

Современные подходы к химиотерапии в лечении диссеминированного рака толстой кишки

И.С. Базин

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Игорь Сергеевич Базин bazin_onk@mail.ru

Ежегодная заболеваемость раком толстой кишки (РТК) в мире составляет более миллиона человек, половина из них умирает. Мировое соотношение смертности к заболеваемости — 0,52. В структуре заболеваемости в Российской Федерации эта форма рака составляет 9,8 % у мужчин и 11,7 % у женщин, при этом она постоянно растет: так, прирост заболеваемости за 5 лет (2002–2007) составлял 14,9 % для ободочной кишки и 10 % для прямой кишки. В структуре смертности это 11 % от всех опухолей у мужчин и 15,4 % от всех опухолей у женщин. Таким образом, в нашей стране это актуальная проблема, значение которой возрастает с каждым годом.

Тем более остро встает вопрос об улучшении результатов лечения этой когорты больных. Достигнуть поставленной цели возможно, внедряя в клиническую практику современные технологии, основанные на понимании биологии опухоли и мультидисциплинарном подходе к лечению на всех этапах течения болезни. Представленный ниже обзор резюмирует роль химиотерапии (ХТ) в лечении диссеминированного РТК.

В статье изложены результаты последних рандомизированных исследований по лечению РТК и даны рекомендации по применению ХТ в зависимости от распространенности заболевания, приведено мнение ведущих европейских экспертов в этой области.

Ключевые слова: химиотерапия, рак толстой кишки, мультидисциплинарный подход к лечению рака толстой кишки

Modern trends in disseminated colorectal cancer chemotherapy

I.S. Bazin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

More than 1 million patients get diagnosed with rectal cancer annually, half of them die. Worldwide mortality to incidence ratio is 0.52. This cancer type accounts to 9.8 % of all cancer incidence in males and 11.7 % in females. Colorectal cancer incidence in Russian Federation is increasing, during 2002–2007 colon cancer incidence increased by 14.9 % and rectal cancer incidence increased by 10 %. Colorectal cancer accounts for 11 % of cancer deaths in male and 15.4 % in female. Thus, it is an important healthcare problem in our country. An even more important question is improvement of treatment results in this patient group. This aim can be achieved by introducing modern technologies in clinical practice, based on understanding tumor biology and multidisciplinary approach to treatment on all disease stages. This review summarizes the role of chemotherapy in disseminated colorectal cancer treatment. Results of latest randomized clinical trials on colorectal cancer, recommendations on chemotherapy depending on tumor stage and opinions of leading european experts in the field are presented in the article.

Key words: chemotherapy, colon cancer, multidisciplinary approach to colon cancer treatment

Последнее десятилетие принесло долгожданные успехи в лечении больных диссеминированным раком толстой кишки (РТК) — выживаемость увеличилась вдвое, что связано в первую очередь с успехами молекулярной биологии, созданием новых биологических и химических агентов, совершенствованием хирургических подходов, методов локального воздействия на метастазы, таких как радиочастотная термоабляция (РЧТА).

Выбор режима 1-й линии терапии у больных диссеминированным РТК определяется целым комплексом факторов, обуславливающих успех лечения.

Во-первых, это факторы, связанные с биологией опухоли, как то: локализация, наличие метастазов в печени или легких или поражение нескольких областей, возможность проведения дополнительного хирургического

лечения, динамика роста опухоли (агрессивное или латентное течение болезни), наличие симптомов заболевания, эффективность терапии (чувствительная/резистентная), невозможность проведения 2-й линии лечения при неэффективной 1-й линии (монотерапия).

Во-вторых, факторы связанные с пациентом: сопутствующие заболевания, способность переносить интенсивное лечение, возможность выполнения повторных резекций печени/легких, психологические факторы.

В третьих, факторы, связанные с препаратами: токсичность и эффективность, способность повлиять на время до прогрессирования и выживаемость, чувствительность к противоопухолевому агенту (определяется биомаркерами).

И, наконец, не последнюю роль на выбор лечения оказывают доступность и стоимость химиотерапии (ХТ).

Исходя из совокупности определяющих лечебную тактику факторов, пациентов условно можно разделить на 3 лечебные группы.

В 1-ю можно отнести больных, для которых возможно излечение после индукционной ХТ с последующим хирургическим лечением. Для этой когорты необходимо назначение интенсивной терапии, способной вызвать наибольший эффект и длительную выживаемость.

В следующей группе цель лечения — паллиативная помощь, в ряде случаев приводящая к переходу опухоли в операбельное состояние (при высокой чувствительности к терапии). Для лечения этих больных могут быть предложены комбинации, способные вызвать наиболее быстрый и выраженный эффект. Для этих пациентов возможна эскалация лечебной стратегии — при неэффективности 1-й линии переход на более интенсивное лечение 2-й линии ХТ.

В 3-й группе достижение максимального эффекта не является основной целью терапии. К этой группе

относят больных, у которых нет риска быстрого прогрессирования, отсутствуют симптомы заболевания и нет перспектив для излечения. Для таких пациентов максимальное продление жизни с минимальными трудностями служит оптимальным лечебным подходом.

Современные подходы к лечению диссеминированного РТК, базирующиеся на оценке состояния пациентов и биологии опухоли, представлены ниже (рис. 1).

Лечение больных с первично-операбельными метастазами

В первую лечебную группу попадают пациенты, имеющие операбельную первичную опухоль и синхронные первично-операбельные метастазы (печень ± легкие).

Следует отметить, что при наличии осложненной (кровотечение, непроходимость) первичной опухоли лечение начинают с локального воздействия на первичный очаг с последующей ХТ и/или химиолучевой терапией. При наличии неосложненного процесса лечение можно начинать с терапевтических процедур с последующим оперативным лечением.

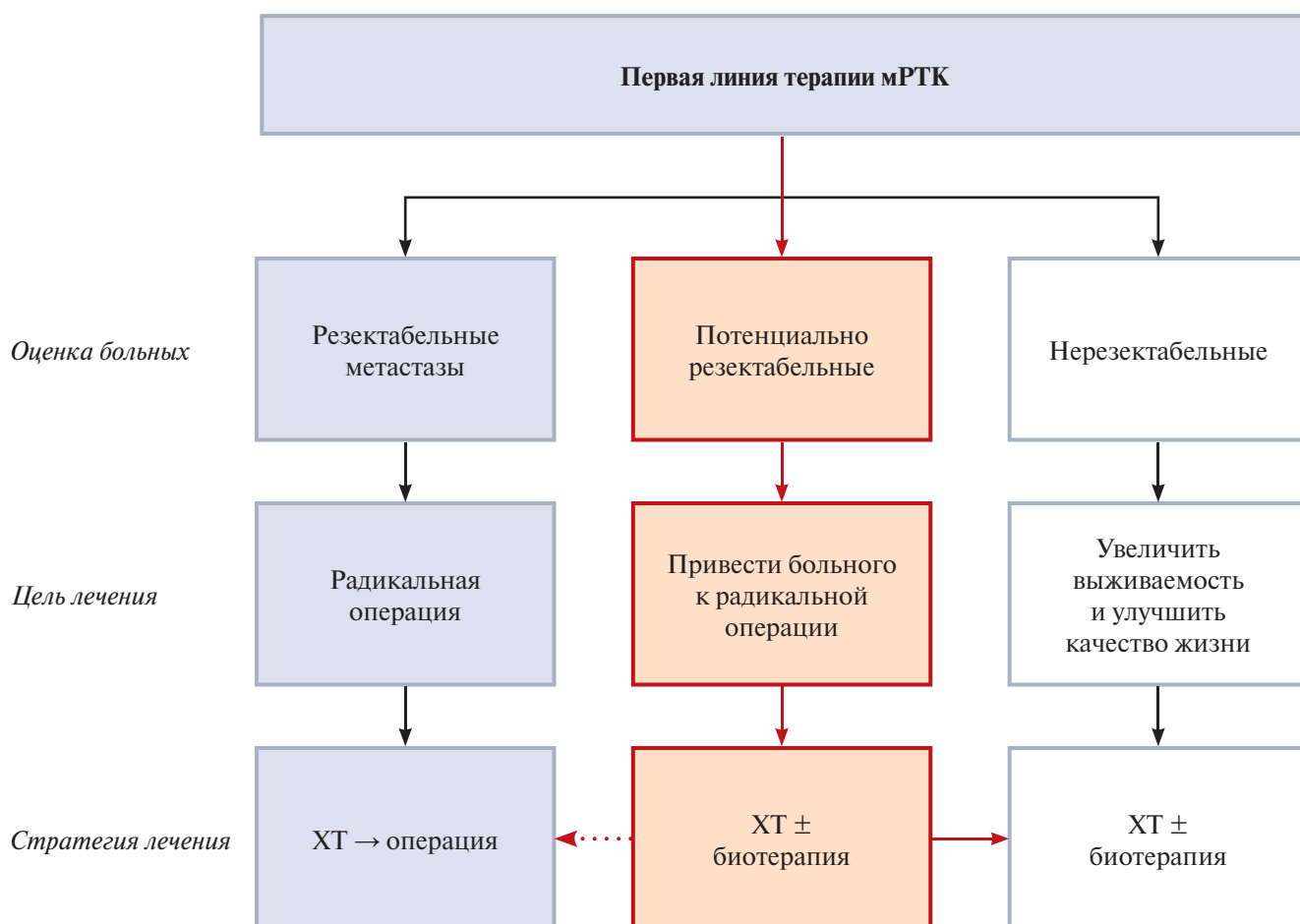


Рис. 1. Стратегия лечения метастатического РТК (мРТК) (Nordlinger, et al. Ann Oncol 2009)

Метастазы в печень присутствуют у 50–75 % больных диссеминированным РТК. В 25–30 % случаев печень является единственным органом, пораженным метастазами. В этой ситуации есть шансы на излечение хирургическим методом (рис. 2).

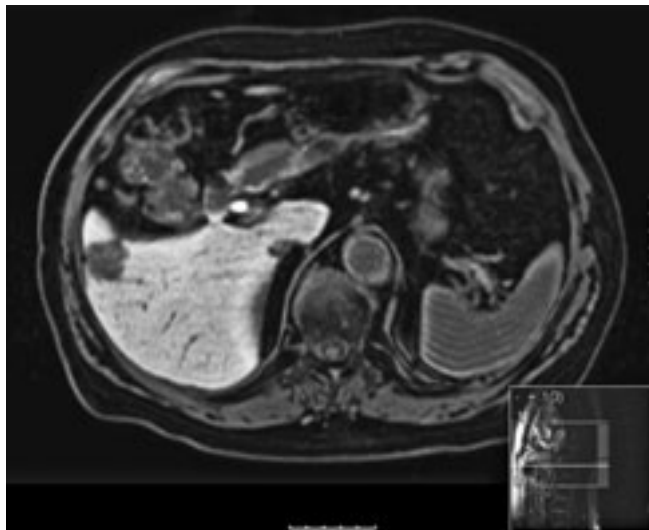


Рис. 2. Солитарный метастаз в 5-м сегменте печени — операбельная ситуация

Целью лечения является выполнение радикальной операции (R0), а стратегия складывается из проведения радикальной операции и ХТ. В случае радикального хирургического лечения 5-летняя выживаемость варьирует от 20 до 40 % [1–3].

До настоящего времени критерии операбельности метастазов не стандартизированы и во многом определяются опытом и квалификацией хирурга, наличием в клинике мультидисциплинарной команды, разрабатывающей тактику лечения каждого пациента. Противопоказаниями для резекции печени служат наличие экстрапеченочных метастазов и сохранение менее 30 % непораженного объема печени, серьезные сопутствующие заболевания. Неблагоприятные для жизни факторы: крупные размеры метастазов, большое их число (более 4). Однако сказанное не догма. Так, по данным Adam, выполнившего резекции печени у 526 больных с метастазами РТК, после удаления 3 очагов и менее 5-летняя выживаемость составила 38 %, после удаления 4 и более — 23 %. Таким образом, даже в последней группе 1 из 4 больных имеет шанс выжить, его не было бы без операции. Если кроме печеночных метастазов удалены и легочные, то и тогда есть шанс прожить 5 лет у 22 % пациентов.

Хирург, принимающий решение о резекции метастатических очагов в печени, должен четко представлять себе бесполезность паллиативного удаления лишь части метастазов: все либо ничего — таков принцип.

После проведенного оперативного лечения время работает на больного. Если спустя 30 дней после операции у пациента опухоль в печени не рецидивирует,

то его шанс выжить составляет 32 %. Если опухоль не рецидивирует в течение года, потенциальная выживаемость равна 46 %, через 3 года — 72 %, через 5 лет — 88 %, через 7 лет — 100 %.

В комбинированном лечении операбельных метастазов в печени обычно используют адъювантную или периоперационную ХТ по схемам FOLFOX4 или XELOX (капецитабин (CAP) 850 мг/м² 2 раза в сут внутрь с 1-го по 14-й дни; оксалиплатин (OX) 130 мг/м² 2-часовая инфузия на 5 % глюкозе в 1-й день — 3 мес до и 3 после операции.

Роль послеоперационной адъювантной ХТ операбельных метастазов в печени до сих пор не ясна. Ни одно рандомизированное исследование не подтвердило пользы от применения в адъюванте монотерапии фторурацилом (FU) или FOLFIRI [4–9]. Тем не менее адъювантная терапия FOLFOX в Европе и FOLFOX + бевацизумаб (BEVA) в США назначается достаточно часто. Прекращенное из-за плохого набора (79 пациентов) голландское исследование, сравнивавшее XELOX (6 мес) ± BEVA (12 мес), показало, что по истечении 2 лет время без прогрессирования составило 52 % против 70 % в пользу сочетания с BEVA ($p = 0,074$) [10]. В ряде других работ показано, что добавление к комбинациям BEVA или цетуксимаба (CETU) не улучшает результаты лечения — безрецидивную (БРВ) и общую (ОВ) выживаемость.

Для периоперационной ХТ FOLFOX (3 мес до и 3 мес после операции) было показано достоверное увеличение времени без прогрессирования у пациентов, получавших ХТ, в сравнении с группой хирургического лечения. Однако данных по выживаемости не хватает для внесения такой тактики в текущий стандарт [11]. Периоперационный и послеоперационный подходы изучаются в текущих исследованиях EORTC и BOS2 (FOLFOX — FOLFOX + панитумумаб (PAN) — FOLFOX + BEVA).

Пациентов, получающих периоперационную терапию, следует разделить на несколько подгрупп:

- Больные, получавшие в течение 12 мес до операции режимы с использованием OX, не должны получать периоперационно FOLFOX, вместо OX следует использовать другой активный препарат.
- Пациенты, имеющие хороший прогноз (солитарный менее 2 см метастаз в печени), не должны получать периоперационное лечение, так как крайне высока вероятность полной резорбции последнего, что создает трудности для хирургов. Лечение у таких пациентов должно начинаться с операции.
- Если предоперационная терапия не выполнялась, а операция носила радикальный характер (R0), в течение 6 мес следует провести адъювантную ХТ (фторпиримидины + OX).
- Монотерапия фторпиримидинами может использоваться у пациентов, имеющих противопоказания к OX.

Полный ответ после предоперационного лечения по данным компьютерной томографии не отменяет операцию, поскольку возможны ложноположительные результаты [12, 13].

В случае если больному выполнена R1-резекция, то послеоперационное лечение должно быть проведено согласно плану [14].

В случае R2-резекции лечебная тактика должна быть пересмотрена в сторону усиления и интенсификации, так как в результате этого можно достичь операбельного состояния.

Для лечения пациентов с операбельными метастазами в печень могут рассматриваться другие методы локального воздействия — криодеструкция или РЧТА [15–17].

Прогноз для пациентов с операбельными метастазами в легких схож с прогнозом для больных с операбельными метастазами в печень. Пятилетняя выживаемость после резекции составляет 25–35 % [18]. Несмотря на отсутствие проспективных исследований по периоперационному лечению метастазов в легкие рассматриваются те же подходы, что и при метастазах в печень.

Стратегия лечения при синхронных метастазах в легких и печени основывается на возможности достижения R0-резекции либо на начальном этапе лечения, либо после индукционной ХТ первичной опухоли и метастазов.

Если у пациента опухоль не осложнена и бессимптомна, а метастазы могут быть удалены, лечебная тактика состоит из 3 мес FOLFOX до и 3 мес FOLFOX после операции при раке ободочной кишки, при раке прямой кишки лечение дополняют пред- или периоперационной химиолучевой терапией или лучевой терапией. При наличии симптомов заболевания или осложненной опухоли 1-м этапом проводится резекция кишки и 2-м — удаление резектабельных метастазов с последующей адъювантной терапией в течение 6 мес, при этом между 1-м и 2-м этапом оперативного лечения проводится периоперационная ХТ. Двухэтапный подход предпочтительнее, если резектабельность или прогностические критерии не ясны.

Несмотря на успехи лечения, до настоящего времени не решены многие вопросы в отношении ведения пациентов с операбельными метастазами в печень или легкие:

1. Роль операции и послеоперационной терапии у больных, прогрессирующих на предоперационном лечении.
2. Критерии для резекции печени.
3. Факторы прогноза.
4. Длительность терапии.
5. Роль биотерапии.
6. Не выполнено прямое сравнение операции и РЧТА.
7. Не оценена роль неоадъювантной и адъювантной терапии при операбельных метастазах в легкие.

Лечение больных с потенциально операбельными метастазами

К следующей группе пациентов относят больных с потенциально операбельными метастазами в печень (рис. 3).

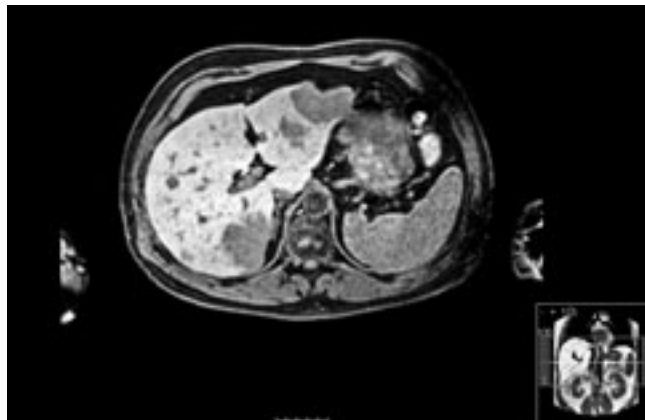


Рис. 3. Потенциально операбельные метастазы в печени

Основной целью лечения этой когорты больных является попытка перевести опухоль из неоперабельного состояния в операбельное. Достичь этого можно, применяя комбинированную терапию современными лекарственными препаратами ± биотерапией.

Обобщенные данные одного института, накопленные за 11 лет (1988–1999 гг.), показали, что решить эту задачу удастся у небольшого числа условно операбельных пациентов. Из 1104 больных, начавших терапию по поводу метастатического поражения печени, лишь 13 % стали операбельными [19].

Как было сказано ранее, уменьшение размеров опухоли — объективный ответ — главная цель 1-й линии терапии больных РТК с потенциально операбельными метастазами в печени, поэтому для лечения следует выбирать режимы ХТ, дающие наибольший объективный эффект.

Примером такой комбинации, содержащей 3 активных препарата, может служить схема FOLFOXIRI или FOLFIRINOX [20–23].

В греческом исследовании, сравнивавшем 3-компонентный режим FOLFOXIRI с традиционным дуплетом FOLFIRI, не было получено статистически значимой разницы в отношении объективного ответа, времени до прогрессирования и ОВ между обеими схемами (табл. 1). Тем не менее в исследовании, опубликованном годом позже Falcone et al., поставленные цели были достигнуты в полном объеме. Триплет превзошел дуплет по всем 3 позициям. В настоящее время автором изучаются те же режимы при добавлении к ним BEVA.

В дальнейшем изучались различные схемы введения CAP, иринотекан (IRI), ОХ в небольших нерандомизированных исследованиях II фазы. Все они продемонстрировали схожие показатели эффективности

Таблица 1. Сравнительная эффективность 2- и 3-компонентных режимов ХТ диссеминированного колоректального рака

Автор	Режим	Число больных	Объективный ответ, %	Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ), мес	Медиана ОВ, мес
Souglakos et al.	FOLFIRI	146	34	6,9	19,5
	FOLFOXIRI	137	43	8,4	21,5
Falcone et al.	FOLFIRI	122	41	6,9	16,7
	FOLFOXIRI	122	66 ($p = 0,0002$)	9,8 ($p = 0,0006$)	22,6 ($p = 0,032$)

Таблица 2. Сравнительная частота объективного ответа режимов ХТ ± BEVA или ХТ ± CETU/PAN (для больных с диким типом KRAS) в исследованиях III фазы

Исследования с BEVA	Объективный ответ, %		Исследования с CETU/PAN
Hurwitz [28] (IFL)	45	57	CRYSTAL [32] (FOLFIRI)
NO16966 [29] (FOLFOX/CAPOX)	38	57	OPUS [33] (FOLFOX)
CAIRO2 [30] (control CAPOX)	50	64	COIN [34] (FOLFOX/CAPOX)
PACCE [31] (control Ox-based)	56	55	PRIME [35] (FOLFOX)

Таблица 3. Результаты рандомизированного исследования II фазы EORTC CLOCC

	ХТ	РЧТА + ХТ	p
Число больных	59	60	
30-месячная ОВ	58 %	63 %	
Медиана БПВ	9,9 мес	16,8 мес	0,025
Прогрессирование: печень экстрапеченочные	85 % 13 %	64 % 36 %	

и выживаемости, но были более токсичными, в основном за счет диареи [24–27], поэтому режим FOLFOXIRI предпочтительнее остальных.

FOLFIRI

IRI 180 мг/м² 1-й день

Лейковорин (LV) 100 мг/м² 2-часовая инфузия 1-й и 2-й дни

FU 400 мг/м² струйное введение 1-й и 2-й дни

FU 600 мг/м² 22-часовая инфузия 1-й и 2-й дни

Циклы повторяют каждые 2 нед.

FOLFOXIRI

IRI 165 мг/м² 1-й день

OX 85 мг/м² 1-й день

LV 200 мг/м² 1-й день

FU 3200 мг/м² 48-часовая инфузия

Циклы повторяют каждые 2 нед.

Однозначного ответа на вопрос, какой использовать биологический агент для повышения эффективности лечения у больных с условно операбельными метастазами в печень, на сегодняшний день не получено. В табл. 2 приведен анализ сравнения частоты объективного ответа в III фазе исследований ХТ ± BEVA или ХТ ± CETU/PAN (для больных с диким типом KRAS).

По результатам анализа 8 крупных рандомизированных исследований складывается впечатление, что предпочтение следует отдать анти-EGFR моноклональным антителам. Тем не менее в проспективном анализе не продемонстрировано, что эти результаты увеличили число пациентов, ставших операбельными, или улучшили отдаленные результаты лечения. В настоящее время идет исследование CALGB 80405, где напрямую сравнивается роль BEVA и CETU в 1-й линии терапии РТК у больных с потенциально резектабельными метастазами в печень.

Дополнительно следует отметить, что режимы с ОХ обладают до некоторой степени меньшей гепатотоксичностью, что важно при планируемой резекции печени, а продолжительность предоперационной ХТ должна быть ограничена.

Существуют другие методы локального воздействия на метастазы РТК в печень — криотерапия и коагуляционная гипертермия.

Криодеструкция не очень популярна из-за низкой эффективности: только 20 % больных не имеют рецидивов и велик процент осложнений — билиарные фистулы, внутрпеченочные и поддиафрагмальные абсцессы, коагулопатия, пирексия, болевой синдром.

Перспективной технологией является РЧТА метастазов. Чрескожно и/или интраоперационно в центр метастаза вводится электрод, связанный с радиочастотным генератором. Под воздействием излучения при температуре 45–50 °С клеточная мембрана разрушается, и внутриклеточные белки дегенерируют. Метод применяется при размерах метастазов, не превышающих 2–3 см, обычно у больных, не подходящих для выполнения хирургических резекций печени.

Было выполнено лишь одно рандомизированное исследование, где сравнили ХТ и ХТ + РЧТА.

Результаты этого рандомизированного исследования II фазы EORTC CLOCC представлены в табл. 3.

Первичная цель исследования — увеличение на 38 % 30-месячной выживаемости — не была достигнута. Достоверно РЧТА выигрывает у ХТ по показателю выживаемости до прогрессирования, но вызывает значительно большее число осложнений, высока вероятность прогрессирования в узлах, подвергнутых РЧТА. Дизайн этого исследования не был направлен на демонстрацию выигрыша в выживаемости, да и результаты не указывают на это.

Истинная выгода от применения РЧТА в настоящее время еще не определена. При возможности выполнения резекции предпочтение должно быть отдано последней.

Лечение больных с неоперабельными метастазами

Целью лечения больных РТК с неоперабельными метастазами (рис. 4) является удлинение сроков жизни этих пациентов, без потери ее качества. Стратегия, используемая для ее достижения, основана на применении ХТ и биотерапии.

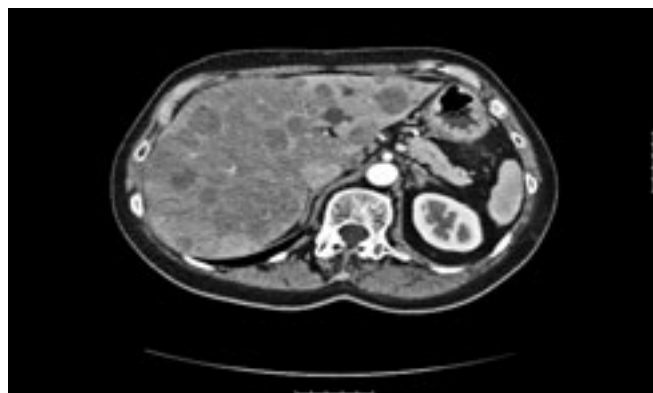


Рис. 4. Неоперабельные метастазы РТК в печень

Этот раздел помощи больным метастатическим РТК существенно изменился в лучшую сторону в связи с интеграцией в комплексное лечение таких препаратов, как ОХ и ИРИ, новых оральных фторпиримидинов: CAP и S1, таргетных препаратов — BEVA, CETU и др.

Рекомендации NCCN V.2. 2010 для 1-й линии терапии РТК представлены на рис. 5. Ниже будут описаны режимы терапии и данные по их активности.

Первая линия терапии

Эра лечения диссеминированного РТК началась с 5-фторурацила (FU), который был единственным стандартом до последнего десятилетия XX в. В последующем было доказано преимущество инфузионного применения препарата в сравнении с болюсным и усиление эффекта за счет модуляции LV.

Объединяющим эти 2 направления модуляции FU и модернизация ведения FU стал **режим De Gramont**:

FU 400 мг/м² в/в струйно 1-й день, затем
600 мг/м² 22-часовая инфузия 1-й и 2-й дни
LV 200 мг/м² 2-часовая инфузия 1-й и 2-й дни
Циклы повторяют каждые 2 нед.

Этот режим накануне XXI века считался наиболее активным (эффект до 30 %, медиана выживаемости (МВ) — до 14 мес).

Ингибитор топоизомеразы I ИРИ был представлен van Cutsem в 1997 г. как препарат, оказывающий противоопухолевый эффект в режиме монотерапии у больных РТК, резистентных к FU. При сравнении лучшей поддерживающей терапии (BSC, best supportive care) с лечением ИРИ оказалось, что ОВ после ИРИ составила 9,2 мес, после поддерживающей терапии — 6,5 мес. После признания эффективности ИРИ для лечения больных распространенным РТК препарат стал изучаться в комбинациях. Наиболее популярны 3 из них.

Группа Saltz [36] в 2000 г. представила результаты сравнительного анализа монотерапии ИРИ с режимом Мэйо и комбинацией IFL (FU + LV + ИРИ).

Режим IFL

LV — 200 мг/м² инфузия 2 ч
FU 425–500 мг/м² в/в 15 мин
ИРИ 100–125 мг/м² в/в 90 мин

Все препараты вводятся в 1-й день, еженедельно, 4 нед., затем 2 нед. перерыв.

Результаты лечения больных РТК группой Saltz представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты лечения больных РТК группы Saltz

Режимы	Число больных	Эффект (%)	Безрецидивная выживаемость (БРВ) (мес)	Выживаемость (мес)
IFL	231	39	7,0	14,8
ИРИ	226	21	4,3	12,6
LV + FU струйно	226	18	4,2	12,0

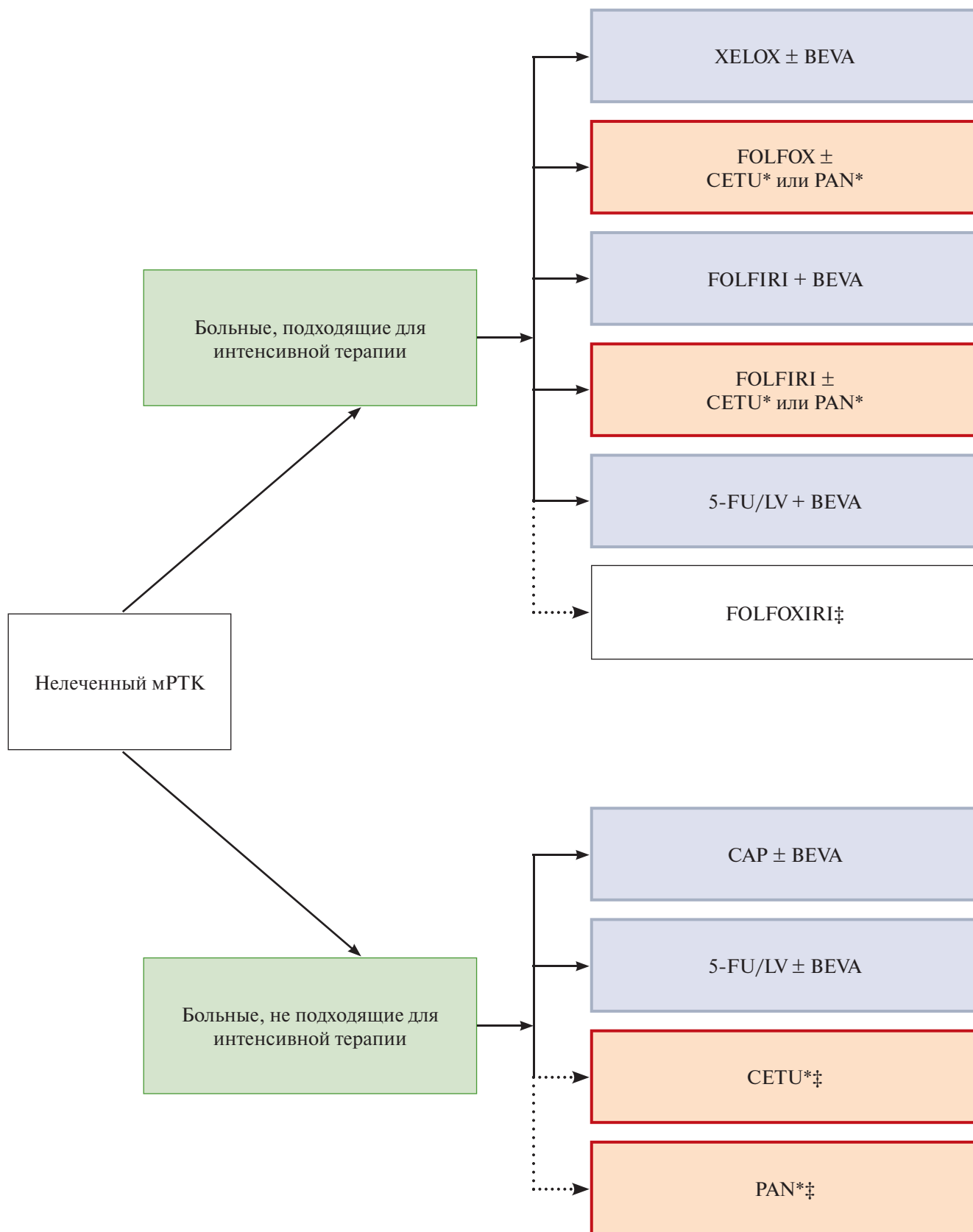


Рис. 5. Рекомендации NCCN V.2. 2010 для 1-й линии терапии мРТК (*только у больных с диким типом KRAS; ‡ уровень доказательности 2B)

Douillard [37] в 2000 г. сравнил комбинацию De Gramont с режимом FOLFIRI:

Режим FOLFIRI

LV 200 мг/м² в/в инфузия 2 ч 1-й и 2-й дни
FU 400 мг/м² в/в струйно 1-й и 2-й дни
FU 600 мг/м² инфузия 22 ч, 1-й и 29-й дни
IRI 180 мг/м² 1-й день
Цикл повторяют каждые 2 нед.

Результаты лечения больных РТК группой Douillard отражены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты лечения больных РТК группой Douillard

Режимы	Число больных	Эффект, %	БРВ, мес	Выживаемость, мес
De Gramont FU + LV	187	22	4,4	14,1
FOLFIRI	198	35	6,7	17,4

Kohne [38] изучал режимы AIO, AOI + IRI:

AOI + IRI

LV 500 мг/м² инфузия 24 ч
FU 2000 мг/м² 24 ч
IRI 80 мг/м² инфузия 30 мин
Все препараты вводились в 1-й день еженедельно, 6 нед.

Результаты лечения больных РТК группой Kohne представлены в табл. 6.

Таблица 6. Результаты лечения больных РТК группой Kohne

Режимы	Число больных	Эффект, %	БРВ, мес	Выживаемость, мес
AIO	214	31,5	6,4	16,9
AIO + IRI	216	52,2	8,5	20,1

На основании вышеизложенных исследований FDA (U. S. Food and Drug Administration) и европейские регуляторные комитеты одобрили в 2002 г. применение комбинации IRI + FU + LV как 1-ю линию терапии мРТК.

Следующим препаратом, вошедшим в арсенал лечебных средств для РТК, стал ОХ. При II и III фазе изучения ОХ было обращено внимание на значительный противоопухолевый синергизм при сочетании с комбинацией FU + LV. Это достигается за счет блокирования фермента DPD (дигидропиримидиндегидрогеназа), принимающего активное участие в метаболизме FU.

Наиболее известна комбинация FOLFOX4. В дальнейшем данная комбинация была модифицирована.

Наиболее известны и интенсивно изучаются режимы FOLFOX6, FOLFOX7.

FOLFOX6

LV 400 мг/м² в/в часовая инфузия 1-й день
FU 400 мг/м² болюсное введение 1-й день
FU 2400–3000 мг/м² инфузия 46 ч
OX 100 мг/м² 1-й день.
Циклы повторяют каждые 3 нед.

При сравнении режима FOLFOX6 с FOLFIRI эффект 56 и 54 %, ОВ 20,6 и 21,5 мес соответственно, разница недостоверна.

FOLFOX7

LV 400 мг/м² 2-часовая инфузия 1-й день
FU 2400 мг/м² инфузия 46 ч
OX 130 мг/м² 1-й день
Циклы повторяют каждые 2 нед.

Эффект комбинации не отличается от FOLFOX4.

Значительно меньшую популярность получил режим TOMOX из-за большей токсичности. В состав последнего входит томудекс — ингибитор прямого действия тимидилат синтетазы.

TOMOX

Томудекс 3 мг/м² в/в 1-й день
OX 130 мг/м² в/в 1-й день
Циклы повторяются каждые 3 нед.

Этот режим сравнивался с эффектом FOLFOX4. Эффект был 44 % в группе TOMOX и 35 % в группе FOLFOX4, время до прогрессирования 7,4 и 8,8 мес, МВ 14,9 и 13,8 мес, статистические различия недостоверны.

В связи с тем, что 2 комбинации с включением IRI — IFL и IROX проиграли по эффекту и МВ комбинации FOLFOX4, последняя признана наиболее подходящей для 1-й линии терапии РТК.

Приведем дизайн и результаты еще одного исследования, в котором активные режимы применялись последовательно [39]:

Первая группа FOLFIRI до прогрессирования, затем FOLFOX6 до прогрессирования.

Вторая группа FOLFOX6 до прогрессирования, затем FOLFIRI.

В результате частота объективного ответа в 1-й линии была одинаковой, после FOLFIRI 56 %, после FOLFOX6 54 %, медиана времени до прогрессирования 14,2 и 10,9 мес, МВ 21,5 и 20,6 мес соответственно, разница была недостоверной. Однако во 2-й линии эффект от FOLFOX был 15 %, от FOLFIRI — 4 %, разница значима. Кроме того, по токсическому профилю мукозиты, рвота, алоpecia описывались более часто для FOLFIRI.

Следующее направление лечения РТК развивалось по пути синтеза препаратов, основанных на базе FU для орального применения. Первым препаратом этого типа стал фторафур (в международной практике известен как тегафур). Препарат хорошо изучен в СССР, его эффект равен эффекту FU (20–25 %). Следующим препаратом, проявляющим противоопухолевую активность при РТК, является UFT (смесь урацила и фторафура, фермент DPD расходуется на деградацию урацила, что приводит к увеличению времени циркуляции в крови фторурацила). В режиме монотерапии UFT оказался эффективным при РТК в 25 %. МВ больных — 32 нед. Новой разработкой японских ученых является создание очередного модулятора фторурацила — S1. В состав препарата входит 5-хлор-2,4 дегидропиримидин — ингибитор DPD, фторафур и оксонат калия, прерывающий метаболизм FU в нормальных клетках. В проверочных исследованиях 2002 г. сообщено, что S1 активен у 39,5 % больных, при метастазах в печень у 37,5 %, в легкие — у 26,7 %, в лимфатические узлы — у 41,7 %. Токсичность препарата очень умеренна.

Капецитабин (CAP) — фторпиримидиновый карбамат — был задуман как препарат, преимущественно активизируемый в опухолевой ткани. Превращение CAP во FU 3-ступенчатое. Сначала задействованы ферменты карбоксил эстераза в кишечнике, цитидин диаминаза в печени и тимидин фосфорилаза (TP) в опухолевых клетках. Уровень TP в опухоли в 3–15 раз выше, чем в нормальных тканях. Концентрация FU оказывается в 3 раза выше в опухолевых клетках, чем в окружающих тканях и в 21 раз выше, чем в плазме.

Из оральных фторпиримидинов в современной практике наиболее распространены CAP и S1. Препараты нашли свое место в как в монотерапии, так и в комбинациях.

В крупных рандомизированных исследованиях показано, что активность CAP выше, чем комбинации Мэйо, однако время до прогрессирования и МВ в 2 группах идентичны. Для иллюстрации сказанного приводим результаты 2 исследований в табл. 7.

Таблица 7. Сравнительные результаты эффективности капецитабина и режима Мэйо [40, 41]

Режимы	Число больных	Эффект, %	БРВ, мес	Выживаемость, мес
Cap	301	18,9	5,2	13,2
FU + LV	301	15,0	4,7	12,1
Cap	302	24,8	4,3	12,5
FU + LV	303	15,5	4,7	13,0

Учитывая результаты рандомизированных исследований, препарат оценивался в комбинациях с иринотеканом и оксалиплатином (комбинации XELIRI и XELOX).

XELIRI

CAP 1000 мг/м² внутрь 1–14-й дни

IRI 200–250 мг/м² в/в 1-й день или IRI 80 мг/м² в/в 1-й и 8-й дни

Режим повторяют каждые 3 нед.

XELOX

CAP 1000 мг/м² внутрь 1–14-й дни

OX 130 мг/м² в/в 1-й день

Циклы повторяют каждые 3 нед.

Оба режима сравнимы по главному параметру оценки результатов лечения больных с неоперабельными метастазами РТК — ОВ.

При выборе лечебного режима в повседневной практике необходимо четко исходить из конкретной клинической ситуации, определяемой состоянием больного и особенностями течения болезни (рис. 6). Это позволяет максимально индивидуализировать терапию.

Для больных, подлежащих интенсивному лечению, основной целью является попытка облегчения симптомов заболевания без дополнительного ухудшения состояния, вызванного токсическими проявлениями ХТ. К данной категории относят пациентов, имеющих множественные метастазы рака, симптомы заболевания, риск быстрого прогрессирования или осложнений. Рекомендуемые комбинации показаны выше (рис. 5).

Если же у больного нет симптомов болезни, процесс развивается медленно, нет никаких перспектив для операции или имеется серьезная сопутствующая патология, следует применять наименее токсичные режимы ХТ или монотерапию CAP. Основной целью лечения таких пациентов служит попытка увеличения ОВ и БРВ.

Последние годы характеризуются активным внедрением в клиническую практику препаратов целенаправленной или так называемой таргетной терапии РТК. Мишенями для этой терапии служат семейство рецепторов васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGFR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). BEVA воздействует на 1-ю группу рецепторов, а CETU и PAN на 2-ю. Первые рандомизированные исследования препаратов, блокирующих эти 2 вида рецепторов, показали преимущество антител к VEGFR в сравнении с моноклональными антителами к EGFR. При последующем анализе установлено, что мутации гена *KRAS* в 12, 13 и 61 кодонах ответственны за резистентность клеток РТК к ингибиторам EGFR, на терапию этими препаратом отвечают лишь больные с диким типом (wild-type) *KRAS*.

Исходя из этого открытия были разработаны рекомендации по применению препаратов целевой терапии (рис. 7).



Рис. 6. Терапевтическая стратегия лечения больных МКРР в зависимости от клинической ситуации и цели лечения (German S3 guideline) [42–44]

	Дикий тип <i>KRAS</i>	Мутация <i>KRAS</i>
Метастазы печень ± легкие	ХТ триплет	ХТ триплет
Потенциально резектабельные после индукционной терапии	BEVA + триплет CETU + триплет	BEVA + триплет
FOLFOX + BEVA		
Множественные метастазы	BEVA или	BEVA + триплет
Быстрое прогрессирование	CETU + триплет	ХТ дуплет
Связанные с опухолью симптомы	ХТ дуплет	
Риск ухудшения или осложнений		
FOLFIRI + BEVA		
Множественные метастазы	5-FU или CAP ± BEVA	
Нет возможности резекции	ХТ дуплет или любой триплет +	
Нет симптомов	BEVA (с возможной редукцией дозы)	
Серьезная сопутствующая патология		

Рис. 7. Терапевтическая стратегия лечения больных МКРР в зависимости от клинической ситуации, статуса *KRAS* и цели лечения (German S3 guideline) (42–44)

Обращает на себя внимание, что не всякий таргетный агент одинаково активен с разными схемами терапии. Так, если применить CETU с CAP или комбинацией болюсного FU с OX, у больных с диким типом *KRAS* дополнительного преимущества перед ХТ получить не удастся [45, 46]. Ингибиторы EGFR (CETU и PAN) лучше комбинировать с FOLFIRI или FOLFOX [32, 33, 35].

BEVA удачно комбинируется с монотерапией фторпиримидинами, а также всеми химиотерапевтическими дуплетами [28, 47–51]. Тем не менее добавление BEVA к комбинациям фторпиримидинов с OX никак не влияет на объективный эффект, поэтому применение BEVA с XELOX или FOLFOX у пациентов, требующих быстрого уменьшения размеров опухоли, нецелесообразно [51].

Попытка объединить ингибиторы EGFR и VEGF с химиотерапевтическими дуплетами ухудшает результаты терапии и усиливает токсичность. Объясняют это взаимодействием 2 моноклональных тел [30, 31].

Вторая и дальнейшие линии терапии

Выбор терапии 2-й линии ХТ зависит от проведенной 1-й линии лечения. Если в 1-й линии использовали FU с OX, 2-я линия должна включать IRI с фторпиримидинами и наоборот [39]. Непрерывное лечение IRI после неудачи фторпиримидин-базовых режимов улучшают выживаемость [52].

Так же как и первой, использование во 2-й линии лечения больных РТК таргетных препаратов имеет рациональное зерно. Вторая линия FOLFOX + BEVA превосходит FOLFOX по эффективности, времени без прогрессирования и ОВ [53]. Для больных с диким типом *KRAS*, ранее не получавших моноклональные антитела к EGFR — CETU с и/или без IRI или PAN с FOLFIRI, последние могут применяться с успехом [54–59].

Для пациентов с опухолями, резистентными к фторпиримидинам, OX, IRI, а также таргетным препаратам, опционально возможно применение комбинации фторпиримидинов с митомицином С или реиндукция оксалиплатином, демонстрирующие увеличение выживаемости в сравнении с поддерживающим лечением «best supportive care» [60, 61].

Длительность терапии

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у больных с плохим прогнозом (повышенный уровень тромбоцитов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), наличие более чем 2 пораженных зон) прекращение введения комбинаций с включением OX после 3 мес индукционной терапии снижает выживаемость. Для этих больных

предпочтительно продолжение ХТ с включением или без OX. Остальным пациентам может быть предложен вариант «stop and go» терапии — после 3–4 мес индукции делают перерыв до прогрессирования, после которого проводят реиндукцию по той же схеме [62, 63].

Альтернативой «stop and go» терапии является так называемое прерывистое лечение, когда терапия прерывается через определенные интервалы и затем возобновляется после запланированного перерыва [64–66]. Оба варианта лечения дают схожий результат по времени до прогрессирования. Однако эти 2 подхода к лечению больных диссеминированным РТК не сравнивались в проспективных исследованиях.

Следует отметить, что при лечении OX не следует превышать кумулятивную дозу препарата более чем 500 мг/м², хотя продолжительность терапии в отдельных случаях может быть дольше и зависит от степени кумулятивной нейротоксичности и скорости восстановления после нее.

Учитывая доклинические данные и результаты ряда ретроспективных клинических исследований по применению BEVA-содержащей индукционной ХТ 1-й линии было показано, что продолжение лечения таргетным агентом с или без фторпиримидинов после завершения индукционной ХТ до прогрессирования позволяют достоверно увеличить время без прогрессирования и позитивно отражаются на выживаемости [28, 65, 67, 68]. Тем не менее в стандарт это может быть внесено после завершения 2 крупных рандомизированных исследований (AIO0207/CAIRO3), если будет доказано превосходство этой позиции в сравнении с монотерапией фторпиримидинами или наблюдением с последующей реиндукцией.

В случае использования ингибиторов EGFR в 1-й линии терапии РТК длительность применения таргетных агентов в настоящее время не определена. Обычно терапию продолжают до прогрессирования или непереносимой токсичности, однако в среднем эти препараты используются 5–6 мес.

В заключение следует сказать, что несмотря на серьезные позитивные сдвиги, произошедшие в терапии РТК за последнее 10-летие, лечение этой когорты больных остается актуальной проблемой онкологии. Многие вопросы остаются нерешенными или спорными.

Главной задачей онкологов является максимально возможная индивидуализация лечебного процесса на всех этапах помощи больным, начиная от операции и заканчивая паллиативной терапией.

Решение этой задачи возможно лишь объединенными силами молекулярных биологов, генетиков, хирургов, радиологов и медицинских онкологов.

1. Weber S.M., Jamagin W.R. et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):643–50.
2. Choti M.A., Sitzmann J.V. et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759–66.
3. Tomlinson J.S., Jarnagin W.R. et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4575–80.
4. Kemeny N., Huang Y. et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341(27):2039–48.
5. Kemeny M.M., Adak S. et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy — an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1499–505.
6. Langer B., Bleiberg H., Labianca R. et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21(abstr 592).
7. Portier G., Elias D. et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976–82.
8. Mitry E., Fields A.L. et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4906–11.
9. Ychou M., Hohenberger W. et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(12):1964–70.
10. Voest E.E., Snoeren N. A randomized two-arm phase III study to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) versus CAPOX alone in post radical resection of patients with liver metastases of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl): abstr 3565.
11. Nordlinger B., Sorbye H. 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; 371(9617):1007–16.
12. Benoist S., Brouquet A. et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24(24):3939–45.
13. Gaujoux S., Goere D. Outcome of colorectal liver metastases vanishing under chemotherapy and finally missing after surgery. *J Clin Oncol* 2010;28(15s): abstr 3548.
14. De Haas R.J., Wicherts D.A. et al. "R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?" *Ann Surg* 2008;248(4):626–37.
15. Ruers T., Punt C.J. Final results of the EORTC intergroup randomized study 40004 (CLOCC) evaluating the benefit of radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM). *J Clin Oncol* 2010;28(15s):abstr 3526.
16. Wong S. L., Mangu P. B. et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(3):493–508.
17. Engels B., Everaert H. et al. Phase II study of helical tomotherapy for oligometastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2011;22(2):362–8.
18. Inoue M., Ohta M. et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004;78(1):238–44.
19. Adam R., Delvart V. et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644–57; discussion 657–8.
20. Souglakos J., Androulakis N. 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). *Br J Cancer* 2006;94(6):798–805.
21. Falcone A., Ricci S. 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):1670–6.
22. Ychou M., Viret F. 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;62(2):195–201.
23. Morelli M.F., Santomaggio A. et al. Triplet schedule of weekly 5-fluorouracil and alternating irinotecan or oxaliplatin in advanced colorectal cancer: a dose-finding and phase II study. *Oncol Rep* 2010;23(6):1635–40.
24. Bajetta E., Celio L. et al. Capecitabine plus oxaliplatin and irinotecan regimen every other week: a phase I/II study in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2007;18(11):1810–6.
25. Vasele E., Masi G. 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):1720–4.
26. Von Moos R., Roth A. et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine (OCX) for first-line treatment of advanced/metastatic colorectal cancer: a phase I trial (SAKK 41/03). *Onkologie* 2010;33(6):295–9.
27. Zarate R., Rodriguez J. et al. Oxaliplatin, irinotecan and capecitabine as first-line therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): a dose-finding study and pharmacogenomic analysis. *Br J Cancer* 2010; 102(6):987–94.
28. Hurwitz H., Fehrenbacher L. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–42.
29. Saltz L.B., Clarke S. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):2013–9.
30. Tol J., Koopman M. et al. Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563–72.
31. Hecht J.R., Mitchell E. et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):672–80.
32. Van Cutsem E., Kohne C.H. et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408–17.
33. Bokemeyer C., Bondarenko I. et al. Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663–71.
34. Grothey A. EGFR antibodies in colorectal cancer: where do they belong? *J Clin Oncol* 2010;28(31):4668–70; DOI:10.1200/JCO.2010.29.3407.
35. Douillard J.Y., Siena S. et al. Randomized phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously

- untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697–705.
36. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C., Rosen L.S. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000 Sep 28;343(13):905–14.
37. Douillard J.Y., Cunningham D. et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 Mar 25;355(9209):1041–7.
38. Kohne C.H., Cunningham D. et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13(2):308–17.
39. Tournigand C. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004 Jan;22(2):229–37.
40. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J., Allman D. et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001 Nov 1;19(21):4097–410.
41. Hoff P.M., Ansari R., Batist G. et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as firstline treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2282–92.
42. Schmoll H.J., Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007 Jul 14;370(9582):105–07.
43. Schmiegell W., Pox C., Arnold D., Porschen R., Rödel C., Reinacher-Schick A. Clinical practice guideline: colorectal carcinoma — the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(51–52):843–8.
44. Arnold D. Diagnosis and treatment of liver metastases from primary colorectal tumour. *Onkologie* 2009;32(suppl 2):7–12.
45. Maughan T.S. Oxaliplatin and fluoropyrimidine chemotherapy plus or minus cetuximab: The effect of infusional 5-FU or capecitabine on the outcomes of the MRC COIN trial in advanced colorectal cancer (ACRC). *Gastrointestinal Cancers Symposium 2010. Abstr.* 402.
46. Tveit K., Guren T. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314). *Ann Oncol* 2010;21(s8):LBA 20.
47. Kabbinnar F.F., Schulz J. et al. 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;23(16):3697–705.
48. Fuchs C.S., Marshall J. 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):4779–86.
49. Hochster H.S., Hart L.L. et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3523–9.
50. Reinacher-Schick A.C., Kubicka S. Activity of the combination of bevacizumab (Bev) with capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) or capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) in advanced colorectal cancer (ACRC): A randomized phase II study of the AIO Colorectal Study Group (AIO trial 0604). *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl):abstr 4030.
51. Tebbutt N.C., Wilson K. et al. Capecitabine, bevacizumab and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191–8.
52. Lal R., Dickson J. et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3023–31.
53. Giantonio B.J., Catalano P.J. et al. 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;25(12):1539–44.
54. Cunningham D., Humblet Y. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337–45.
55. Jonker D.J., O'Callaghan C.J. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040–8.
56. Van Cutsem E., Peeters M. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658–64.
57. Sobrero A.F., Maurel J. et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311–9.
58. Wilke H., Glynne-Jones R. et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5335–43.
59. Peeters M., Price T. et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2009; 7(3 suppl):14LBA.
60. De Gramont A., Buyse M. et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3224–9.
61. Dimou A., Syrigos K. N. et al. Is there a role for mitomycin C in metastatic colorectal cancer? *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(6):723–35.
62. Chibaudel B., Maindault-Goebel F. et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727–33.
63. Adams R., Wilson R. Intermittent vs continuous oxaliplatin-based combination chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer: first analysis of Quality of Life and updated efficacy results from the MRC COIN trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2010 (abstr 284)*.
64. Maughan T.S., James R.D. et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361(9356):457–64.
65. Grothey A. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the phase III CONcePT trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(May 20 suppl):abstr 4010.
66. Labianca R., Sobrero A. et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1236–42.
67. Mancuso M.R., Davis R. et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 2006; 116(10):2610–21.
68. Cacheux W., Boissier T. et al. Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery. *Ann Oncol* 2008;19(9):1659–61.