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370: 135-142.
37. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370: 143-152.
38. Modest Dominik, Fischer von Weikersthal Ludwig, Decker Thomas, Randomized phase III study of fluoropyrimidine (FP) plus bevacizumab (BEV) vs. FP plus irinotecan (IRI) and BEV as first-line therapy for metastatic colorectal cancer (mCRC): German AIO KRK0110 (ML22011) – study. *Annals of Oncology*, 2017, 28(Suppl 3): 147-148
39. A De Cramont et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15 Suppl): 4024.
40. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 5727-33.
41. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMO1: 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: 394-400.
42. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: result of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 642-53.
43. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized 'GISCAD' trial. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1236-42.
44. Luo HY, Li YH, Wang W et al. Single-Agent Capecitabine Maintenance Therapy After Induction of XELOX (or FOLFOX) in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Chin J Cancer*, 2016, 35: 13.
45. 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: 1843-1852.
46. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*, 2004 Jun 3, 350(23): 2343-51.
47. Mols F, Beijers T, Lemmens V et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy and Its Association With Quality of Life Among 2- to 11-Year Colorectal Cancer Survivors: Results From the Population-Based PROFILES Registry. *J Clin Oncol*, 2013 Jul 20, 31(21): 2699-707.
48. Durand JP, Deplanque G, Montheil V et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of Efficacy, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Annals of Oncology*, 2012, 23: 200-205.
49. Zimmerman C, Atherton PJ, Pachman D et al. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer*, 2016 Mar, 24(3): 1071-8.
50. Salehi Z, Roayaee M. Effect of Vitamin E on Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Int J Prev Med*, 2015 Nov 2, 6: 104.
51. de Andrade D, Teixeira M J, Galhardoni R et al. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *Oncologist*, 2017 Jun 26. pii: theoncologist. 2017-0235.
52. Esfahani A, Somi M, Ayromlou H et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on incidence and severity of oxaliplatin induced peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Biomark Res*, 2016 Jun 23, 4: 13.
53. Jordan B, Jahn F, Beckmann J et al. Calcium and Magnesium Infusions for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity. *A Systematic Review Oncology*, 2016, 90(6): 299-306.
54. Hochster H, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of the CONCEPT trial. *Ann Oncol*, 2014, 25: 1172-1178.
55. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A, et al. Oxaliplatin-related neurotoxicity: interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1188-1189, author reply 1189-1190.