

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздравсоцразвития РФ

ИНДОЛЕНТНЫЙ И АГРЕССИВНЫЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РТК: РАЗЛИЧИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКАХ, ТЕЧЕНИИ И ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ

Ф.В. Моисеенко

Принципиально, с точки зрения целей лечения и характера течения опухолевого процесса, неоперабельный колоректальный рак можно с известной степенью приближения разделить на 4 подтипа:

- 1) больные с изначально неоперабельными изолированными метастазами в печени и/или легких;*
- 2) больные с симптомами, связанными с наличием большого объема опухолевой массы;*
- 3) больные без симптомов, но с высокой вероятностью развития таковых в ближайшее время;*
- 4) пациенты с индолентным течением болезни, без симптомов заболевания*

Несмотря на активное изучение и внедрение большого числа разнообразных по своему подходу методов лечения колоректального рака, изначально неоперабельная форма этой болезни неминуемо приведет к гибели большинство пациентов [14]. Тем не менее большое число исследований режимов и комбинаций цитостатиков, в том числе с таргетными препаратами, обеспечило широкие возможности эффективного лекарственного лечения больных неоперабельным колоректальным раком [29]. Показано, что с помощью этого лечения возможно увеличение общей выживаемости больных с 6-8 месяцев при проведении симптоматической терапии до 22 месяцев на фоне наиболее современного лечения с использованием нескольких поколений таргетных ингибиторов различных сигнальных каскадов. Выбор той или иной схемы лечения у конкретного больного базируется в большой степени на клинических признаках агрессивности течения опухоли, а также сопутствующей патологии и общем состоянии больного на момент начала терапии. Несмотря на активный интерес к молекулярным предиктивным (для цитостатиков и таргетных препаратов) и прогностическим маркерам, этот подход к настоящему моменту находится на начальной стадии изучения [23].

Целесообразность проведения цитостатической терапии больным неоперабельным колоректальным раком в настоящее время не вызывает сомнений [18]. Однако, очевидна гетерогенность течения заболевания: даже в случае значительного распространения процесса болезнь может протекать по-разному. У одних очень агрессивно с бурным распространением опухоли и быстрым ухудшением состояния, у других – относительно медленно без существенного его ухудшения. Принципиально, с точки зрения целей лечения и характера течения опухолевого процесса, неоперабельный колоректальный рак можно с известной степенью приближения разделить на 4 подтипа: 1) больные с изначально неоперабельными изолированными метастазами в печени и/или легких; 2) больные с симптомами, связанными с наличием большого объема опухолевой массы; 3) больные без симптомов, но с высокой вероятностью развития таковых в ближайшее время; 4) пациенты с индолентным течением болезни, без симптомов заболевания [25]. Схематически описанная классификация представлена на рис.1.

В связи с неизлечимостью заболевания на этапе клинической диссеминации целью лекарственной терапии является продление жизни больных и улучшение её качества. Кроме влияния на общую выживаемость во многих работах оценивались и другие показатели эффективности лечения, такие как улучшение качества жизни, а также в некоторых случаях продление жизни без клинических признаков заболевания [29]. Тем не менее, необходимо отметить, что использование цитостатических препаратов у небольшой группы пациентов с диссеминированным раком толстой кишки может даже приводить и к излечению. Так, анализ исследования №9741 показал, что из более чем 1500 пациентов, получавших одну из схем терапии с включением фторпиримидинов и оксалиплатина или иринокана, у 62 больных был выявлен полный клинический регресс заболевания [6]. В дальнейшем в течение 31 месяца наблюдения только у 10 из 62 больных не было выявлено прогрессирования опухоли, таким образом частота излечения составила 0,66%. Несмотря на принципиальную возможность такого эффекта, учитывая его низкую вероятность, интенсификацию лечения у этой категории больных нельзя считать оправданной.

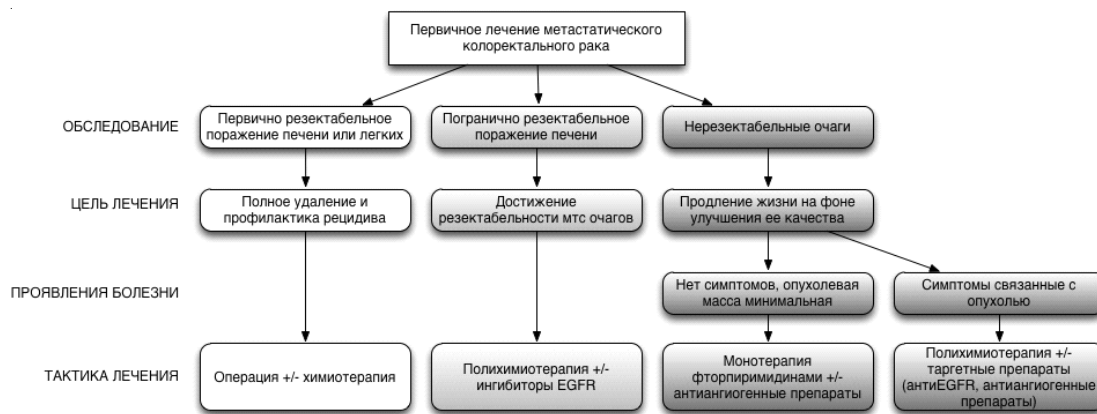


Рис.1. Схематическое представление тактики лечения больных первичным колоректальным раком

Как уже упоминалось выше, заветной и зачастую недостижимой целью лечения больных злокачественными неоперабельными опухолями является излечение. К сожалению, в связи с низкой частотой «излечения» больные, которым нельзя радикально удалить опухоль на первом этапе лечения, зачастую считаются неизлечимыми, и акцент в цели проводимого лечения смещается в сторону увеличения общей выживаемости, а довольно часто и в сторону улучшения качества жизни, в том числе за счет уменьшения симптомов, связанных с опухолевым процессом. Одним из немногих исключений из этого правила является колоректальный рак с первично нерезектабельным поражением печени или легких. На настоящий момент показано, что из всех больных колоректальным раком от 40 до 50% пациентов имеют метастатическое поражение печени. При этом в случае выявления синхронных метастазов в печени выполнение радикальной операции возможно только у 20%, для остальных 80% 5-летняя выживаемость без системного лечения не превышает 2% [19].

При этом критерий изначальной резектабельности метастатического поражения печени принципиально разделяет больных на 2 группы с различным прогнозом и целью проведения противоопухолевой терапии [17]. Так, в случае резектабельности метастазов в печени целью лекарственной терапии является предотвращение рецидива заболевания, то есть уничтожение микроскопических очагов, визуализация которых доступными на настоящий момент методами невозможна [17]. В этой группе пациентов хирургическое удаление очагов несет критическое значение и позволяет достичь 35% 5-летней выживаемости [9]. По результатам исследования EORTC 40983 дополнение лечения в среднем 6-ю циклами предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX4 позволяет увеличить этот показатель на 9,3% [19].

В принципиально другой тактической ситуации оказываются больные с изначально нерезектабельной болезнью. Несмотря на распространенный характер болезни, применение агрессивных схем цитостатической терапии может привести к уменьшению размеров образований или освобождению критических для радикального

удаления структур, ранее связанных с опухолевыми очагами [17]. Таким образом целью лекарственной терапии, получившей название «конверсионной», в этой ситуации является достижение максимально возможного противоопухолевого ответа и увеличение возможности выполнения R0 резекции опухолевых очагов.

Так, в серии больных Rene Adam et al. диссеминированным колоректальным раком были выполнены удаления очагов в печени, что позволило достичь 5- и 10-летней выживаемости 33% и 27% соответственно. При этом из 184 пациентов, включенных в анализ, излеченными считались 24 больных, что составило 16%. Интересно, что у 67% из излеченных больных поражение печени первоначально носило билобарный характер, а у 17% присутствовали внепеченочные опухолевые очаги, в том числе в легкие, брюшину, кости или забрюшинные лимфатические узлы. Кроме того, у 12% из излеченных пациентов резектабельность была достигнута не на первой линии лекарственной терапии [3].

Учитывая то, что целью лекарственной терапии у больных с потенциально резектабельными метастатическими очагами является излечение, представляется целесообразным использование всех показавших свою эффективность при колоректальном раке цитостатических препаратов. Так, в небольшом исследовании 2-й фазы, включившего 34 больных, на фоне терапии по схеме FOLFOXIRI частота объективных ответов достигла 70,6% [30]. У 24 пациентов из включенных в работу была выполнена попытка полного циторедуктивного лечения, однако, достичь R0 резекции удалось только у 9/24 больных. Несмотря на условно радикальный характер проведенного лечения в течение 31 месяца наблюдения, у 8 из 9 больных было выявлено прогрессирование заболевания. Кроме того, режим FOLFOXIRI был изучен еще в двух крупных рандомизированных исследованиях. К сожалению, полученные результаты не позволяют однозначно говорить о преимуществах режима с тремя цитостатическими препаратами. Так, в одной из работ режим FOLFOXIRI показал преимущество относительно FOLFIRI по всем показателям: общей выживаемости (16,7 против 22,6 месяцев; $p = 0,032$), частоте объективных ответов

(34% против 60%), времени до прогрессирования опухоли (6,9 против 9,8 месяца, $p = 0,0006$), а также частоте выполнения циторедуктивных операций (12% против 36%) [8]. Тем не менее, в другом исследовании статистически значимых преимуществ в общей выживаемости (19,5 против 21,5 месяцев, $p = 0,337$), частоте объективных ответов (33,6 против 43%, $p = 0,168$), времени до прогрессирования опухоли (6,9 против 8,4 месяца, $p = 0,17$), а также частоте выполнения циторедуктивных операций (4% против 10%) выявлено не было. При этом в группе FOLFOXIRI значительно чаще наблюдались диарея и нейросенсорная токсичность [26]. То, что в одном из исследований применение наиболее токсичного режима не сопровождалось увеличением общей выживаемости, не позволяет обсуждать вопрос о широком использовании режима FOLFOXIRI для достижения максимального регресса опухоли. Однако, относительно более высокая частота выполнения циторедуктивных операций, а также большая частота объективных ответов сохраняют возможность для его применения у отдельных больных с потенциально резектабельным диссеминированным процессом и удовлетворительным общим состоянием.

Другим методом, направленным на увеличение частоты объективных ответов, является дополнение стандартной терапии таргетными ингибиторами сигнальных каскадов. Среди подобных препаратов наиболее изученным с точки зрения изолированного поражения печени и возможности выполнения циторедуктивных операций является моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста – цетуксимаб [27]. Так, в исследовании CELIM 111 больных с нерезектабельными очагами в печени рандомизировались в группы FOLFOX и FOLFIRI. При этом больные в обеих группах получали цетуксимаб в стандартных дозах [10]. Промежуточные результаты исследования оказались крайне обнадеживающими: частота объективных ответов на лечение в целом составила 63%. При этом среди больных с диким типом Kras – 70%, в то время как у больных с мутацией лишь 43%. Частота R0 резекций в данном исследовании достигла 35%. В другой интересной работе было показано, что резектабельность очагов может быть достигнута на фоне 2-й линии терапии с использованием цетуксимаба [2].

В настоящее время проводится несколько исследований лекарственной терапии с панитумумабом у больных с потенциально резектабельным поражением печени. Предварительные результаты говорят о том, что выполнение хирургического лечения возможно у 15% неселектированных больных с диким типом Kras и у 7% с мутированным после терапии панитумумабом. При этом R0 резекция была достигнута в 8% и 5% случаев соответственно. Однако, если рассматривать отдельно больных с изолированным поражением печени, то после терапии моноклональным антителом 92% с wtKras и 50% с мутированным Kras прошли хирургическое лечение [12].

Из всего вышесказанного следует, что у больных с потенциально резектабельным метастатическим коло-

ректальным раком принципиально важным на первом этапе является достижение противоопухолевого эффекта для выполнения R0 резекции. С этой целью наиболее оптимальным на настоящий момент является использование режимов FOLFOX и FOLFIRI, с дополнением анти-EGFR моноклональными антителами в случае дикого типа гена Kras.

Принципиально другой клинической ситуацией являются первично-нерезектабельные поражения при колоректальном раке. С известной долей допущения эту группу больных можно разделить на две категории: больные с клиническими признаками опухолевого процесса за счет большого объема поражения и больные с диссеминированным процессом, который, однако, протекает бессимптомно и с невысокой вероятностью приведет к ухудшению состояния больного [25].

Не вызывает сомнений, что для больных с нерезектабельной формой заболевания и симптомами, связанными с прогрессированием опухоли, единственным методом лечения является лекарственная терапия. При этом, несмотря на активное совершенствование этого метода терапии, разработку новых препаратов для направленного блокирования опухолевых клеток, несущих те или иные специфические маркеры на своей поверхности, краугольным камнем, принципиально определяющим отдаленные результаты, является цитостатическое лечение [20]. Исторически к наиболее эффективным препаратам у больных колоректальным раком относятся 5-фторурацил и его производные, а также созданные несколько позднее иринотекан и оксалиплатин [29]. Важной особенностью последних является отсутствие перекрестной резистентности при последовательном их использовании. На настоящий момент стандартными схемами цитостатической терапии являются FOLFOX и FOLFIRI. Последовательность этих режимов практически не влияет на общую выживаемость и общую длительность времени без прогрессирования опухоли. Так, на фоне проведения обоих режимов общая выживаемость достигает по разным данным 15-20 месяцев [4, 28]. Несмотря на отсутствие принципиальных различий в общей выживаемости больных на фоне разных последовательностей назначения описанных схем, на настоящий момент есть данные о более низкой частоте объективных ответов и более коротком времени до прогрессирования опухоли при использовании FOLFIRI после FOLFOX в первой линии [21].

Среди дополнительных возможностей, показавших свою эффективность в первой линии терапии, отдельно выделяется блокирование ангиогенеза при помощи моноклональных антител. Бевацизумаб был одним из первых антиангиогенных препаратов, доказавших свою эффективность у больных с диссеминированным колоректальным раком. Так, в регистрационном исследовании больные были рандомизированы изначально на две группы 5-ФУ+ лейковорин с и без бевацизумаба, однако, полученные параллельно с проведением данного исследования данные о более высокой выживаемости больных

на фоне дополнения терапии иринотеканом привели к изменению дизайна. Больные рандомизировались на три группы: IFL + бевацизумаб, IFL+плацебо, 5-ФУ+лейковорин+бевацизумаб. При проведении финального анализа было показано, что наибольшая общая выживаемость и время до прогрессирования опухоли были достигнуты в группе IFL + бевацизумаб [13].

Таким образом, к настоящему моменту у больных с агрессивным потенциально неоперабельным колоректальным раком наиболее оправданным можно считать использование режимов полихимиотерапии FOLFOX или FOLFIRI с дополнением антиангиогенных препаратов, таких как бевацизумаб.

Отдельный интерес с точки зрения тактики лекарственной терапии неоперабельного колоректального рака представляет группа пациентов с нерезектабельным колоректальным раком, небольшим объемом опухолевой массы и отсутствием клинических признаков заболевания. Крайне важно понимать, что у таких больных целью проведения терапии цитостатическими препаратами является не излечение от заболевания или значительное и быстрое снижение объема опухолевой массы в организме, а продление жизни на фоне минимально возможной токсичности [25].

Никаких сомнений не вызывает тот факт, что у больных с потенциально резектабельным заболеванием и пациентов с симптомами, вызванными опухолевым процессом, лекарственная терапия должна быть начата незамедлительно после выявления и гистологического подтверждения опухолевого процесса. Подобный подход подтверждается относительно старым исследованием NORDIC, в котором показано преимущество с точки зрения общей выживаемости, времени до прогрессирования опухоли, а также времени до появления первых симптомов болезни в группе, получавшей лечение незамедлительно [7]. Однако, несколько лет спустя мета-анализ двух рандомизированных исследований, проведенных в Канаде и Австралии, дал противоположные результаты [1]. Так, ни общая выживаемость, ни время до прогрессирования опухоли не различались между группой, получавшей лечение сразу после выявления заболевания, и группой, в которой аналогичное лечение было отложено до появления признаков болезни. Выводом, который возможно сделать при анализе этих работ, может быть то, что незамедлительное начало лечения целесообразно в группе больных либо с наличием болезни, либо в пограничном состоянии, в то время как при наличии уверенности в том, что у больного не возникнет симптомов болезни в ближайшее время, проведение лечения можно отложить.

С этой точки зрения достижение максимального влияния на общую выживаемость на фоне минимальной токсичности представляется крайне перспективным. Для этого рекомендуется в качестве первой линии монотерапия фторпиримидинами, в том числе доступными в настоящее время пероральными препаратами капецитабином и тегафуром [20]. Несмотря на очевидные преиму-

щества подобного подхода, можно однозначно говорить о недоиспользовании малотоксичного лечения в подобных ситуациях. Одной из причин, обуславливающих редкое использование современными онкологами монотерапии, может быть значительное увеличение частоты объективных ответов и иногда времени до прогрессирования опухоли на фоне комбинированных режимов с использованием таких без сомнения высокоэффективных препаратов, как оксалиплатин и иринотекан. В ранних работах, посвященных изучению режимов оксалиплатина и фторпиримидинов, а также иринотекана и фторпиримидинов, различия в частоте объективных ответов относительно монотерапии достигали 25%, а времени до прогрессирования опухоли 50% [5, 11, 22]. Эти результаты и легли в основу стандартных подходов к терапии. Тем не менее, в нескольких крупных работах, результаты которых были получены относительно недавно, было последовательно показано, что комбинированное использование эффективных при колоректальном раке цитостатических препаратов не дает преимуществ относительно последовательного с точки зрения влияния на общую выживаемость [16]. Одним из первых исследований, изучивших подобный подход, была работа, проведенная в Нидерландах, – CAIRO [15]. В этой работе 803 больных были рандомизированы на 2 группы. В первой “последовательной” группе больные получали капецитабин в монорежиме 1250 мг/м² дважды в день каждые 3 недели, затем иринотекан 350 мг/м², а в качестве 3-й линии оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день и капецитабин 1000 мг/м² дважды в день в течение 14 дней каждые 3 недели. В комбинированной группе первой линией лечения были капецитабин (1000 мг/м² дважды в день в течение 2-х недель) и иринотекан 250 мг/м² в Д1 каждые 14 дней, а в качестве 2-й линии оксалиплатин 130 мг/м² в Д1 и капецитабин 1000 мг/м² дважды в день 14 дней. При анализе полученных результатов было сделано сразу несколько интересных выводов. Несмотря на преимущество комбинированной группы с точки зрения времени до прогрессирования опухоли на фоне 1-й линии лечения (5,8 против 7,8 месяцев, $p = 0,0002$), общая выживаемость больных оказалась одинаковой (16,3 против 17,4 месяцев, $p = 0,3281$). Кроме того, в группе последовательного использования препаратов наблюдалось статистически меньше выраженных побочных явлений лечения на фоне первой линии лечения.

Сходные результаты были получены и в другой работе, посвященной необходимости комбинированного режима в первой линии терапии: исследовании MRC FOCUS [24]. В этом исследовании 2 135 больных рандомизировались на 3 группы. В группе А больные получали последовательную терапию: на первом этапе 5-фторурацил + лейковорин в 2-недельном режиме, а затем при прогрессировании болезни иринотекан, также в виде монотерапии. В группе В лечение также начиналось с инфузионного 5-ФУ в аналогичном режиме, но при прогрессировании болезни лечение инфузионным 5-ФУ продолжалось, однако, в зависимости от результатов второго эта-

па рандомизации дополнялось либо оксалиплатином, либо иринотеканом. И наконец в группе С уже в первой линии лекарственной терапии получали комбинированный режим в зависимости от группы рандомизации: FOLFOX или FOLFIRI. Главной целью работы было определение общей выживаемости больных на фоне лечения. В результате были получены следующие результаты: группа А – 13,9 месяцев, группа В1r – 15 месяцев, группа Вох – 15,2 месяца, группа С1r – 16,7 месяца, а группа Сох – 15,4 месяца. При анализе общей выживаемости различия достигли статистической значимости только между группами А и С1r. В итоге авторами было сделано заключение, что не все больные диссеминированным раком толстой кишки нуждаются в проведении комбинированной, высокотоксичной химиотерапии уже на первом этапе лечения [29].

Заключение

В связи с активным изучением молекулярных маркеров, характеризующих как течение болезни, так и ответ на некоторые противоопухолевые препараты, быстрым совершенствованием хирургической техники и диагностических методик все большее число больных с изначально диссеминированным процессом могут быть излечены при помощи мультидисциплинарного подхода. Различные цели лечения, а именно излечение и паллиативная помощь, могут быть реализованы одинаковыми препаратами, а могут и различными. Направленность на излечение требует максимально быстрого противоопухолевого ответа, в связи с чем на первом этапе должны быть использованы максимально эффективные схемы лечения. Следствием этого подхода является относительно высокая токсичность, которая, однако, является платой

за излечение. В противоположность вышесказанному, в случае, когда излечение невозможно, на первый план выходит долгосрочная перспектива терапии и, как следствие, необходимость длительного последовательного использования всех возможных ресурсов на фоне минимализации токсических проявлений и сохранения оптимального качества жизни.

«Научный прогресс в современной онкологии привел к повсеместному принятию идеи о том, что наибольшая противоопухолевая активность автоматически транслируется в наибольшее преимущество с точки зрения отдаленных перспектив» [24]. Результатом этого является прогрессивное увеличение сложности, токсичности и, что немаловажно, стоимости проводимого в первой линии лечения. Для больных с ограниченным поражением и возможностью полного хирургического удаления это без всякого сомнения является крайне важным, однако, как представляется авторам, для большинства больных с диссеминированным заболеванием возможность стабильного течения болезни с минимальными симптомами, связанными с наличием опухолевой массы, на фоне относительно малотоксичного лечения представляется крайне важной опцией.

В заключение хотелось бы отметить, что длительность жизни больных на фоне диссеминированного рака толстой кишки, а также большое число высокоэффективных видов лечения позволяют в настоящее время использовать многочисленные сочетания различных методов. На этом фоне включение специалистов различного профиля, в том числе хирургов, радиологов и химиотерапевтов, уже на ранних этапах, а также выработка оптимальной стратегии лечения больного, исходя из существующих возможностей, представляется залогом максимального успеха.

Список литературы

1. Ackland S.P., Jones M., Tu D. et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer // *Brit. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 93. – P.1236-1243.
2. Adam R., Aloia T., Levi F. et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.4593-4602.
3. Adam R., Wicherts D.A., De Haas R.J. et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.1829-1835.
4. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol.23. – P.4866-4875.
5. De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol.18. – P.2938-2947.
6. Dy G.K., Krook J.E., Green E.M. et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.3469-3474.
7. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial // *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol.10. – P.904-911.
8. 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. – Vol.25. – P.1670-1676.
9. Fong Y., Fortner J., Sun R.L. et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol.230. – P.309-318; discussion 318-321.
10. Folprecht G., Gruenberger T., Hartmann J.T. et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or cetuximab plus FOLFIRI as neoadjuvant treatment of nonresectable colorectal liver metastases: A randomized multicenter study (CELIM-study) // *Gastrointestinal Cancers Symposium.* – 2009.

11. *Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. et al.* A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22. – P.23-30.
12. *Hofbeinz R., Mineur L., Greil R. et al.* Panitumumab (pmab) with FOLFIRI as first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Resections and curative surgery in a phase II single arm, multicenter study (20060314) // *ASCO Annual Meeting.* – 2010.
13. *Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P.2335-2342.
14. *Jemal A., Siegel R., Xu J. et al.* Cancer statistics, 2010 // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol.60. – P.277-300.
15. *Koopman M., Antonini N.F., 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. – Vol.370. – P.135-142.
16. *Koopman M., Seymour M.T., Punt C.J.* The CAIRO and FOCUS studies: which lesson is to be learned? // *Oncologist.* – 2009. – Vol.14. – P.192-193; author reply 194-196.
17. *Saltz Leonard B.* Curative – Intent Treatment for Colorectal Liver Metastases: A Medical Oncologist's Perspective // *ASCO Annual Meeting.* – 2012.
18. *Libutti S., Saltz L.J., Tepper.* Cancer of the colon. In: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. Principles and practice of oncology. 8th ed. // 2008.
19. *Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2008. – Vol.371. – P.1007-1016.
20. *Punt C.J.* New options and old dilemmas in the treatment of patients with advanced colorectal cancer // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol.15. – P.1453-1459.
21. *Rothenberg M.L., Cox J.V., Butts C. et al.* Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study // *Ann Oncol.* – 2008. – Vol.19. – P.1720-1726.
22. *Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.343. – P.905-914.
23. *Seymour M.* Conceptual approaches to metastatic disease // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol.23, Suppl.10. – P. x77-x80.
24. *Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A. 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. – Vol.370. – P.143-152.
25. *Sobrero A., Bennicelli E.* Chemotherapy: which drug and when? // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol.21, Suppl. 7. – P. vii130-133.
26. *Souglakos J., Androulakis N., Syrigos K. et al.* FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) // *Brit. J. Cancer.* – 2006. – Vol.94. – P.798-805.
27. *Thomas S.M., Grandis J.R.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of EGFR inhibitors under clinical investigation // *Cancer Treat Rev.* – 2004. – Vol.30. – P.255-268.
28. *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. – Vol.22. – P.229-237.
29. *Vincent T., DeVita, S.A., Rosenberg.* DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9e, retrieved 12.11.2012, <<http://www.lwwoncology.com/Textbook/Toc.aspx?id=11000>>.
30. *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 Chemother Pharmacol.* – 2008. – Vol.62. – P.195-201.