

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

РАК ОБОДОВОЇ КИШКИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Зміст.....	2
Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови.....	5
Список скорочень.....	7
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.....	9
Вступ	37
Критерії пошуку літератури та методологія оновлення настанов	37
Оцінка ризиків	38
Синдром Лінча.....	38
Значення вітаміну D при КРР.....	39
Інші фактори ризику КРР	40
Профілактика КРР	41
Класифікація за стадіями.....	41
Патоморфологія.....	44
Радіальний край резекції.....	46
Лімфатичні вузли.....	47
Пухлинні депозити	49
Периневральної інвазія.....	49
Ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп	49
Аденокарциноми тонкої кишки та апендиксу	50
Клінічна картина та лікування неметастатичного захворювання Діагностика та ведення випадків малігнізованого поліпу	50
Діагностика та ведення випадків неметастатичного інвазивного раку товстої кишки	51
Обсяг діагностичних досліджень в разі первинно виявленого неметастатичного раку ободової кишки:	52
Обсяг діагностичних досліджень в разі первинно виявленого неметастатичного раку ободової кишки:	52
Принципи візуалізації	53
Хірургічне лікування.....	55
Малоінвазивні підходи до колектомії.....	56
Принципи хірургічного лікування	57
Ад'ювантна хіміотерапія при резектабельному раку товстої кишки	60
Кінцеві точки клінічних досліджень щодо ад'ювантної хіміотерапії	62
Ад'ювантна хіміотерапія при II стадії захворювання.....	63
Мікросателітна нестабільність	64
Мультигенні тести, шкала Immunoscope та циркулююча ДНК пухлини (цпДНК)	65
Ад'ювантна хіміотерапія у пацієнтів літнього віку	67
Терміни проведення ад'ювантної терапії	68
Схема ад'ювантної терапії FOLFOX та інфузійне введення 5-ФУ/ЛВ.....	69
Ад'ювантна терапія за допомогою капецитабіну та схеми CAPEOX	70
Тривалість ад'ювантної терапії.....	70
Не рекомендовані схеми ад'ювантної терапії	72
Неoad'ювантна терапія при резектабельному раку товстої кишки	73
Тактика ведення при метастатичному ураженні	73
Періопераційна хіміопроменева терапія	74
Хірургічне лікування метастазів колоректального раку	75
Принципи хірургічного лікування при метастатичній хворобі Резекційна хірургія печінки:76	

Резекційна хірургія легень.....	77
Місцева терапія метастазів	77
Інфузія у печінкову артерію	78
Артеріальна катетер-спрямована терапія	78
Радіоемболізація	79
Абляція пухлин.....	80
Зовнішня променева терапія, спрямована на печінку або легені.....	81
Карциноматоз очеревини.....	81
Циторедукція із застосуванням гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії.....	82
Визначення придатності до резекції	83
Переведення в резектабельний стан	84
Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія з приводу резектабельного метастатичного захворювання.....	86
Системна терапія при поширеному або метастатичному захворюванні	88
Послідовність та терміни проведення терапії.....	88
Відновлення терапії / повторне призначення терапії	89
Підтримувальна терапія.....	89
Біоаналоги	91
Мутації генів KRAS та NRAS	91
Мутації V600E гена BRAF.....	93
Ампліфікація/надмірна експресія HER2.....	94
Статус dMMR/MSI-H.....	95
Злиття генів NTRK	95
Мутаційне навантаження пухлини (МНП).....	95
Значний токсичний вплив фторпіримідину	96
Схеми лікування, які не рекомендовані.....	96
Системна терапія першої лінії за схемою FOLFOX	98
CAPEOX в якості терапії першої лінії.....	99
FOLFIRI в якості терапії першої лінії.....	100
Інфузійне введення 5-ФУ/ЛВ та капецитабін в якості терапії першої лінії.....	101
FOLFOXIRI в якості терапії першої лінії.....	101
Бевацизумаб в якості терапії першої лінії.....	102
Цетуксимаб або панітумумаб в якості терапії першої лінії у випадках захворювання із диким типом KRAS/NRAS.....	105
Схеми таргетної терапії при метастатичному РОК	110
Системна терапія другої або наступних ліній.....	110
Зів-афліберсепт	113
Рамуцирумаб.....	114
Регорафеніб.....	119
Трифлуридин-типірацил (ТАС-102)	120
Діагностика і тактика ведення випадків синхронного метастатичного ураження	121
Резектабельні синхронні метастази в печінку або легені	122
Нерезектабельні синхронні метастази в печінку або легені.....	122
Синхронні метастази в черевну порожнину/очеревину	124
Кінцеві точки для клінічних випробувань при поширеному КРР.....	125
Спостереження після лікування	125
Спостереження за локорегіонарними ураженнями	126
Ведення випадків із підвищеним рівнем PEA	129

Подальше спостереження	129
Оптимальні інтервали спостереження пацієнтів із запальним захворюванням кишечника	130
Вторинна хіміопрофілактика у пацієнтів, які перенесли лікування KPP	132
Резюме	133
Referencias	134

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Безносенко Андрій Петрович	завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Войтко Наталія Леонтіївна	завідуюча хіміотерапевтичним відділенням № 2 комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Домбровський Ярослав Олександрович	лікар-патологоанатом медичної лабораторії CSD товариства з обмеженою відповідальністю «Сі Ес Ді Лаб» (за згодою);
Звірич Віталій Васильович	завідувач відділення онкопроктології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Єсіна Ксенія Ігорівна	представник громадської організації «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Ільїн Євген Олександрович	завідувач онкохірургічного відділення шлунково-кишкового тракту комунального некомерційного підприємства «Обласний центр онкології» (за згодою);
Карач Інна Петрівна	завідуюча Центром променевої діагностики та терапії комунального некомерційного підприємства «Миколаївський обласний центр онкології Миколаївської обласної ради» (за згодою);
Косьміна Костянтин Володимирович	завідувач обласного центру онкохірургії комунального некомерційного підприємства «Черкаський обласний онкологічний диспансер Черкаської обласної ради» (за згодою);
Крулько Степан Іванович	головний лікар Українського центру томотерапії товариства з обмеженою відповідальністю «Український центр томотерапії» (за згодою);
Махмудов Дмитро Ельдарович	лікар-хірург-онколог відділення онколопроктології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Олійніченко Олена Геннадіївна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);

Пономарьова Ольга Володимирівна завідувача хіміотерапевтичним відділенням № 1 комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);

Шудрак Анатолій Анатолійович заступник головного лікаря з хірургічної частини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку».

Балан Юлія Михайлівна керівник відділу цифрового маркетингу БО «БФ «ІНСПІРЕЙШН ФЕМІЛІ» (за згодою), секретар робочої групи.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Гордійчук Прокоп Іванович завідувач кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор;

Колеснік Олексій Петрович професор кафедри онкології й онкохірургії Запорізького державного медичного університету, д.мед.н., професор

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2030 рік

Список скорочень

БРВ	безрецидивна виживаність
ВБЗ	виживаність без захворювання
ВБП	виживаність без прогресування
ВБР	виживаність без рецидиву
ВР	відносний ризик
ГЕ	гематоксилін/еозин (методика фарбування)
ГПХ	гіпертермічна інтраперитонеальна хіміотерапія
ДПТ	дистанційна променева терапія
ЗПТ	зовнішня променева терапія
ЗСВ	захворювання-специфічна виживаність
ІГХ	імуногістохімічне дослідження
ІМТ	індекс маси тіла
ІОПТ	інтраопераційна променева терапія
КН	клінічна настанова
КРР	колоректальний рак
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лейковорин
ЛВІ	лімфоваскулярна інвазія
мКРР	метастатичний колоректальний рак
МНП	мутаційне навантаження пухлини
МРТ	магнітно-резонансна томографія
МХА	мікрохвильова абляція
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
ПВАХ	печінкова внутрішньоартеріальна хіміотерапія
ПЕТ/КТ	позитронно-емісійна томографія, поєднана з комп'ютерною томографією
ПЛР	полімеразно-ланцюгова реакція
ПМЕ	повна мезоколічна ексцизія
ПНІ	периневральна інвазія
ПР	побічні реакції
ПТ	променева терапія
ПТМІ	променева терапія з модулюванням інтенсивності
РЕА	раково-ембріональний антиген
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РЧА	радіочастотна абляція
САП	сімейний аденоматозний поліпоз
САПТ	стереотаксична абляційна променева терапія
СНКРР	спадковий не поліпозний колоректальний рак
СПТ	стереотаксична променева терапія
ТАХЕ	транскатетерна артеріальна хіміоемболізація
5-ФУ	фторурацил
ФДГ	фтордезоксиглюкоза
циДНК	циркулююча пухлинна ДНК

AJCC	(American Joint Committee on Cancer) – Американський об'єднаний онкологічний комітет
ASCO	(American Society of Clinical Oncology) – американське співтовариство з клінічної онкології
ASCP	(American Society of Pathology) – американське співтовариство патоморфологів
CAP	(College of American Pathology) – колегія американських патологів
CDC	(Center of Disease Control) – центр з контролю та профілактики захворювань
dMMR	(deficiency mismatch repair) – дефіцит відновлення комплементарності
EGFR	(Epidermal Growth Factor Receptor) – рецептор епідермального фактору росту
ESMO	європейська спільнота з медичної онкології
FDA	(Food and Drug Administration) – служба нагляду за харчовими продуктами та лікарськими засобами США
MSI	(Microsatellite instability) – мікросателітна нестабільність
NCCN	(National Comprehensive Cancer Network) - Національна загальна онкологічна мережа
OS 3B	(overall survival) – загальна виживаність
SEER	(Surveillance, Epidemiology and End Results programme) – Програма спостереження, епідеміології та кінцевих результатів
VEGF	(Vascular endothelial growth factor) - фактор росту ендотелію судин

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (далі - КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України.

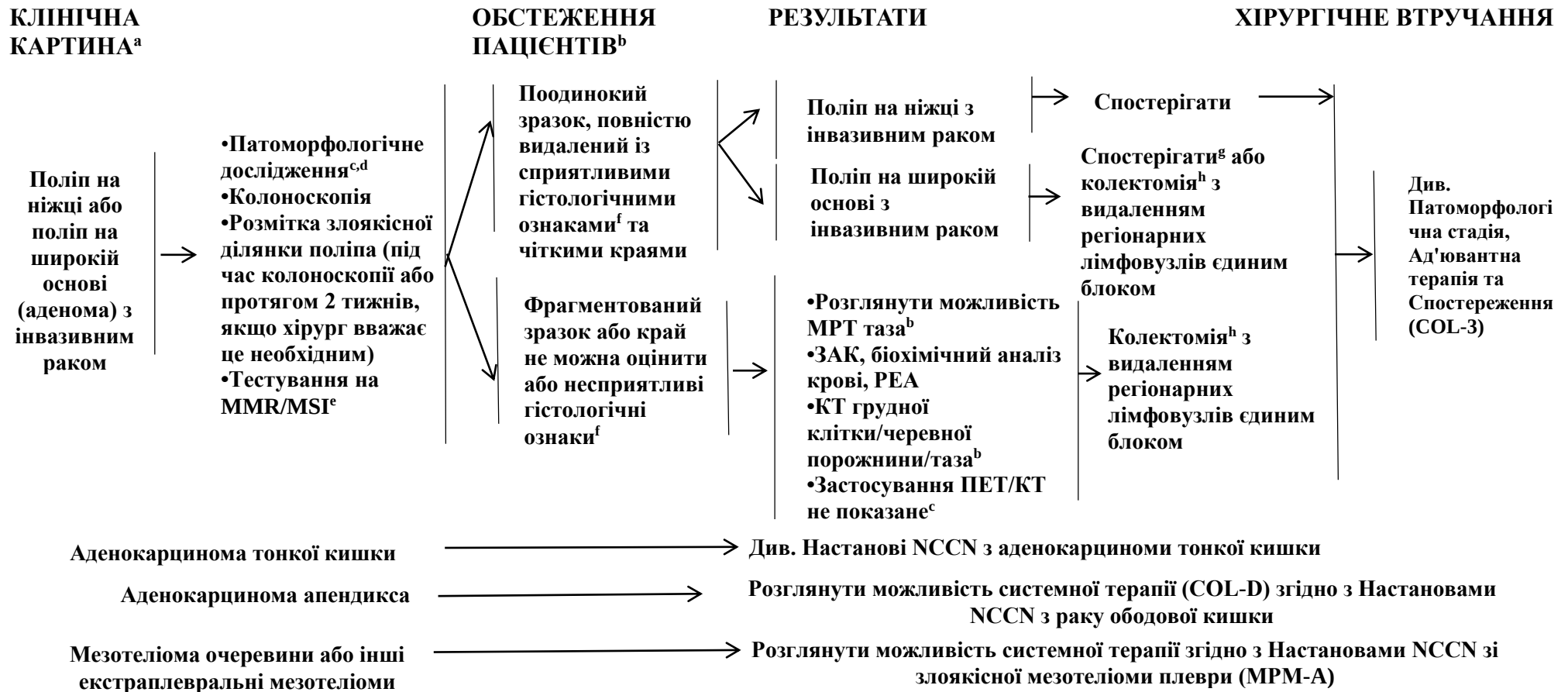
Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer Version 3.2021**, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з раком ободової кишки, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Адаптація КН передбачала внесення в незмінний текст оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Рак ободової кишки» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

Необхідно зазначити, що застосування деяких лікарських засобів в схемах хіміотерапії, що продемонстрували достатню ефективність у клінічних дослідженнях при лікуванні пацієнтів на РОК, в Україні може мати обмеження через відсутність відповідних показань для застосування у затверджених МОЗ України інструкціях для медичного застосування. Відповідно до статті 44 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» незареєстровані лікарські засоби, можуть використовуватися в інтересах лікування особи тільки за умови отримання письмової згоди та інформування пацієнта або його законного представника про цілі, методи, побічні ефекти, можливий ризик та очікувані результати лікування.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer Version 3.2021



Усіх пацієнтів з раком ободової кишки слід опитати стосовно їхнього сімейного анамнезу та проаналізувати цю інформацію для оцінки ризиків. Що стосується пацієнтів з підозрюваним синдромом Лінча, сімейним аденоматозним поліпозом (САП) та ослабленим САП, див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.

Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Підтвердити наявність інвазивного раку (pT1). pTis не має біологічного потенціалу для метастазування.

Не встановлено, чи корисні молекулярні маркери для визначення лікування (предиктори) та прогнозування. College of American Pathologists Consensus Statement

Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8): тестування на MSI або MMR.

Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B): ендоскопічно видалений малігнізований поліп.

Можна розглянути можливість спостереження, розуміючи, що частота небажаних результатів (таких як залишкова хвороба, рецидиви захворювання, смертність і гематогенні метастази, але без метастазів у лімфовузлах) значно вища, ніж у випадку поліпоїдних малігнізованих поліпів. Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B): ендоскопічно видалений малігнізований поліп.

Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C 1 з 3).

КЛІНІЧНА КАРТИНА^aОБСТЕЖЕННЯ
ПАЦІЄНТІВ

РЕЗУЛЬТАТИ

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ^b

Рак
ободової
кишки,
придатний
для
резекції
(неметаста-
тичний)ⁱ

•Біопсія
•Тестування на
MMR/MSI^c
•Патоморфологічне
дослідження^f
•Колоноскопія
•Розглянути можливість
MPT черевної
порожнини/таза^{b,j}
•ЗАК, біохімічний аналіз
крові, РЕА
•КТ грудної
клітки/черевної
порожнини/таза^b
•Фахівець з ентеростомії
за показаннями для
передопераційної
розмітки місця, навчання
•Застосування ПЕТ/КТ не
показане^b
•Обговорення/консульту-
вання щодо ризику
фертильності у
відповідних пацієнтів

Резекція можлива,
відсутність непрохідності

Резекція
можлива,
непрохідність

Масивне ураження
лімфовузлів або
клінічна стадія T4b

Місцево
нерезектабельний або
неоперабельний з
медичної точки зору

Колектомія^h з видалення
регіонарних лімфовузлів
єдиним блоком

Одноетапна колектомія^h з
видаленням регіонарних
лімфовузлів єдиним блоком
або

Накладення стоми або

Шунтування або

Встановлення стенту
(в окремих випадках)

Розглянути можливість
неоад'ювантної терапії за
схемами FOLFOX або
CAPEOX

Див. Системна
терапія (COL-D)

або
Інфузійний 5-ФУ + ПТ^{k,l}
або капецитабін + ПТ^{k,l}

Колектомія^h
з
видаленням
регіонарних
лімфовузлів
єдиним

Провести
повторну
оцінку
можливості
переведенн
я в
операбельн
ий стан^{b,h}

Хірургічне
втручання
± ІОПТ^k
або
системна
терапія
(COL-D)

Див.
Патоморфоло-
гічна стадія,
Ад'ювантна
терапія та
Спостережен
ня (COL-3)

Див.
Ад'юва
нтна
терапія
(COL-5)

Підозрювана чи підтверджена
метастатична аденокарцинома

Див. ведення підозрюваної або підтвердженої метастатичної
синхронної аденокарциноми (COL-4)

^a Усіх пацієнтів з раком ободової кишки слід опитати стосовно їхнього сімейного анамнезу та проаналізувати цю інформацію для оцінки ризиків. Що стосується пацієнтів з підозрюваним синдромом Лінча, САП та ослабленим САП, див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.

^b Див. Принципи візуалізації (COL-A).

^c Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8): тестування на MSI або MMR.

^f Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B): рак ободової кишки, придатний для резекції, патоморфологічна стадія та оцінка лімфатичних вузлів.

^h Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C 1 з 3).

ⁱ Що стосується інструментів для оптимальної оцінки та лікування людей літнього віку з онкозахворюваннями, див. Настанови NCCN з онкозахворювань у людей літнього віку.

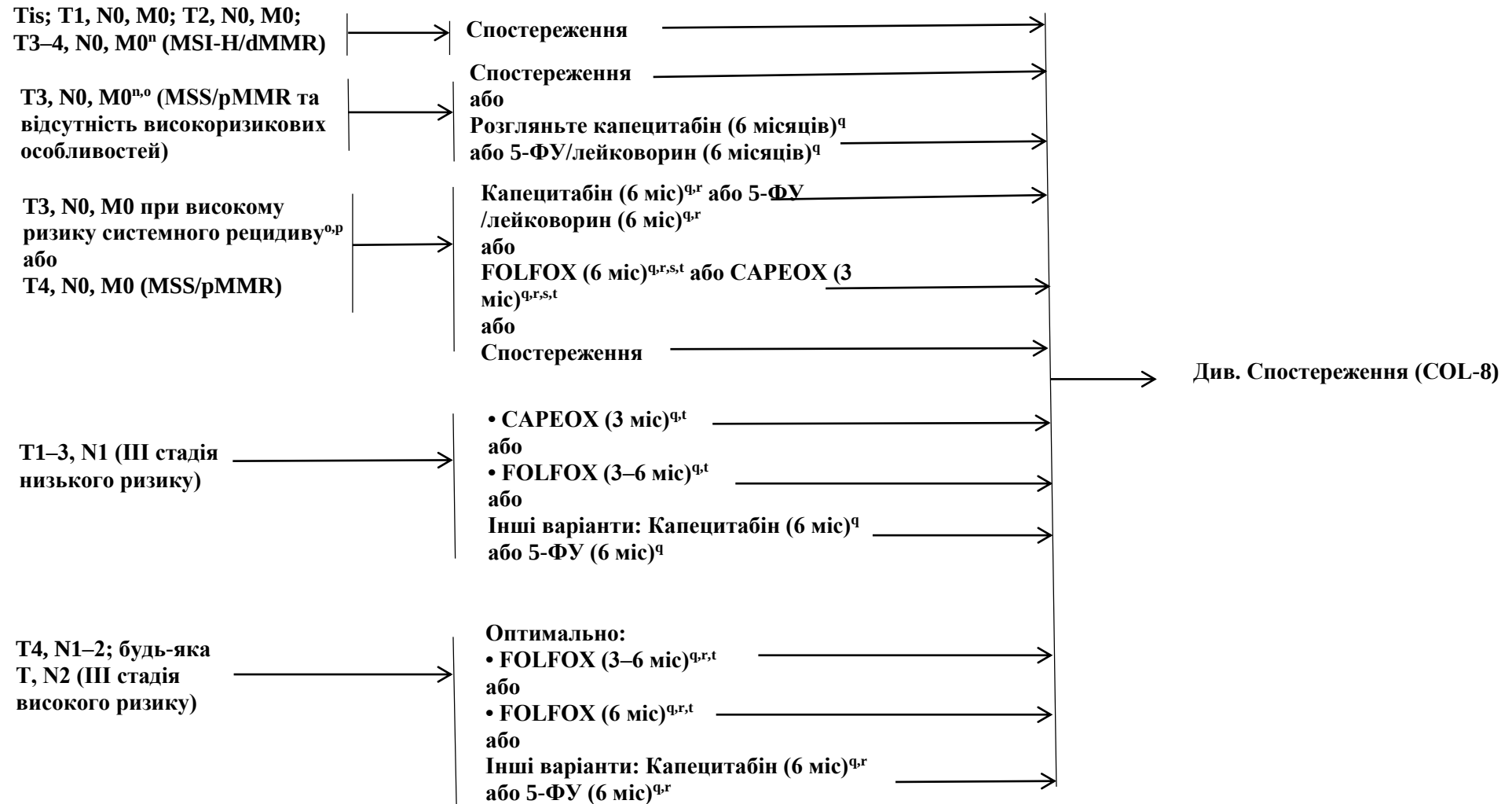
^j Розглянути можливість МРТ для диференціальної діагностики раку прямої кишки та раку ободової кишки (наприклад, низько розташована пухлина сигмовидної кишки). Пряма кишка лежить нижче віртуальної лінії від мису крижової кістки до верхнього краю симфізу, що визначається на МРТ.

^k Див. Принципи променевої та хіміопроменевої терапії (COL-E).

^l Схема болусний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є придатним варіантом для пацієнтів

Коментар робочої групи:

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу 5-ФУ – фторурацил.

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА СТАДІЯ^mАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ^{b,u}

^b Див. Принципи візуалізації (COL-A).

^m Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B).

ⁿ Див. Принципи оцінки ризиків захворювання II стадії (COL-F)

^o Фактори високого ризику рецидиву (за винятком тих видів раку, які є MSI-H): низькодиференційована/недиференційована гістологія, лімфоваскулярна інвазія, кишкова непрохідність, обстеження <12 лімфовузлів, периневральна інвазія, локалізована перфорація або близькі невизначені позитивні краї або брунькування пухлини. Жодні дані не вказують на кореляцію між особливостями ризику та вибором хіміотерапії у пацієнтів із захворюванням II стадії високого ризику.

^p Даних, щоб рекомендувати використання мультигенних панелей для підбору ад'ювантної терапії, недостатньо.

^q Див. Принципи ад'ювантної терапії (COL-G).

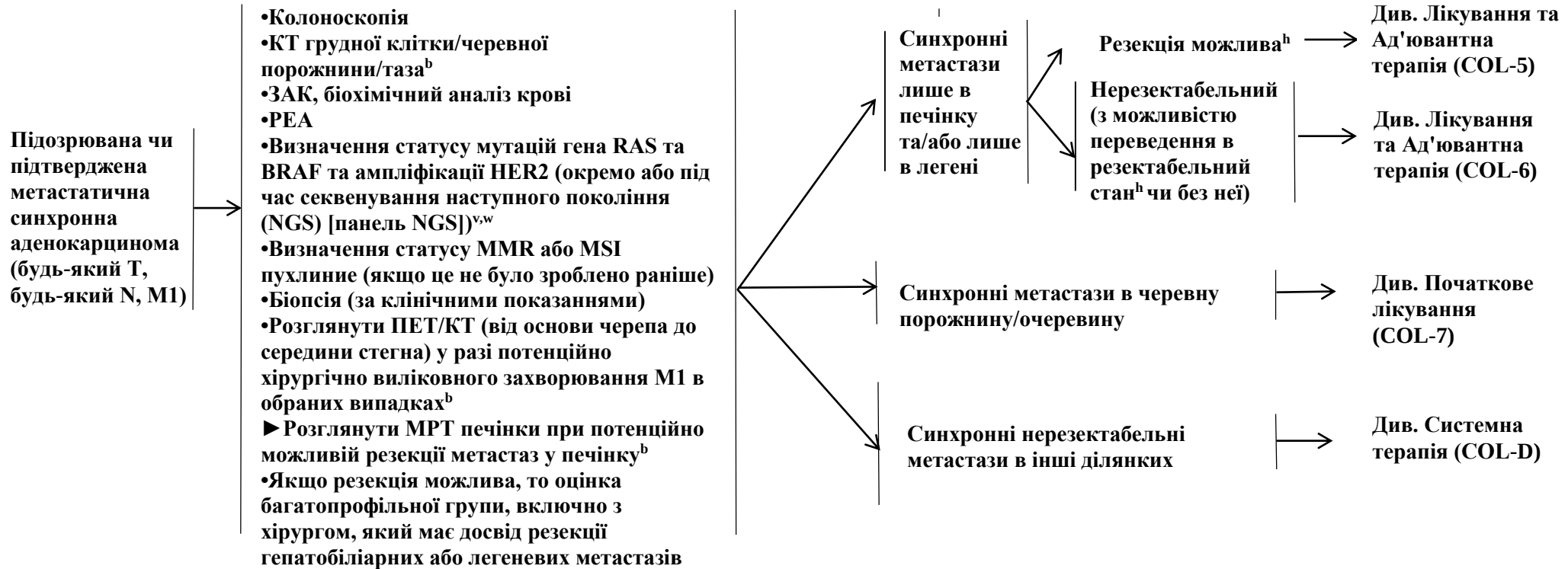
^r Розглянути можливість ПТ при T4 з проникненням у фіксовану структуру.

Див. Принципи променевої та хіміопроменевої терапії (COL-E).

^s При додаванні оксаліплатину до схеми 5-ФУ/лейковорин при раку ободової кишки II стадії переваги у виживаності не відзначені. Tournigand C, et al. J Clin Oncol 2012; 30:3353-3360.

^t Користь додавання оксаліплатину до схеми 5-ФУ/лейковорин у пацієнтів віком від 70 років не було доведено.

^u Хоча не менша ефективність 3-місячної схеми CAPEOX порівняно з 6-місячною схемою не була доведена, показники 5-річної загальної виживаності для 3-місячної схеми CAPEOX були чисельно подібними до показників 6-місячної схеми CAPEOX (82,1% порівняно з 81,2%; BP 0,96), при цьому показники токсичності були значно нижчими. (Andre T, et al. Lancet Oncol 2020; 21:1620-1629). Ці результати обґрунтовують застосування ад'ювантної схеми CAPEOX протягом 3 місяців, а не 6 місяців, у переважній більшості пацієнтів з раком ободової кишки III стадії. У пацієнтів з раком ободової кишки стадії T1–3, N1 (III стадія низького ризику), 3-місячна схема CAPEOX не поступалась 6-місячній схемі CAPEOX з точки зору виживаності без ознак захворювання; не менша ефективність застосування схеми FOLFOX протягом 3 місяців порівняно із застосуванням протягом 6 місяців не була доведена. У пацієнтів з раком ободової кишки стадії T4, N1–2 або будь-якої стадії T, N2 (III стадія високого ризику), 3-місячна схема FOLFOX поступалась 6-місячній схемі FOLFOX з точки зору виживаності без ознак захворювання, тоді як не менша ефективність застосування схеми CAPEOX протягом 3 місяців порівняно із застосуванням протягом 6 місяців не була доведена. У пацієнтів, які отримували лікування протягом 3 місяців, показники нейротоксичності 3+ ступеня були нижчими порівняно з 6-місячною схемою (3% порівняно з 16% для схеми FOLFOX; 3% порівняно з 19% для схеми CAPEOX). Grothey A, et al. N Engl J Med 2018;378:1177-1188.



Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8): тестування на MSI або MMR.

Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C 2 з 3).

Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8): тестування на мутації KRAS, NRAS та BRAF.

За наявності відомих мутацій RAS/RAF тестування на HER2 не показане. Панелі NGS мають здатність вловлювати рідкісні та потенційні мутації і злиття.

Розглянути можливість резекції, лише якщо існує неминучий ризик непрохідності, значної кровотечі, перфорації або інших значущих симптомів, пов'язаних з пухлиною.

ЛІКУВАННЯ

Резектабельні^h синхронні метастази лише в печінку та/або лише в легені

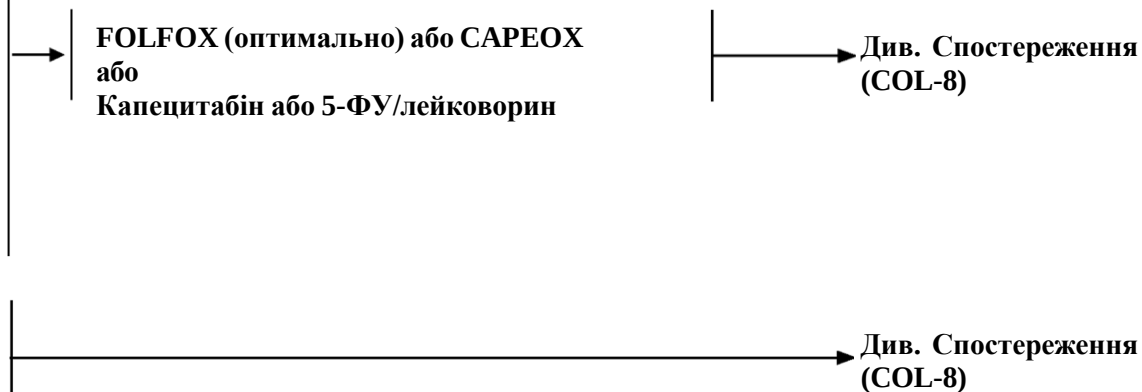
АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ^b (ДО 6 МІС ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ) (резектабельне метастатичне захворювання)

Синхронна або поетапна колектомія^y з резекцією печінки або легень (оптимально) та/або місцевою терапією^z або

Неоад'ювантна терапія (протягом 2–3 місяців) за схемою FOLFOX (оптимально) або CAPEOX (оптимально) або FOLFIRI (категорія 2B) або FOLFOXIRI (категорія 2B) з наступною синхронною або поетапною колектомією^y та резекцією метастатичного ураження або

Колектомія^y з наступною хіміотерапією (впродовж 2–3 місяців) за схемою FOLFOX (оптимально) або CAPEOX (оптимально) або FOLFIRI (категорія 2B) або FOLFOXIRI (категорія 2B) та поетапною резекцією метастатичного ураження або

Розглянути можливість призначення схеми ([Ніволумаб ± іпілілумаб] або пембролізумабу [оптимально]) (лише при dMMR/MSI-H)^{aa} з наступною синхронною або поетапною колектомією^y та резекцією метастатичного ураження



^b Див. Принципи візуалізації (COL-A).

^h Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C 2 з 3).

^y Інфузія у печінкову артерію ± системний 5-ФУ/лейковорин (категорія 2B) також є придатним варіантом в установах, фахівці яких розуміються на хірургічних та медичних онкологічних аспектах цієї процедури.

^z Слід віддати перевагу резекції перед процедурами місцевої абляції (наприклад, абляції під візуалізаційним контролем або СПТ). Однак ці місцеві методи можна розглянути при олігометастазах в печінку чи легені (COL-C and COL-E).

^{aa} Дані обмежені, і ризик раннього прогресування може бути вищим, ніж при хіміотерапії. Andre T, et al. N Engl J Med 2020;383:2207-2218.

Коментар робочої групи:

На момент розробки клінічної настанови лікарські засоби ніволумаб та іпілілумаб в Україні не зареєстровані.

ЛІКУВАННЯ

Синхронізована чи поетапна резекція^h

при раку ободової кишки та метастатичному раку

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ^b

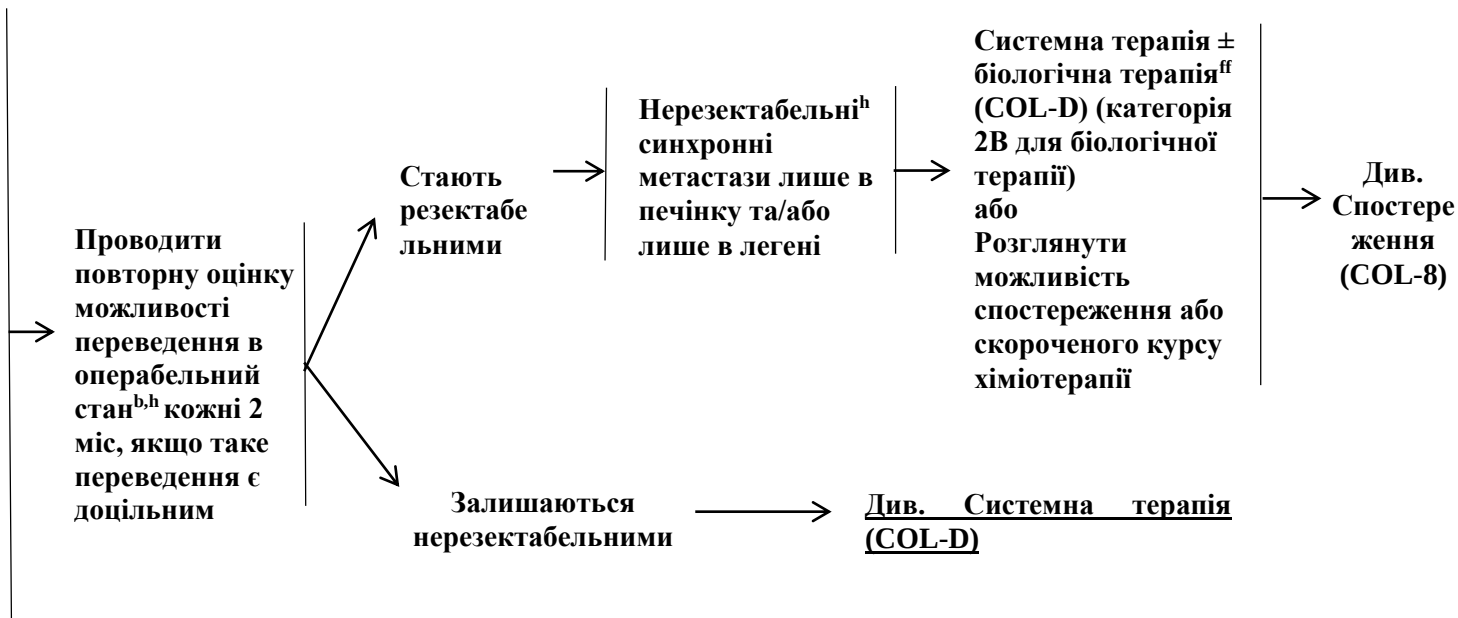
(ДО 6 МІС ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ)

•Системна терапія

► FOLFIRI або FOLFOX або CAPEOX або FOLFOXIRI ± бевацизумаб^{bb,cc} або

► FOLFIRI або FOLFOX або FOLFOXIRI ± панітумумаб або цетуксимаб^{dd} (категорія 2В для комбінації FOLFOXIRI) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT та лівобічних пухлинах)^{v,ee} або ► ([Ніволумаб ± іпіліумаб] або пембролізумаб [оптимально]) (лише при dMMR/MSI-H)^{aa}

•Розглянути можливість резекції^h, лише якщо існує неминучий ризик непрохідності, значної кровотечі, перфорації або інших значущих симптомів, пов'язаних з пухлиною



Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Див. Рецидив (COL-9) Принципи хірургічного втручання (COL-C 2 з 3).

Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8): тестування на мутації KRAS, NRAS та BRAF.

Дані обмежені, і ризик раннього прогресування може бути вищим, ніж при хіміотерапії. Andre T, et al. N Engl J Med 2020; 383:2207-2218.

Останню дозу бевацизумабу та планову операцію має розділяти щонайменше 6-тижневий інтервал, а повторне застосування бевацизумабу слід відкласти щонайменше на 6–8 тижнів після операції. Існує підвищений ризик інсульту та інших артеріальних ускладнень, особливо у осіб у віці ≥65 років.

Застосування бевацизумабу може перешкоджати загоєнню ран.

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

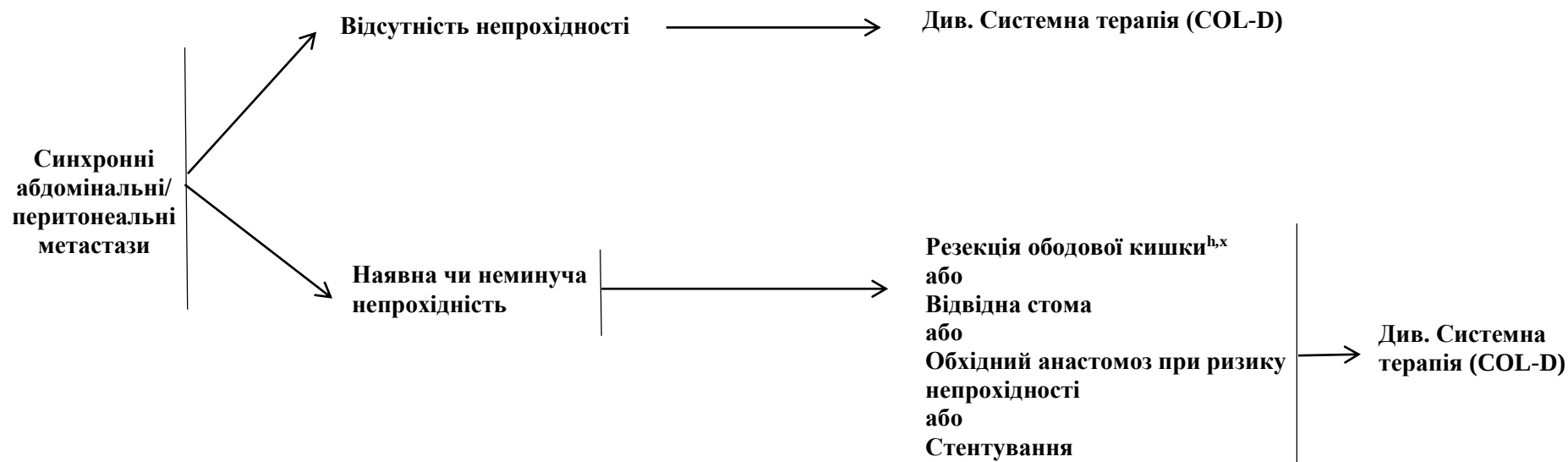
Існують суперечливі дані щодо застосування схеми FOLFOX + цетуксимаб у пацієнтів з потенційно резектабельними метастазами в печінку.

Група експертів визначає ліву частину ободової кишки як селезінковий згин до прямої кишки. Наявні дані свідчать про те, що пацієнти з пухлинами, що походять з правої частини ободової кишки (печінковий згин через сліпу кишку), навряд чи дадуть відповідь на цетуксимаб і панітумумаб як терапія першої лінії з приводу метастатичного захворювання. Дані щодо відповіді на цетуксимаб і панітумумаб у пацієнтів з первинними пухлинами поперечної ободової кишки (від печінкового загину до селезінкового загину) відсутні.

Біологічна терапія підходить лише для подовження сприятливої відповіді на конверсійну терапію.

РЕЗУЛЬТАТИ

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ



^h Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C 2 з 3).

^x Розглянути можливість резекції, лише якщо існує неминучий ризик непрохідності, значної кровотечі, перфорації або інших значущих симптомів, пов'язаних з пухлиною.

^{eg} Повна циторедуктивна операція та/або інтраперитонеальна хіміотерапія можуть розглядатися в якості лікування у центрах із досвідом проведення таких процедур для обраних пацієнтів з обмеженими метастазами в очеревину, у яких може бути досягнута резекція R0.

ПАТОЛОГІЧНА СТАДІЯ	МОНІТОРИНГ/СПОСТЕРЕЖЕННЯ ^b		
I стадія	Колоноскопія ^a через 1 рік після операції •Повторити через 1 рік при поширеній аденомі •За відсутності поширеної аденоми ^{hh} повторити через 3 роки, потім кожні 5 років ⁱⁱ		
II, III стадія	•Медичний анамнез та фізикальний огляд кожні 3–6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6 місяців протягом усього 5 років •Тестування РЕА ^{jj} кожні 3–6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6 місяці протягом усього 5 років •КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза кожні 6–12 місяців (категорія 2В для частоти <12 місяців) протягом всього 5 років •Колоноскопія через 1 рік після операції, якщо передопераційну колоноскопію не було виконано через непрохідність в ураженні, колоноскопія через 3–6 місяців ▶ Повторити через 1 рік при поширеній аденомі ▶ За відсутності поширеної аденоми ^{hh} повторити через 3 роки, потім кожні 5 років ⁱⁱ •Застосування ПЕТ/КТ не показане •Див. Принципи виживання (COL-H)	Серійна оцінка РЕА або підтвердженний рецидив	Див. Обстеження пацієнтів та Лікування (COL-9)
IV стадія	•Медичний анамнез та фізикальний огляд кожні 3–6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6 місяців протягом усього 5 років •Тестування РЕА ^{jj} кожні 3–6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6 місяців протягом усього 5 років •КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза кожні 3–6 місяців (категорія 2В для частоти <6 місяців) x 2 роки, потім кожні 6–12 місяців протягом усього 5 років •Колоноскопія через 1 рік після операції, якщо передопераційну колоноскопію не було виконано через непрохідність в ураженні, колоноскопія через 3–6 місяців ▶ Повторити через 1 рік при поширеній аденомі ▶ За відсутності поширеної аденоми ^{hh} повторити через 3 роки, потім кожні 5 років ⁱⁱ •Див. Принципи виживання (COL-H)		

Усіх пацієнтів з раком ободової кишки слід опитати стосовно їхнього сімейного анамнезу та проаналізувати цю інформацію для оцінки ризиків. Що стосується пацієнтів з підозрюваним синдромом Лінча, САП та ослабленим САП, див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.

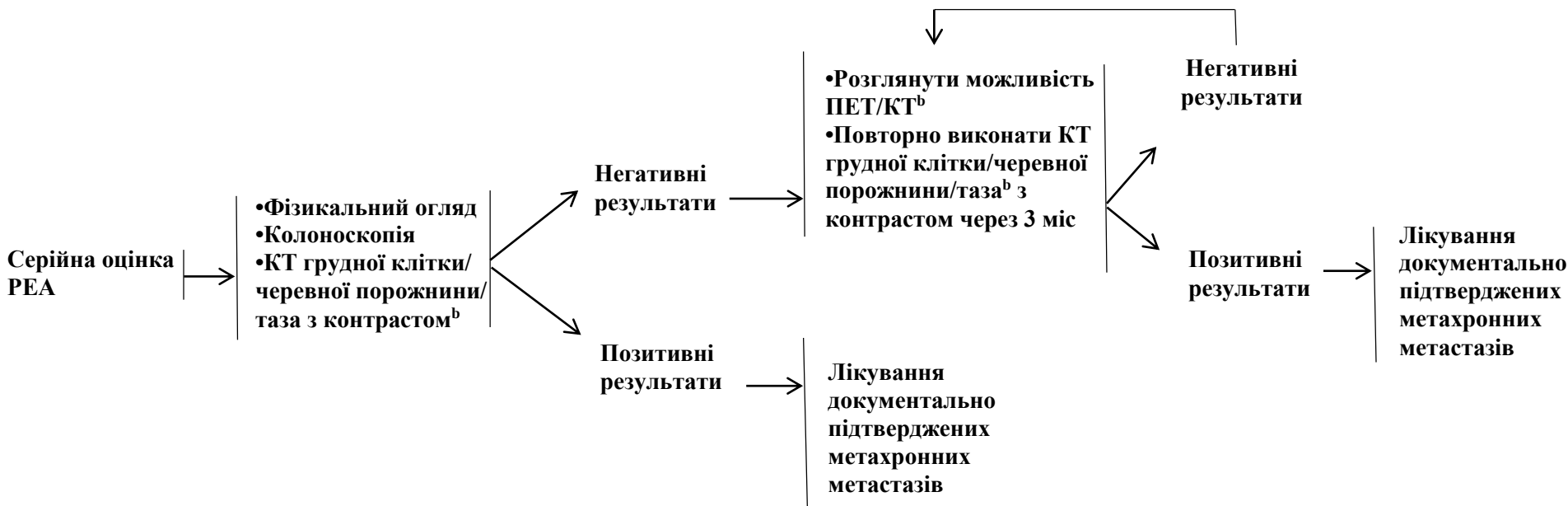
Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Ворсинчастий поліп, поліп діаметром >1 см або виражена дисплазія.

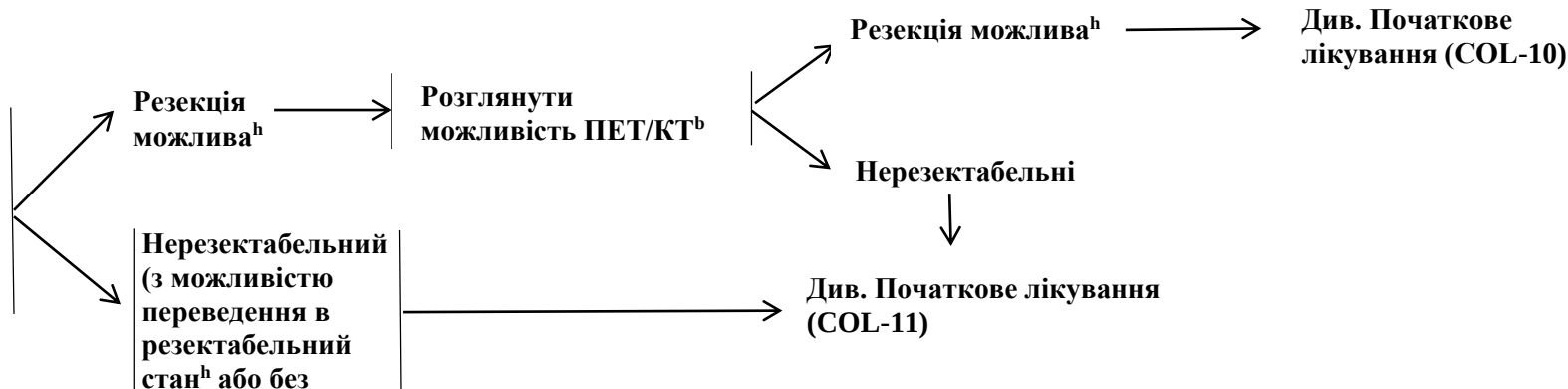
Якщо пацієнт є потенційним кандидатом на подальше втручання.

РЕЦИДИВ

ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ



Метахронні метастази, підтверджений, ^{kk}, ^{ll} шляхом КТ, МРТ та/або біопсії



Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C 2 з 3).

Визначення статусу мутацій гена RAS та BRAF та ампліфікації HER2 (окремо або під час секвенування NGS). За наявності відомих мутацій RAS/RAF тестування на HER2 не показане. Визначення статусу MMR або MSI пухлини (якщо це не було зроблено раніше) Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8): тестування на мутації KRAS, NRAS та BRAF, а також на мікросателітну нестабільність (MSI) або репарацію помилок реплікації ДНК (MMR). Панелі NGS мають здатність вловлювати рідкісні та потенційні мутації і злиття.

Пацієнтів має оглянути багатопрофільна група, до складу якої входить хірург-консультант, з метою виявлення потенційно операбельних пацієнтів.

РЕЗЕКТАБЕЛЬНІ МЕТАХРОННІ МЕТАСТАЗИ

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ

ТЕРАПІЯЬ (ДО 6 МІС ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ)

Відсутність
попередньої
хіміотерапії

Резекція
(оптимально)^y
або Місцева
терапія^z

FOLFOX або CAPEOX
(оптимально)
або
Капецитабін або 5-ФУ
/лейковорин

або
Неoad'ювантна
хіміотерапія (2–3 міс)
FOLFOX (оптимально)
або CAPEOX
(оптимально) або
(капецитабін або 5-ФУ
/лейковорин) (категорія
2B)

Резекція
(оптимально)^y
та/або
Місцева терапія^z

FOLFOX або CAPEOX
або Капецитабін
або 5-ФУ/лейковорин
або Спостереження

Попередня
хіміотерапія

Резекція
(оптимально)^y
або Місцева
терапія^z

Спостереження (оптимально у
разі попередньої терапії на
основі оксаліплатину)
або
Системна терапія ± біологічна
терапія (COL-D) (категорія 2B
для біологічної терапії)

або
Неoad'ювантна
хіміотерапія (2–3 міс)
FOLFOX
(оптимально) або
CAPEOX
(оптимально) або
капецитабін або 5-
ФУ/лейковорин

Резекція
(оптимально)^y
та/або
Місцева терапія^z

FOLFOX або CAPEOX
або Капецитабін
або 5-ФУ/лейковорин
або Спостереження

Див.
Спостереження
(COL-8)

Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Інфузія у печінкову артерію ± системний 5-ФУ/лейковорин (категорія 2B) також є придатним варіантом в установах, фахівці яких розуміються на хірургічних та медичних онкологічних аспектах цієї процедури.

Слід віддати перевагу резекції перед процедурами місцевої абляції (наприклад, абляції під візуалізаційним контролем або СПТ). Однак ці місцеві методи можна розглянути при олігометастазах в печінку чи легені (COL-C and COL-E).

НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНІ МЕТАХРОННІ МЕТАСТАЗИ

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ^{mm}

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ^b (ДО 6 МІС ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ)



Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C 2 з 3).

Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8): тестування на мутації KRAS, NRAS та BRAF.

Інфузія у печінкову артерію ± системний 5-ФУ/лейковорин (категорія 2В) також є придатним варіантом в установах, фахівці яких розуміються на хірургічних та медичних онкологічних аспектах цієї процедури.

Біологічна терапія підходить лише для подовження сприятливої відповіді на конверсійну терапію.

Що стосується рекомендації щодо ризику інфікування, моніторингу та профілактики при застосуванні таргетної терапії, див. пункт INF-A у Настановах NCCN з профілактики та лікування інфекцій при онкологічних захворюваннях.

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Бевацизумаб — це оптимальний антиангіогенний препарат з огляду на токсичність та/або вартість.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ

Спрощена двотижнева схема інфузійний 5-ФУ/ЛВ (sLV5FU2)⁹

Лейковорин^{aa} 400 мг/м² в/в упродовж 2 годин у 1-й день,
з наступним болюсом 5-ФУ 400 мг/м², з наступною безперервною
інфузією 1200 мг/м²/доба х 2 дні
(усього 2400 мг/м² упродовж 46–48 годин)

Повторювати кожні 2 тижні

Щотижня

Лейковорин 20 мг/м² в/в упродовж 2 годин у 1-й день, болюсна в/в
ін'єкція 5-ФУ 500 мг/м² через 1 годину після початку введення
лейковорину. Повторювати щотижня.²²

або

5-ФУ 2600 мг/м² шляхом 24-годинної інфузії плюс лейковорин 500 мг/м²

Повторювати кожен тиждень²²

Болюс або інфузія 5-ФУ + бевацизумаб^{d,cc}

Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Капецитабін^{23,bb}

Капецитабін 850–1250 мг/м² п/о двічі на добу протягом 14 днів

Повторювати кожні 3 тижні

Капецитабін + бевацизумаб^{24,d,cc}

Бевацизумаб 7,5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Іринотекан

Іринотекан 125 мг/м² в/в упродовж 30–90 хвилин, у 1-й та 8-й день

Повторювати кожні 3 тижні^{25,26}

або Іринотекан 180 мг/м² в/в упродовж 30–90 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

або Іринотекан 300–350 мг/м² в/в упродовж 30–90 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Більшість даних з безпеки та ефективності для цієї схеми отримано в Європі, де стандартною є початкова доза капецитабіну 1000 мг/м² двічі на добу протягом 14 днів з повторенням кожен 21 день. Дані свідчать про те, що пацієнти з Північної Америки можуть зазнавати більш виражених токсичних ефектів капецитабіну (а також інших фторпіримідинів), ніж пацієнти з Європи, отже їм може знадобитись нижча доза капецитабіну.

Бевацизумаб можна безпечно вводити зі швидкістю 0,5 мг/кг/хв (5 мг/кг упродовж 10 хвилин та 7,5 мг/кг протягом 15 хвилин).

Іринотекан + цетуксимаб (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої інфузії, з наступною в/в дозою 250
мг/м² щотижня²⁷

або Цетуксимаб 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й день, кожні 2 тижні¹³

Іринотекан + панітумумаб^{14,28} (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Панітумумаб 6 мг/кг в/в впродовж 60 хвилин кожні 2 тижні

Іринотекан + бевацизумаб^{29,d,cc}

Іринотекан 180 мг/м² в/в у 1-й день

Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні або

Іринотекан 300–350 мг/м² в/в у 1-й день

Бевацизумаб 7,5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Іринотекан + рамуцирумаб¹⁶

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин кожні 2 тижні

Іринотекан + зів-афліберсепт

Іринотекан 180 мг/м² в/в у 1-й день

Зів-афліберсепт 4 мг/кг в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Цетуксимаб (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої інфузії, з наступною в/в дозою 250
мг/м² щотижня²⁷

або Цетуксимаб 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й день, кожні 2 тижні¹³

Панітумумаб³⁰ (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Панітумумаб 6 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин кожні 2 тижні

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ

Регорафеніб

Регорафеніб 160 мг п/о щодня у 1–21-й день³¹

або

Перший цикл: регорафеніб 80 мг п/о щодня у 1–7-й день з наступною дозою

120 мг п/о щодня у 8–14-й день, з наступною дозою 160 мг п/о щодня у 15–21-й день³²

Наступні цикли: регорафеніб 160 мг п/о щодня у 1–21-й день

Повторювати кожні 28 днів

Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб^{d, 33,34}

Трифлуридин + типірацил 35 мг/м² до максимальної дози 80 мг (на основі трифлуридинового компонента)

П/о двічі на добу у 1–5-й та 8–12-й день

Бевацизумаб 5 мг/кг у 1-й та 15-й день

Повторювати кожні 28 днів

Пембролізумаб³⁵ (лише при dMMR/MSI-H)

Пембролізумаб 2 мг/кг в/в кожні 3 тижні

або Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні

або Пембролізумаб 400 мг в/в кожні 6 тижні

Ніволумаб³⁶ (лише при dMMR/MSI-H)

Ніволумаб 3 мг/кг кожні 2 тижні

або Ніволумаб 240 мг в/в кожні 2 тижні

або Ніволумаб 480 мг в/в кожні 4 тижні

Ніволумаб + іпілімумаб³⁷ (лише при dMMR/MSI-H)

Ніволумаб 3 мг/кг (30-хвилинна в/в інфузія) та іпілімумаб 1 мг/кг

(30-хвилинна в/в інфузія) 1 раз на 3 тижні у вигляді 4 доз, з наступним застосуванням ніволумабу 3 мг/кг в/в або ніволумабу 240 мг в/в кожні 2 тижні або ніволумабу 480 мг в/в кожні 4 тижні

Достарлімаб-gxly³⁸ (лише при dMMR/MSI-H)

Достарлімаб-gxly 500 мг в/в кожні 3 тижні у вигляді 4 доз з наступною дозою 1000 мг в/в кожні 6 тижнів

Трастузумаб^{dd} + пертузумаб³⁹

(HER2-ампліфікований та *RAS* та *BRAF* WT)

Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу,

з наступною дозою 6 мг/кг в/в кожен 21 день

Пертузумаб 840 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу,

з наступною дозою 420 мг в/в кожен 21 день

Трастузумаб^{dd} + лапатиніб⁴⁰

(HER2-ампліфікований та *RAS* та *BRAF* WT)

Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу,

з наступною дозою 2 мг/кг в/в щотижня Лапатиніб 1000 мг п/о щодня

Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі⁴¹

Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі 6,4 мг/кг в/в у 1-й день

Повторювати кожен 21 день

Енкорафеніб + цетуксимаб⁴²⁻⁴⁴

(позитивна за мутацією *BRAF* V600E)

Енкорафеніб 300 мг п/о щодня

Цетуксимаб 400 мг/м² з наступною дозою 250 мг/м² щотижня

Енкорафеніб + панітумумаб⁴²⁻⁴⁴

(позитивна за мутацією *BRAF* V600E)

Енкорафеніб 300 мг п/о щодня

Панітумумаб 6 мг/кг в/в кожні 14 днів

Ларотректиніб⁴⁵

(позитивний за злиттям гена *NTRK*) 100 мг п/о, двічі на добу

Ентректиніб⁴⁶

(позитивний за злиттям гена *NTRK*) 600 мг п/о, раз на добу

Коментар робочої групи:

На момент розробки клінічної настанови лікарські засоби достарлімаб, ларотректиніб та енкорафеніб в Україні не зареєстровані.

^d Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

^{dd} Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ

Регорафеніб Регорафеніб 160 мг п/о щодня у 1–21-й день³¹ або Перший цикл: регорафеніб 80 мг п/о щодня у 1–7-й день з наступною дозою 120 мг п/о щодня у 8–14-й день, з наступною дозою 160 мг п/о щодня у 15–21-й день³² Наступні цикли: регорафеніб 160 мг п/о щодня у 1–21-й день Повторювати кожні 28 днів	Трастузумаб^{dd} + пертузумаб³⁹ (HER2-ампліфікований та <i>RAS</i> та <i>BRAF</i> WT) Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу, з наступною дозою 6 мг/кг в/в кожен 21 день Пертузумаб 840 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу, з наступною дозою 420 мг в/в кожен 21 день
Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб^{d, 33,34} Трифлуридин + типірацил 35 мг/м² до максимальної дози 80 мг (на основі трифлуридинового компонента) П/о двічі на добу у 1–5-й та 8–12-й день Бевацизумаб 5 мг/кг у 1-й та 15-й день Повторювати кожні 28 днів	Трастузумаб^{dd} + лапатиніб⁴⁰ (HER2-ампліфікований та <i>RAS</i> та <i>BRAF</i> WT) Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу, з наступною дозою 2 мг/кг в/в щотижня Лапатиніб 1000 мг п/о щодня
Пембролізумаб³⁵ (лише при dMMR/MSI-H) Пембролізумаб 2 мг/кг в/в кожні 3 тижні або Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні або Пембролізумаб 400 мг в/в кожні 6 тижні Ніволумаб³⁶ (лише при dMMR/MSI-H) Ніволумаб 3 мг/кг кожні 2 тижні або Ніволумаб 240 мг в/в кожні 2 тижні або Ніволумаб 480 мг в/в кожні 4 тижні Ніволумаб + іпіліумаб³⁷ (лише при dMMR/MSI-H) Ніволумаб 3 мг/кг (30-хвилинна в/в інфузія) та іпіліумаб 1 мг/кг (30-хвилинна в/в інфузія) 1 раз на 3 тижні у вигляді 4 доз, з наступним застосуванням ніволумабу 3 мг/кг в/в або ніволумабу 240 мг в/в кожні 2 тижні або ніволумабу 480 мг в/в кожні 4 тижні	Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі⁴¹ Фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі 6,4 мг/кг в/в у 1-й день Повторювати кожен 21 день
Достарлімаб-gxly³⁸ (лише при dMMR/MSI-H) Достарлімаб-gxly 500 мг в/в кожні 3 тижні у вигляді 4 доз з наступною дозою 1000 мг в/в кожні 6 тижнів	Енкорафеніб + цетуксимаб⁴²⁻⁴⁴ (позитивна за мутацією <i>BRAF</i> V600E) Енкорафеніб 300 мг п/о щодня Цетуксимаб 400 мг/м² з наступною дозою 250 мг/м² щотижня Енкорафеніб + панітумумаб⁴²⁻⁴⁴ (позитивна за мутацією <i>BRAF</i> V600E) Енкорафеніб 300 мг п/о щодня Панітумумаб 6 мг/кг в/в кожні 14 днів Ларотректиніб⁴⁵ (позитивний за злиттям гена <i>NTRK</i>) 100 мг п/о, двічі на добу Ентректиніб⁴⁶ (позитивний за злиттям гена <i>NTRK</i>) 600 мг п/о, раз на добу

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

КОНТИНУУМ ЛІКУВАННЯ: СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ^{a,b,q}

Поперед
ня
терапія
на
основі
оксаліп
латину
без
іриноте
кану

FOLFIRI^g або іринотекан^g
або

FOLFIRI^g + (бевацизумаб^{d,t}
[оптимально] або зів-
афліберсепт^{t,u}
або рамуцирумаб^{t,u})

або
Іринотекан^g + (бевацизумаб^{d,t}
[оптимально] або зів-
афліберсепт^{t,u} або
рамуцирумаб^{t,u})

FOLFIRI^g + (цетуксимаб або
панітумумаб)^v (лише при
KRAS/NRAS/BRAF WT)^e

або
Іринотекан^g + (цетуксимаб або
панітумумаб)^v (лише при
KRAS/NRAS/BRAF WT)^e

або
Енкорafenіб + (цетуксимаб або
панітумумаб)^w (позитивна за
мутацією BRAF V600E)^e

або
([Ніволумаб ± іпіліумаб] або
пемброліумаб [оптимально])^{i,j,k,l}
або достарлімаб-gxly^{i,j,k,l} (лише
при dMMR/MSI-H)^e

або
(Трастузумаб^m + [пертузумаб
або лапатиніб])ⁿ або фам-
трастузумаб дерукстекан-nxki^o
(HER2-ампліфікований
та RAS та BRAF WT)^e

Проконсультуйтеся щодо
подальшого лікування

Іринотекан^g + (цетуксимаб або
панітумумаб)^v (лише при
KRAS/NRAS/BRAF WT)^e

або
Регорафеніб^x

або

Трифлуридин + типірацил ±
бевацизумаб^{d,x}

або

([Ніволумаб ± іпіліумаб] або
пемброліумаб [оптимально])^{i,j,k,l} або
достарлімаб-gxly^{i,j,k,l} (лише при
dMMR/MSI-H)^e

або

(Трастузумаб^m + [пертузумаб або
лапатиніб])ⁿ або фам-трастузумаб
дерукстекан-nxki^o (HER2-
ампліфікований та RAS та BRAF
WT)^e

Проконсультуйтеся щодо
подальшого лікування

Регорафеніб^x

або

Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб^{d,x}
Або

([Ніволумаб ± іпіліумаб] або пемброліумаб
[оптимально])^{i,j,k,l} або достарлімаб-gxly^{i,j,k,l}
(лише при dMMR/MSI-H)^e

або

(Трастузумаб^m + [пертузумаб або
лапатиніб])ⁿ або фам-трастузумаб
дерукстекан-nxki^o (HER2-ампліфікований та
RAS та BRAF WT)^e

Проконсультуйтеся щодо
подальшого лікування

Регорафеніб^x

або

Трифлуридин + типірацил ±
бевацизумаб^{d,x}



Регорафеніб^{x,y}

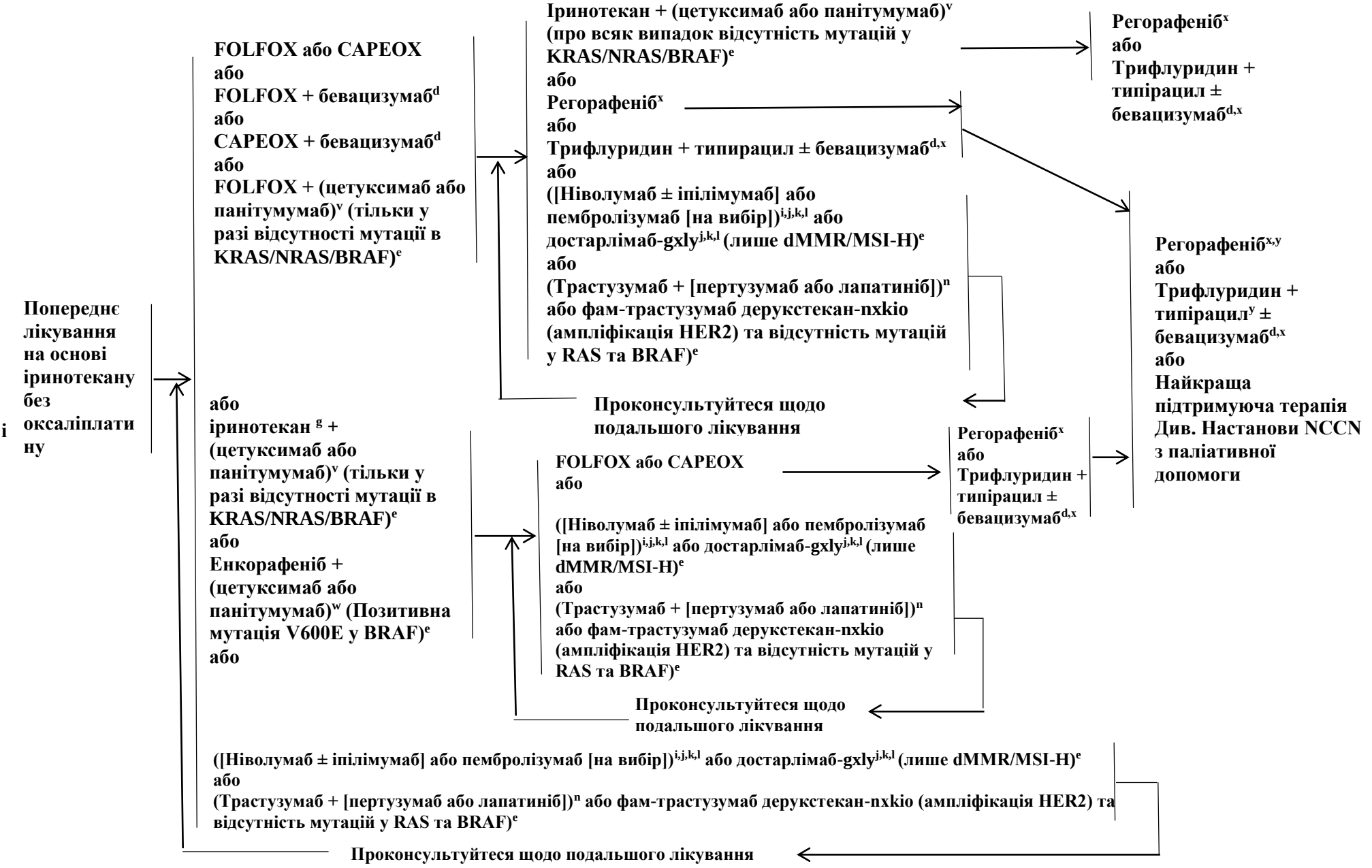
або

Трифлуридин + типірацил^y ±
бевацизумаб^{d,x}

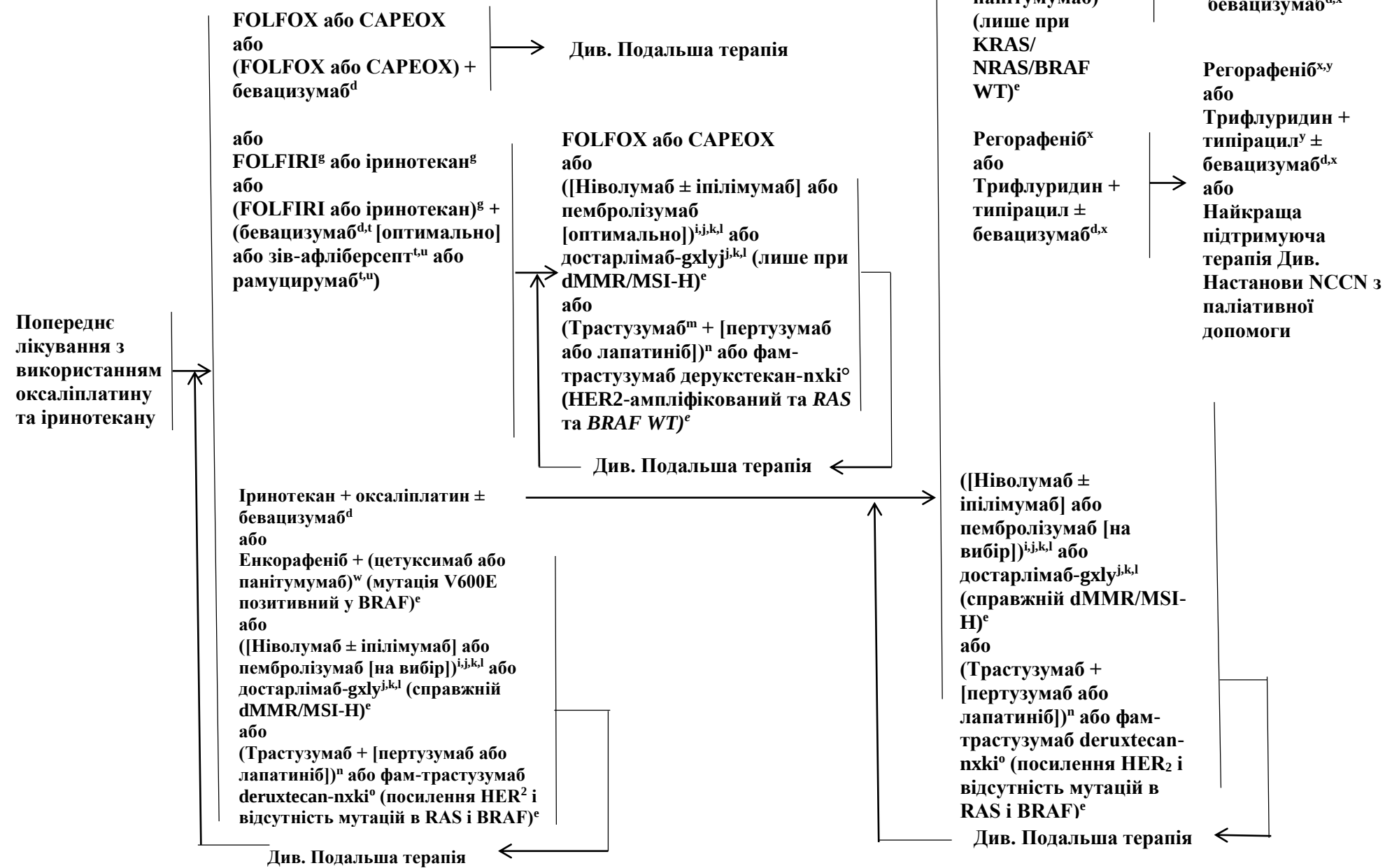
або

Найкраща підтримуюча терапія
Див. Настанови NCCN з
паліативної допомоги

КОНТИНУУМ ЛІКУВАННЯ: СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ^{a,b,q}
ПОЧАТКОВА ТЕРАПІЯ^{c,r,s}



КОНТИНУУМ ЛІКУВАННЯ: СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ
ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ^{a,b,q}
ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ^{c,r,s}



СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: ВИНОСКИ

Для отримання літературних джерел щодо хіміотерапії див. Схеми хіміотерапії та література (COL-D [8 з 13]).

Що стосується рекомендації щодо ризику інфікування, моніторингу та профілактики при застосуванні таргетної терапії, див. пункт INF-A у Настановах NCCN з профілактики та лікування інфекцій при онкологічних захворюваннях.

КТ (з контрастом) грудної клітки/ черевної порожнини/таза або КТ грудної клітки та МРТ черевної порожнини/таза (з контрастом) для моніторингу прогресу терапії. Не слід використовувати ПЕТ/КТ. Див. Принципи візуалізації (COL-A).

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Див. Принципи патоморфологічного дослідження (COL-B 4 з 8).

Група експертів визначає ліву частину ободової кишки як селезінковий згин до прямої кишки. Наявні дані свідчать про те, що пацієнти з пухлинами, що походять з правої частини ободової кишки (печінковий згин через сліпу кишку), навряд чи дадуть відповідь на цетуксимаб і панітумумаб як терапія першої лінії з приводу метастатичного захворювання. Дані щодо відповіді на цетуксимаб і панітумумаб у пацієнтів з первинними пухлинами поперечної ободової кишки (від печінкового загину до селезінкового загину) відсутні.

Іринотекан слід з обережністю застосовувати у пацієнтів із синдромом Жильбера або підвищенням білірубіну в сироватці крові. Існує комерційний тест для аналізу

Для пацієнтів із відмінним функціональним статусом слід ретельно розглянути застосування схеми FOLFOXIRI.

Ці препарати схвалені FDA для лікування пацієнтів з колоректальним раком, у яких сталося прогресування після застосування фторпірімідину, оксаліплатину та іринотекану. Однак деякі пацієнти у клінічних випробуваннях не отримали всі три попередні курси системної терапії. 37% пацієнтів отримували монотерапію ніволумабом і 24% отримували комбіновану терапію іпілімумабом/ніволумабом як лікування першої або другої лінії, а 28% і 31% пацієнтів не отримали всі три призначені курси системної терапії перед лікуванням ніволумабом або іпілімумабом/ніволумабом відповідно.

Див. Настанови NCCN з ведення токсичних ефектів, пов'язаних з імунотерапією.

У разі досягнення відповіді слід розглянути можливість припинення застосування інгібітору контрольних точок через 2 роки лікування.

За відсутності попереднього лікування інгібітором контрольних точок.

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

За відсутності попереднього лікування інгібітором HER2.

Після попередньої HER2-таргетної схеми спостерігалась певна активність. Може бути не показана пацієнтам з основними легеневиими проблемами через легеневу токсичність (2,6% повідомлень про смерть внаслідок інтерстиціального захворювання легень).

Було встановлено, що монотерапія капєцитабіном після прогресування при

використанні схеми, що містить фторпірімідин, неефективна; отже її призначення не рекомендується.

Катетерна терапія і, зокрема, селективна внутрішня променева терапія з використанням мікросфер на основі ітрію-90 є варіантом для ретельно відібраних пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до хіміотерапії, і переважно печінковими метастазами. Див. Принципи хірургічного втручання (COL-C).

Ларотректиніб або ентректиніб є варіантом лікування для пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, позитивним за злиттям гена *NTRK*.

Якщо пацієнти припинили терапію з інших причин, ніж прогресування (наприклад, сукупна токсичність, планова перерва в лікуванні, уподобання пацієнтів), повторне призначення терапії є підходящим варіантом під час прогресування.

Бевацизумаб — це оптимальний антиангіогенний препарат з огляду на токсичність та/або вартість.

Дані, які б свідчили про активність схеми FOLFIRI-зів-афліберсепт або FOLFIRI-рамуцирумаб у пацієнта, у якого сталося прогресування під час застосування схеми FOLFIRI-бевацизумаб або навпаки, відсутні. Активність схеми зів-афліберсепт та рамуцирумаб спостерігалась лише при поєднанні зі схемою FOLFIRI у пацієнтів, які раніше не отримували схему FOLFIRI.

Цетуксимаб або панітумумаб рекомендуються в комбінації з терапією на основі іринотекану або як монотерапія пацієнтам, які погано переносять іринотекан.

У випробуваннях фази 3 були отримані певні докази кращої ефективності таргетної терапії другої лінії з приводу пухлин з мутаціями *BRAF V600E* у порівняння зі схемою FOLFIRI.

Регорафеніб або трифлуридин + типірацил з бевацизумабом чи без нього є придатним варіантом лікування для пацієнтів, у яких сталося прогресування при застосуванні всіх доступних схем.

За умови попереднього неотримання.

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ

mFOLFOX 6^{1,2,3}

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у 1-й день^z

Лейковорин 400 мг/м² в/в у 1-й день^{aa}

5-ФУ 400 мг/м² в/в болюс у 1-й день з наступною в/в безперервною інфузією 1200 мг/м²/добу

х 2 дні (усього 2400 мг/м² упродовж 46–48 годин)

Повторювати кожні 2 тижні

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в у 1-й день^z

Лейковорин 400 мг/м² в/в у 1-й день^{aa}

5-ФУ 1200 мг/м²/добу х 2 дні (усього 2400 мг/м² упродовж 46–48 годин)

В/в безперервна інфузія

Повторювати кожні 2 тижні

FOLFOX + бевацизумаб^{5,d,cc}

Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

FOLFOX + панітумумаб⁶ (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Панітумумаб 6 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

FOLFOX + цетуксимаб⁷ (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої в/в інфузії упродовж 2 годин, з

наступною дозою 250 мг/м² в/в упродовж 60 хвилин щотижня або

Цетуксимаб 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й день, кожні 2 тижні

Оксаліплатин 130 мг/м² в/в у 1-й день^z

Капекитабін 1000^{bb} мг/м² п/о двічі на добу протягом 14 днів

Повторювати кожні 3 тижні

CAPEOX + бевацизумаб^{8,d,cc}

Оксаліплатин 130 мг/м² в/в у 1-й день^z

Капекитабін 1000^{bb} мг/м² п/о двічі на добу протягом 14 днів

Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Іринотекан 180 мг/м² в/в упродовж 30–90 хвилин, у 1-й день

Лейковорин^{aa} 400 мг/м² у вигляді в/в інфузії, що відповідає тривалості інфузії іринотекану

у 1-й день

5-ФУ 400 мг/м² в/в болюс у 1-й день з наступною безперервною інфузією

1200 мг/м²/добу х 2 дні(усього 2400 мг/м² упродовж 46–48 годин)

Повторювати кожні 2 тижні

FOLFIRI + бевацизумаб^{11,d,cc}

Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Оксаліплатин можна вводити упродовж 2 годин або протягом коротшого часу зі швидкістю 1 мг/м²/хв. Інфузія лейковорину має відповідати часу інфузії оксаліплатину. Sercek A, Park V, Yaeger R, et al. Швидша схема FOLFOX: інфузію оксаліплатину можна безпечно вводити зі швидкістю 1 мг/м²/хв. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

Доза лейковорину 400 мг/м² еквівалентна 200 мг/м² леволейковорину.

Більшість даних з безпеки та ефективності для цієї схеми отримано в Європі, де стандартною є початкова доза капекитабіну 1000 мг/м² двічі на добу протягом 14 днів з повторенням кожен 21 день. Дані свідчать про те, що пацієнти з Північної Америки можуть зазнавати більш виражених токсичних ефектів капекитабіну (а також інших фторпіримідинів), ніж пацієнти з Європи, отже їм може знадобитись нижча доза капекитабіну.

Бевацизумаб можна безпечно вводити зі швидкістю 0,5 мг/кг/хв (5 мг/кг упродовж 10 хвилин та 7,5 мг/кг протягом 15 хвилин).

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ

FOLFIRI + цетуксимаб (лише при *KRAS/NRAS/BRAF WT*)

Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої в/в інфузії упродовж 2 годин, з наступною дозою 250 мг/м² в/в упродовж 60 хвилин щотижня¹²
або Цетуксимаб 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й день, кожні 2 тижні¹³

FOLFIRI + панітумумаб¹⁴ (лише при *KRAS/NRAS/BRAF WT*)

Панітумумаб 6 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

FOLFIRI + зів-афліберсепт¹⁵

Зів-афліберсепт 4 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин, у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

FOLFIRI + рамуцирумаб¹⁶

Рамуцирумаб 8 мг/кг упродовж 60 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Іринотекан 165 мг/м² в/в у 1-й день, оксаліплатин 85 мг/м² в/в у 1-й день,^z
Лейковорин 400^{aa} мг/м² у 1-й день, фторурацил 1200 мг/м²/доба х 2 дні
(усього 2400 мг/м² упродовж 48 годин), починаючи з 1-го день.

Повторювати кожні 2 тижні

У європейських дослідженнях використовували дозу 3200 мг/м².

У пацієнтів із США переносимість 5-ФУ була гіршою. Доза, вказана вище, рекомендується для пацієнтів із США.

FOLFOXIRI + бевацизумаб^{18,d,cc}

Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Оксаліплатин можна вводити упродовж 2 годин або протягом коротшого часу зі швидкістю 1 мг/м²/хв. Інфузія лейковорину має відповідати часу інфузії оксаліплатину. Cercek A, Park V, Yaeger R, et al. Швидша схема FOLFOX: інфузію оксаліплатину можна безпечно вводити зі швидкістю 1 мг/м²/хв. J Oncol Pract 2016;12:e548-553.

Доза лейковорину 400 мг/м² еквівалентна 200 мг/м² леволейковорину.

Бевацизумаб можна безпечно вводити зі швидкістю 0,5 мг/кг/хв (5 мг/кг упродовж 10 хвилин та 7,5 мг/кг протягом 15 хвилин).

FOLFIRI + панітумумаб¹⁹ (лише при *KRAS/NRAS/BRAF WT*)

Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої в/в інфузії упродовж 2 годин, з наступною дозою 250 мг/м² в/в упродовж 60 хвилин щотижня або
Цетуксимаб 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

FOLFIRI + панітумумаб¹⁹ (лише при *KRAS/NRAS/BRAF WT*)

Панітумумаб 6 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Оксаліплатин 85 мг/м² в/в^z

з наступним застосуванням іринотекану в дозі 200 мг/м² упродовж 30–90 хвилин кожні 3 тижні

IROX + бевацизумаб^{d,cc}

Бевацизумаб 7,5 мг/кг в/в у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Болюсний або інфузійний 5-ФУ/лейковорин

Схема центру Розуелл–Парк²¹

Лейковорин 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й та 36-й день

5-ФУ 500 мг/м² в/в болюс через 1 годину після початку лейковорину, у 1-й, 8-й, 15-й, 22-й, 29-й та 36-й день

Повторювати кожні 8 тижнів

СИСТЕМНА ТЕРАПІЯ З ПРИВОДУ ПОШИРЕНОГО АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ: СХЕМИ ХІМІОТЕРАПІЇ

Спрощена двотижнева схема інфузійний 5-ФУ/ЛВ (sLV5FU2)⁹

Лейковорин^{aa} 400 мг/м² в/в упродовж 2 годин у 1-й день,
з наступним болюсом 5-ФУ 400 мг/м², з наступною безперервною
інфузією 1200 мг/м²/доба х 2 дні
(усього 2400 мг/м² упродовж 46–48 годин)

Повторювати кожні 2 тижні

Щотижня

Лейковорин 20 мг/м² в/в упродовж 2 годин у 1-й день, болюсна в/в
ін'єкція 5-ФУ 500 мг/м² через 1 годину після початку введення
лейковорину. Повторювати щотижня.²²

або

5-ФУ 2600 мг/м² шляхом 24-годинної інфузії плюс лейковорин 500 мг/м²

Повторювати кожен тиждень²²

Болюс або інфузія 5-ФУ + бевацизумаб^{d,cc}

Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Капецитабін^{23,bb}

Капецитабін 850–1250 мг/м² п/о двічі на добу протягом 14 днів

Повторювати кожні 3 тижні

Капецитабін + бевацизумаб^{24,d,cc}

Бевацизумаб 7,5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Іринотекан

Іринотекан 125 мг/м² в/в упродовж 30–90 хвилин, у 1-й та 8-й день

Повторювати кожні 3 тижні^{25,26}

або Іринотекан 180 мг/м² в/в упродовж 30–90 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

або Іринотекан 300–350 мг/м² в/в упродовж 30–90 хвилин у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Більшість даних з безпеки та ефективності для цієї схеми отримано в Європі, де стандартною є початкова доза капецитабіну 1000 мг/м² двічі на добу протягом 14 днів з повторенням кожен 21 день. Дані свідчать про те, що пацієнти з Північної Америки можуть зазнавати більш виражених токсичних ефектів капецитабіну (а також інших фторпіримідинів), ніж пацієнти з Європи, отже їм може знадобитись нижча доза капецитабіну.

Бевацизумаб можна безпечно вводити зі швидкістю 0,5 мг/кг/хв (5 мг/кг упродовж 10 хвилин та 7,5 мг/кг протягом 15 хвилин).

Іринотекан + цетуксимаб (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої інфузії, з наступною в/в дозою 250
мг/м² щотижня²⁷

або Цетуксимаб 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й день, кожні 2 тижні¹³

Іринотекан + панітумумаб^{14,28} (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Панітумумаб 6 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин кожні 2 тижні

Іринотекан + бевацизумаб^{29,d,cc}

Іринотекан 180 мг/м² в/в у 1-й день

Бевацизумаб 5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні або

Іринотекан 300–350 мг/м² в/в у 1-й день

Бевацизумаб 7,5 мг/кг, в/в у 1-й день

Повторювати кожні 3 тижні

Іринотекан + рамуцирумаб¹⁶

Рамуцирумаб 8 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин кожні 2 тижні

Іринотекан + зів-афліберсепт

Іринотекан 180 мг/м² в/в у 1-й день

Зів-афліберсепт 4 мг/кг в/в у 1-й день

Повторювати кожні 2 тижні

Цетуксимаб (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої інфузії, з наступною в/в дозою 250
мг/м² щотижня²⁷

або Цетуксимаб 500 мг/м² в/в упродовж 2 годин, у 1-й день, кожні 2 тижні¹³

Панітумумаб³⁰ (лише при *KRAS/NRAS/BRAF* WT)

Панітумумаб 6 мг/кг в/в упродовж 60 хвилин кожні 2 тижні

Регорафеніб Р або

Перший цикл: регорафеніб 80 мг п/о щодня у 1–7-й день з наступною дозою 120 мг п/о щодня у 8–14-й день, з наступною дозою 160 мг п/о щодня у 15–21-й день³²

Наступні цикли: регорафеніб 160 мг п/о щодня у 1–21-й день

Повторювати кожні 28 днів

Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб^{d, 33,34}

Трифлуридин + типірацил 35 мг/м² до максимальної дози 80 мг (на основі трифлуридинового компонента)

П/о двічі на добу у 1–5-й та 8–12-й день

Бевацизумаб 5 мг/кг у 1-й та 15-й день

Повторювати кожні 28 днів

Пембролізумаб³⁵ (лише при dMMR/MSI-H)

Пембролізумаб 2 мг/кг в/в кожні 3 тижні

або Пембролізумаб 200 мг в/в кожні 3 тижні

або Пембролізумаб 400 мг в/в кожні 6 тижнів

Ніволумаб³⁶ (лише при dMMR/MSI-H)

Ніволумаб 3 мг/кг кожні 2 тижні

або Ніволумаб 240 мг в/в кожні 2 тижні

або Ніволумаб 480 мг в/в кожні 4 тижні

Ніволумаб + іпілімумаб³⁷ (лише при dMMR/MSI-H)

Ніволумаб 3 мг/кг (30-хвилинна в/в інфузія) та іпілімумаб 1 мг/кг

(30-хвилинна в/в інфузія) 1 раз на 3 тижні у вигляді 4 доз, з наступним застосуванням ніволумабу 3 мг/кг в/в або ніволумабу 240 мг в/в кожні 2 тижні або ніволумабу 480 мг в/в кожні 4 тижні

Достарлімаб-gxly³⁸ (лише при dMMR/MSI-H)

Достарлімаб-gxly 500 мг в/в кожні 3 тижні у вигляді 4 доз з наступною дозою 1000 мг в/в кожні 6 тижнів

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником трастузумабу.

Трастузумаб^{dd} + пертузумаб³⁹

(HER2-ампліфікований та *RAS* та *BRAF* WT)

Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу,

з наступною дозою 6 мг/кг в/в кожен 21 день

Пертузумаб 840 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу,

з наступною дозою 420 мг в/в кожен 21 день

Трастузумаб^{dd} + лапатиніб⁴⁰

(HER2-ампліфікований та *RAS* та *BRAF* WT)

Трастузумаб 8 мг/кг в/в у вигляді навантажувальної дози у 1-й день 1-го циклу,

з наступною дозою 2 мг/кг в/в щотижня Лапатиніб 1000 мг п/о щодня

Фам-трастузумаб дерукстекан-nxki⁴¹

Фам-трастузумаб дерукстекан-nxki 6,4 мг/кг в/в у 1-й день

Повторювати кожен 21 день

Енкорафеніб + цетуксимаб⁴²⁻⁴⁴

(позитивна за мутацією *BRAF* V600E)

Енкорафеніб 300 мг п/о щодня

Цетуксимаб 400 мг/м² з наступною дозою 250 мг/м² щотижня

Енкорафеніб + панітумумаб⁴²⁻⁴⁴

(позитивна за мутацією *BRAF* V600E)

Енкорафеніб 300 мг п/о щодня

Панітумумаб 6 мг/кг в/в кожні 14 днів

Ларотректиніб⁴⁵

(позитивний за злиттям гена *NTRK*) 100 мг п/о, двічі на добу

Ентректиніб⁴⁶

(позитивний за злиттям гена *NTRK*) 600 мг п/о, раз на добу

СИСТЕМНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ НА ПЕРВИННІЙ СТАДІЇ АБО МЕТАСТАТИЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ - ПОСИЛАННЯ

- 1 deGramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-2947.
- 2 Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399.
- 3 Maindrault-Goebel F, deGramont A, Louvet C, et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48-hour 5-fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11:1477-1483.
- 4 Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCEPT. *Ann Oncol* 2014;25:1172-1178.
- 5 Emmanouilides C, Sfakiotaki G, Androulakis N, et al. Front-line bevacizumab in combination with oxaliplatin, leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX) in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study. *BMC Cancer* 2007;7:91.
- 6 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, 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;28:4697-4705.
- 7 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:2392-2401.
- 8 Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, 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;26:2013-2019.
- 9 Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35(9):1343-7.
- 10 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;25:4779-4786.
- 11 Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075.
- 12 Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
- 13 Martín-Martorell P, Roselló S, Rodríguez-Braun E, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan in advanced colorectal cancer patients progressing after at least one previous line of chemotherapy: results of a phase II single institution trial. *Br J Cancer* 2008;99:455-458.
- 14 Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713.
- 15 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506.
- 16 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
- 17 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.
- 18 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 analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-1315.
- 19 Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Activity and safety of cetuximab plus modified FOLFOXIRI followed by maintenance with cetuximab or bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A randomized phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:529-536.
- 20 Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4544-4550.
- 21 Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
- 22 Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
- 23 Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, 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;19:4097-4106.

24 Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085.

25 Cunningham D, Pyrhonen S, James R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *The Lancet* 1998;352:1413-1418.

26 Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.

27 Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: The Randomized EVEREST Study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868.

28 Andre T, Blons H, Mabro M, et al. Panitumumab combined with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. *Ann Oncol* 2013;24:412-419.

29 Yildiz R, Buyukberber S, Uner A, et al. Bevacizumab plus irinotecan-based therapy in metastatic colorectal cancer patients previously treated with oxaliplatin-based regimens. *Cancer Invest* 2010;28:33-37.

30 Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, 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;25:1658-1664.

31 Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312.

32 Bekaii-Saab, TS, Ou F-S, Ahn DH, et al. Regorafenib-dose optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (reDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1070-1082.

33 Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer (RECOURSE). *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.

34 Pfeiffer PP, Yilmaz M, Moller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:412-420.

35 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.

36 Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191.

37 Overman MJ, Lonardi S, Wong K et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-779.

38 Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A

combined analysis of two cohorts in the GARNET study. *J Clin Oncol* 2021; 39:15_suppl, 2564-2564.

39 Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20:518-530.

40 Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-746.

41 Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer: DESTINY-CRC01. *J Clin Oncol* 2020;38(suppl; abstr 4000).

42 Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1460-1469.

43 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:1632-1643.

44 Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E. et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38,(suppl 4;abstr 8).

45 Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739.

46 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-28

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТА ХІМІОПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

Загальні принципи

• Неоад'ювантну променеву терапію з одночасною хіміотерапією на основі фторпіримідину можна розглядати в якості терапії первинно нерезектабельного або з медичних міркувань неоперабельного неметастатичного раку товстої кишки T4 з метою досягнення резектабельності.

► Інфузія 5-ФУ + ПТ¹

5-ФУ 225 мг/м² в/в упродовж 24 годин 5 або 7 днів/тиждень під час променевої терапії

► Капецитабін + ПТ^{2,3}

Капецитабін 825 мг/м² всередину двічі на добу 5 днів/тиждень під час ПТ

► Болюсне введення 5-ФУ/лейковорину + ПТ^{1,a}

5-ФУ 400 мг/м² в/в болюсно + лейковорин 20 мг/м² в/в болюсно протягом 4 днів на 1-му та 5-му тижнях ПТ

• У пацієнтів з невеликою кількістю метастазів у печінку або легені в окремих особливих випадках або в умовах клінічного випробування можна розглянути можливість абляційної променевої терапії, застосованої до місця метастазування. Променеву терапію не слід застосовувати в місці хірургічної резекції. Слід застосовувати висококонформну променеву терапію. Із методів можна застосовувати 3-D-конформну променеву терапію, променеву терапію з модульованою інтенсивністю (ПТМІ) або стереотаксичну променеву терапію (СПТ).

Інформація щодо лікування

• У разі необхідності променевої терапії слід регулярно застосовувати конформне зовнішнє променеве опромінення, а ПТМІ слід залишити тільки для окремих клінічних ситуацій, таких як повторна променева терапія для пацієнтів з рецидивами захворювання та унікальних анатомічних ситуацій, коли за допомогою ПТМІ можна досягти застосування рекомендованих цільових доз із дотриманням прийнятих обмежень дози та об'єму щодо незмінених тканин (наприклад, опромінення зовнішніх клубових або пахових лімфатичних вузлів або уникнення опромінення тонкої кишки).

• Розгляньте можливість СПТ для пацієнтів з олігометастазами.

• Променеву терапію з візуальним контролем (ПТВК) з кіловольтною (кВ) візуалізацією або конусно-променеву КТ слід планово використовувати під час курсу лікування з використанням ПТМІ та СПТ.

• Артеріальна катетер-спрямована терапія і, зокрема, селективна внутрішня променева терапія з використанням мікросфер на основі ітрію-90 є варіантом для ретельно відібраних пацієнтів із захворюванням, рефрактерним/резистентним до хіміотерапії, і з переважно печінковими метастазами.

• За можливості інтраопераційна променева терапія (ІОПТ) може розглядатися для пацієнтів з T4 або рецидивуючими видами раку в якості додаткового бустерного опромінення.

• Цільові об'єми

► Поля опромінення повинні включати ложе пухлини, яке має бути визначене за допомогою передопераційної радіологічної візуалізації та/або хірургічних кліпс.

► Дози опромінення повинні становити: 45–50 Гр у 25–28 фракціях.

◇ Після визначення кумулятивної дози для сусідніх органів, що знаходяться в зоні ризику, слід розглянути можливість бустерного опромінення близького або позитивного країв.

◇ Дозу для тонкої кишки слід обмежити до 45 Гр.

◇ Товста кишка, шлунок та печінка є критичними органами, які слід оцінювати на гістограмі «доза-об'єм» (DVH).

◇ Хіміотерапію на основі фторпіримідину слід проводити одночасно з променевою терапією.

► Якщо ІОПТ неможливо провести, можна розглянути можливість додаткової зовнішньої променевої терапії та/або брахітерапії в дозі 10–20 Гр щодо обмеженого об'єму.

• Розгляньте можливість променевої терапії при T4 з проникненням у фіксовану структуру після операції.

^a Болюсне введення 5-ФУ/лейковорину/ПТ є варіантом лікування для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійне введення 5-ФУ.

Вступ

У США колоректальний рак (КРР) знаходиться на четвертому місці серед найчастіше діагностованих типів онкологічних захворювань та є другою основною причиною смертності внаслідок онкологічних захворювань. У 2020 році передбачається, що буде зареєстровано 104610 нових випадків раку товстої кишки та 43340 випадків раку прямої кишки. Протягом того ж року від раку товстої та прямої кишки всього помруть 53200 людей.¹ Незважаючи на такі високі цифри, частота випадків раку товстої і прямої кишки на 100000 осіб знизилася з 60,5 у 1976 році до 46,4 у 2005 році та, нещодавно, до 38,7 у 2016 році.^{2,3} Крім того, смертність від КРР знижується протягом десятиліть (з 1947 у жінок та з 1980 у чоловіків) і в даний час зменшується більш ніж на 50% від пікових показників смертності.¹³ Вважається, що це покращення показників поширеності та смертності від КРР є результатом профілактики онкозахворювань та ранньої діагностики шляхом скринінгу, а також удосконалених методів лікування. Останні дані свідчать про швидке постійне зниження захворюваності серед осіб віком 65 років і старше, зі щорічним зменшенням на 3,3% у період між 2011 та 2016 роками.³

І навпаки, захворюваність зросла серед осіб молодше 65 років, зі щорічним зростанням на 1% серед осіб віком від 50 до 64 років і на 2% серед осіб молодше 50 років. Також спостерігалася залежність показника смертності від віку, при цьому серед осіб у віці 65 років і старше щорічне зниження становило 3% порівняно зі щорічним зниженням на 0,6% серед осіб у віці від 50 до 64 років і щорічним зростанням на 1,3% серед осіб молодше 50 років.³ Подібним чином, ретроспективне когортне дослідження реєстру SEER (програма спостереження, епідеміології та кінцевих результатів щодо КРР) продемонструвало, що частота виникнення КРР у пацієнтів у віці до 50 років зростає.⁴ За оцінками авторів, до 2030 року у пацієнтів у віці від 20 до 34 років частота виникнення раку товстої та прямої кишки зросте на 90,0% та 124,2% відповідно. Причина цієї тенденції поки що залишається невідомою. В одному з оглядів було зроблено припущення, що клініко-патологічні та генетичні характеристики КРР, що виникає у молодих пацієнтів, можуть відрізнятися від таких при КРР у людей літнього віку, хоча ця гіпотеза не отримала надійного підтвердження. Якщо онкозахворювання у цій популяції буде мати інші характеристики, виникне потреба в розробці специфічних стратегій лікування для цієї популяції.⁵

У розділі «Обговорення» узагальнено рекомендації, наведені в онкологічних практичних настановах NCCN (Настанови NCCN) щодо раку товстої кишки. Ці настанови охоплюють тактику з моменту звернення пацієнта до лікаря-терапевта або гастроентеролога й описують діагностику, патоморфологічні стадії, методи хірургічного лікування, періопераційне лікування, спостереження за пацієнтом, лікування рецидиву та метастатичного ураження і виживаність. Під час перегляду цих рекомендацій клініцистам слід пам'ятати про декілька речей. По-перше, ці настанови відповідають класифікації стадій за системою TNM.⁶ Крім того, всі рекомендації класифікуються як категорія 2А, за винятком випадків, де зазначене інше в тексті або алгоритмі. Незважаючи на те, що ці рекомендації представляють оптимальну стратегію лікування, експертна група вважає, що у відповідних випадках слід надавати перевагу можливості пацієнтам бути залученими до участі в клінічному дослідженні, а не стандартній або схваленій терапії.

Критерії пошуку літератури та методологія оновлення настанов

До оновлення цієї редакції Настанов NCCN щодо раку товстої кишки було здійснено електронний пошук у базі даних PubMed, щоб виявити ключові літературні джерела, опубліковані стосовно КРР, з використанням наступних пошукових термінів: (рак товстої кишки, colon cancer) або (колоректальний рак, colorectal cancer) або (рак прямої кишки, rectal cancer). Було обрано базу даних PubMed, оскільки вона залишається ресурсом медичної літератури та індексів рецензованої біомедичної літератури, який широко використовується.⁷

Результати пошуку були звужені шляхом відбору досліджень, опублікованих англійською мовою, які проходили за участю людей. Результати були обмежені такими типами статей:

клінічне випробування, фаза III; клінічне випробування, фаза IV; практичні настанови; рандомізоване контрольоване дослідження; мета-аналіз; систематичні огляди; та валідаційні дослідження.

Дані з ключових статей PubMed та статей із додаткових джерел, які вважаються відповідними цим настановам і обговорюються експертною групою, були включені до цієї версії розділу «Обговорення» (наприклад, електронні публікації перед друком, тези зустрічей). Рекомендації, щодо яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на огляді групою експертів доказів нижчого рівня та думці експертів.

Рекомендації, щодо яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на огляді групою експертів доказів нижчого рівня та висновку експертів. Категорії доказовості відображено в таблиці 1.

Таблиця 1. Категорії доказовості та консенсус

Категорія 1	Заснована на доказах високого рівня, існує загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є відповідним
Категорія 2А	Заснована на доказах нижчого рівня, існує загальний консенсус NCCN стосовно того, що втручання є відповідним
Категорія 2В	Заснована на доказах нижчого рівня, існує консенсус NCCN стосовно того, що втручання є відповідним
Категорія 3	Заснована на доказах будь-якого рівня, існує значна розбіжність думок NCCN стосовно того, що втручання є відповідним

Оцінка ризиків

Приблизно 20% випадків раку товстої кишки асоціюються з обтяженим сімейним анамнезом, а родичі першої лінії пацієнтів з колоректальними аденомами або інвазивним КРР мають підвищений ризик розвитку КРР.⁸⁻¹² Генетична схильність до КРР включає чітко визначені спадкові синдроми, такі як синдром Лінча (також відомий як спадковий неполіпозний КРР (СНКРР) та сімейний аденоматозний поліпоз (САП).¹³⁻¹⁵ Тому рекомендується опитати всіх пацієнтів з раком товстої кишки стосовно їх сімейного анамнезу та проаналізувати цю інформацію для оцінки ризиків, як детально описано в Настановах NCCN щодо скринінгу колоректального раку. Результати рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) свідчать про те, що більшість людей без КРР в особистому анамнезі та з одним родичем першої лінії з КРР, якому діагноз був встановлений у віці до 50 років, або двома родичами першої лінії з діагнозом КРР, яким діагноз був встановлений у будь-якому віці, можуть безпечно проходити обстеження з застосуванням методу колоноскопії кожні 6 років.¹⁶

КРР є гетерогенним захворюванням. Міжнародний консорціум нещодавно повідомив про молекулярну класифікацію, за якою розрізняють чотири різні підтипи: CMS1 (MSI, імунний): гіпермутований, мікросателітно-нестабільний (див. нижче «Синдром Лінча» та «Мікросателітна нестабільність»), з вираженою імунною активацією; CMS2 (канонічний): епітеліальний, хромосомно-нестабільний, з вираженою активацією сигнальних шляхів WNT та MYC; CMS3 (метаболічний): епітеліальний, з вираженою метаболічною дизрегуляцією; а також CMS4 (мезенхімальний): виражена активація трансформуючого фактора росту β , стромальна інвазія та ангіогенез.¹⁷ Однак ця класифікація поки що не рекомендована для використання в умовах клінічної практики.

Синдром Лінча

Синдром Лінча є найпоширенішою формою генетично обумовленої схильності до раку товстої кишки, на яку припадає від 2% до 4% усіх випадків КРР.^{13,14,18,19} Цей спадковий синдром

є результатом гермінальних мутацій в генах репарації помилок реплікації ДНК (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6 та PMS2). Хоча виявлення гермінальної мутації в гені MMR за допомогою секвенування достатньо для діагностування синдрому Лінча, пацієнти зазвичай проходять відбір за оцінкою сімейного анамнезу та початкове діагностичне обстеження тканини пухлини перед секвенуванням. На зразках КРР можна виконати один із двох різних початкових діагностичних обстежень, щоб ідентифікувати осіб, які можуть мати синдром Лінча: 1) імуногістохімічний (ІГХ) аналіз на експресію білка MMR, яка часто зменшується внаслідок мутації; або 2) аналіз на виявлення мікросателітної нестабільності (MSI), яка є результатом дефіциту MMR і виявляється у вигляді зміни довжини повторюваних елементів ДНК у пухлинній тканині, викликаній вставкою або делецією повторюваних одиниць.²⁰ Тестування на виявлення мутації гена BRAF показано в тих випадках, коли ІГХ аналіз показує відсутність експресії MLH1 в пухлині. Наявність мутації BRAF вказує на те, що експресія гена MLH1 знижується шляхом соматичного метилювання промоторної області гена, а не внаслідок гермінативної мутації.²⁰ Аналіз на метилювання промотора MLH1 також може бути використано з цією метою.

Багато установ-членів NCCN та інші багатопрофільні онкологічні центри наразі проводять ІГХ аналіз, а іноді й визначення MSI при всіх вперше виявлених випадках колоректального раку та раку ендометрію, незалежно від сімейного анамнезу, щоб визначити, які пацієнти повинні пройти генетичне тестування на синдром Лінча.²¹⁻²⁴ Економічна ефективність цього підходу, що називається універсальним або контрольним тестуванням, була підтверджена для КРР, і цей підхід був схвалений робочою групою з оцінки застосування геному в практиці та профілактиці (EGAPP) при Центрах з питань контролю та профілактики захворювань (CDC)²⁵⁻²⁷ та Американським товариством клінічної патології (ASCP), Колегією американських патологів (CAP), Асоціацією молекулярної патології (AMP) та Американським товариством клінічної онкології (ASCO) в керівництві щодо молекулярних біомаркерів КРР.²⁸ Спеціальна робоча група з колоректального раку в США також рекомендує універсальне генетичне тестування пухлин усіх пацієнтів з уперше діагностованим КРР, як і Американська гастроентерологічна асоціація.^{29,30} Нещодавно клініка Клівленда повідомила про свій досвід впровадження такого підходу до скринінгу.³¹

Група NCCN з питань раку товстої кишки/прямої кишки підтримує ініціативу з універсального тестування на предмет MMR або MSI в усіх пацієнтів із раком товстої або прямої кишки в особистому анамнезі для виявлення осіб із синдромом Лінча. Це обстеження також є актуальним для планування ад'ювантної терапії при захворюванні II стадії та вибору лікування на стадії IV (див. розділ нижче «Мікросателітна нестабільність» та «Пембролізумаб, ніволумаб та іпілімумаб при dMMR/MSI-H-позитивних пухлинах в якості терапії першої лінії та в якості терапії не першої лінії»). У будь-якому випадку має бути налагоджена інфраструктура для обробки результатів скринінгу. Детальне обговорення наведено у Настановах NCCN щодо скринінгу колоректального раку.

Значення вітаміну D при КРР

Проспективні дослідження показують, що дефіцит вітаміну D може сприяти захворюваності на КРР та/або те, що добавки вітаміну D можуть зменшити ризик КРР.³²⁻³⁸ Крім того, декілька проспективних досліджень продемонстрували, що низький рівень вітаміну D пов'язаний зі збільшенням смертності пацієнтів із КРР.³⁹⁻⁴² Насправді, систематичний огляд та мета-аналіз п'яти досліджень, в яких всього взяли участь 2330 пацієнтів із КРР, порівнювали наслідки у пацієнтів з найвищим та найнижчим рівнями вітаміну D та виявили більш сприятливі показники загальної виживаності (ЗВ) (відношення ризиків [ВР] 0,71; 95% ДІ 0,55–0,91) та смертності внаслідок специфічного захворювання (ВР 0,65; 95% ДІ 0,49–0,86) у пацієнтів з високими рівнями вітаміну D.⁴³ В рамках іншого мета-аналізу було встановлено, що зв'язок між рівнем вітаміну D та смертністю є лінійним.⁴⁴

Однак результати недавно проведеного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження показали, що добавки вітаміну D та/або кальцію не мали впливу на рецидив колоректальних аденом протягом 3–5 років після видалення аденом у 2259 учасників.⁴⁵ Подальший аналіз того самого дослідження повідомив, що вплив добавок вітаміну D на рецидив поширених аденом суттєво відрізнявся залежно від генотипу рецептора вітаміну D, вказуючи на те, що тільки особи зі специфічними алелями рецепторів вітаміну D можуть отримати користь від добавок вітаміну D з метою профілактики поширених аденом.⁴⁶

Крім того, у жодному з досліджень неможливо було із впевненістю зробити висновок про те, що застосування препаратів вітаміну D дозволяє покращити результати у пацієнтів з КРР. У кількох дослідженнях повідомлялось, що застосування препаратів не підвищує виживаність.⁴⁷⁻⁴⁹ Крім того, в той час як у рандомізованому подвійному сліпому випробуванні фази II SUNSHINE повідомлялось про подовження виживаності без прогресування (ВБП) у пацієнтів з метастатичним КРР (мКРР), які раніше не отримували лікування, рандомізованих для отримання стандартного лікування плюс застосування препаратів вітаміну D у високих дозах, порівняно з пацієнтами, які були рандомізовані для отримання стандартного лікування плюс застосування препаратів вітаміну D у низьких дозах (13,0 місяців у порівнянні з 11,0 місяцями), ця різниця не була достовірною (ВР 0,64; 95% ДІ 0–0,90; P=0,02).⁵⁰ Також не спостерігалось значущої різниці між високими та стандартними дозами вітаміну D щодо показника загальної частоти відповіді (ЗЧВ) або ЗВ. У звіті 2010 р. Інститут медицини (тепер відомий як Національна академія медицини) дійшов висновку, що дані, які свідчать на користь вітаміну D, є переконливими лише в контексті здоров'я кісток, а не онкозахворювань чи інших розладів.⁵¹ Посилаючись на цей звіт і на відсутність доказів рівня 1, на даний момент група експертів не рекомендує рутинний скринінг щодо дефіциту вітаміну D або додатковий прийом вітаміну D для пацієнтів з КРР.

Інші фактори ризику КРР

Загальновизнаним є факт, що особи з запальним захворюванням кишечника (тобто неспецифічним виразковим колітом, хворобою Крона) піддаються підвищеному ризику виникнення КРР.⁵²⁻⁵⁴ Інші можливі фактори ризику розвитку КРР включають куріння, вживання червоного та переробленого м'яса, вживання алкоголю, цукровий діабет, низький рівень фізичної активності, метаболічний синдром та ожиріння/високий індекс маси тіла (ІМТ).^{53,55-70} Насправді, у когорті дослідження, що включало майже 350 000 осіб, ті, хто дотримувався п'яти принципів здорового способу життя (нормальна маса тіла, фізична активність, некурці, обмежене вживання алкоголю та здорове харчування), продемонстрували ВР для розвитку КРР з показником 0,63 (95% ДІ 0,54–0,74) порівняно з тими, хто дотримувався 1 або менше складових.⁷¹ Інші великі дослідження свідчать на користь висновку, що дотримання принципів здорового способу життя може знизити ризик КРР.^{72,73}

Деякі дані дозволяють припустити, що споживання молочних продуктів може знизити ризик розвитку КРР.^{70,74,75} Однак у недавньому систематичному огляді та мета-аналізі 15 когортних досліджень (>900 000 учасників; >5 200 випадків КРР) було виявлено лише зв'язок між ризиком раку товстої кишки в чоловіків та споживанням неферментованого молока.⁷⁶ Не було виявлено жодного зв'язку з виникненням раку прямої кишки у чоловіків або раку товстої чи прямої кишки у жінок, а також не було виявлено жодного зв'язку із розвитком раку в будь-якої статі зі споживанням твердого сиру або ферментованого молока. Дані великих когортних досліджень та мета-аналізу вказують на те, що інші фактори, що стосуються дієти, також можуть знизити ризик розвитку КРР, у тому числі вживання риби та бобових.⁷⁷⁻⁷⁹ Крім того, застосування аспірину або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) також знижує ризик розвитку КРР.⁸⁰⁻⁸⁵ Дійсно, Робоча група США з профілактики захворювань рекомендує дорослим у віці від 50 до 59 років із 10-річним ризиком серцево-судинних захворювань $\geq 10\%$, очікуваною тривалістю життя ≥ 10 років і без підвищеного ризику кровотечі щодня приймати низькі дози аспірину протягом щонайменше 10 років для первинної профілактики як серцево-судинних захворювань, так і КРР.⁸⁶

Крім того, за деякими даними куріння, метаболічний синдром, ожиріння та споживання червоного/переробленого м'яса пов'язані з поганим прогнозом.^{57,87-91} Натомість споживання риби після постановки діагнозу може бути пов'язане з кращим прогнозом.⁹² Сімейний анамнез КРР підвищує ризик і в той же час покращує прогноз.⁹³ Дані про вплив споживання молочних продуктів на прогноз після діагностики КРР суперечливі.^{94,95}

Взаємозв'язок між цукровим діабетом і КРР є складним. Тоді як цукровий діабет та застосування інсуліну можуть підвищити ризик розвитку КРР, лікування за допомогою метформіну знижує ризик, принаймні у жінок.⁹⁶⁻¹⁰⁵ Результати невеликого рандомізованого дослідження свідчать про те, що 1 рік застосування низьких доз метформіну у пацієнтів без цукрового діабету після резекції колоректальних аденом або поліпів може зменшити ймовірність розвитку аденоми або поліпів у подальшому.¹⁰⁶ Крім того, хоча у пацієнтів з КРР та цукровим діабетом прогноз гірший, ніж у пацієнтів без цукрового діабету,^{107,108} пацієнти з КРР та цукровим діабетом, які отримували метформін, видається, демонструють кращі показники виживаності порівняно з тими, хто не отримував метформін.^{104,109,110} Дані щодо впливу метформіну на частоту та смертність внаслідок КРР не є повністю однозначними, оскільки деякі дослідження не виявили жодного ефекту.^{111,112}

Профілактика КРР

Проведення заходів щодо первинної та вторинної профілактики раку ободової кишки відіграє ключову роль у попередженні та ранньому виявленні.

Первинна профілактика раку ободової кишки включає попередження канцерогенної дії зовнішніх та внутрішніх факторів, ведення здорового способу життя, підвищення стійкості організму до шкідливих факторів оточуючого середовища.

Вторинна профілактика раку ободової кишки передбачає раннє виявлення та скерування пацієнта до закладів охорони здоров'я, що надає спеціалізовану медичну допомогу, для призначення оптимального лікування.

Існують докази щодо впливу проведення скринінгу на зниження смертності від раку ободової кишки. Проведення аналізу калу на приховану кров у безсимптомних хворих віком від 50-ти до 74-х років знижує смертність від колоректального раку на 15-33 % у загальній популяції.

Виявлення та лікування аденоматозних поліпів товстої кишки є вторинною профілактикою виникнення РОК.

Класифікація за стадіями

Стадіювання при раку товстої кишки базується на системі TNM (пухлина, лімфатичні вузли, метастази). Категорії TNM відображають дуже схожі результати виживаності при раку прямої та товстої кишки; тому ці захворювання мають однакову класифікацію за стадіями.⁶

У 8-му виданні Керівництва Американського об'єднаного онкологічного комітету (AJCC) щодо стадіювання, пухлини T1 уражають підслизову оболонку; пухлини T2 проникають через підслизову оболонку у м'язову тканину; пухлини T3 проникають через м'язову оболонку; пухлини T4a безпосередньо проникають до поверхні вісцеральної очеревини; а пухлини T4b безпосередньо врастають або прилягають до інших органів або структур.⁶ Т-компонент стадії раку товстої кишки є дуже важливим при прогнозуванні, оскільки аналізи показали, що пацієнти з пухлинами T4, N0 мають нижчу виживаність, ніж пацієнти з пухлинами T1–2, N1–2.¹¹³⁻¹¹⁵ Крім того, при аналізі даних 109 953 пацієнтів з інвазивним раком товстої кишки, включених до Бази даних раку ободової кишки SEER з 1992 по 2004 рік, відносний 5-річний показник виживаності (тобто 5-річна виживаність з поправкою на вікову захворюваність) був значно вищим (79,6%) для пацієнтів без ураження лімфатичних вузлів з T4a порівняно з пацієнтами без ураження лімфатичних вузлів та T4b (58,4%).¹¹⁶

Класифікація регіонарних лімфовузлів включає N1a (1 уражений лімфовузол), N1b (2–3 уражених лімфовузлів), N2a (4–6 уражених лімфовузлів) та N2b (7 чи більше уражених лімфовузлів). Крім того, пухлинні депозити у тканинах субсерозної оболонки, брижі тонкої кишки або перитонеалізовані тканини навколо товстої чи прямої кишки без метастазів у регіонарні лімфатичні вузли (тобто сателітні пухлинні вузли) класифікуються як N1c. У межах кожної T-стадії виживаність демонструє зворотній кореляційний зв'язок із N-стадією (N0, N1a, N1b, N2a та N2b).⁶

Метастатичне захворювання класифікують як M1a, коли метастази присутні лише в одній ділянці/солідному органі (включно з лімфовузлами за межами зони регіонарного дренажу первинної пухлини). Стадія M1b означає метастази у декількох віддалених ділянках або солідних органах, за винятком карциноматозу очеревини. 8-ме видання Керівництва зі стадіювання раку Американського об'єднаного онкологічного комітету (AJCC) включає до класифікації категорію M1c при карциноматозі очеревини з гематогенними метастазами у вісцеральні органи чи без гематогенних метастазів.⁶ Пацієнти з метастазами в очеревину мають коротшу ВВП та ЗВ, ніж пацієнти без ураження очеревини.¹¹⁷

Стадіювання (визначення ступеня розповсюдження пухлинного процесу) здійснюється за допомогою Міжнародної системи TNM та AJCC (American Joint Committee on Cancer)/UICC (Union for International Cancer Control). Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-99962-klinichnij-protokol-visokospetsializovanoyi-medichnoyi-dopomogi-pri-kolorektalnomu-raku).

Стадіювання та класифікація раку ободової та прямої кишки (коди МКХ-О: C18-C20)

Таблиця 1. TNM-класифікація стадій раку ободової кишки, розроблена Американським об'єднаним комітетом з раку (AJCC) (8-ме видання, 2017 р.)	
T	Первинна пухлина
TX	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Відсутність ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома <i>in situ</i> : внутрішньослизова карцинома (залучення власної пластинки без розширення через м'язовий шар слизової оболонки)
T1	Пухлина вражає підслизову оболонку (через м'язовий шар слизової оболонки, а не в м'язову пластинку слизової оболонки)
T2	Пухлина вражає м'язову пластинку слизової оболонки
T3	Пухлина проникає через м'язову пластинку слизової оболонки у тканини навколо ободової кишки чи прямої кишки
T4	Пухлина вражає* вісцеральну очеревину або вражає сусідній орган чи структуру або прилягає до них
T4a	Пухлина проникає* через вісцеральну очеревину (включно з макроскопічною перфорацією кишки через пухлину та безперервною інвазією пухлини через ділянки запалення до поверхні вісцеральної очеревини)
T4b	Пухлина безпосередньо вражає* сусідні органи чи структури або прилягає** до них
N	Регіонарні лімфатичні вузли
NX	Регіонарні лімфовузли неможливо оцінити
N0	Відсутність метастазів у регіонарні лімфовузли
N1	1–3 уражених регіонарних лімфовузлів (пухлина в лімфовузлах розміром $\geq 0,2$ мм) або будь-яка кількість пухлинних депозитів, при цьому всі ідентифіковані лімфовузли не уражені
N1a	Один уражений регіонарний лімфовузол
N1b	2–3 уражених регіонарних лімфовузлів
N1c	Регіонарні лімфовузли не уражені, але присутні пухлинні депозити у тканинах субсерозної оболонки та брижі тонкої кишки або перитонеалізованих тканинах навколо ободової кишки чи прямої кишки або брижі прямої кишки

N2	≥4 уражених регіонарних лімфовузлів
N2a	4–6 уражених регіонарних лімфовузлів
N2b	≥7 уражених регіонарних лімфовузлів
M	Віддалені метастази
M0	Відсутність віддалених метастазів на візуалізації тощо; відсутність ознак пухлини у віддалених ділянках або органах. (Ця категорія не присвоєна патологоанатомами)
M1	Ідентифіковано метастази в одну чи кілька віддалених ділянок або органів або метастази в очеревину
M1a	Ідентифіковано метастаз в одну/один ділянку/орган без метастазів у очеревину
M1b	Ідентифіковано метастази у дві чи кілька ділянок або органів без метастазів у очеревину
M1c	Ідентифіковано метастази на поверхню очеревини окремо або разом з метастазами в інші ділянки або органи

* Безпосередня інвазія при T4 включає інвазію в інші органи або інші сегменти ободової та прямої кишки в результаті прямого поширення через серозну оболонку, що підтверджується при мікроскопічному дослідженні (наприклад, інвазія карциноми сліпої кишки у сигмоподібну кишку) або, при раку заочеревинної або підочеревинної локалізації, безпосередня інвазія в інші органи або структури внаслідок поширення за межі власного м'яза (тобто, відповідно, пухлина на задній стінці низхідної ободової кишки, що вражає ліву нирку або бічну стінку живота; або рак середнього чи дистального відділу прямої кишки з інвазією у передміхурову залозу, сім'яні пухирці, шийку матки чи піхву).

** Пухлину, яка прилягає до інших органів або структур, макроскопічно, класифікують як cT4b. Однак, якщо на місці прилягання немає пухлини, мікроскопічно, слід класифікувати пухлину як pT1-4a залежно від анатомічної глибини інвазії у стінку. Для визначення наявності або відсутності судинної або лімфатичної інвазії слід використовувати класифікацію V та L, тоді як для периневральної інвазії слід використовувати прогностичний фактор PN.

Таблиця 2. TNM-класифікація стадій раку ободової кишки (8-ме видання, 2017 р.)

Прогностичні групи			
Стадія 0			
Стадія I			
Стадія IIa			
Стадія IIb			
Стадія IIc			
Стадія IIIa			
Стадія IIIb			
Стадія IIIC			
Стадія IVA	Будь-яка T	Будь-який N	
Стадія IVB	Будь-яка T	Будь-який N	
Стадія IVC	Будь-яка T	Будь-який N	

Таблиця 7. N - Регіонарні лімфатичні вузли

Регіонарними вузлами для різних сегментів ободової кишки є такі:

Сегмент	Регіонарні вузли
Сліпа кишка	Периколічні, попереду і позаду сліпої кишки, а також розташовані вздовж здухвинно-кишкової, правої ободової артерій

Сегмент	Регіонарні вузли
Висхідна кишка	Периколічні, а також розташовані вздовж здухвинно-кишкової, правої і середньої ободової артерій
Печінковий згин	Периколічні, а також розташовані вздовж правої і середньої ободової артерій
Поперечна ободова кишка	Периколічні, а також розташовані вздовж середньої ободової артерії
Селезінковий згин	Периколічні, а також розташовані вздовж середньої і лівої ободової, нижньої брижової артерій
Низхідна кишка	Периколічні, а також розташовані вздовж лівої ободової, нижньої брижової і сигмовидної артерій
Сигмовидна кишка	Периколічні, а також розташовані вздовж нижньої брижової, сигмовидної і сигмовидної брижової артерій
Ректосигмовидний відділ	Периколічні і периректальні, а також розташовані вздовж лівої ободової, сигмовидної брижової, нижньої брижової, верхньої прямокишкової (гемороїдальної) і середньої прямокишкової (гемороїдальної) артерій

Таблиця 8. R - Резидуальна пухлина¹⁰³³

R0	Повна резекція, краї гістологічно негативні, після резекції не залишилися пухлини
R1	Неповна резекція, краї гістологічно уражені, після резекції залишилися мікроскопові ознаки пухлини
R2	Неповна резекція, уражені краї або після резекції залишилися видимі ознаки пухлини

Таблиця 9. Підкласифікація Haggitt поліпозного раку T1 заснована на ступені інвазії в строму¹⁰³⁴

Рівень інвазії	Інвазія частини поліпа
0	Відсутня інвазивна карцинома
1	Інвазія в головку поліпа
2	Інвазія в шийку поліпа
3	Інвазія в ніжку поліпа
4	Інвазія в основу поліпа
Підкласифікація раку T1 заснована на глибині поширення в підслизовий шар ¹⁰³⁵	
Рівень інвазії (sm)	Інвазія в підслизовий шар
1	Верхня третина товщини підслизової основи (<1000 μm)
2	Середня третина товщини підслизової основи (≥1000 μm)
3	Нижня третина товщини підслизової основи

Патоморфологія

Стадію KPP зазвичай визначають після хірургічного дослідження черевної порожнини та гістологічного дослідження хірургічного зразка. Деякі з критеріїв, які повинні бути включені до звіту патоморфологічної оцінки, включають: ступінь диференціації пухлини; глибину проникнення та поширення до суміжних структур (T); кількість оцінених регіонарних лімфатичних вузлів; кількість уражених регіонарних лімфатичних вузлів (N); оцінка наявності віддалених метастазів в інші органи, в очеревину або органи черевної порожнини або в нерегіонарні лімфатичні вузли (M); статус проксимальних, дистальних, радіальних і брижових країв; лімфосудинна інвазія; периневральна інвазія (ПНІ); та пухлинні депозити.^{6,118-126} Префікси «р» та «ур», що використовуються у стадії TNM, позначають відповідно «патоморфологічне стадіювання» та «патоморфологічне стадіювання після неoad'ювантної терапії та хірургічного втручання».⁶

Коментар робочої групи

У виборі методики первинного патоморфологічного дослідження, під час якого виконується орієнтація та маркування післяопераційного органокomплексу, та проводиться відбір зразків для гістологічних досліджень, технік гістологічних досліджень, а також формулювання текстів описової частини та висновків у звіті про патоморфологічне дослідження, слід керуватись чинними рекомендаціями та відповідним посібником-шаблоном для синоптичного звіту Міжнародної кооперації з питань формулювання патоморфологічних звітів дослідження злоякісних неоплазій (International Collaboration on Cancer Reporting), що наведені на офіційному інтернет-сайті зазначеної організації (<https://www.iccr-cancer.org>).

Звіт про патоморфологічне дослідження (див. Рис. 1) повинен містити наступні параметри: ступінь диференціювання первинної пухлини; глибина інвазії – pT (ацелюлярний муцин після неоад'ювантного лікування не вважається резидуальною пухлиною); кількість досліджених та кількість уражених лімфатичних вузлів (pN); статус дистального, проксимального та радіального країв резекції, ефект неоад'ювантного лікування, лімфоваскулярна, мікроциркуляторна та периневральна інвазія, наявність екстранодальних пухлинних депозитів, наявність та кількість ділянок росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп – tumour budding (Bd).

При виконанні парціальної мезоректумектомії радіальним краєм резекції є мезоректальна фасція. Будь-який край резекції після будь-якої хірургічної процедури (застосовується лише для карцином, не є дійсним для інших гістологічних типів, як то високодиференційовані нейроендокринні неоплазії, саркоми тощо) вважається позитивним (R1) не лише внаслідок безпосереднього залучення у неопластичний процес, а й внаслідок низького (≤ 1 мм) хірургічного кліренсу (відстані) від краю резекції до тканини неоплазії, а також до лімфатичного вузла з метастазом, ділянки периневральної інвазії, ділянки лімфоваскулярної інвазії, якщо пухлинні комплекси інвазують у стінку судини або контактують з ендотелієм (низький кліренс до ділянки без контакту пухлинних комплексів з ендотелієм стінки судини не вважається позитивним краєм резекції) Також, у разі виконання парціальної мезоректальної ексцизії в рамках патоморфологічного дослідження повинна бути оцінена її повнота (мезоректальна фасція повинна бути оглянута на предмет дефектів).

На рисунку 1 наводимо рекомендовану форму звіту про патоморфологічне дослідження з приводу РОК.

Рис. 1. Звіт про патоморфологічне дослідження з приводу РОК

**Мінімальний обсяг даних за результатами
патоморфологічного дослідження макропрепарату (колотектальний рак)**

ПІБ пацієнта: Дата народження: Стать:
 Відділення:
 Дата операції: Дата заключення: № заключення:
 Дата доставки матеріалу: Патоморфолог: Хірург:

Операція:		Краї резекції:			
		N/A	N/S	Да	Нет
Тотальна колектомія / субтотальна колектомія /					
ПГКЗ	☐ / резекція ПОК ☐ /				
ЛГКЗ	☐ / ПРПК, НПРПК ☐ /				
Резекція сигми	☐ / операція Гартмана ☐ /				
ЧПЕ за Кеню-Майлс	☐ / ☐				
Інша (назва)					
Локалізація пухлини:		Відстань від пухлини до CRM: mm			
Сліпа / Висхідна / Правий згин		Кількість лімфатичних вузлів:			
ПОК / Лівий згин / Нисхідна ободова кишка		Кількість уражених лімфатичних вузлів:			
/ Сигмоподібна кишка / Прямка ☐ / невідомо		(pN1: 1–3 вузла. pN2: 4+ вузла уражені)			
Максимальний діаметр пухлини: mm		Ураження апікальних лімфовузлів: Так ☐ Ні ☐			
Відстань від пухлини до найближчого дистального краю: mm		Рівень венозної інвазії:			
Перфорація пухлини (pT4): Так ☐ Ні ☐		Немає / Підслизовий / М'язовий шар / Екстрамуральний			
Для раку прямої кишки: ☐ ☐		Гістологічно верифіковані віддалені метастази:			
Відношення пухлини до вісцеральної очеревини: (обрати):		Так (pM1) ☐ Ні ☐ Локалізація:			
Над В стороні Під		Інші новоутворення: Ні ☐ Так ☐			
Площина мезоректумектомії (ПРПК, НПРПК, ЧПЕ):		Поліп (и) ☐			
Мезоректальна фасція		Якщо так вказати кількість, розмір:			
Інтрамезоректально ☐		Поліпоз ☐			
М'язева оболонка ☐		Якщо так вказати тип:			
Площина резекції сфінктера (Тільки для ЧПЕ):		Неспецифічний виразковий коліт ☐			
Екстраеваторно / Сфінктер		Хвороба Крона ☐			
☐ / Інтерсфінктерно ☐		Дивертикульоз ☐			
Тільки для ЧПЕ:		Синхронна пухлина (и) ☐			
Відстань від пухлини до зубчастої лінії mm		(Окремий протокол для кожної пухлини) ☐			
Тип пухлини:		Інше ☐			
Аденокарцинома		Радикальна резекція (>1 mm) від всіх країв резекції:			
Якщо ні або варіант - вказати:		Так (R0) ☐ Ні (R1) ☐ Ні (R2) ☐			
Ступінь диференціювання:		(y)pT (y)pN (y)pM			
G1-2 ☐ G3 ☐ G4 ☐		NM / 5			
Для pT4 пухлин: Да ☐ Нет ☐		Dukes стадія:			
Проростання серозного шару (pT4a) ☐		Dukes A (обмежено м'язовою пластинкою, N0)			
Інвазія в суміжні органи (pT4b) ☐		Dukes B (поза м'язовою пластинкою, N0)			
Максимальна відстань до м'язової оболонки:		Dukes C1 (вражені лімфовузли крім апікальних)			
N/A (інтрамурально) ☐ Відстань mm		Dukes C2 (позитивні апікальні лімфовузли)			
Передопераційне спецікування:		Stage D (гістологічно віддалені метастази)			
Так ☐ Ні ☐ Невідомо ☐		N/A (неможливо визначити)			
Відповідь (якщо було попереднє спецікування):		Мікросателітна нестабільність			
Немає видимих пухлинних клітин ☐		Виконувалась: Так ☐ Ні ☐			
Одиничні клітини або групи клітин ☐		Результат: Норма ☐ Двухзначно ☐ Аномально ☐			
Заміщення пухлини фіброзною тканиною ☐					
Мінімальна регресія або стабілізація ☐					
Підпис: Дата:/...../..... ПІБ патоморфолога:					

Радіальний край резекції

При раку товстої кишки радіальний край (або циркулярний край резекції, ЦКР) являє собою адвентиціальну м'яку тканину, найближче розташовану до точки найглибшого проникнення пухлини. Він створюється хірургічним шляхом за допомогою тупого або гострого розсічення позаочеревинної поверхні, і відповідає будь-якій стороні товстої кишки, яка не покрита серозним шаром мезотеліальних клітин.⁶ Його слід висікти з позаочеревинного простору для видалення внутрішнього органу. Серозна (перитонеальна) поверхня не є хірургічним краєм. Радіальні краї слід оцінювати в усіх сегментах товстої кишки, поверхня яких не покрита очеревиною. У сегментах товстої кишки, повністю покритих очеревиною, таких як поперечна ободова кишка,

мезентеріальний край резекції є єдиним відповідним радіальним краєм.⁶ Під час патоморфологічного обстеження важко оцінити демаркаційну лінію між поверхнею, що покрита очеревиною та не покрита. Тому хірургу рекомендується позначити ділянку поверхні, що не покрита очеревиною, затискачем або швом.⁶ У дослідженні, в якому взяли участь 608 пацієнтів з раком прямої кишки, було продемонстровано, що позитивний радіальний край є негативним прогностичним фактором як для місцевого рецидиву, так і для ЗВ.¹²⁷ У пацієнтів із ЦКР-позитивними резекціями місцевий рецидив ставався у 38,2% випадків, тоді як у пацієнтів з ЦКР-негативними резекціями місцевий рецидив наставав у 10,0% випадків.¹²⁷

Коментар робочої групи

Радіальний край резекції визначається як відстань від зовнішнього краю пухлини до краю резекції (при раку прямої кишки – до мезоректальної фасції) в максимальному вимірі. Ця характеристика поширюється як на первинну пухлину, так і на метастатично уражені лімфатичні вузли. Для раку ободової кишки циркулярний край резекції визначається на неперитонізованих ділянках як відстань від місця найглибшої інвазії пухлини до поверхні мезоколічної фасції або периколічної жирової та волокнистої сполучних тканин. Для інтраперитонеальних сегментів ободової кишки край резекції брижі є радіальним краєм резекції.

Лімфатичні вузли

Кількість обстежених лімфатичних вузлів слід зазначити у патоморфологічному звіті. Вторинний аналіз пацієнтів з міжгрупового дослідження INT-0089 показав, що збільшення кількості обстежених лімфатичних вузлів було пов'язане зі зростанням виживаності пацієнтів як без ураження, так і з ураженням лімфатичних вузлів.¹²⁸ Крім того, результати популяційних досліджень вказують на зв'язок між покращенням виживаності та обстеженням 12 або більше лімфатичних вузлів.^{129,130} Механізм цієї кореляції погано вивчений. Існує гіпотеза, що аналіз більшої кількості лімфатичних вузлів призведе до більш точного визначення стадії і, таким чином, кращого індивідуалізованого лікування, проте останні результати свідчать про те, що ця ідея не є правильною.¹³¹⁻¹³³ Навпаки, ймовірно, що інші фактори, пов'язані з забором лімфатичних вузлів, є важливими для покращення виживаності. Наприклад, обсяг та якість хірургічної резекції можуть впливати на забір лімфатичних вузлів.¹³⁴ Кількість регіонарних лімфатичних вузлів, отриманих з хірургічного зразка, також відрізняється залежно від віку пацієнта, статі та ступеня злоякісності пухлини або її місця розташування.^{128,129,135,136} Крім того, припускають, що лімфатичні вузли у пацієнтів з вираженою імунною відповіддю проти злоякісних клітин легше знайти, і що такі пацієнти мають кращий прогноз.¹³⁷ Інша версія полягає в тому, що біологія пухлини, що лежить в основі, впливає паралельно на частоту виявлення лімфатичних вузлів і прогноз. Наприклад, MSI та KRAS / BRAF дикого типу були пов'язані як з покращенням прогнозу, так і зі зростанням виявлення лімфатичних вузлів.^{138,139}

Незалежно від механізму кореляції, що спостерігалася, експертна група рекомендує обстеження щонайменше 12 лімфатичних вузлів. Ця рекомендація підтримується CAP140 та 8-м виданням Керівництва зі стадіювання раку Американського об'єднаного онкологічного комітету (AJCC),⁶ які також вказують на необхідність гістологічного обстеження щонайменше 12 лімфатичних вузлів. Варто зазначити, що нові дані свідчать про те, що в деяких ситуаціях, особливо щодо уражень T4, може знадобитися обстеження більшої кількості лімфатичних вузлів, щоб забезпечити адекватну оцінку стадії захворювання.¹⁴¹ Для раку товстої кишки на стадії II (pN0) рекомендується, щоб патологоанатом повернувся до зразка та подав більшу кількість тканини потенційно уражених лімфатичних вузлів, якщо спочатку було виявлено менше 12 вузлів. Пацієнти, у яких вважається, що хвороба перебуває на стадії N0, але у яких було обстежено менше 12 лімфатичних вузлів, визначення стадії є субоптимальним, і таких пацієнтів слід вважати такими, що піддаються підвищеному ризику.

Співвідношення уражених лімфатичних вузлів до загальної кількості досліджених лімфатичних вузлів також оцінюється з точки зору можливого прогностичного впливу. В результаті дослідження серії випадків запропоновано порогові значення 0,1; 0,2 або 0,25 як показники співвідношення лімфатичних вузлів, що є прогностичними для ЗВ або ВБП.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Систематичний огляд та мета-аналіз 33 досліджень, які включали більше 75 000 пацієнтів з ККР-позитивними лімфовузлами, дозволили зробити висновок, що вищий коефіцієнт співвідношення лімфатичних вузлів був достовірно пов'язаний з коротшою ЗВ та виживаністю без захворювання (ВБЗ).¹⁴⁶ Однак аналіз Баз даних SEER вказує на те, що співвідношення лімфатичних вузлів не відображає належним чином різні ефекти ні кількості уражених лімфатичних вузлів, ні кількості обстежених лімфатичних вузлів.¹⁴⁷

Потенційна користь оцінки сигнальних лімфатичних вузлів при раку товстої кишки здебільшого була пов'язана із забезпеченням більш точного стадіювання патології лімфатичних вузлів шляхом виявлення мікрометастазування в сигнальному(их) вузлі(ях).¹⁴⁸ Повідомляється про результати досліджень оцінки сигнального лімфатичного вузла на предмет мікрометастазів шляхом використання фарбування гематоксиліном та еозином (ГЕ) для виявлення невеликих вогнищ пухлинних клітин та ідентифікації певних антигенів пухлини за допомогою ІГХ аналізу.¹⁴⁸⁻¹⁵³

Існує також потенційна користь оцінки регіонарних лімфатичних вузлів на предмет мікрометастазів та ізольованих пухлинних клітин.^{151,154-157} У 8-му виданні Керівництва зі стадіювання раку Американського об'єднаного онкологічного комітету (AJCC) кластери з 10–20 пухлинних клітин або групи пухлин розміром не менше 0,2 мм в діаметрі, проте менше 2 мм, вважаються мікрометастазами.⁶ Такі мікрометастази є несприятливим прогностичним фактором. У одному дослідженні з участю 312 послідовних пацієнтів із захворюванням pN0 було виявлено, що позитивний результат на забарвлення цитокератином пов'язаний з підвищеним ризиком рецидиву.¹⁵⁸ Рецидив спостерігався у 14% пацієнтів з ураженими лімфатичними вузлами порівняно з 4,7% з неураженими лімфовузлами (ВР 3,00; 95% ДІ 1,23–7,32; P=0,013). Результати систематичного огляду 2012 року та мета-аналізу вказують на подібне, виявивши зниження виживаності у пацієнтів з пухлинами pN0 за допомогою ІГХ аналізу або полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР), що свідчать про наявність пухлинних клітин у регіонарних лімфатичних вузлах.¹⁵⁹ Мета-аналіз 2014 року також вказує на те, що наявність мікрометастазів збільшує ймовірність рецидиву захворювання.¹⁶⁰

Коментар робочої групи

Наразі рекомендовано, щоб під час патоморфологічного дослідження препарату після резекції ободової кишки з лімфодисекцією з приводу карциноми ободової кишки було виявлено і досліджено, щонайменше 12 регіонарних лімфатичних вузлів. У випадку, коли зазначена кількість регіонарних лімфатичних вузлів не була досягнута після первинного макроскопічного дослідження препарату, рекомендовано провести його повторно із застосуванням додаткових методик покращення візуалізації лімфатичних вузлів (використання ліхтарика або інші методи покращення освітлення, дрібніші інтервали між розрізами під час пошуку, використання спеціальних розчинів для покращення виявлення лімфатичних вузлів, додаткова фіксація макропрепарату у формаліні тощо). У випадку, коли рекомендована кількість регіонарних лімфатичних вузлів не було досягнута й після повторного макроскопічного дослідження, лікар-патологоанатом повинен зазначити у звіті про гістологічне дослідження, що пошук лімфатичних вузлів був ретельно проведений двічі. Фактична отримана кількість лімфатичних вузлів ніяк не впливає на можливість визначення лікарем-патологоанатомом патоморфологічної стадії за системою TNM. Визначити та зазначити дескриптор «N» лікар-патологоанатом повинен при будь-якій кількості досліджених регіонарних лімфатичних вузлів (мінімальна кількість для цього один лімфатичний вузол).

Також, варто зазначити, що макроскопічно не змінені регіонарні лімфатичні вузли повинні бути відібрані для мікроскопічного дослідження в повному обсязі, не припустимо взяття лише частини лімфатичного вузла. У випадку, коли лімфатичний вузол явно метастатично змінений, для мікроскопічного дослідження прийнятно взяти лише 1-2 репрезентативні зрізи.

Пухлинні депозити

Пухлинні депозити, які також називаються екстранодальними пухлинними депозитами, перитуморальними депозитами або сателітними вузлами, являють собою окремі відкладення пухлини неправильної форми в перитовстокишковій або периректальній жировій тканині, в яких немає залишкової тканини лімфатичних вузлів, які проте знаходяться в межах лімфодренажу первинної пухлини. Вони не вважаються лімфовузлами, заміщеними пухлиною. Вважається, що більшість цих пухлинних депозитів виникають внаслідок лімфосудинної інвазії або іноді внаслідок ПНІ.^{161,162} Кількість депозитів пухлин слід зафіксувати у звіті про патоморфологічне дослідження, оскільки було продемонстровано, що вони пов'язані зі зменшенням ВБЗ та ЗВ.^{125,126,163,164} Багатофакторний аналіз виживаності в одному дослідженні показав, що у пацієнтів з пухлинами pN0 без сателітних вузлів 5-річна виживаність реєструвалася у 91,5% порівняно з 37,0% щодо 5-річної виживаності у пацієнтів з пухлинами pN0 та наявністю сателітних вузлів ($P < 0,0001$).¹²⁶

Периневральна інвазія

За результатами декількох досліджень наявність ПНІ асоціюється зі значно гіршим прогнозом.^{124-126,161-163} Наприклад, один ретроспективний аналіз даних 269 довільно обраних послідовних пацієнтів, які перенесли резекцію колоректальних пухлин в одній установі, виявив у 4 рази вищу 5-річну виживаність у пацієнтів без ПНІ порівняно з пацієнтами, чиї пухлини поширились на сусідні нервові структури.¹²³ За результатами багатофакторного аналізу даних пацієнтів з раком прямої кишки II стадії 5-річна ВБЗ у пацієнтів з ПНІ була значно гіршою порівняно з пацієнтами без ПНІ (29% у порівнянні з 82%; $P = 0,0005$).¹²⁴ Подібні результати спостерігались у пацієнтів із захворюванням III стадії.¹²² У мета-аналізі, який включав 58 досліджень та 22 900 пацієнтів, також було виявлено, що ПНІ асоціюється з гіршими показниками 5-річної ЗВ (відносний ризик [ВР] 2,09; 95% ДІ 1,68–2,61) та 5-річної ВБЗ (ВР 2,35; 95% ДІ 1,66–3,31).¹⁶⁶ Тому ПНІ включено до факторів високого ризику системного рецидиву.

Ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп

Ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп – це наявність однієї клітини або скупчення з чотирьох або менше неопластичних клітин, виявлених за допомогою фарбування ГЕ на прогресуючому краї інвазивної карциноми. Як зазначено на Міжнародній конференції з консенсусу щодо росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп 2016 року, загальну кількість відбруньковувань слід зазначати з обраної точки ураження розміром 0,785 мм².¹⁶⁹ Ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп поділяється на три ступені активності: низький (0–4 кластери), проміжний (5–9 кластерів) і високий (>10 кластерів).

У декількох дослідженнях було показано, що високий ступінь росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп при колоректальному раку pT1 або злоякісних поліпах пов'язаний з підвищеним ризиком метастазування в лімфатичні вузли, хоча методики оцінки росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп пухлин не були однорідними.¹⁷⁰⁻¹⁷⁴ Дослідження також свідчило на користь росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп як незалежний прогностичний фактор для раку товстої кишки II стадії. Ретроспективне дослідження, в якому оцінювали ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп у 135 зразках раку товстої кишки II стадії відповідно до критеріїв ITVCC, виявило, що воно корелює з результатами виживаності.¹⁷⁵ Захворювання-специфічна виживаність (ЗСВ) становила 89% для росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп

низького ступеня, 73% – для проміжного та 52% – для високого ступеня ($P=0,001$). В іншому ретроспективному дослідженні оцінювали 174 зразки раку товстої кишки II стадії на предмет росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп.¹⁷⁶ У цьому дослідженні також використовувалися критерії ІТВСС і було виявлено, що ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп незалежно пов'язане з ЗСВ ($P=0,01$); зокрема, 5-річна ЗСВ становила 96% для росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп низького ступеня порівняно з 92% при високому ступені для всіх пацієнтів. Різниця була ще більш значною для пацієнтів, які не отримували ад'ювантної хіміотерапії. Для цих пацієнтів 5-річна ЗСВ становила 98% при росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп низького ступеня порівняно з 80% – при високому ступені ($P=0,008$). Отже, ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп є фактором високого ризику рецидиву та може бути основою для прийняття рішень, пов'язаних з ад'ювантною терапією.

Аденокарциноми тонкої кишки та апендиксу

Рекомендації щодо лікування аденокарциноми тонкої кишки наведені в Настанові NCCN щодо аденокарциноми тонкої кишки.

Аденокарциноми апендикса є рідкісними видами раку, для яких не існує рекомендацій NCCN. Дані щодо лікування аденокарцином апендикса досить обмежені. Більшість пацієнтів підлягають хірургічному втручанню з використанням системної або інтраперитонеальної терапії (інтраперитонеальна терапія розглядається далі в розділі «Перитонеальний карциноматоз», наведеному нижче). Серія випадків показала, що комбінована системна терапія у пацієнтів з пізніми стадіями захворювання може призвести до показників відповіді, подібних до тих, що спостерігаються при прогресуючому КРР.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Недавно проведений аналіз Бази даних результатів NCCN виявив, що терапія на основі фторпіримідину є найпоширенішою системною терапією в установах-членах NCCN.¹⁸⁰ Серед 99 пацієнтів із зареєстрованою найкращою відповіддю на лікування, відсоток позитивної клінічної відповіді становив 39%, при цьому медіана ВБП становила 1,2 роки.

Визнаючи відсутність даних високого рівня, експертна група рекомендує проводити системну терапію аденокарцином апендикса відповідно до цих Настанов NCCN щодо раку товстої кишки.

Клінічна картина та лікування неметастатичного захворювання Діагностика та ведення випадків малігнізованого поліпу

Малігнізований поліп – це рак, що уражає підслизову оболонку (pT1). В той же час, поліпи, класифіковані як карцинома *in situ* (pTis), не проникали в підслизову оболонку і тому не вважаються здатними до метастазування в регіонарні лімфатичні вузли.¹¹⁹ Група експертів рекомендує проводити маркування ділянки поліпа під час колоноскопії або протягом 2 тижнів після поліпектомії, якщо хірург вважає це необхідним. Тестування на MMR/MSI слід проводити під час первинного обстеження з метою діагностики синдрому Лінча та інформування про прийняття рішення щодо лікування, якщо пізніше показана ад'ювантна терапія.

Перш ніж приймати рішення про хірургічну резекцію ендоскопічно висіченого аденоматозного поліпа або аденоми, лікарі повинні провести експертизу патоморфологічного дослідження та проконсультуватися з пацієнтом.¹⁸¹ У пацієнтів з інвазивним раком при поліпі на ніжці або на широкій основі (аденомі) додаткове хірургічне втручання не потрібне, якщо поліп був повністю висічений і має сприятливі гістологічні характеристики.^{182,183} Сприятливі гістологічні ознаки включають ураження 1 або 2 ступеня, відсутність ангіолімфатичної інвазії та негативний край резекції. Однак, крім можливості спостереження, група експертів розглядає можливість колектомії у пацієнтів з повністю видаленим одиничним екземпляром, поліпом на широкій основі зі сприятливими гістологічними характеристиками та чіткими краями. Цей варіант включений до опцій терапії, оскільки література вказує на те, що пацієнти з поліпами на

широкій основі можуть мати значно вищу частоту несприятливих наслідків, включаючи рецидив захворювання, смертність і гематогенні метастази, порівняно з пацієнтами з поліпами на ніжці. Таке збільшення частоти випадків, ймовірно, відбувається внаслідок високої ймовірності позитивного краю після ендоскопічного видалення.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

Якщо зразок поліпа фрагментований, неможливо оцінити краї; якщо в зразку виявлено несприятливі гістологічні ознаки, необхідно провести додаткове обстеження, що включає загальний аналіз крові (ЗАК), біохімічний аналіз крові, визначення раковомембріонального антигена (РЕА), КТ грудної клітки /черевної порожнини/тазу та вирішення питання про МРТ органів тазу з метою кращої місцевої оцінки стадії та поширеності захворювання (див. розділ

«Діагностика та ведення випадків неметастатичного інвазивного раку товстої кишки» для більш детальної інформації). За необхідності після проведення обстеження рекомендоване проведення колектомії з видаленням лімфатичних вузлів єдиним блоком.^{181,187-189} Варіантом також є лапароскопічна операція.¹⁹⁰ Несприятливими гістологічними ознаками злоякісних поліпів є ступінь 3 або 4, ангіолімфатична інвазія або позитивний край резекції.^{172,191} Зокрема, наразі не існує консенсусу щодо визначення того, що є позитивним краєм при резекції. Позитивним краєм вважається наявність пухлини в межах 1–2 мм від краю розсічення або наявність пухлинних клітин у межах краю розсічення при діатермії.^{181,192-194} Крім того, у кількох дослідженнях було встановлено, що ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп є несприятливою гістологічною ознакою, пов'язаною з несприятливими наслідками, і може перешкоджати виконанню поліпектомії як належного варіанту лікування ендоскопічно видалених малігнізованих поліпів.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸

Усім пацієнтам, у яких злоякісні поліпи видалені шляхом трансанальної ексцизії або трансабдомінальної резекції, необхідно провести тотальну колоноскопію для виключення інших синхронних поліпів, а потім провести відповідну контрольну ендоскопію. Ад'ювантна хіміотерапія не рекомендується пацієнтам із I стадією захворювання.

Діагностика та ведення випадків неметастатичного інвазивного раку товстої кишки

Пацієнти з інвазивним раком товстої кишки, які за критеріями підходять для проведення резекції, потребують повного обстеження для визначення стадії, включаючи біопсію, експертизу гістологічного дослідження тканин, тотальну колоноскопію, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення РЕА та вихідні дані КТ грудної клітки, черевної порожнини та тазу.¹⁹⁹ Обстеження щодо MMR/MSI слід проводити під час постановки діагнозу, щоб допомогти у виявленні синдрому Лінча та інформувати про прийняття рішення про лікування, якщо показана ад'ювантна терапія. КТ слід проводити з в/в та пероральним контрастуванням. Якщо результати КТ черевної порожнини і тазу патологічні або якщо КТ з в/в контрастуванням протипоказана, слід розглянути доцільність МРТ черевної порожнини/тазу з контрастуванням та КТ грудної клітки без контрасту. КТ грудної клітки дозволяє виявити метастази в легені, які виникають приблизно у 4–9% пацієнтів з раком товстої та прямої кишки.²⁰⁰⁻²⁰² В одній серії випадків за участю 378 пацієнтів було встановлено, що резекція легеневих метастазів призводила до 3-річної виживаності без рецидивів з показником 28% та показником 3-річної ЗВ 78%.²⁰³ Перед лікуванням та/або направленням на консультацію щодо варіантів збереження дітородної функції слід обговорити ризики щодо фертильності з відповідними пацієнтами, якщо є покази (див. Настанову NCCN з онкології для підлітків та молоді для отримання додаткової інформації з цієї теми).

Консенсус експертної групи полягає в тому, що ПЕТ/КТ не показана на початку обстеження пацієнта з метою доопераційної діагностики. Насправді ПЕТ/КТ сканування зазвичай проводять без контрасту та множинних зрізів і воно не відміняє необхідності проведення діагностичної КТ з контрастуванням. Якщо, однак, на КТ або МРТ виявляються зміни, які вважаються підозрілими,

але не дозволяють чітко діагностувати метастази, можна розглянути можливість проведення ПЕТ/КТ для подальшого уточнення цих змін, якщо ця інформація змінить тактику ведення. ПЕТ/КТ сканування не призначене для оцінки уражень розміром до 1 сантиметра, оскільки вони зазвичай нижчі за діагностичний поріг ПЕТ/КТ.

Коментар робочої групи:

Підсумовуючи вищенаведене можна зазначити обсяг діагностичних досліджень.

Обсяг діагностичних досліджень в разі первинно виявленого неметастатичного раку ободової кишки:

- Оцінка загального стану пацієнта, збір скарг, анамнезу, фізикальне дослідження;
- Фіброколоноскопія з біопсією;
- Тестування на MMR/MSI статус;
- Патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу;
- Розглянути можливість МРТ черевної порожнини/таза за показаннями
- ЗАК, біохімічний аналіз крові, РЕА
- КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з внутрішньовенним та пероральним контрастуванням;
- Консультація фахівця з ентеростомії за показаннями для передопераційної розмітки місця формування стоми, навчання;
- Застосування ПЕТ/КТ рутинно не показано;
- Обговорення/консультування щодо ризику фертильності у відповідних пацієнтів

Обсяг діагностичних досліджень в разі первинно виявленого неметастатичного раку ободової кишки:

- Колоноскопія з біопсією первинної пухлини;
- КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з внутрішньовенним та пероральним контрастуванням;
- ЗАК, біохімічний аналіз крові;
- РЕА;
- Визначення статусу мутацій гена RAS та BRAF та ампліфікації HER2 (окремо або під час секвенування наступного покоління);
- Визначення статусу MMR або MSI (якщо це не було зроблено раніше);
- Біопсія з метастатичних вогнищ (за клінічними показаннями);
- Розглянути ПЕТ/КТ (від основи черепа до середини стегна) у разі потенційно хірургічно виліковного захворювання МІ в обраних випадках;
- Розглянути МРТ печінки при потенційно можливій резекції метастаз у печінку;
- Якщо резекція можлива, то оцінка мультидисциплінарного консиліуму, включно з хірургом, який має досвід резекції гепатобіліарних або легеневих метастазів.

Робоча група вважає доцільним навести шкали Карновського та ECOG за допомогою яких здійснюється оцінка загального стану пацієнта.

Індекс Карновського	Активність%	Шкала ECOG-ВООЗ	Оцінка
Стан нормальний, скарг немає	100	Нормальна активність	0
Здатен до нормальної діяльності, незначні симптоми або ознаки захворювання	90	Є симптоми захворювання, але ближче до нормального стану	1
Нормальна активність із зусиллям	80		
Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності	70	Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але	2

<i>Індекс Карновського</i>	<i>Активність%</i>	<i>Шкала ECOG-ВООЗ</i>	<i>Оцінка</i>
<i>або активної роботи</i>		<i>іноді потребує відпочинку</i>	
<i>Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб</i>	60		
<i>Потребує значної допомоги та медичного обслуговування</i>	50	<i>Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу</i>	3
<i>Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної</i>	40		
<i>Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається</i>	30	<i>Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка</i>	4
<i>Тяжкий пацієнт. Необхідно активне лікування та госпіталізація</i>	20		
<i>Смерть</i>	0		

Принципи візуалізації

Початкове обстеження пацієнтів з метою стадіювання включає КТ грудної клітки, черевної порожнини і таза. Оцінюється місцеве поширення пухлини або інфільтрацію в навколишні структури, наявність віддалених метастазів у легені, грудні та черевні лімфовузли, печінку, черевну порожнину та інші органи. За відсутності протипоказань слід проводити КТ з внутрішньовенним введенням йодовмісної контрастної речовини та перорального контрастного матеріалу. Контрастна речовина не потрібна для КТ грудної клітки (але зазвичай вводиться при КТ черевної порожнини). Якщо внутрішньовенне введення йодованої контрастної речовини протипоказане через серйозну алергію, можна виконати МРТ черевної порожнини та органів таза з внутрішньовенною контрастною речовиною на основі гадолінію (GBCA). Пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] <30 мл/хв), які не перебувають на діалізі, також протипоказане внутрішньовенне введення йодованої контрастної речовини, а в окремих випадках можна внутрішньовенно вводити GBCA із застосуванням гадофосвесету тринатрію, гадокетату динатрію, гадобенату димеглуміну або галоперидолу. Якщо йодована та гадолінієва контрастна речовина протипоказані через серйозну алергію або хронічну ниркову недостатність без діалізу, слід розглянути можливість виконання МРТ без контрасту або використання ПЕТ/КТ. Слід розглянути можливість МРТ черевної порожнини/таза для диференціальної діагностики раку прямої кишки та раку ободової кишки (наприклад, низько розташована пухлина сигмовидної кишки). Пряма кишка лежить нижче віртуальної лінії від мису крижової кістки до верхнього краю симфізу, що визначається на МРТ. Слід розглянути можливість проведення МРТ печінки при потенційно резектабельних метастазах у печінку.

Застосування ПЕТ/КТ не є рутинною процедурою. Дослідження ПЕТ/КТ не замінює діагностичну КТ або МР з контрастом і має використовуватись лише для оцінки неоднозначних результатів КТ або МРТ з контрастом або у пацієнтів із серйозними протипоказаннями до в/в введення контрастної речовини. За показаннями ПЕТ/КТ слід проводити від основи черепа до середини стегна. Якщо передбачається лікування метастазів в печінку або хірургічна операція на печінці, для оцінки точної кількості та розподілу вогнищ метастазів для планування місцевого лікування перевага віддається не КТ, а МРТ печінки зі стандартним внутрішньовенним введенням позаклітинного або гепатобіліарного контрасту на основі гадолінію (GBCA).

Візуалізація під час контрольних обстежень:

- Захворювання І стадії

► Візуалізація зазвичай не показана і має ґрунтуватись лише на симптомах та клінічному занепокоєнні щодо рецидивуючого/метастатичного захворювання.

- Захворювання II та III стадії

► КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза кожні 6–12 місяців (категорія 2В для частоти <12 місяців) протягом всього 5 років

► Застосування ПЕТ/КТ не показано.

- Захворювання IV стадії

► КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза кожні 3–6 місяців х 2 роки, потім кожні 6–12 місяців протягом усього 5 років

► Застосування ПЕТ/КТ можна розглянути для оцінки відповіді та рецидиву в печінці після терапії під візуалізаційним контролем з приводу метастазів у печінку (такої як абляція, радіоємболізація).

Для резектабельного раку товстої кишки, що викликає явну обструкцію, варіантом лікування є одноетапна колектомія з видаленням регіонарних лімфатичних вузлів єдиним блоком, резекція з накладенням стоми або накладення стоми чи встановлення стенту (в окремих випадках) з наступною колектомією. Стенти, як правило, застосовують у випадках дистальних уражень, при яких стент може дозволити провести декомпресію проксимального відділу товстої кишки з подальшою плановою колостомию з первинним анастомозом.²⁰⁴ В мета-аналізі було виявлено, що онкологічні наслідки були подібними при хірургічному втручанні та стентуванні з подальшою плановою операцією.²⁰⁵ Цей результат був підтверджений клінічним випробуванням ESCO – рандомізованим клінічним дослідженням, що проводилося в Європі, в якому повідомлялося про подібні результати при стентуванні товстої кишки як перехідного етапу до операції порівняно з екстремим хірургічним втручанням з приводу злоякісної обструкції товстої кишки.²⁰⁶ В іншому мета-аналізі порівняльних досліджень порівнювали колектомію з виведенням стоми з подальшою колектомією.²⁰⁷ Незважаючи на те, що 30-денна летальність та захворюваність були однаковими у групах пацієнтів, група з виведенням стоми мала меншу ймовірність проведення перманентної колостомиї (ВР 0,22; 95% ДІ 0,11–0,46). Було продемонстровано, що передопераційне навчання щодо стоми та маркування ділянки лікарем, що встановлює ентеростому, покращують результати, тому рекомендовані пацієнтам, яким, очікується, буде встановлена стома після операції.²⁰⁸⁻²¹⁰

Якщо рак є локально нерезектабельним або пацієнт не піддається лікуванню з медичних міркувань, рекомендована системна терапія або хіміопроменеве лікування, ймовірно, з метою перетворення пухлини в резектабельну.

Оцінка ефекту неoad'ювантного лікування проводиться згідно критеріїв RECIST

Відповідь на терапію у пацієнтів з РОК згідно з критеріями RECIST¹⁰³²

Категорія відповіді на терапію	Критерії RECIST
Повна регресія	Повне зникнення усіх ознак та симптомів захворювання
Часткова регресія	Зменшення загального розміру пухлини на 30% чи більше, відповідно до найдовшого поперекового діаметру ділянок ураження, що визначалась з метою оцінки ефективності терапії
Стабілізація	Розмір пухлини без змін, або зменшення загального розміру пухлини менше ніж на 20% чи більше ніж на 30%, відповідно до найдовшого поперечного діаметру ділянок ураження, що визначалась з метою оцінки ефективності терапії
Прогресування	Ураження нових або збільшення більше ніж на 20% старих вогнищ ураження

Коментар робочої групи:

Робоча група, опрацював джерело *EARLY COLON CANCER: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND FOLLOW-UP (2013)*, для зручності застосування наводить схему та обсяг стандартного лікування пацієнтів з неметастатичним РОК у вигляді таблиці.

Схема та обсяг стандартного лікування пацієнтів з неметастатичним РОК

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування
0 (TisN ₀ M ₀) I (T _{1sm1-2} N ₀ M ₀)	За наявності матеріально-технічного забезпечення та кадрових ресурсів – ендоскопічна резекція слизової оболонки або ендоскопічна підслизова дисекція
0 (TisN ₀ M ₀) I (T ₁₋₂ N ₀ M ₀) IIA (T ₃ N ₀ M ₀) IIB (T ₄ N ₀ M ₀ *)	Хірургічне лікування Неоад'ювантна хіміотерапія в разі місцевопоширеного (T _{4b}) раку ободової кишки
IIB (T ₄ N ₀ M ₀ *) IIIA (T ₁₋₂ N ₁ M ₀), IIIB (T ₃₋₄ N ₁ M ₀), IIIC (T ₁₋₄ N ₂ M ₀),	1. Хірургічне лікування 2. Неоад'ювантна хіміотерапія в разі місцевопоширеного (T _{4b}) раку ободової кишки 3. Ад'ювантна хіміотерапія – від 3 до 6 місяців

Примітка*: Ад'ювантну хіміотерапію при IIB стадії слід призначати, враховуючи негативні прогностичні фактори (кишкова непрохідність, перфорація кишки, інвазія в кровеносні та лімфатичні судини, перинеуральна інвазія, позитивні краї резекції, підвищений рівень РЕА та перед початком лікування) та структурні особливості пухлини (наявність мікросателітної нестабільності, делеція 18q хромосоми, мутація гена *k-ras* та інші).

Хірургічне лікування

При резектабельному неметастатичному раку товстої кишки хірургічною процедурою, якій надають перевагу, є колектомія з видаленням регіонарних лімфатичних вузлів єдиним блоком.^{211,212} Ступінь колектомії повинен залежати від локалізації пухлини, резекції частини кишки та артеріальної аркади, що містить регіонарні лімфатичні вузли. Інші вузли, такі як ті, що розташовані біля основи судини, що живить пухлину (апикальний лімфатичний вузол), і підозрілі лімфатичні вузли поза полем резекції, також необхідно брати на біопсію або видалити їх, якщо це можливо. Резекція повинна бути повною, щоб вважатися такою, що може призвести до одужання, а уражені лімфатичні вузли, що залишилися, вказують на неповну (R2) резекцію.²¹³

Останнім часом приділяється особлива увага питанням якості колектомії.²¹⁴ Ретроспективне обсерваційне дослідження виявило можливу користь хірургічного втручання щодо ЗВ в межах, що відноситься до брижі попереково-ободової кишки, в порівнянні з операцією в межах власної м'язової оболонки.²¹⁵ Порівняння методів резекції, проведених хірургами-експертами в Японії та Німеччині, показало, що повна мезоколічна ексцизія (ПМЕ) з перев'язкою центральних судин призводила до більшої частоти виявлення змін брижі та лімфатичних вузлів, ніж при хірургічному втручанні D3 із високою перев'язкою за японським взірцем.²¹⁶ Про різницю в результатах не повідомлялося. Ретроспективне популяційне дослідження в Данії також підтверджує користь підходу ПМЕ у пацієнтів з I-III стадіями раку товстої кишки зі значною різницею в показниках 4-річної ВБЗ (P=0,001) між тими, кому виконують резекцію методом ПМЕ (85,8%; 95% ДІ 81,4–90,1) та тими, кому виконують звичайну резекцію (75,9%, 95% ДІ 72,2–79,7).²¹⁷ Систематичний огляд показав, що чотири з дев'яти проспективних досліджень повідомляли про покращення забору лімфатичних вузлів та виживаності при ПМЕ порівняно з колектомією без ПМЕ; в інших дослідженнях повідомлялося про покращення якості зразків.²¹⁸

Малоінвазивні підходи до колектомії

Лапароскопічна колектомія є варіантом хірургічного лікування раку товстої кишки.²¹⁹⁻²²² У невеликому європейському рандомізованому дослідженні (Барселона) лапароскопічний підхід, імовірно, був пов'язаний з невеликою користю щодо виживаності, достовірно швидшим одужанням та коротшим перебуванням в стаціонарі.²²³ Зовсім недавно аналогічне, але більш масштабне дослідження (клінічне дослідження COLOR), в якому взяли участь 1248 пацієнтів з раком товстої кишки, випадковим чином обраних для проведення лікувального хірургічного втручання як за допомогою звичайного відкритого доступу, так і за допомогою лапароскопічної операції, продемонструвало незначну абсолютну різницю в 2,0% між показниками 3-річної ВБЗ на користь відкритої колектомії.²²⁴ Не меншу ефективність лапароскопічного підходу неможливо встановити через обмеженість дослідження. Десятирічні результати дослідження COLOR також продемонстрували схожі показники ВБЗ, ЗВ та рецидивів між лапаротомічною та лапароскопічною хірургічними операціями.

У дослідженні CLASICC за участю 794 пацієнтів з КРР не було виявлено статистично значущих відмінностей у 3-річних показниках ЗВ, ВБЗ та місцевих рецидивів між цими хірургічними підходами.²²⁶ Довгострокове спостереження за учасниками дослідження CLASICC продемонструвало, що відмінності між результатами між групами пацієнтів були відсутні протягом медіани часу 62,9 місяців.²²⁷

В іншому дослідженні (дослідження COST) за участю 872 пацієнтів з раком товстої кишки, випадково обраних для проведення відкритої або лапароскопічної колектомії з метою лікування раку товстої кишки, аналогічні показники частоти рецидивів протягом 5 років та 5-річна ЗВ спостерігалися через медіану 7 років подальшого спостереження.^{228,229} Подібні РКД в Австралії та Новій Зеландії також не виявили відмінностей у наслідках захворювання.²³⁰ Крім того, результати декількох останніх мета-аналізів підтвердили висновок, що два хірургічні підходи забезпечують схожі довгострокові результати щодо місцевого рецидиву та виживаності у пацієнтів з раком товстої кишки.²³¹⁻²³⁶ Були описані фактори, які можуть спотворити висновки, зроблені в результаті рандомізованих досліджень, в яких порівнюють відкриту колектомію та лапароскопічне хірургічне втручання при раку товстої кишки.^{237,238}

Субаналіз результатів дослідження COLOR, в якому оцінювали короткострокові результати (коефіцієнт конверсії при відкритій колектомії, кількість лімфатичних вузлів, забір яких провели, кількість ускладнень), враховуючи кількість випадків у медичній установі, показав, що ці результати були статистично достовірно сприятливішими при проведенні лапароскопічної операції в лікарнях з великою кількістю випадків.²³⁹ Мета-аналіз 18 досліджень (6153 пацієнтів) виявив нижчу частоту серцевих ускладнень при лапароскопічній колектомії порівняно з відкритою резекцією.²⁴⁰ Аналіз великих національних баз даних також підтверджує переваги лапароскопічного підходу.^{241,242}

Протягом останніх років покращилася періопераційна допомога та одночасно зменшилися середня тривалість перебування в лікарні та частота виникнення ускладнень після операції.^{243,244} У багатоцентровому, рандомізованому, контрольованому дослідженні EnROL порівнювали звичайну та лапароскопічну колектомії з інтенсифікованою програмою відновлення.²⁴⁵ Результати були однаковими в обох групах, за винятком медіани тривалості перебування в стаціонарі, яка була значно коротшою в групі після лапароскопічного втручання (5 днів у порівнянні з 7 днями; $P=0,033$).

Роботизовану колектомію порівнювали з лапароскопічним підходом, переважно в рамках обсерваційних когортних досліджень.²⁴⁶⁻²⁴⁹ Загалом, робототехнічний підхід призводить до збільшення операційного часу і є більш вартісним, однак може бути пов'язаний з меншою втратою крові, коротшим часом відновлення функції кишки, коротшим терміном перебування в стаціонарі та зниженням частоти ускладнень та інфекцій.

Група експертів рекомендує проведення міні-інвазивної колектомії тільки хірургами, які

мають досвід використання цих методів. У рамках процедури необхідне ретельне обстеження черевної порожнини. Рутинне застосування міні-інвазивної резекції товстої кишки, як правило, не рекомендується при пухлинах, що спричинюють гостру обструкцію або перфорацію або при пухлинах з чіткою локальною інвазією в навколишні структури (тобто T4). Пацієнти, які мають високий ризик розвитку численних спайок черевної порожнини, не повинні піддаватися проведенню міні-інвазивної колектомії, а ті, у кого під час лапароскопії було виявлено наявність численних спайок, повинні бути переведені на відкриту процедуру.^{190,250,251}

Принципи хірургічного лікування

Основний перелік оперативних втручань з приводу РОК наведено в таблиці 13. Радикальна операція з приводу РОК:

- Лімфаденектомія

► Для проведення патоморфологічного дослідження слід визначити лімфовузли в місці походження центральних судин.

► У разі виявлення клінічно уражених лімфовузлів за межами поля резекції, які вважаються підозрілими, слід виконати біопсію або, за можливості, резекцію таких вузлів.

► Залишені уражені вузли вказують на неповну (R2) резекцію.

► Для встановлення N-стадії необхідно обстежити щонайменше 12 лімфовузлів.

- Мінімально інвазивні підходи можна розглядати з урахуванням таких критеріїв:

► Хірург має досвід виконання лапароскопічних колоректальних операцій.

► Мінімально інвазивні підходи зазвичай не показані при місцевопоширеному раку або гострій кишкової непрохідності чи перфорації внаслідок пухлини.

► Потрібне ретельне обстеження черевної порожнини.

► Розглянути можливість передопераційної розмітки ураження чи уражень.

• Ведення пацієнтів із статусом носія відомого або клінічно підозрюваного синдрому Лінча.

► Розглянути можливість більш поширеної колектомії для пацієнтів молодого віку (<50 років) або пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом раку ободової кишки.

- Для того, щоб вважатись радикальним варіантом лікування, резекція має бути повною.

Коментар робочої групи: членами робочої групи було узагальнено інформацію щодо основного переліку оперативних втручань з приводу РОК. Дані наведено в таблиці.

Основний перелік оперативних втручань з приводу РОК

Види операцій	Стадії	Особливості використання
Основний перелік оперативних втручань	Геміколектомія правобічна (стандартна\розширена)	Лімфодисекцію слід виконувати або в обсязі не менше ніж D2, або з дотриманням принципів CME/CVL
	Резекція поперечно-ободової кишки	
	Трансверзектомія	
	Геміколектомія лівобічна (стандартна\розширена)	
	Резекція сигмоподібної кишки	
	Передня резекція прямої кишки	За наявності пухлини дистального відділу сигмоподібної кишки та ректосигмоїдного відділу
	Обструктивна резекція товстої кишки	За наявності виражених явищ гострої кишкової непрохідності

Види операцій	Стадії	Особливості використання
		<i>та/або перитоніту</i>
	<i>Колостомія</i>	<i>I-IV</i> <i>За неможливості виконання радикального або паліативного втручання</i>
	<i>Формування обхідного анастомозу</i>	<i>I-IV</i> <i>За неможливості виконання радикального або паліативного втручання</i>
<i>Додатковий перелік втручань</i>	<i>Ендоскопічне видалення пухлини</i>	<i>In situ – IA (Sm1-2)</i> <i>За наявності достатнього матеріально-технічного забезпечення (ендоскопічна резекція слизової оболонки, ендоскопічна підслизова дисекція та ін.)</i>
	<i>Субтотальна колектомія</i>	<i>I-IV</i> <i>За наявності мультицентричного ураження</i>
	<i>Тотальна колектомія, колопроктектомія</i>	<i>I-IV</i> <i>За наявності мультицентричного ураження або підтвердженого САП</i>

Коментар робочої групи: Членами робочої групи було узагальнено інформацію щодо схем ад'ювантної хіміотерапії РОК. Дані наведено в таблиці.

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
<i>Спрощена двотижнева 5-ФУ/кальцію фолінат (sLV5FU2)</i>	<i>Кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно у день 1, з наступним болюсом 5-ФУ 400 мг/м², з наступною безперервною інфузією 1200 мг/м²/доба x 2 днів (всього 2400 мг/м² впродовж 46–48 годин)</i>	<i>Повторювати кожні 2 тижні до 6 місяців післяопераційної терапії</i>
<i>Капецитабін (монотерапія)</i>	<i>Капецитабін 1000-1250 мг/м² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні</i>	<i>до 6 місяців періопераційної терапії</i>
<i>mFOLFOX 6</i>	<i>Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно у день 1-й, кальцію фолінат 400 мг/м² внутрішньовенно у день 1-й, 5-ФУ 400 мг/м² внутрішньовенно болюс у день 1-й, з наступною безперервною інфузією 1200 мг/м²/доба x 2 днів (всього 2400 мг/м² впродовж 46–48 годин)</i>	<i>Повторювати кожні 2 тижні</i>
<i>CAPEOX</i>	<i>Оксаліплатин 130 мг/м² внутрішньовенно у день 1-й Капецитабін 1000 мг/м² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні</i>	<i>Повторювати кожні 3 тижні</i>
<i>Примітка.* пероральні фторпіримідини є альтернативою схемам на основі інфузії фторурацилу у пацієнтів, яким неможливе парентеральне введення фторурацилу.</i>		

Лімфаденектомія. Лімфатичні вузли в зоні відходження товстокишкових артерій/впадіння вен (апикальні лімфатичні вузли) мають бути марковані окремо для патогістологічного дослідження. Лімфатичні вузли із макроскопічними ознаками метастатичного ураження поза

зоною оперативного втручання повинні бути досліджені шляхом забору біопсії або, при можливості, лімфаденектомії. Мінімум 12 регіонарних лімфатичних вузлів мають бути досліджені для адекватного визначення pN-статусу. За наявності невидалених метастатично уражених лімфатичних вузлів оперативне втручання слід розглядати як R2-резекцію.

Лапароскопічний доступ. Рекомендованими показаннями для виконання лапароскопічних або лапароскопічно-асистованих резекцій ободової кишки є відсутність місцевого поширення первинної пухлини та достатній досвід хірурга. Бажаними обставинами є неускладнений перебіг захворювання (відсутність гострої кишкової непрохідності, перфорації пухлини, гострої кровотечі та ін.).

Ендоскопічне видалення малігнізованих поліпів. Малігнізованим поліпом вважається поліп з інвазивною карциномою, тобто з наявністю інвазії неоплазії через всю товщу м'язової пластинки слизової оболонки у строму підслизової основи.

У випадку ендоскопічного видалення малігнізованого поліпа, у разі відсутності несприятливих гістологічних факторів, які можуть бути виявленими під час подальшого патоморфологічного дослідження, такий неопластичний процес зазвичай не потребує хірургічної резекції, ендоскопічне видалення може бути адекватним та достатнім методом лікування (відповідно до чинних рекомендацій NCCN та ESMO).

Несприятливими гістологічними чинниками вважаються:

1. Ступінь диференціювання G3-G4
2. Лімфоваскулярна інвазія (LVI)
3. Позитивний край резекції (включно з низьким хірургічним кліренсом [$\leq 1,0$ mm])
4. Глибина інвазії у підслизову основу ≥ 1000 μm ($\geq 1,0$ мм), виміряна від найглибшого шару м'язових волокон м'язової пластинки слизової оболонки).

5. Понад 4 ділянок росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп – tumour budding (Bd) 2-3¹⁰³⁶

Інтервали спостереження для пацієнтів після ендоскопічного видалення поліпів ободової кишки в залежності від групи ризику зазначені в таблиці 14:

Таблиця 14. Оптимальні інтервали спостереження пацієнтів після видалення аденоматозних поліпів*¹⁰³⁷

Ризик	Опис	Нагляд з
Низький	1-4 повністю видалені конвенційні аденоми інтестинального типу без дисплазії високого ступеня, не враховуючи наявності вільозного компоненту, або будь-яке зубчасте утворення (включно з гіперпластичними поліпами), найбільшим розміром < 10 мм.	Не потребує спеціального нагляду, пацієнт повертається до скринінгу
Помірний	Щонайменше 1 повністю видалена аденома, найбільшим розміром ≥ 10 мм, або аденома з дисплазією високого ступеня будь-якого розміру, або ≥ 5 аденом будь-якого розміру, або будь-яке зубчасте утворення (включно з гіперпластичними поліпами) ≥ 10 мм або з дисплазією (будь-якого ступеня, визначення ступеня дисплазії для зубчастих утворень на широкій основі не рекомендоване)	Повторіть колоноскопію через три роки. У разі не виявлення нових поліпів, рекомендовано повторити наступну колоноскопію за 5 років і, у разі не виявлення нових поліпів, пацієнт повертається до скринінгу

Високий	Видалення по частинах утворень ≥ 20 мм.	Повторіть колоноскопію протягом 3-6 місяців.
*Зазначені інтервали спостереження викладені відповідно до чинних рекомендацій Європейської спілки гастроінтестинальної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) і є актуальними лише у разі дотримання необхідних вимог та стандартів якості скринінгової колоноскопії, а саме: - частота інтубації сліпої кишки під час скринінгової колоноскопії повинна становити $\geq 90\%$ - частота виявлення аденом (adenoma detection rate), тобто відсоток колоноскопій, під час яких була виявлена хоча б одна аденома, повинен становити $\geq 25\%$ У випадку невідповідності параметрів надання медичних послуг в окремому лікувальному закладі зазначеним вимогам, рекомендовано скерувати пацієнта у лікувальний заклад з наявністю відповідних параметрів.		

Ад'ювантна хіміотерапія при резектабельному раку товстої кишки

Вибір ад'ювантної терапії для пацієнтів з неметастатичним раком товстої кишки після резекції залежить від стадії захворювання:

- Пацієнти з I стадією захворювання та пацієнти з високими показниками MSI [MSI-H], II стадією захворювання не потребують ад'ювантної терапії.

- Пацієнти з II стадією захворювання з групи низького ризику, при якому виявляють мікросателітну стабільність (MSS) або MMR (pMMR), можуть перебувати під спостереженням без застосування ад'ювантної терапії або ж для них можна розглянути застосування капецитабіну чи 5-ФУ/лейковорину (ЛВ). На підставі результатів дослідження MOSAIC,²⁵²⁻²⁵⁴ та можливих віддалених наслідків хіміотерапії на основі оксаліплатину, експертна група не вважає схему FOLFOX (інфузійний 5-ФУ, ЛВ, оксаліплатин) відповідним варіантом ад'ювантної терапії для пацієнтів з II стадією захворювання без ознак високого ризику.

- Для пацієнтів із II стадією MSS-/pMMR-позитивного захворювання і які мають високий ризик системного рецидиву, вважаються пацієнтами з несприятливими прогностичними характеристиками, до яких також належать пухлини T4 (стадія ІІВ/ІІС); низькодиференційовані/недиференційовані результати гістологічного дослідження; лімфосудинна інвазія; ПНІ; ріст пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп; обструкція кишечника; ураження з локалізованою перфорацією або близько розташованими, невизначеними або позитивними краями; або неналежним чином виконаний забір лімфовузлів (<12 лімфатичних вузлів), можна розглядати можливість застосування ад'ювантної хіміотерапії протягом 6 місяців з використанням 5-ФУ/ЛВ, капецитабіну або схеми FOLFOX, або застосування протягом 3 місяців ад'ювантної хіміотерапії за схемою CAPEOX (капецитабін та оксаліплатин).^{120,255} Спостереження без застосування ад'ювантної терапії також є можливим варіантом у цій популяції. Фактори, що відіграють роль у прийнятті рішень щодо ад'ювантної терапії при II стадії, більш детально розглянуті нижче.

- Для пацієнтів із III стадією захворювання з групи низького ризику (T1–3, N1) варіантами ад'ювантної терапії, яким слід надавати перевагу, є 3 місяці за схемою CAPEOX²⁵⁶⁻²⁵⁸ або 3–6 місяців лікування за схемою FOLFOX.^{252-254,258} Інші варіанти лікування включають 6 місяців застосування капецитабіну²⁵⁹ або 5-ФУ/ЛВ у пацієнтів, для яких терапія оксаліплатином є недоцільною.²⁶⁰⁻²⁶³

- Для пацієнтів із III стадією захворювання з високим ризиком (T4, N1–2 або будь-які T при N2) ад'ювантними методами лікування, яким слід надавати перевагу, є 6 місяців за схемою FOLFOX²⁵²⁻²⁵⁴ або CAPEOX від 3 до 6 місяців.²⁵⁶⁻²⁵⁸ Інші варіанти лікування включають 6 місяців застосування монотерапії капецитабіном²⁵⁹ або 5 ФУ/ЛВ у пацієнтів, для яких терапія оксаліплатином є недоцільною.²⁶⁰⁻²⁶³

Популяційні та інституційні дослідження продемонстрували, що пацієнти після резекції

раку товстої кишки, які отримують ад'ювантну терапію, мають кращі показники виживаності порівняно з тими, хто не отримував ад'ювантну терапію.²⁶⁴⁻²⁶⁶ Наприклад, пацієнти з Національної бази даних щодо онкозахворювань з III стадією захворювання або II стадією з групи високого ризику, які отримували лікування відповідно до цих Настанов NCCN, мали кращі показники виживаності у порівнянні з пацієнтами, лікування яких не відповідало цим Настановам.²⁶⁴ Ретроспективне когортне дослідження за участю 852 пацієнтів з будь-якою стадією раку товстої або прямої кишки, які отримували лікування в Меморіальному медичному центрі університету в Савані, штат Джорджія, також виявило, що відповідність рекомендаціям, наведеним у цих Настановах NCCN, призвело до зниження ризику смерті.²⁶⁶

Коментар робочої групи:

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу лейковорин - кальцію фолінат, 5-ФУ – фторурацил.

Членами робочої групи було узагальнено інформацію щодо схем ад'ювантної хіміотерапії РОК. Дані наведено в таблиці.

Схеми ад'ювантної хіміотерапії РОК

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
Схеми ад'ювантної хіміотерапії РОК II стадії у пацієнтів без негативних прогностичних факторів		
Режим Mayo	Кальцію фолінат 20 мг/м ² в/в струйно з 1-го по 5-й день Фторурацил 425 мг/м ² в/в болюсно з 1-го по 5-й день	Інтервал між циклами 4 тижні. Курс лікування – 6 циклів
Режим de Gramont	Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1+2 дні Фторурацил 400 мг/м ² в/в болюсно в 1+2-й дні з послідовним Фторурацил 600 мг/м ² в/в 22-годинна інфузія в 1+2-й дні	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 6 циклів
Модифікована схема de Gramont	Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в болюсно в 1-й день Фторурацил 2000 мг/м ² в/в 46-годинна інфузія	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 6 циклів
Капецитабін*	1250 мг/м ² перорально. Дозу ділять на два прийоми в 1-14 дні 21-денного циклу. Наступний курс починають на 22 добу.	Інтервал між циклами 3 тижні. Курс лікування – 3 цикли
Схеми ад'ювантної хіміотерапії, що застосовуються для пацієнтів із II стадією РОК з наявністю факторів несприятливого прогнозу, неоад'ювантної хіміотерапії при місцевопоширеному РОК та при III стадії РОК		
FOLFOX4	Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія 1-й день Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно 1+2-й дні	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців.

<i>Основний перелік схем медикаментозного лікування</i>	<i>Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів</i>	<i>Особливості використання</i>
	<i>Фторурацил 600 мг/м² в/в 22-годинна інфузія 1+2-й дні</i>	
mFOLFOX6	<i>Кальцію фолінат 400 мг/м² в/в 2-годинна інфузія 1-й день Оксаліплатин 85 мг/м² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Фторурацил 400 мг/м² в/в струйно 1-й день. Фторурацил 2400 мг/м² 46-48 - годинна інфузія, 1+2-й дні</i>	<i>Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців.</i>
Капецитабін*	<i>Капецитабін 1250 мг/м² перорально двічі на добу з 1-го по 14-й день 21-денного циклу. Наступний курс починають на 22 добу.</i>	<i>Інтервал між циклами 3 тижні. Курс лікування – 6 циклів.</i>
CAPOX	<i>Оксаліплатин 130 мг/м² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Капецитабін 1000 мг/м² перорально двічі на добу з 1-го по 14-й день. Наступний курс починають на 22 добу</i>	<i>Інтервал між циклами 3 тижні. Курс лікування – 6 циклів</i>
FLOX	<i>Фторурацил 500 мг/м² в/в болюсно щотижнево 1-6 тижні Кальцію фолінат 500 мг/м² щотижнево 1-6 тижні Оксаліплатин 85 мг/м² в/в на 1, 3 та 5 тиждів</i>	<i>Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 3 цикли</i>
Примітка: * пероральні фторпіримідини є альтернативою схем на основі інфузії фторурацилу у пацієнтів, яким неможливе парентеральне введення фторурацилу.		

Кінцеві точки клінічних досліджень щодо ад'ювантної хіміотерапії

Об'єднана група з оцінки кінцевих точок ад'ювантної терапії при раку товстої кишки (ACCENT) оцінила доцільність різних кінцевих точок для клінічних досліджень з ад'ювантної хіміотерапії при раку товстої кишки. Результати аналізу індивідуальних даних пацієнтів, зібраних групою ACCENT стосовно 20 898 пацієнтів у рамках 18 рандомізованих клінічних досліджень з ад'ювантної терапії раку товстої кишки, припустили, що ВБЗ через 2 та 3 роки спостереження є належними кінцевими точками для клінічних випробувань, що включають лікування раку товстої кишки хіміотерапією на основі 5-ФУ в ад'ювантних умовах.²⁶⁷ Оновлення цього аналізу показало, що більшість рецидивів виникають протягом 2 років після операції і що частота рецидивів становить менше 1,5% на рік і менше 0,5% на рік через 5 і 8 років відповідно.²⁶⁸ Однак нещодавно подальше оновлення даних дозволило припустити, що зв'язок між 2- або 3-річною ВБЗ та 5-річною ЗВ зменшився, коли виживаність пацієнта після рецидиву була гіпотетично подовжена, щоб була відповідність поточної тривалості виживаності після рецидиву з допомогою сучасної комбінованої терапії (протягом 2 років), і з огляду на те, що може знадобитися понад 5 років для оцінки впливу ад'ювантної терапії на ЗВ.²⁶⁹ Подальше підтвердження цих результатів ґрунтується на новому аналізі, проведеному групою ACCENT, за даними 12 676 пацієнтів, які проходять комбіновану терапію в рамках шести випробувань.²⁷⁰ У цьому дослідженні було встановлено, що 2- та 3-річна ВБЗ корелюють з 5- та 6-річною ЗВ у пацієнтів із III стадією, але не у пацієнтів із II

стадією захворювання. У всіх пацієнтів кореляція між ВБЗ та ЗВ була найсильнішою при 6-річному спостереженні, що дозволяє припустити, що для адекватної оцінки ЗВ в межах сучасних досліджень з ад'ювантної терапії раку товстої кишки необхідно щонайменше 6 років.²⁷⁰

Ад'ювантна хіміотерапія при II стадії захворювання

Вплив ад'ювантної хіміотерапії на пацієнтів з раком товстої кишки II стадії розглядався в декількох клінічних дослідженнях та практичних дослідженнях.^{120,252-255} Результати мета-аналізу 2015 року даних 25 високоякісних досліджень показали, що 5-річна ВБЗ у пацієнтів з раком товстої кишки II стадії, які не отримували ад'ювантної терапії, становила 81,4% (95% ДІ 75,4–87,4), тоді як для пацієнтів з раком товстої кишки II стадії, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, цей показник склав 79,3% (95% ДІ 75,6–83,1).²⁷¹ З іншого боку, для пацієнтів з раком товстої кишки III стадії 5-річний показник ВБЗ становив 49,0% (95% ДІ 23,2–74,8) та 63,6% (95% ДІ 59,3–67,9) у пацієнтів, які отримували лікування, що не включало ад'ювантну хіміотерапію відповідно. Ці результати свідчать про те, що користь ад'ювантної терапії більш значна у пацієнтів з групи високого ризику, що пов'язано зі статусом лімфовузлів. На відміну від результатів більшості інших досліджень, дослідження QUASAR вказало на невелику, але статистично достовірну різницю на користь виживаності для пацієнтів із II стадією захворювання, які отримували 5-ФУ/ЛВ, порівняно з пацієнтами, які не отримували ад'ювантну терапію (ВР рецидиву впродовж 2 років 0,71; 95% ДІ 0,54–0,92; $P=0,01$).²⁷² Однак у цьому дослідженні приблизно у 64% пацієнтів було зроблено забір менше 12 лімфатичних вузлів, і, отже, насправді це могли бути пацієнти з захворюванням із групи високого ризику, які, скоріш за все, отримали користь від ад'ювантної терапії.²⁷³

Також вивчалася користь оксаліплатину в рамках ад'ювантної терапії у пацієнтів з II стадією раку товстої кишки. Результати недавно проведеного пошукового ретроспективного аналізу дослідження MOSAIC не продемонстрували достовірної переваги застосування схеми FOLFOX порівняно з 5-ФУ/ЛВ для пацієнтів із II стадією захворювання протягом періоду спостереження тривалістю 6 років (ВР 0,84; 95% ДІ 0,62–1,14; $P=0,258$).²⁷⁴ Після більш тривалого спостереження не спостерігалось різниці між показниками 10-річної ЗВ у субпопуляції пацієнтів із II стадією захворювання (79,5% у порівнянні з 78,4%; ВР 1,00; $P=0,98$).²⁵⁴ Крім того, у пацієнтів із II стадією захворювання з групи високого ризику (тобто захворюванням, при якому наявні хоча б один з таких факторів: пухлина Т4; перфорація пухлини; непрохідність кишечника; низькодиференційована пухлина; інвазія у венозні судини; досліджено <10 лімфатичних вузлів), які отримували схему FOLFOX, не спостерігалось покращення показників ВБЗ порівняно з тими, хто отримував інфузійне введення 5-ФУ/ЛВ (ВР 0,72; 95% ДІ 0,50–1,02; $P=0,063$). Крім того, не було відзначено переваг щодо показників ЗВ у популяції з II стадією захворювання в цілому або в популяції з II стадією захворювання з ознаками високого ризику. Аналогічні результати були продемонстровані в дослідженні C-07, в якому порівнювали схему FLOX з 5-ФУ/ЛВ у пацієнтів із II та III стадіями захворювання.²⁷⁵ Результати великого популяційного дослідження також підтверджують відсутність користі від додавання оксаліплатину до ад'ювантних схем для пацієнтів з раком товстої кишки II стадії.²⁷⁶

Результати клінічних випробувань підтверджені даними, отриманими в амбулаторних умовах. Використовуючи бази даних SEER, аналіз результатів, отриманих у 2002 році, у пацієнтів із II стадією захворювання, який ґрунтувався на тому, чи отримували пацієнти ад'ювантну хіміотерапію, не показав статистично достовірної різниці між показниками 5-річної ЗВ між групами (78% у порівнянні з 75% відповідно), з ВР для виживаності 0,91 (95% ДІ 0,77–1,09), коли пацієнтів, які отримували ад'ювантну терапію, порівнювали з пацієнтами, які не отримували лікування.²⁷⁷ І навпаки, аналіз 2016 року, що включав дані 153 110 пацієнтів з раком товстої кишки II стадії з Національної бази даних щодо онкозахворювань виявив, що ад'ювантна терапія була пов'язана з покращенням показників виживаності (ВР 0,76; $P<0,001$) навіть після корекції супутнього захворювання та позапланових повторних поступлень у лікарню.²⁷⁶ Результати

іншого популяційного аналізу, що проводили в Нідерландах, опублікованого в 2016 році, свідчать про те, що користь ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком товстої кишки II стадії може бути обмежена для випадків із пухлинами pT4.²⁷⁸

Прийняття рішень щодо застосування ад'ювантної терапії у пацієнтів із захворюванням II стадії має включати індивідуальні обговорення між пацієнтом та лікарем і повинне передбачати пояснення особливостей захворювання та його прогнозу, а також докази, що стосуються ефективності та можливих токсичних ефектів, пов'язаних з лікуванням, ставлячи в центр рішення вибір пацієнта.^{255,279,280} Спостереження та участь у клінічному випробуванні – це варіанти, які слід розглянути. Пацієнти з II стадією раку товстої кишки з середнім ризиком мають дуже хороший прогноз, тому можлива користь ад'ювантної терапії є невеликою. З іншого боку, традиційно вважається, що пацієнти з факторами високого ризику отримують користь від ад'ювантної хіміотерапії. Однак сучасне визначення поняття раку товстої кишки високого ризику II стадії явно неповне, оскільки у багатьох пацієнтів з факторами високого ризику рецидив не настає, тоді як у деяких пацієнтів із групи середнього ризику трапляється рецидивування.²⁸¹ Крім того, жодні дані не вказують на особливості, які можуть слугувати предикторами користі ад'ювантної хіміотерапії, а також жодні дані не вказують на кореляцію між особливостями ризику та вибором хіміотерапії у пацієнтів із II стадією захворювання з високим ризиком.

Загалом, група експертів NCCN підтримує висновок групи експертів ASCO 2004 року і вважає, що доцільним є визнати відносну користь ад'ювантної терапії при III стадії захворювання як непрямий доказ користі при II стадії захворювання, особливо для тих пацієнтів, в яких наявні фактори високого ризику.²⁵⁵ Обговорення додаткової інформації, яка може впливати на прийняття рішення щодо ад'ювантної терапії при II та/або III стадії захворювання (MSI, мультигенні методи дослідження та вплив на вік пацієнтів), обговорюється нижче. Проведення досліджень щодо додаткових можливих прогностичних маркерів може сприяти більш зваженому прийняттю рішень у майбутньому.^{282,283}

Мікросателітна нестабільність

MSI є важливою інформацією, яку слід враховувати при прийнятті рішення про застосування ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів із II стадією захворювання. Мутація генів MMR або модифікація цих генів (наприклад, метилювання) може призвести до дефіциту білка MMR та MSI (див. вище розділ «Оцінка ризиків»)²⁸⁴ Пухлини, в яких виявляють наявність MSI, класифікуються як MSH-H або низько-MSI (MSI-L) залежно від ступеня нестабільності досліджуваних маркерів, тоді як пухлини без цих показників класифікуються як MSS.²⁸⁵ Пацієнти, які мають дефектний MMR (dMMR) статус, біологічно належать до тієї самої популяції, що і пацієнти, чий статус визначається як MSI-H. Гермінативні мутації в генах MMR MLH1, MSH2, MSH6 та/або PMS2 чи EPCAM зустрічаються у осіб із синдромом Лінча, який є причиною 2–4% випадків раку товстої кишки.^{13,14,18,19} Повідомлялося, що соматичні дефекти MMR виникають приблизно у 19 % випадків колоректальних пухлин,²⁸⁶ тоді як інші джерела повідомляли про соматичне гіперметилювання промотору гена MLH1 у 52% випадків пухлин товстої кишки, що пов'язано з інактивацією гена MLH1.²⁸⁷

Дані дослідження PETACC-3 продемонстрували, що зразки пухлин, що мають характеристики MSI-H, частіше зустрічаються при II стадії захворювання, ніж при III стадії (22% у порівнянні з 12% відповідно; $P < 0,0001$).²⁸⁸ В іншому великому дослідженні відсоток пухлин IV стадії, що належать до групи MSI-H, становив лише 3,5%.²⁸⁹ Ці результати свідчать про те, що пухлини MSI-H (тобто dMMR) мають знижену ймовірність метастазування. Фактично, вагомі докази свідчать на користь того, що у пацієнтів із II стадією захворювання дефіцит експресії білка MMR або пухлинний статус MSI-H є прогностичними маркерами більш сприятливого результату.²⁹⁰⁻²⁹² Для порівняння, сприятливий вплив dMMR на результати, вірогідно, є більш обмеженим при раку товстої кишки III стадії і він може змінюватися залежно від локалізації первинної пухлини.^{290,293}

Деякі з цих самих досліджень також вказують на те, що дефіцит експресії білка MMR або пухлинний статус MSI-H можуть бути прогностичними маркерами зниження користі та, можливо, негативного впливу ад'ювантної терапії лише за допомогою фторпіримідину в пацієнтів із захворюванням II стадії.^{291,292,294} Ретроспективне дослідження, що включало тривале спостереження за пацієнтами із захворюванням II та III стадій, які оцінювалися відповідно до MSI статусу пухлини, показало, що пацієнти, які відносяться до груп MSI-L або MSS, демонструють кращі результати при застосуванні ад'ювантної терапії за допомогою 5-ФУ. Однак серед пацієнтів із пухлинами, які характеризуються як MSI-H, не виявлено статистично достовірної користі від терапії за допомогою 5-ФУ після операції, натомість у них виявлено нижчий 5-річний показник виживаності, у порівнянні з тими, які перенесли тільки хірургічне втручання.²⁹¹ Аналогічним чином, результати іншого ретроспективного дослідження на основі об'єднаних даних ад'ювантних досліджень, проведеного Sargent і співавт.,²⁹² показали, що при пухлинах, які характеризуються як dMMR, ад'ювантна хіміотерапія з використанням 5-ФУ є несприятливою для пацієнтів із II стадією, проте не для пацієнтів із III стадією захворювання.

Однак на відміну від результатів дослідження Sargent і співавт.,²⁹² недавнє дослідження в рамках клінічного випробування QUASAR за участю 1913 пацієнтів з KPP II стадії, половина з яких отримувала ад'ювантну хіміотерапію, показало, що хоча dMMR-позитивний статус мав прогностичне значення (частота рецидивів dMMR-позитивних пухлин становила 11% порівняно з 26% для pMMR-позитивних пухлин), він не був прогностичним чинником сприятливого або несприятливого впливу хіміотерапії.²⁷³ Недавно проведене дослідження за участю пацієнтів у рамках клінічних випробувань CALGB 9581 та 89803 дозволило дійти до подібного висновку.²⁹⁵ MMR-статус мав прогностичну цінність, але не був предиктором користі чи згубного впливу ад'ювантної терапії (іринотекан плюс болусне введення 5-ФУ/ЛВ [схема IFL]) у пацієнтів з раком товстої кишки II стадії.

Група експертів рекомендує проведення універсального тестування щодо MMR або MSI для всіх пацієнтів з раком товстої або прямої кишки в анамнезі для виявлення осіб із синдромом Лінча (див. вище розділ «Синдром Лінча») для інформування з приводу застосування імунотерапії у пацієнтів з метастазами (див. нижче «Біомаркери, що застосовуються для системної терапії»), а також для інформування пацієнтів із захворюванням II стадії щодо прийнятих рішень. Пацієнти з MSI-H-пухлинами II стадії можуть мати сприятливий прогноз, а ад'ювантна терапія за допомогою 5-ФУ не володітиме позитивним впливом, тому ад'ювантну терапію не слід призначати пацієнтам з MSI-H-пухлинами II стадії з низьким ризиком. Слід зазначити, що низькодиференційована гістологічна картина не вважається ознакою високого ризику для пацієнтів із II стадією захворювання, пухлини яких MSI-H-позитивні.

Мультигенні тести, шкала Immunoscore та циркулююча ДНК пухлини (цпДНК)

Було розроблено декілька діагностичних тестів з метою надання прогностичної інформації, яка допоможе у прийнятті рішень щодо ад'ювантної терапії у пацієнтів з II або III стадіями раку товстої кишки.

Тестування на визначення онкотипу DX раку товстої кишки кількісно визначає експресію семи генів ризику рецидиву та п'яти референтних генів в якості прогностичного показника низької, помірної або високої ймовірності рецидиву.²⁹⁶ Під час клінічної валідації у пацієнтів з раком товстої кишки II та III стадій за результатами дослідження QUASAR²⁹⁷ та Національного проекту з хірургічного ад'ювантного лікування молочних залоз та кишечника (NSABP) C-07298 було виявлено, що показники рецидиву є прогностичними щодо рецидиву, ВБЗ та ЗВ при II та III стадіях раку товстої кишки, проте не є прогностичними критеріями користі ад'ювантної терапії. Для груп з низьким, помірним та високим ризиком рецидиву рецидивування через 3 роки траплялося у 12%, 18% та 22% випадків відповідно.²⁹⁷ Багатофакторний аналіз показав, що

показники рецидиву були пов'язані з рецидивуванням незалежно від TNM-стадії, статусу MMR, ступеня диференціації пухлини та кількості досліджених вузлів як при II, так і при III стадіях захворювання. Подібні результати спостерігалися в недавно проведеному проспективному дослідженні, яке вивчало кореляцію між показниками рецидиву з використанням тестування на визначення онкотипу DX раку товстої кишки та ризиком рецидиву у пацієнтів з дослідження CALGB 9581 (захворювання II стадії).²⁹⁹ Додаткове проспективне клінічне валідаційне дослідження у пацієнтів з клінічного випробовування NSABP C-07 продемонструвало, що результати діагностичного тестування корелюють з рецидивом, ВБЗ та ЗВ.²⁹⁸ У цьому дослідженні також було виявлено деякі докази того, що пацієнти з вищими показниками рецидиву можуть отримати більшу абсолютну користь від оксаліплатину, хоча автори зазначили, що показник рецидиву не є прогностичним щодо ефективності оксаліплатину, оскільки він не ідентифікує пацієнтів, які отримають або не отримають користь від лікування за допомогою оксаліплатину. Додаткове дослідження схвалило використання показника рецидиву у пацієнтів з раком товстої кишки II/III стадії, яким виконувалося тільки хірургічне втручання.³⁰⁰

Тест ColoPrint кількісно визначає експресію 18 генів як прогностичного маркера низького ризику рецидиву на противагу високому.³⁰¹ У групі з 206 пацієнтів з I–III стадіями KPP показники 5-річної виживаності без рецидиву (ВБР) складалі 87,6% (95% ДІ 81,5–93,7%) та 67,2% (95% ДІ 55,4–79,0%) для осіб, які відносяться до груп низького та високого ризику відповідно. У пацієнтів із, зокрема, II стадією захворювання, показник ВР рецидиву між групами високого і низького ризику становив 3,34 ($P=0,017$).³⁰¹ Цей діагностичний тест був додатково валідований у зведеному аналізі, в який було включено 416 пацієнтів із II стадією захворювання,³⁰¹ з яких віднесено до підгрупи T3/MSS.³⁰² У підгрупі T3/MSS у пацієнтів, які належали до групи низького та високого ризику, 5-річний ризик рецидиву (виживаність до першого рецидиву або смерті від раку) становив 22,4% та 9,9% відповідно (ВР, 2,41; $P=0,005$). Як і при тестуванні на визначення онкотипу DX раку товстої кишки, ризик рецидиву, визначений методом ColoPrint, не залежить від інших факторів ризику, включаючи T-стадію, перфорацію, кількість оцінених вузлів та ступінь злоякісності пухлини. Цей аналіз надалі проходить процес валідації на предмет його здатності прогнозувати 3-річні показники рецидиву у пацієнтів з раком товстої кишки II стадії в проспективному дослідженні (NCT00903565).

ColDx – це мультигенний мікроматричний аналіз, який використовує 634 зонди для виявлення пацієнтів з раком товстої кишки II стадії з високим ризиком рецидиву.³⁰³ У незалежному валідаційному наборі з 144 зразків відносний ризик ідентифікації пацієнтів із захворюванням високого ризику становив 2,53 (95% ДІ 1,54–4,15; $P<0,001$) для рецидиву та 2,21 (95% ДІ 1,22–3,97; $P=0,0084$) для смерті від раку. У когортному дослідженні пацієнтів у дослідженні C9581 було встановлено, що у пацієнтів з раком товстої кишки II стадії, віднесених до групи високого ризику за аналізом ColDx, спостерігався коротший інтервал без рецидивів, ніж у тих, які належали до групи низького ризику (мультиваріативний ВР 2,13; 95% ДІ 1,3–3,5); $P<0,01$).³⁰⁴ Подібно до інших діагностичних тестів, описаних тут, ризик рецидиву, визначений за допомогою аналізу ColDx, не залежить від інших факторів ризику.

Метою міжнародного дослідження під керівництвом Товариства імунотерапії онкозахворювань була валідація шкали Immunoscore, шкали оцінювання, яка представлена у перцентилях концентрації імунних клітин CD3+ та CD8+ у попередньо визначених ділянках зразка пухлини за допомогою спеціального програмного забезпечення, для визначення прогностичної цінності діагностичного тесту в пацієнтів із III стадією раку товстої кишки, а також його прогностичного значення щодо ефективності ад'ювантної хіміотерапії у цих пацієнтів.³⁰⁵ У цьому дослідженні повідомлялося, що пацієнти з найвищим показником за шкалою Immunoscore мали найнижчий ризик рецидиву; 3-річний показник виживаності без рецидивів становив 56,9%, 65,9% та 76,4% для низького, середнього та високого показника за шкалою Immunoscore (ВР [високий у порівнянні з низьким] 0,48; 95% ДІ 0,32–0,71; $P=0,0003$). Високий показник за шкалою

Immunoscore також корелював з подовженням часу до настання рецидиву, ЗВ та ВБЗ (для всіх $P < 0,001$). Користь ад'ювантної хіміотерапії також була пов'язана з високим показником за шкалою Immunoscore як для пухлин високого ($P = 0,0015$), так і низького ризику ($P = 0,0011$). Те саме твердження не стосувалося пухлин з низьким показником за шкалою Immunoscore ($P > 0,12$).

У якості маркера підвищеного ризику рецидиву раку товстої кишки I–III стадій також вивчалася післяопераційна цпДНК. У проспективному багатоцентровому дослідженні, в якому взяли участь 130 пацієнтів з раком товстої кишки I–III стадій, проводили виявлення цпДНК за допомогою мультиплексного ПЛР-секвенування нового покоління (NGS).³⁰⁶ Через 30 днів після операції у пацієнтів з виявленою цпДНК у сім разів частіше спостерігався рецидив захворювання, ніж у пацієнтів, в яких цпДНК не було виявлено (ВР 7,2; 95% ДІ 2,7–19,0; $P < 0,001$). Подібним чином, після ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів з цпДНК-позитивними результатами в 17 разів частіше спостерігався рецидив захворювання (ВР 17,5; 95% ДІ 5,4–56,5; $P < 0,001$). В іншому проспективному дослідженні у 150 пацієнтів з локалізованим раком товстої кишки проводили виявлення цпДНК за допомогою NGS після операції.³⁰⁷ У цьому дослідженні виявлення цпДНК також було пов'язане з гіршими показниками ВБЗ (ВР 17,56; логранговий критерій $P = 0,0014$ для цпДНК після хірургічного втручання та ВР 11,33; логранговий критерій $P = 0,0001$ для цпДНК у серійних зразках плазми під час періоду послідуєчого спостереження). Інші дослідження повідомляли про подібні результати.³⁰⁸

Таким чином, ці діагностичні тести можуть надавати додаткову інформацію про ризик рецидиву, в порівнянні з іншими факторами ризику, проте експертна група ставить під сумнів їхню виправданість. Крім того, відсутні докази прогностичної цінності з точки зору потенційної користі хіміотерапії. Таким чином, експертна група вважає, що немає достатньо даних, щоб рекомендувати використання мультигенних аналізів, шкали Immunoscore або визначення післяопераційної цпДНК для оцінки ризику рецидиву або рішення щодо ад'ювантної терапії. Європейська спільнота з медичної онкології (ESMO) опублікувала аналогічні рекомендації щодо цих діагностичних тестів, зазначивши, що їхня роль у прогнозуванні користі хіміотерапії невизначена.³⁰⁹ Комісія NCCN заохочує участь у клінічних випробуваннях, щоб допомогти в отриманні додаткових даних про ці діагностичні тести.

Ад'ювантна хіміотерапія у пацієнтів літнього віку

Використання ад'ювантної хіміотерапії зменшується з віком пацієнта.³¹⁰ На питання щодо безпеки та ефективності хіміотерапії у пацієнтів літнього віку важко відповісти, оскільки пацієнти літнього віку недостатньо представлені в клінічних дослідженнях. Були розглянуті деякі дані щодо цих питань.³¹¹⁻³¹³

Популяційні дослідження показали, що ад'ювантна терапія є корисною для пацієнтів літнього віку. Ретроспективний аналіз 7263 пацієнтів з пов'язаних баз даних SEER-Medicare виявив користь при застосуванні 5-ФУ/ЛВ з огляду на виживаність у пацієнтів віком 65 років і старше із III стадією захворювання (ВР 0,70; $P < 0,001$).³¹⁴ Інший аналіз із чотирьох наборів даних, включаючи бази даних SEER-Medicare та базу даних результатів NCCN, отриманих від 5489 пацієнтів у віці 75 років або старше, у яких протягом періоду 2004–2007 років був діагностований рак товстої кишки III стадії, продемонстрував користь щодо виживаності при застосуванні ад'ювантної хіміотерапії в цій популяції (ВР 0,60; 95% ДІ 0,53–0,68).³¹⁰ У цьому дослідженні також вивчалася користь додавання оксаліплатину до ад'ювантної терапії у цих пацієнтів літнього віку із III стадією захворювання, і виявлено лише незначну, недостовірну користь. Аналіз майже

12 000 пацієнтів, що входять до бази даних ACCENT, також виявив недостатню користь додавання оксаліплатину до фторпіримідинів при ад'ювантній терапії у пацієнтів віком 70 років і старше.³¹⁵

Аналіз підгруп пацієнтів, включених до масштабних клінічних досліджень з ад'ювантної терапії, також свідчить про відсутність покращення ефекту від додавання оксаліплатину у пацієнтів літнього віку. Аналіз підгрупи пацієнтів у дослідженні NSABP C-07 показав, що

додавання оксаліплатину до 5-ФУ/ЛВ не призводило до збільшення виживаності у пацієнтів віком 70 років і старше із раком товстої кишки II або III стадій (n=396) із тенденцією до зниження виживаності (ВР 1,18; 95% ДІ 0,86–1,62).²⁷⁵ Аналогічним чином, під час аналізу підгрупи пацієнтів у дослідженні MOSAIC, у 315 пацієнтів віком від 70 до 75 років із раком товстої кишки II або III стадій не спостерігалось жодного покращення в результаті додавання оксаліплатину (ЗВ ВР 1,10; 95% ДІ 0,73–1,65).²⁷⁴

Однак недавно проведений зведений аналіз даних, отриманих від окремих пацієнтів у дослідженнях NSABP C-08, XELOXA, X-ACT та AVANT, показав, що показники ВБЗ (ВР 0,77; 95% ДІ 0,62–0,95; P=0,014) та ЗВ (ВР 0,78; 95% ДІ 0,61–0,99; P=0,045), були кращі при застосуванні ад'ювантних схем CAPEOX або FOLFOX у пацієнтів віком від 70 років у порівнянні з 5-ФУ/ЛВ.³¹⁶ Аналогічним чином, аналіз підгруп дослідження фази III TOSCA (в рамках колаборації IDEA) виявив, що після того, як мультиваріативний аналіз був скоригований з поправкою на стать, функціональний статус, розташування пухлини, ступінь диференціації, лікування, тривалість лікування та зниження дози, не було виявлено значущої різниці щодо інтервалу без рецидивів у пацієнтів віком від 70 років порівняно з пацієнтами віком до 70 років, які отримували ад'ювантну терапію на основі оксаліплатину (ВР 1,19; 95% ДІ 0,98–1,44; P=0,082).³¹⁷

Що стосується ризиків ад'ювантної терапії у пацієнтів літнього віку, об'єднаний аналіз даних бази даних ACCENT, отриманих від 37 568 пацієнтів, які брали участь в дослідженнях ад'ювантної терапії, виявив, що ймовірність ранньої смертності після ад'ювантної терапії зростала з віком нелінійним чином (P<0,001).³¹⁸ Наприклад, ВШ для 30-денної смертності у пацієнтів віком 70 років та 80 років порівняно з пацієнтами віком 60 років становило 2,58 (95 % ДІ 1,88–3,54) та 8,61 (95% ДІ 5,34–13,9) відповідно. З іншого боку, у пацієнтів віком 50 років відповідний показник ВШ становив 0,72 (95% ДІ 0,47–1,10). Однак абсолютний ризик ранньої смертності був дуже низьким, навіть для пацієнтів літнього віку (30-денна смертність для 80-річних становила 1,8%).

Загалом, користь та токсичність застосування 5-ФУ/ЛВ у якості ад'ювантної терапії є подібними у пацієнтів літнього та молодшого віку. Однак експертна група попереджає, що користь в результаті додавання оксаліплатину до 5-ФУ/ЛВ у пацієнтів віком від 70 років не була доведена при раку товстої кишки II або III стадій.

Терміни проведення ад'ювантної терапії

У систематичному огляді та мета-аналізі 10 досліджень, до яких було включено понад 15 000 пацієнтів, вивчався вплив часу проведення ад'ювантної терапії після резекції.³¹⁹ Результати цього аналізу продемонстрували, що кожен випадок відстрочення хіміотерапії на 4 тижні призводить до зниження ЗВ на 14%, що вказує на те, що ад'ювантну терапію слід розпочинати одразу після того, як пацієнт буде спроможним до неї з медичної точки зору. Ці результати співставні з результатами інших аналогічних аналізів. Крім того, в ході ретроспективного дослідження за участю 7794 пацієнтів, які страждають на рак товстої кишки II або III стадій, які зареєстровані в Національній базі даних щодо онкозахворювань, було виявлено, що відстрочення ад'ювантної терапії після операції на довше, ніж 6 тижнів знизила виживаність після врахування поправки на фактори, пов'язані з клінікою, пухлиною та лікуванням.³²⁰ Інше ретроспективне дослідження за участю 6620 пацієнтів з раком товстої кишки III стадії з Нідерландського реєстру онкозахворювань також продемонструвало, що початок ад'ювантної терапії через більше, ніж 8 тижнів після резекції був пов'язаний з гіршими показниками виживаності.³²¹ Однак деякі критики вказують на те, що цей тип аналізу містить систематичну похибку, пов'язану з конфаундинг-факторами, такими як супутні захворювання, які, ймовірно, будуть частіше зустрічатися у пацієнтів з більш тривалою затримкою початку хіміотерапії.³²² Насправді, у реєстровому дослідженні було встановлено, що пацієнти, яким терапію розпочали через більше, ніж 8 тижнів, частіше були віком понад 65 років, перенесли екстрену резекцію та/або тривало перебували в

стаціонарі після операції.³²¹

Нестача лейковорину

Зараз у Сполучених Штатах спостерігається нестача ЛВ. Оскільки наразі відсутні спеціальні вказівки щодо заходів у такій ситуації, усі запропоновані стратегії є емпіричними. Група експертів рекомендує кілька можливих варіантів, які допоможуть усунути проблеми, пов'язані з цією нестачею. Однією з них є використання леволейковорину, який широко використовується в Європі. Доза леволейковорину 200 мг/м² еквівалентна 400 мг/м² стандартного ЛВ. Застосування леволейковорину слід розглядати лише в умовах нестачі ЛВ, оскільки леволейковорин значно дорожчий за ЛВ.

Іншим варіантом для медичних центрів або установ є використання нижчих доз ЛВ у всіх пацієнтів, оскільки група експертів вважає, що застосування нижчих доз буде настільки ж ефективним, як і застосування вищих доз, враховуючи дані декількох досліджень. У дослідженні QUASAR було встановлено, що застосування 175 мг ЛВ, як наслідок, призводило до схожих показників виживаності та 3-річного рецидиву, як і застосування 25 мг ЛВ, при застосуванні в комбінації з болюсним введенням 5-ФУ у якості ад'ювантної терапії у пацієнтів після резекцій R0 при КРР.³²³ В іншому дослідженні не було виявлено різниці у показниках відповіді або виживаності у пацієнтів з мКРР, які отримували болюсно 5-ФУ в поєднанні з високою (500 мг/м²) або низькою дозою (20 мг/м²) ЛВ.³²⁴ Крім того, клініка Мейо та Північно-центральної група з лікування онкологічних захворювань (NCCTG) встановили, що не спостерігалось жодної терапевтичної різниці між застосуванням високих (200 мг/м²) та низьких доз (20 мг/м²) ЛВ при поєднанні з болюсним введенням 5-ФУ при лікуванні поширеного КРР, хоча дози 5-ФУ були різними в різних групах лікування.³²⁵ Нарешті, якщо жоден із вищезазначених варіантів не є доступним, лікування без застосування ЛВ слід вважати доцільним. Для пацієнтів, які переносять таку терапію без виникнення токсичних ефектів 2-го ступеня чи вище, можна розглянути доцільність незначного підвищення дози 5-ФУ (у діапазоні 10%).

Схема ад'ювантної терапії FOLFOX та інфузійне введення 5-ФУ/ЛВ

У європейському клінічному дослідженні MOSAIC порівнювали ефективність схеми FOLFOX та дози 5-ФУ/ЛВ в рамках ад'ювантної терапії у 2246 пацієнтів після повної резекції раку товстої кишки та III стадій. Незважаючи на те, що це початкове клінічне дослідження було проведене із застосуванням схеми FOLFOX4, в контрольній групі в усіх недавно проведених та поточних досліджень ад'ювантної терапії Національного інституту раку (NCI) при КРР застосовувалася схема mFOLFOX6, і експертна група вважає, що схема mFOLFOX6 є найкращою схемою FOLFOX з метою ад'ювантної та протиметастатичної терапії. Результати цього дослідження були зареєстровані з медіаною періоду спостереження до 9,5 років.²⁵²⁻²⁵⁴ Для пацієнтів із III стадією захворювання показник ВБЗ через 5 років становив 58,9% у групі, якій застосовували 5-ФУ/ЛВ, та 66,4% у групі, і якій застосовували схему FOLFOX (P=0,005), а 10-річна ЗВ у пацієнтів із захворюванням III стадії, які отримували терапію за схемою FOLFOX, була статистично достовірно вищою порівняно з тими, хто отримував терапію із застосуванням 5-ФУ/ЛВ (67,1% у порівнянні з 59,0%; ВР 0,80; P=0,016).²⁵⁴ Хоча частота виникнення периферичної сенсорної нейропатії 3-го ступеня становила 12,4% для пацієнтів, в яких застосовували схему FOLFOX, та лише у 0,2% пацієнтів, в яких терапію проводили 5-ФУ/ЛВ, результати довгострокової безпеки показали поступове одужання більшості цих пацієнтів. Однак нейропатія (переважно 1-го ступеня) була присутня у 15,4% обстежених пацієнтів через 4 роки, що дозволяє припустити, що нейропатія, індукована оксалиплатином, може бути не повністю зворотною у деяких пацієнтів.²⁵³

Аналіз п'яти джерел спостережних даних, включаючи SEER-Medicare та Базу даних результатів NCCN, вказує на те, що додавання оксалиплатину до 5-ФУ/ЛВ покращило виживаність у загальній популяції пацієнтів із III стадією раку товстої кишки, яка отримувала лікування в позалікарняних умовах.³²⁶ Інший популяційний аналіз показав, що шкода, заподіяна

оксалиплатином в популяції пацієнтів із бази даних Medicare, які страждали раком товстої кишки III стадії, була помірною, навіть у пацієнтів віком від 75 років.³²⁷ Крім того, зведений аналіз даних окремих пацієнтів чотирьох РКД показав, що додавання оксалиплатину до капецитабіну або 5-ФУ/ЛВ покращує результати у пацієнтів із III стадією раку товстої кишки.³²⁸ Крім того, аналіз даних 12 233 пацієнтів із бази даних ACCENT, які брали участь у дослідженнях з ад'ювантної терапії раку товстої кишки, підтверджує користь оксалиплатину у пацієнтів із захворюванням III стадії.³²⁹

Ад'ювантна терапія за допомогою капецитабіну та схеми CAPEOX

Було продемонстровано, що монотерапія пероральним капецитабіном в якості ад'ювантної терапії у пацієнтів з III стадією раку товстої кишки щонайменше еквівалентна болюсному введенню 5-ФУ/ЛВ (схема клініки Мейо) відносно ВБЗ та ЗВ, з відповідними ВР 0,87 (95% ДІ 0,75–1,00; $P<0,001$) та 0,84 (95% ДІ 0,69–1,01; $P=0,07$) у дослідженні X-АСТ.²⁵⁹ Нещодавно були опубліковані остаточні результати цього дослідження.³³⁰ Після спостереження з медіаною тривалості 6,9 років еквівалентність ВБЗ та ЗВ зберігалась у всіх підгрупах, у тому числі серед пацієнтів віком від 70 років.

Капецитабін також оцінювали в якості ад'ювантної терапії III стадії раку товстої кишки в комбінації з оксалиплатином (CAPEOX) у дослідженні NO16968, в якому було виявлено кращі показники 3-річної ВБЗ у порівнянні з болюсним введенням 5-ФУ/ЛВ (66,5% у порівнянні з 70,9%).^{256,257} Остаточні результати цього дослідження показали, що ЗВ через 7 років покращилася в групі, в якій застосовували схему CAPEOX, у порівнянні з групою, в якій застосовували 5-ФУ/ЛВ (73 % у порівнянні з 67%; ВР 0,83; 95% ДІ 0,70–0,99; $P=0,04$).³³¹ В іншому дослідженні фази III порівнювали схему CAPEOX із mFOLFOX6 у 408 пацієнтів з раком товстої кишки III стадії або II стадії з високим ризиком.³³² Не було виявлено достовірних відмінностей у показниках 3-річної ВБП та 3-річній ЗВ. Крім того, об'єднаний аналіз даних окремих пацієнтів із чотирьох РКД продемонстрував, що додавання оксалиплатину до капецитабіну або 5-ФУ/ЛВ покращує результати у пацієнтів з III стадією раку товстої кишки.³²⁸

Тривалість ад'ювантної терапії

В рамках колаборації IDEA досліджували, чи обмеження тривалості ад'ювантної терапії із застосуванням схеми FOLFOX або CAPEOX до 3 місяців, що значно знизить частоту розвитку нейропатії, не призведе до погіршення результатів лікування онкозахворювання. До міжнародної ініціативи IDEA було включено 12 834 пацієнтів, дані яких об'єднали з шести одночасно проведених рандомізованих досліджень фази III для оцінки не меншої ефективності ад'ювантної терапії протягом 3 місяців у порівнянні з тривалістю 6 місяців із використанням схем FOLFOX або CAPEOX у пацієнтів з раком товстої кишки III стадії.²⁵⁸ Медіана спостереження становила 39 місяців. Важливо зазначити, що показники нейротоксичності 3-го ступеня були нижчими в групі, де терапію застосовували протягом 3 місяців, у порівнянні з 6 місяцями (3% у порівнянні з 16% для схеми FOLFOX; 3% у порівнянні з 9% для схеми CAPEOX; $P<0,0001$), як і показники нейротоксичності 2-го ступеня (14% у порівнянні з 32% для схеми FOLFOX; 12% у порівнянні з 36% для схеми CAPEOX; $P<0,0001$). Частота діареї 2-го та 3/4 ступенів також була нижчою при меншій тривалості терапії ($P<0,0001$ для схеми FOLFOX; $P=0,01$ для схеми CAPEOX).

Первинна кінцева точка щодо 3-річної ВБЗ не досягла заздалегідь визначеного рівня не меншої ефективності в загальній популяції, незважаючи на невелику абсолютну різницю, що склала 0,9% (74,6% у групі, в якій тривалість терапії складала 3 місяці у порівнянні з 75,5% у групі, де застосовували 6-місячну терапію; ВР 1,07; 95% ДІ 1,00–1,15), що має сумнівне клінічне значення.

Однак у певних підгрупах спостерігалася не менша ефективність. Зокрема, у підгрупі з низьким ризиком (T1–3, N1) показник ВБЗ при застосуванні схеми CAPEOX протягом 3 місяців був не менш сприятливим, ніж при застосуванні схеми CAPEOX протягом 6 місяців (ВР 0,85; 95%

ДІ 0,71–1,01), тоді як не менш сприятливий вплив схеми FOLFOX протягом 3 місяців у порівнянні з 6 місяцями неможливо було довести (ВР 1,10; 95% ДІ 0,96–1,26). У підгрупі з високим ризиком (Т4 та/або N2) показник ВБЗ був гіршим при застосуванні схеми FOLFOX протягом 3 місяців у порівнянні з 6-місячною тривалістю лікування (ВР 1,20; 95% ДІ 1,07–1,35), тоді як не менш сприятливий вплив схеми CAPEOX протягом 3 місяців у порівнянні з 6 місяцями неможливо було довести (ВР 1,02; 95% ДІ 0,89–1,17).

Результати остаточного аналізу ініціативи IDEA було оголошено після медіани спостереження протягом періоду ЗВ 72 місяці.³³³ У кінцевому підсумку, 5-річна ЗВ становила 82,4% при застосуванні терапії протягом 3 місяців у порівнянні з 82,8% при застосуванні терапії протягом 6 місяців (ВР 1,02; 95% ДІ 0,95–1,11; $P=0,058$). 5-річний показник ВБЗ становив 69,1% при застосуванні терапії протягом 3 місяців у порівнянні з 70,8% при застосуванні терапії протягом 6 місяців (ВР 1,08; 95% ДІ 1,01–1,15; $P=0,22$). ВР для 5-річної ЗВ становив 0,96 при застосуванні схеми CAPEOX (3 місяці у порівнянні з 6 місяцями) та 1,07 для схеми FOLFOX (3 місяці у порівнянні з 6 місяцями). Подібним чином, показники ВР щодо довгострокової ВБЗ склали 0,98 при застосуванні схеми CAPEOX (3 місяці у порівнянні з 6 місяцями) та 1,16 при застосуванні схеми FOLFOX (3 місяці у порівнянні з 6 місяцями). Автори цього дослідження дійшли висновку, що, хоча відмінності в ЗВ не відповідають статистичним припущенням щодо не меншої ефективності, загальну різницю показників 5-річної ЗВ 0,4% слід розглядати в клінічному контексті, особливо враховуючи помітне зниження токсичності при коротшій тривалості терапії.

Зведений аналіз даних пацієнтів з II стадією раку товстої кишки з високим ризиком у рамках колаборації IDEA не продемонстрував доказів не меншої ефективності терапії протягом 3 місяців у порівнянні з 6 місяцями ад'ювантної терапії, розглядаючи показники 5-річної ВБЗ (80,7% при застосуванні терапії протягом 3 місяців у порівнянні з 84,0% при тривалості терапії 6 місяців; ВР 1,18; 80% ДІ 1,05–1,31). Як і при III стадії, тривалість терапії була пов'язана з невеликою, статистично не достовірною різницею між показниками 5-річної ВБЗ при терапії протягом 3 та 6 місяців за схемою CAPEOX (81,7% у порівнянні з 82,0%). При застосуванні терапії протягом 3 місяців у порівнянні з 6 місяцями було відзначено значно менш виражену токсичність 3–5 ступеня (26% у порівнянні з 40%; $P<0,0001$).³³⁴ Два з опублікованих клінічних досліджень у рамках співпраці IDEA повідомили про схожі результати щодо захворювання II стадії з високим ризиком. У дослідженні TOSCA було виявлено, що 5-річний показник ВБЗ був подібним у групах, в яких терапію застосовували протягом 3 і 6 місяців за схемою CAPEOX, тоді як різниця була більш вираженою у групах, в яких терапію застосовували протягом 3 і 6 місяців за схемою FOLFOX (різниця 8,56% на користь 6 місяців терапії за схемою FOLFOX).³³⁵ У дослідженні Hellenic Oncology Research Group (HORG)-IDEA, 3-річний показник ВБЗ становив 76,7% в групі, де застосовували терапію протягом 3 місяців у порівнянні з 79,3% в групі, де терапія тривала 6 місяців, за схемою FOLFOX (ВР 1,21; 95% ДІ 0,54–2,70) та 85,4% в групі, де застосовували терапію протягом 3 місяців у порівнянні з 83,8% в групі, де терапія тривала 6 місяців, за схемою CAPEOX (ВР 0,99; 95% ДІ 0,59–1,67).³³⁶

ACHIEVE – ще одне дослідження фази III, в якому вивчали подібні питання щодо тривалості ад'ювантної терапії для 1313 пацієнтів з Азії з раком товстої кишки III стадії.³³⁷ Результати дослідження ACHIEVE відповідали результатам ініціативи IDEA, виявивши, що частота тривалої периферичної нейропатії була значно нижчою при застосуванні ад'ювантної терапії протягом 3 місяців у порівнянні з 6 місяцями (9,7% у порівнянні з 24,3% через 3 роки; $P<0,001$). Показники ВБЗ були подібними у групах, де терапія тривала 3 та 6 місяців (ВР 0,95; 95% ДІ 0,76–1,20).

На основі цих даних, 3 місяці за схемою CAPEOX або від 3 до 6 місяців за схемою FOLFOX зазначені в настановах як бажані варіанти ад'ювантної терапії для пацієнтів з раком товстої кишки III стадії з низьким ризиком. Від трьох до 6 місяців терапії за схемою CAPEOX або 6 місяців за схемою FOLFOX зазначені як бажані варіанти ад'ювантної терапії для пацієнтів з раком товстої

кишки III стадії з високим ризиком. До інших варіантів ад'ювантної терапії раку товстої кишки III стадії з низьким або високим ризиком належить застосування інфузії 5-ФУ/ЛВ або монотерапії капецитабіном протягом шести місяців. Для раку товстої кишки II стадії з високим ризиком системного рецидиву рекомендованими варіантами ад'ювантної терапії є капецитабін, 5-ФУ/ЛВ або FOLFOX чи CAPEOX протягом 3 місяців. Спостереження також може бути опцією при захворюванні II стадії з високим ризиком. У цій популяції немає переваги ад'ювантної терапії над іншими варіантами.

Не рекомендовані схеми ад'ювантної терапії

Інші схеми ад'ювантної терапії, які вивчалися при лікуванні раку товстої кишки на ранніх стадіях, передбачають терапію на основі 5-ФУ, що включає іринотекан. У дослідженні CALGB 89803 оцінювали схему IFL в порівнянні з терапією лише 5-ФУ/ЛВ при III стадії раку товстої кишки.³³⁸ У пацієнтів, у кого застосовували схему IFL, не спостерігалось покращення ні ЗВ ($P=0,74$), ані ВБЗ ($P=0,84$) у порівнянні з пацієнтами, які отримували 5-ФУ/ЛВ. Однак застосування IFL було пов'язане з тяжчим ступенем нейтропенії, нейтропенічної лихоманки та смерті.^{338,339} Подібні результати спостерігалися в рандомізованому дослідженні фази III, в якому порівнювали болісну терапію 5-ФУ/ЛВ зі схемою IFL при раку товстої кишки II/III стадій.³⁴⁰ Крім того, не було виявлено, що схема FOLFIRI (інфузійне застосування 5-ФУ/ЛВ/іринотекану) має не меншу ефективність у порівнянні з 5-ФУ/ЛВ в рамках ад'ювантної терапії.^{341,342} Таким чином, дані не містять свідчень на користь використання схем, до яких включено іринотекан, з метою лікування раку товстої кишки II або III стадій.

У дослідженні NSABP C-08, в якому порівнювали застосування схеми mFOLFOX6 протягом 6 місяців зі схемою mFOLFOX6 з бевацизумабом протягом 6 місяців плюс ще 6 місяців монотерапії бевацизумабом у пацієнтів з раком товстої кишки II або III стадій, не було виявлено статистично достовірної користі щодо показників 3-річної ВБЗ при додаванні бевацизумабу (ВР 0,89; 95% ДІ 0,76–1,04; $P=0,15$).³⁴³ Подібні результати спостерігалися через в середньому 5 років подальшого спостереження.³⁴⁴ Результати дослідження AVANT фази III щодо оцінки бевацизумабу в рамках ад'ювантної терапії за аналогічним протоколом також не продемонстрували користі, пов'язаної з бевацизумабом при ад'ювантній терапії на II або III стадіях КРР, і насправді спостерігалася тенденція до негативного впливу при додаванні бевацизумабу.^{345,346} Крім того, результати відкритого, рандомізованого дослідження фази III QUASAR 2 вказали на те, що бевацизумаб не мав жодного позитивного впливу при додаванні до капецитабіну в рамках ад'ювантної терапії колоректального раку.³⁴⁷ Отже, бевацизумаб не відіграє ролі в ад'ювантній терапії раку товстої кишки II або III стадій.

У міжгруповому дослідженні N0147 фази III під керівництвом NCCTG оцінювали додавання цетуксимабу до схеми FOLFOX у якості ад'ювантної терапії III стадії раку товстої кишки. У пацієнтів з диким типом або мутацією KRAS цетуксимаб не призвів до додаткових позитивних впливів і був пов'язаний зі зростанням частоти побічних реакцій (ПР) 3/4 ступенів тяжкості.³⁴⁸ Крім того, у всіх підгрупах пацієнтів, які отримували цетуксимаб, спостерігалось збільшення частоти побічних реакцій 3/4 ступенів. У відкритому рандомізованому дослідженні PETACC-8 фази III також порівнювали схему FOLFOX із додаванням цетуксимабу та без нього.³⁴⁹ Аналіз підгрупи із мутацією дикого типу гену KRAS екзона 2 виявив, що ВБЗ була подібною в обох групах (ВР 0,99; 95% ДІ 0,76–1,28), тоді як ПР (висипання, діарея, мукозит, реакції, пов'язані з інфузією) частіше спостерігалися в групі, де застосовували цетуксимаб. Однак більш пізній аналіз дослідження PETACC-8, в якому вивчали мутації генів KRAS, NRAS та BRAF, виявив, що пацієнти з пухлинами дикого типу RAS/ дикого типу BRAF демонстрували незначну тенденцію до покращення показників ВБЗ (ВР 0,76) при додаванні цетуксимабу до схеми FOLFOX.³⁵⁰ Отже, в даний час цетуксимаб також не відіграє ролі в ад'ювантній терапії раку товстої кишки, проте подальші дослідження зможуть визначити підгрупу пацієнтів, які можуть отримати користь від цетуксимабу в рамках ад'ювантної терапії.

У рандомізованому дослідженні фази III (NSABP C-07) порівнювали ефективність схеми FLOX із болісним застосуванням 5-ФУ/ЛВ у 2407 пацієнтів з II або III стадіями раку товстої кишки. У той час як при застосуванні схеми FLOX спостерігалися значно вищі показники 4- та 7-річної ВБЗ,^{275,351} між показниками ЗВ або смертності від раку товстої кишки не спостерігалось статистично достовірних відмінностей при порівнянні досліджуваних груп. Крім того, виживаність після рецидиву захворювання була достовірно коротшою в групі, в якій застосовували оксаліплатин (ВР 1,20; 95 % ДІ 1,00–1,43; $P = 0,0497$).²⁷⁵ Показники нейротоксичності 3-го ступеня, діареї та дегідратації були вищими при застосуванні схеми FLOX у порівнянні з групою, де застосовували 5-ФУ/ЛВ,²⁷⁵ і, коли було проведено перехресне порівняльне дослідження, було виявлено, що частота діареї 3/4 ступенів тяжкості була значно вищою при застосуванні схеми FLOX, аніж при застосуванні схеми FOLFOX. Наприклад, частота діареї 3/4 ступеня становила 10,8 % та 6,6 % у пацієнтів, які отримували лікування за схемою FOLFOX та інфузійне введення 5-ФУ/ЛВ у дослідженні MOSAIC,²⁵² тоді як 38% та 32% пацієнтів мали прояви діареї 3/4 ступеня у клінічному дослідженні NSABP C-07 при застосуванні схеми FLOX та болісного введення 5-ФУ/ЛВ.³⁵¹ З цих причин схема FLOX більше не рекомендована в якості ад'ювантної терапії раку товстої кишки.

Неоад'ювантна терапія при резектабельному раку товстої кишки

При масивному ураженні лімфовузлів або клінічної стадії T4b перед хірургічним втручанням можна розглянути доцільність застосування неоад'ювантної терапії за схемами FOLFOX або CAPEOX. У рандомізованому дослідженні фази III FOxTROT оцінюють, чи покращує цей підхід показники ВБЗ (NCT00647530). Результати етапу попередньої оцінки клінічного дослідження були оголошені в 2012 році.³⁵⁷ Сто п'ятдесят пацієнтів з пухлинами T3 (з інвазією понад 5 мм за межами власної м'язової оболонки) або T4 були випадковим чином розподілені в групи для отримання трьох циклів передопераційної терапії (5-ФУ/ЛВ/оксаліплатин), хірургічного втручання, та дев'яти додаткових циклів тієї самої терапії або хірургічного втручання з 12 циклами тієї самої терапії, що проводилася післяопераційно. Передопераційна терапія призвела до значної регресії стадії порівняно з післяопераційною терапією ($P=0,04$), з проявами токсичності в прийнятних межах. В резюме від 2019 року повідомлялося про новіші дані, отримані від 1052 пацієнтів, у рамках дослідженні FOxTROT.³⁵⁸ Гістологічну регресію спостерігали у 59% пацієнтів, які отримували неоад'ювантну терапію, включаючи 4% повних відповідей на лікування за даними гістологічного дослідження. Неоад'ювантна терапія також призводила до вираженої гістологічної регресії стадії, а також до зменшення частоти випадків неповних резекцій порівняно з післяопераційною терапією (5% у порівнянні з 10%; $P=0,001$). 2-річний показник рецидиву або персистуючого захворювання (2-річний показник неефективності) також покращився при застосуванні неоад'ювантної терапії, хоча ця різниця не була статистично достовірною (14% у порівнянні з 18%; ВР 0,77; $P=11$). Ці результати підтверджують доцільність неоад'ювантної терапії як варіанту лікування раку товстої кишки.

Тактика ведення при метастатичному ураженні

Приблизно у 50–60% пацієнтів з діагнозом КРР розвиваються колоректальні метастази,³⁵⁹⁻³⁶¹ у 80–90% цих пацієнтів виявляють метастази в печінку, що не піддаються резекції.^{360,362-365}

Метастатичне захворювання найчастіше розвивається метакхронно після лікування локорегіонарного КРР, причому печінка є найбільш частим органом, що уражається.³⁶⁶ Однак у 20–34% пацієнтів із КРР спостерігаються розвиток синхронних метастазів у печінку.^{365,367} Деякі дані вказують на те, що синхронне метастатичне ураження печінки при КРР пов'язане з більш дисемінованим захворюванням і гіршим прогнозом, ніж метастатичне колоректальне ураження печінки, яке розвивається метакхронно. У ретроспективному дослідженні за участю 155 пацієнтів, які перенесли резекцію печінки з приводу колоректальних метастазів у печінку, у пацієнтів із синхронними метастазами в печінку було більше вогнищ ураження в печінці ($P=0,008$) і більше

метастазів у двох долях печінки ($P=0,016$), ніж у пацієнтів із діагностованими метакронними метастазами в печінку.³⁶⁸

Періопераційна хіміопроменева терапія

Неоад'ювантна або ад'ювантна променева терапія (ПТ), що проводиться одночасно з хіміотерапією на основі 5-ФУ, може бути розглянута в окремих випадках для обраних пацієнтів із пухлинами T4, що проникають у фіксовану структуру, або для пацієнтів з рецидивом захворювання.³⁵² Поля ПТ повинні включати ложе пухлини, визначене за допомогою передопераційної радіологічної візуалізації та/або окреслене хірургічними кліпсами. Інтраопераційна ПТ (ІОПТ), якщо вона доступна, повинна розглядатися для цих пацієнтів як додаткове бустерне лікування.^{353,354} Якщо ІОПТ неможлива, можна розглянути можливість додаткового застосування зовнішньої ПТ (ЗПТ) в дозі 10–20 Гр та/або брахітерапії в обмеженому обсязі.

Хіміопроменеву терапію також можна призначати пацієнтам з місцевими нерезектабельними пухлинами або пацієнтам, які не зможуть перенести оперативне втручання. У таких випадках можна розглянути можливість хірургічного втручання з ІОПТ або без неї або ж призначити додаткові лінії системної терапії.

Якщо показана ПТ, рутинним вибором має бути конформна променева терапія; ПТ з модульованою інтенсивністю (ПТМІ), при якій застосовується комп'ютеризоване інверсне планування лікування з метою концентрації опромінення в місці проєкції пухлини і потенційно знизити токсичність для нормальних тканин,³⁵⁵ або ж слід розглянути можливість застосування стереотаксичної ПТ (СПТ), яка також називається стереотаксичною абляційною променевою терапією [САПТ]), в окремих клінічних випадках, таких як повторне опромінення пацієнтів з рецидивами, які раніше отримували лікування, або ж у тих ситуаціях, коли наявні анатомічні особливості, при яких ПТМІ сприяє застосуванню рекомендованих цільових об'ємних доз при дотриманні прийнятих обмежень щодо дози-об'єму стосовно нормальних тканин.³

Було встановлено, що у більшості пацієнтів, які померли внаслідок КРР, були наявні метастази в печінку під час розтину, причому причиною смерті більшості пацієнтів є метастатичне захворювання печінки.³⁶⁹ Аналіз звітів розтину пацієнтів, які померли внаслідок КРР, показав, що печінка була єдиним місцем метастатичного ураження в однієї третини пацієнтів.³⁶⁴ Крім того, у декількох дослідженнях у пацієнтів з метастатичним захворюванням печінки, яким не було проведено хірургічну операцію, 5-річна виживаність була низькою.^{360,370} Деякі клініко-патологічні фактори, такі як наявність позапечінкових метастазів, наявність більше трьох пухлин та період без захворювання менше 12 місяців, асоціюються з поганим прогнозом у пацієнтів з КРР.^{367,371-375}

Інші групи, включно з ESMO, створили рекомендації з лікування мКРР.³⁷⁶ Рекомендації NCCN обговорюються нижче.

Коментар робочої групи:

Членами робочої групи було узагальнено інформацію з European Society For Medical Oncology щодо основного переліку схем хіміотерапії, що застосовуються у пацієнтів з метастатичним РОК. Дані наведено в таблиці.

Схеми хіміотерапії, що застосовуються у пацієнтів з метастатичним РОК

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
FOLFOXIRI	Іринотекан 165 мг/м ² 60-хвилинна інфузія в 1-й день Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й	Інтервал між циклами 2 тижні

<i>Основний перелік схем медикаментозного лікування</i>	<i>Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів</i>	<i>Особливості використання</i>
	день Кальцію фолінат 200 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Фторурацил 1600 мг/м ² 1+2 дні (всього 3200 мг/м ² протягом 48 годин)	Курс лікування – 4-6 місяців
IROX	Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день, Іринотекан 200 мг/м ² в/в 90-хвилинна інфузія в 1-й день	Інтервал між циклами 3 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців
FOLFIRI	Іринотекан 180 мг/м ² в/в 30-90-хвилинна інфузія в 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно в 1-й день; Фторурацил 2400 мг/м ² 46-годинна інфузія в 1+2 дні	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців
XELIRI	Іринотекан 200 мг/м ² 30-90-хвилинна інфузія в 1-й день Капецитабін 800-1000 мг/м ² перорально двічі на добу з 1-го по 14-й день	Інтервал між циклами 3 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців
FOLFOX6	Оксаліплатин 100 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Кальцію фолінат 400 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія 1-й день Фторурацил 400 мг/м ² в/в струйно 1-й день. Фторурацил 2400 мг/м ² 46-48 - годинна інфузія	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців

Хірургічне лікування метастазів колоректального раку

Дослідження за участю окремих пацієнтів, які перенесли операцію з видалення колоректальних метастазів у печінку, показали, що в цій популяції лікування є можливим і має бути метою для значної кількості цих пацієнтів.^{360,377} Результати повідомляють, що 5-річний показник ВБЗ становить приблизно 20% у пацієнтів, які перенесли резекцію метастазів у печінку,^{372,375} а за даними недавно проведеного мета-аналізу медіана 5-річної виживаності становила 38%.³⁷⁸ До того ж, за даними ретроспективних аналізів та мета-аналізів, у пацієнтів з поодинокими метастазами в печінку 5-річний показник ЗВ після резекції становить 71%.³⁷⁹⁻³⁸¹ Таким чином, рішення, що стосуються придатності або потенційної придатності пацієнта, і подальший відбір пацієнтів для хірургічного видалення метастазів колоректального раку є критичними етапами в тактиці ведення метастатичного ураження печінки внаслідок КРР (обговорюється нижче у розділі «Визначення резектабельності»).382

Іноді внаслідок КРР виникає метастатичне ураження легень.³⁵⁹ Більшість рекомендацій з лікування метастатичного колоректального ураження печінки також стосуються лікування колоректальних метастазів у легені.^{203,383,384} У серії досліджень за участю 378 пацієнтів, які перенесли резекцію легеневих метастазів, 3-річні показники ВБЗ та ЗВ становили 28% та 78% відповідно.²⁰³ Комбіновану резекцію метастазів легень та печінки при резектабельному метастатичному ураженні виконують у вкрай поодиноких випадках,³⁸⁵⁻³⁸⁹ а аналіз пацієнтів, яким

було проведено резекцію печінки з подальшою резекцією легені, продемонстрував позитивні результати.³⁹⁰

Дані, що свідчать на користь резекції позапечінкових метастазів у пацієнтів з мКРР, обмежені. У недавньому ретроспективному аналізі даних пацієнтів, які одночасно перенесли повну резекцію печінкових та позапечінкових уражень, було виявлено, що 5-річна виживаність цих пацієнтів була нижчою, ніж у пацієнтів без позапечінкових уражень, причому практично у всіх пацієнтів, які перенесли резекцію позапечінкових метастазів, стався рецидив захворювання.^{391,392} Однак недавно проведений міжнародний аналіз даних 1 629 пацієнтів з колоректальними метастазами в печінку показав, що у 16% із 171 пацієнта (10,4%), які перенесли одночасну резекцію позапечінкових та печінкових уражень, період без рецидиву захворювання становив в середньому 26 місяців впродовж періоду подальшого спостереження, що свідчить про те, що одночасна резекція може принести значну користь пацієнтам, які пройшли належний відбір (тобто з меншою загальною кількістю метастазів).³⁸⁹ У нещодавньому систематичному огляді також був зроблений висновок, що ретельно відібрані пацієнти можуть отримати користь від такого підходу.³⁹³

Дані свідчать про те, що хірургічний підхід до лікування рецидивуючих уражень виключно печінки може бути безпечним.³⁹⁴⁻³⁹⁹ Однак, під час ретроспективного аналізу було встановлено, що 5-річна виживаність знижується з кожною наступною операцією, а наявність позапечінкових уражень на момент операції незалежно пов'язана з несприятливим прогнозом.³⁹⁵ У недавньому проведеному ретроспективному аналізі даних 43 пацієнтів, яким була проведена повторна гепатектомія з приводу рецидиву, 5-річні показники ЗВ та ВБП становили 73% та 22% відповідно.³⁹⁴ Недавно проведений мета-аналіз 27 досліджень, в яких брало участь менше 7200 пацієнтів, показав, що пацієнти з більш тривалими інтервалами без захворювань; ті, у кого рецидиви ставалися у вигляді поодиноких, дрібних або метастазів у тільки одну долю печінки; ті, у кого відсутні позапечінкові метастази, демонстрували кращий ефект внаслідок повторної гепатектомії.⁴⁰⁰ Груповий консенсус полягає в тому, що у ретельно відібраних пацієнтів можна розглянути можливість рerezекції метастазів у печінці або легенях.^{384,398,401}

Пацієнти з резектабельною первинною пухлиною товстої кишки та резектабельними синхронними метастазами можуть підлягати послідовній або одночасній резекції, як описано нижче в розділі «Резектабельні синхронні метастази в печінку або легені». Пацієнтам з нерезектабельними метастазами та інтактними первинними вогнищами, які не спричиняють гострої обструкції, паліативна резекція первинного вогнища показана в рідкісних випадках, а системна терапія є початковим кроком, якому слід надавати перевагу (далі обговорюється в розділі «Нерезектабельні синхронні метастази в печінку або легені»).

Принципи хірургічного лікування при метастатичній хворобі Резекційна хірургія печінки

Резекція печінки є методом вибору для резектабельних метастазів у печінку при колоректальному раку. Можливість повної резекції залежить від анатомічних ознак і ступеня поширення захворювання; необхідна підтримка належного функціонування печінки. З метою радикального лікування необхідно виконати резекцію первинної пухлини (R0). Нерезектабельні позапечінкові осередки захворювання мають бути відсутні. Циторедукція (менш ніж резекція R0) не рекомендується до рутинного виконання. Пацієнти з резектабельним метастатичним захворюванням і первинною пухлиною мають пройти радикальну резекцію обох осередків. Їх можна видалити під час однієї процедури або поетапно, залежно від складності гепатектомії або колектомії, супутніх захворювань, хірургічного доступу і досвіду хірурга. Коли метастази в печінку не піддаються оптимальній резекції через недостатній об'єм залишку печінки, можна розглянути підходи з використанням передопераційної емболізації ворітної вени, поетапної резекції печінки або радіоємболізації з використанням ітрію-9015. Методи абляції можуть

розглядатись окремо або в поєднанні з резекцією. Усі первинні осередки захворювання мають бути піддані абляції або резекції. Регіонарна терапія і, зокрема, селективна внутрішньосудинна променева терапія з використанням мікросфер на основі ітрію-90 є варіантом для ретельно відібраних пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до хіміотерапії, і переважно печінковими метастазами. В поодиноких випадках або в умовах клінічного випробування можна розглянути можливість дистанційної променевої терапії, яку не слід без розбору призначати пацієнтами, які потенційно підлягають хірургічній резекції. У деяких пацієнтів можна розглянути можливість повторної резекції метастатичних вогнищ.

Резекційна хірургія легень

Можливість повної резекції залежить від анатомічних ознак і ступеня поширення захворювання; необхідна підтримка належного функціонування легень. Для радикального лікування необхідно виконати резекцію первинної пухлини (R0). Резектабельні позалегенові метастази не виключають проведення резекції. У деяких пацієнтів можна розглянути можливість повторної резекції легень. Для резектабельного захворювання методи абляції можуть розглядатись окремо або в поєднанні з резекцією. Усі первинні осередки захворювання мають бути піддані абляції або резекції. Методи абляції також можуть бути розглянуті у разі нерезектабельного захворювання, яке піддається повній абляції. Пацієнти з резектабельними синхронними метастазами можуть пройти резекцію синхронно або в рамках поетапного підходу. В поодиноких випадках або в умовах клінічного випробування можна розглянути можливість дистанційної променевої терапії, яку не слід рутинно призначати пацієнтами, які потенційно підлягають хірургічній резекції.

Оцінка можливості переведення стану пацієнта у резектабельний чи той, що піддається абляції:

- Через 2 місяці передопераційної хіміотерапії та кожні 2 місяці після цього слід повторно переглядати потребу в резекції та абляції віддалених метастазів у пацієнтів, які в інших випадках не підлягають операції.
- При вирішенні питання про те, чи було захворювання переведено в резектабельний стан, усі початкові осередки мають бути піддані резекції.
- Для пацієнтів, стан яких може стати резектабельним, слід розглянути передопераційні схеми хіміотерапії з високим показником відповіді.

Місцева терапія метастазів

Стандартом лікування пацієнтів з резектабельними метастазами є хірургічна резекція. Історично абляція під контролем візуалізації використовується для нехірургічних пацієнтів,⁴⁰³⁻⁴⁰⁵ але також показана у разі невеликих метастазів, які можна видалити з чіткими краями у поєднанні з хірургічним втручанням або без, за умови видалення всіх видимих уражень.⁴⁰⁶ СПТ є доречним варіантом лікування для пацієнтів, яким не підходить резекція або абляція, що обговорюється в наступних параграфах.^{363,407,408} Однак багато пацієнтів не є кандидатами для хірургічного втручання та/або мають ураження, яке не можна видалити з чіткими краями⁴⁰⁵ або безпечно лікувати за допомогою СПТ. Деяким пацієнтам з метастазами лише в печінку або з домінуючим ураженням печінки, яке не підлягає резекції або абляції, можуть бути запропоновані інші варіанти місцевого катетер-спрямованого лікування.⁴⁰⁹⁻⁴¹¹

За результатами мета-аналізу 90 досліджень було зроблено висновок, що печінкова внутрішньоартеріальна хіміотерапія (ПВАХ), радіоеMBOLІЗАЦІЯ з використанням мікросфер на основі ітрію-90 та транскатетерна артеріальна хіміоеMBOLІЗАЦІЯ (ТАХЕ) мають схожу ефективність у пацієнтів з нерезектабельними метастазами колоректального раку в печінку.⁴¹² Місцеві методи лікування більш детально описані нижче. Точна роль і момент ініціації неекстирпаційних місцевих методів лікування метастазів колоректального раку залишається предметом суперечок.

Інфузія у печінкову артерію

Варіантом лікування є встановлення печінкової артеріальної порт-системи або імплантованого насоса під час хірургічної операції з метою резекції печінки з подальшою інфузією хіміотерапевтичних препаратів для лікування метастазів у печінку, використовуючи печінкову артерію (ПВАХ) (категорія 2В). У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів, які перенесли резекцію печінки, було встановлено, що ефективність застосування флоксуридину в комбінації з дексаметазоном шляхом за допомогою ПВАХ та внутрішньовенного введення 5-ФУ з чи без ЛВ перевершує ефективність аналогічної схеми тільки системної хіміотерапії з точки зору показників 2-річної виживаності без ураження печінки.^{364,413} Метою дослідження не було встановлення довгострокової виживаності, проте спостерігалась тенденція (недостовірна) в бік покращення віддалених наслідків у групі пацієнтів, в яких використовували метод ПВАХ впродовж періоду подальшого спостереження.^{364,414} У кількох інших клінічних випробуваннях спостерігалось значне покращення відповіді на лікування або подовження часу до моменту прогресування ураження печінки, коли ПВАХ порівнювали із системною хіміотерапією, хоча у більшості з них не було відзначено збільшення виживаності при застосуванні ПВАХ.³⁶⁴ Результати деяких досліджень також свідчать про те, що метод ПВАХ може бути корисним для переведення пацієнтів з нерезектабельного стану в резектабельний.^{415,416}

Деякі непевні моменти в питаннях відбору пацієнтів для передопераційної хіміотерапії також є актуальними при прийнятті рішення щодо застосування ПВАХ.³⁷⁷ Обмеження щодо використання ПВАХ включають потенційний токсичний вплив на жовчовивідні шляхи³⁶⁴ та умову наявності спеціального досвіду. Груповий консенсус полягає в тому, що доцільність застосування методу ПВАХ слід розглядати у вибраних випадках, і тільки в установах з багатим досвідом як з хірургічної, так і з медичної онкологічної точок зору.

Коментар робочої групи:

На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб флоксуридин в Україні не зареєстрований.

Артеріальна катетер-спрямована терапія

Транспечінкова артеріальна хіміоемболізація TAXE передбачає катетеризацію печінкової артерії для місцевого введення хіміотерапії з наступною оклюзією артерії.⁴¹⁰ У рандомізованому клінічному дослідженні, в якому порівнювали метод артеріального введення мікросфер з іринотеканом (DEBIRI), було відзначено збільшення показника ЗВ (22 місяців порівняно з 15 місяцями; $P=0,031$) при застосуванні методу DEBIRI порівняно з системним застосуванням схеми FOLFIRI.⁴¹⁷ Внаслідок мета-аналізу 2013 року, до якого було включено 5 спостережних досліджень і одне рандомізоване клінічне дослідження, був зроблений висновок, що, хоча метод DEBIRI є безпечним та ефективним для пацієнтів з нерезектабельними метастазами колоректального раку в печінку, необхідне проведення додаткових клінічних досліджень.⁴¹⁸ В одному з останніх випробувань було рандомізовано 30 пацієнтів з метастазами колоректального раку в печінку для лікування за схемою FOLFOX/бевацизумаб, а 30 пацієнтів — для лікування за схемою FOLFOX/бевацизумаб/DEBIRI.⁴¹⁹ Застосування методу DEBIRI призвело до покращення первинних наслідків у вигляді показника відповіді на лікування (78% у порівнянні з 54% через 2 місяці; $P=0,02$).

Також досліджували мікросфери з доксорубіцином; найнадійніші дані, що підтверджують їхню ефективність, отримані з декількох випробувань фази II у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою.⁴²⁰⁻⁴²⁵ У систематичному огляді 2013 року був зроблений висновок, що дані недостатньо переконливі, щоб рекомендувати TAXE для лікування колоректальних метастазів у печінку, за винятком терапії в умовах клінічних випробувань.⁴²⁶

Радіоемболізація

Проспективне рандомізоване дослідження фази III за участю 44 пацієнтів показало, що радіоемболізація в поєднанні з хіміотерапією може продовжити час до прогресування у пацієнтів з обмеженим мКРР печінки після прогресування при стартовій терапії (2,1 у порівнянні з 4,5 місяцями; $P=0,03$).⁴²⁷ Вплив на первинну кінцеву точку часу до прогресування метастазів печінки був більш вираженим (2,1 у порівнянні з 5,5 місяцями; $P=0,003$). Лікування метастазів у печінку за допомогою радіоемболізації з використанням скляних мікросфер на основі ітрію-90 у проспективному багатоцентровому дослідженні фази II призвело до показників медіани ВБП тривалістю 2,9 місяців у пацієнтів із первинними пухлинами прямої кишки, рефрактерними до стандартного лікування.⁴²⁸ При рефрактерному захворюванні рівень РЕА становив ≥ 90 , лімфосудинна інвазія на момент початкової резекції була негативним прогностичним фактором ЗВ.⁴²⁹ Додаткові фактори ризику включають об'єм пухлини і трансформацію печінки під впливом захворювання, а також рівні альбуміну та білірубіну, функціональний статус і наявність позапечінкових метастазів як при застосуванні скляних,⁴³⁰ так і смоляних⁴³¹ мікросфер. Було зареєстровано декілька великих серій випадків радіоемболізації з використанням ітрію-90 у пацієнтів з рефрактерними нерезектабельними колоректальними метастазами печінки, і ця методика демонструє безпеку з певними клінічними перевагами.^{430,432,433} Медіана виживаності після радіоемболізації при резистентності до хіміотерапії становила від 9 до 15,1 місяців.⁴²⁸⁻⁴³³ Виживаність пацієнтів через 1 рік після радіоемболізації, які отримували інтенсивне лікування, значно коливається залежно від сукупності факторів ризику, таких як позапечінкові метастази, великий розмір пухлини, низька диференціація, вищий рівень РЕА та АЛТ, а також нижчий рівень альбуміну.⁴³¹

Були опубліковані результати рандомізованого контрольованого дослідження фази III SIRFLOX (смоляні мікросфери на основі ітрію-90 в поєднанні зі схемою FOLFOX +/- бевацизумаб у порівнянні зі схемою FOLFOX +/- бевацизумаб).⁴³⁴ У дослідженні оцінювали безпеку та ефективність радіоемболізації з використанням ітрію-90 як терапії першої лінії у 530 пацієнтів з колоректальними метастазами в печінку. Хоча первинну кінцеву точку не було досягнуто, оскільки у групі, в якій застосовували схему FOLFOX +/- бевацизумаб, ВБП становила 10,2 місяців у порівнянні з 10,7 місяцями у групі, в якій застосовували схему FOLFOX/ітрію-90 (ВР 0,93; 95% ДІ 0,77–1,12; $P=0,43$), у досліджуваній групі спостерігалось подовження ВБП (20,5 місяців для групи, де застосовували схему FOLFOX/ітрію-90 у порівнянні 12,6 місяцями для групи, в якій застосовували тільки хіміотерапію; ВР 0,69; 95% ДІ 0,55–0,90; $P=0,002$).

Дизайн досліджень FOXFIRE та FOXFIREGlobal був таким самим, що й у дослідження SIRFLOX, і їхньою метою був збір усіх даних і оцінка результатів лікування онкозахворювання у більшій популяції пацієнтів.⁴³⁵ Об'єднані дані 1 103 пацієнтів з цих трьох проспективних досліджень вказали на подібні результати, що й у дослідженні SIRFLOX із подовженням виживаності без прогресування захворювання печінки в групі, в якій застосовували радіоемболізацію, при цьому не було відзначено відмінностей між показниками ЗВ та ВБП. В центрі уваги було виявлення медіани покращення показника ЗВ при радіоемболізації у поєднанні з хіміотерапією порівняно з тільки хіміотерапією в підгрупі пацієнтів з правобічним розташуванням первинної пухлини (22,0 у порівнянні з 17,1 місяців; ВР 0,641; $P=0,008$).⁴³⁶ Враховуючи ці дані, необхідне подальше дослідження з метою визначення ролі радіоемболізації на ранніх стадіях захворювання у пацієнтів з правобічним розташуванням первинної пухлини.

У той час як дуже мало даних свідчить про будь-який вплив на виживаність пацієнтів, а дані, що підтверджують її ефективність, обмежені, токсичний вплив радіоемболізації є відносно низьким.^{434,437-439} Експерти досягли консенсусу, що артеріальна катетер-спрямована терапія і, зокрема, селективна внутрішня променева терапія з використанням мікросфер на основі ітрію-90, є варіантом терапії для ретельно відібраних пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до хіміотерапії, і переважно печінковими метастазами.

Абляція пухлин

Резекція є стандартним методом місцевого лікування резектабельного метастатичного захворювання. Однак для пацієнтів з олігометастазами в печінку чи легені також можна розглянути можливість абляції пухлин, особливо для пацієнтів, для яких резекція може бути неоптимальним методом втручання.^{440,441} Абляційні методи включають радіочастотну абляцію (РЧА),^{405,442} мікрохвильову абляцію (МХА), кріоабляцію та електрокоагуляцію (необоротну електропорацію).⁴⁴³ Численні дані вказують на те, що РЧА є оптимальним варіантом лікування для нехірургічних пацієнтів та у разі рецидиву захворювання після гепатектомії з невеликими метастазами в печінку, які можна видалити з чіткими краями.^{405,442,444-446}

У невеликій кількості попередніх ретроспективних досліджень порівнювали РЧА та резекцію при лікуванні метастазів у печінку або легені.^{380,447-450} У більшості з цих досліджень було підтверджено, що РЧА відносно поступається резекції за показниками частоти місцевого рецидиву та 5-річної ЗВ.^{447,451} Залишається незрозумілим, чи різниця між результатами, що спостерігаються у пацієнтів з метастазами у печінку після РЧА, у порівнянні тільки з резекцією, пов'язана з систематичною похибкою відбору пацієнтів, відсутністю оцінки лікування на основі здатності досягти країв, технологічними обмеженнями РЧА чи комбінацією цих факторів.⁴⁴⁹

У випробуванні фази II від 2012 р. було рандомізовано 119 пацієнтів, які отримували тільки системне лікування (FOLFOX з бевацизумабом або без нього) або системне лікування плюс РЧА.⁴⁵² Спочатку не спостерігалось жодної різниці в показниках ЗВ, але через 3 роки ВБП у групі РЧА збільшилася (27,6% у порівнянні з 10,6%; ВР 0,63; 95% ДІ 0,42–0,95; $P=0,025$). Подальший аналіз після тривалого спостереження за тією самою популяцією в цьому рандомізованому контрольованому випробуванні фази II вказав на збільшення виживаності в групі комбінованої терапії (ВР 0,58; 95% ДІ 0,38–0,88, $P=0,01$), при цьому 3-, 5- та 8-річні показники ЗВ становили 56,9%, 43,1% та 35,9% в групі комбінованої терапії та 55,2%, 30,3% та 8,9% в групі тільки хіміотерапії.⁴⁰⁶ У цьому дослідженні спостерігалось збільшення довгострокової виживаності у пацієнтів, які пройшли РЧА на додачу до хіміотерапії, порівняно з тими, хто отримував тільки хіміотерапію.

Останнім часом надходить все більше даних про використання інших, окрім РЧА, абляційних методів.^{441,453-460} Однак при порівнянні РЧА з МХА результати були подібними у випадках без локального прогресування метастазів, абляцію котрих було проведено з видаленням країв понад 10 мм (A0), і з відносно кращим контролем периваскулярних пухлин при використанні МХА ($P=0,021$).⁴⁶⁰ Подібним чином, у 2 недавно проведених дослідженнях та у погоджувальному документі групи експертів зазначається, що абляція може забезпечити досягнення прийнятних онкологічних результатів у окремих пацієнтів з невеликими метастазами в печінку, абляцію яких можна провести із достатніми краями.^{404,405,448} Подібним чином, систематичний огляд 2018 року підтвердив, що МХА дозволяє досягнути схожих онкологічних результатів, що й при резекції.⁴⁶¹ В останніх публікаціях вказано, що створення краю особливо важливе при мутаціях RAS метастазів.⁴⁶²⁻⁴⁶⁴

Що стосується абляції в легенях, велика база проспективних даних двох французьких онкологічних центрів, які включали 566 довільно обраних послідовних пацієнтів з 1 037 метастазами в легені (більшість з яких мала колоректальне походження), які отримували початкове лікування у вигляді РЧА, а 136 пацієнтам (24%) повторно проводили РЧА.⁴⁶⁵ Показники ВБП через 1–4 роки становили 40,2%, 23,3%, 16,4% і 13,1% відповідно. П'ятирічна ЗВ після РЧА при КРР при абляції, виконаній на легенях, становила від 40,7% до 67,5%, залежно від факторів ризику. МХА все частіше застосовується протягом останніх років, а нещодавні повідомлення вказують на відсутність місцевого прогресування при невеликих пухлинах після абляції з краями щонайменше 5 мм.⁴⁶⁶

Недавно проведене багатоцентрове проспективне дослідження фази II (SOLSTICE) включало 128 пацієнтів з 224 метастатичними пухлинами легенів, які були об'єктом легеневої

кріоабляції.⁴⁶⁷ У цьому випробуванні дослідники продемонстрували місцеву відповідь пухлини після абляції через 1 та 2 роки у 85,1% та 77,2% відповідно. При застосуванні другої кріоабляції при рецидиві пухлини локальний контроль пухлини через 1 та 2 роки досяг показників 91,1% та 84,4% відповідно. У цьому дослідженні 1-та 2-річна виживаність становили 97,6% та 86,6% відповідно. Частота ускладнень 3 та 4 ступеня була низькою – 4,7% та 0,6%.

Припинення хіміотерапії під час контролю олігометастатичного захворювання легень є причиною виникнення показань до абляції.^{466,468} Медіана виживаності без хіміотерапії (часовий інтервал між абляцією та відновленням хіміотерапії або смертю без хіміотерапії) становила 12,2 місяців. У пацієнтів без позалегенових метастазів медіана виживаності без хіміотерапії була довшою порівняно з пацієнтами без такого стану (20,9 у порівнянні з 9,2 місяцями).⁴⁶⁸

Резекцію чи абляцію (окремо чи в поєднанні з резекцією) слід використовувати тільки для пацієнтів з метастазами, які повністю піддаються місцевій терапії з достатніми краями. Використання хірургічної операції, абляції або комбінації обох методів з метою менш ніж повної ерадикації усіх відомих локалізацій захворювання не рекомендоване, окрім випадків клінічних досліджень.

Зовнішня променева терапія, спрямована на печінку або легені

Можливість ЗПТ, спрямованої на місце розташування метастазів, можна розглянути в окремих вибраних випадках, коли у пацієнта є невелика кількість метастазів, в тому числі в печінку чи легені; або ж у пацієнта наявні симптоми; або в умовах клінічного випробування. Її слід виконувати з використанням висококонформного методу і не застосовувати на місці хірургічної резекції. Можливі методи включають променеву терапію з конформним 3D-плануванням (КПТ), СПТ,^{363,407,408,469} та ПТМІ, при яких використовується комп'ютеризоване інверсне планування лікування з метою фокусування опромінення на ділянці пухлини та потенційного зниження токсичного впливу на здорові тканини.^{355,470-473}

Хоча було досліджено, що колоректальний рак має відносно радіорезистентну гістологію,^{474,475} численні дослідження продемонстрували ефективний місцевий контроль з мінімальною токсичністю за допомогою СПТ при лікуванні метастазів у печінку^{470,476} та легені.^{477,478} Крім того, з'являються дані про користь застосування СПТ з метою лікування численних метастатичних уражень. Недавно проведене рандомізоване дослідження фази II, в якому вивчалися множинні типи раку, включаючи невелику кількість типів колоректального походження та до п'яти метастатичних уражень в різних органах, продемонструвало покращення ЗВ при додаванні СПТ до стандартного лікування.⁴⁷⁹ У пацієнтів із ураженнями печінки або легень, які не піддаються повній резекції або абляції, СПТ можна розглядати у якості місцевої терапії, яку слід проводити в спеціалізованих центрах. Доцільність СПТ з метою лікування позапечінкових уражень можна розглядати в окремих випадках або в рамках клінічного випробування.

Карциноматоз очеревини

Приблизно у 17% пацієнтів з мКРР виявляють карциноматоз очеревини, а у 2% очеревина є єдиною ділянкою метастазування. У пацієнтів з перитонеальними метастазами ВБП та ЗВ зазвичай коротші, ніж у пацієнтів без ураження очеревини.^{117,480} Мета лікування більшості абдомінальних/перитонеальних метастазів – паліативна, а не лікувальна, і в основному полягає в системній терапії (див. Розділ «Системна терапія при поширеному або метастатичному захворюванні») з паліативною хірургічною операцією або стентуванням, якщо це необхідно при обструкції або обструкції в майбутньому.⁴⁸¹⁻⁴⁸³ Якщо можна досягти резекції R0, все ж можна розглянути можливість хірургічної резекції ізольованих перитонеальних метастазів у спеціалізованих центрах. Група експертів застерігає, що застосування бевацизумабу у пацієнтів зі стентами товстої або прямої кишки пов'язане з можливим підвищеним ризиком перфорації кишечника.^{484,485}

Циторедукція із застосуванням гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії

Декілька серій хірургічних випадків та ретроспективних аналізів вивчали роль циторедуктивної хірургії (тобто операції перитонеального стріпінгу) в поєднанні з періопераційною гіпертермічною інтраперитонеальною хіміотерапією (ГПХ) з метою лікування перитонеального карциноматозу без позачеревних метастазів.⁴⁸⁶⁻⁴⁹⁵ У РКД цього підходу Verwaal і співавтори рандомізували 105 пацієнтів для отримання стандартної терапії (5-ФУ/ЛВ з паліативним хірургічним втручанням або без) або агресивного циторедуктивного хірургічного втручання та ГПХ з мітоміцином С; 5-ФУ/ЛВ після операції отримали 33 з 47 пацієнтів.⁴⁹⁶ ЗВ становила 12,6 місяців у групі стандартного лікування та 22,3 місяців в групі ГПХ ($P=0,032$). Однак захворюваність, пов'язана з лікуванням, була високою, а смертність становила 8% у групі ГПХ, головним чином пов'язана з витіканням вмісту кишечника. Крім того, це лікування не покращує показники довготривалої виживаності, як це видно з результатів спостереження.⁴⁹⁷ Важливо відзначити, що це дослідження проводилося без застосування оксаліплатину, іринотекану або молекулярно-спрямованих препаратів. Деякі експерти стверджують, що різниця між показниками ЗВ могла б бути набагато меншою, якби ці препарати використовувались (тобто контрольна група мала б кращі результати).⁴⁹⁸

Були опубліковані інші зауваження до дослідження Verwaal.⁴⁹⁸ Одним із важливих моментів є те, що в дослідження були включені пацієнти з перитонеальним карциноматозом апендицеального походження, група, в якій спостерігався кращий ефект при застосуванні циторедуктивної хірургії/ГПХ.^{487,491,499,500} У ретроспективному багатоцентровому когортному дослідженні медіана періоду ЗВ становила 30 та 77 місяців у пацієнтів з перитонеальним карциноматозом колоректального походження та апендицеального походження відповідно, які отримували ГПХ або циторедуктивну хірургію та ранню післяопераційну інтраперитонеальну хіміотерапію.⁴⁹¹ На момент публікації медіана часу ЗВ у пацієнтів з псевдоміксомною очеревини, яка виникає внаслідок муцинозної апендицеальної карциноми, не була досягнута. У недавно проведеному ретроспективному міжнародному реєстровому дослідженні повідомлялося про показники 10-річної та 15-річної виживаності, що становили 63% та 59% відповідно у пацієнтів з псевдоміксомною очеревини внаслідок муцинозної карциноми апендиксу, яким проводили операцію циторедукції та ГПХ.⁵⁰¹ Процедура ГПХ не призводила до покращення ЗВ у цьому дослідженні, тоді як циторедукція призводила до покращення результатів. Таким чином, для пацієнтів з псевдоміксомною очеревини вибір оптимального лікування все ще залишається нев'яясненим.⁵⁰²

Коментар робочої групи:

На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб мітоміцин в Україні зареєстрований тільки у вигляді субстанції для фармацевтичного застосування.

Зовсім нещодавно в резюме ASCO 2018 року повідомлялися результати рандомізованого багатоцентрового дослідження PRODIGE 7 фази III за участю 265 пацієнтів з колоректальним перитонеальним карциноматозом.⁵⁰³ Пацієнти в цьому дослідженні отримували стандартне лікування у вигляді системної хіміотерапії до та/або після циторедуктивної хірургії і були рандомізовані в групи стандартного лікування плюс ГПХ з використанням оксаліплатину або тільки стандартного лікування. У цьому дослідженні не спостерігалася достовірна різниця показників ЗВ, при цьому медіана ЗВ становила 41,7 місяців в групі ГПХ порівняно з 41,2 місяцями в групі, в якій не застосовували ГПХ (ВР 1,00; 95% ДІ 0,73–1,37), і не було виявлено достовірної різниці між показниками ВБР, при цьому медіана ВБР становила 13,1 місяців в групі ГПХ у порівнянні з 11,1 місяцями в групі, де ГПХ не застосовували (ВР 0,90; 95% ДІ 0,69–1,90).

Хоча показники захворюваності суттєво не відрізнялися через 30 днів, 60-денний показник захворюваності 3-5 ступеня був значно вищим у групі ГПХ (24,1% у порівнянні з 13,6%, $P=0,030$).

Окремі компоненти підходу із застосуванням ГПХ вивчені недостатньо. Насправді, дослідження на щурах показали, що компонент гіпертермії в лікуванні не має значення.⁵⁰⁴ Результати ретроспективного когортного дослідження також свідчать про те, що тепло може не впливати на результати процедури.⁴⁸⁸ Крім того, в рандомізованому дослідженні порівнювали системну терапію за допомогою 5-ФУ/оксаліплатину з циторедуктивною хірургічною операцією та внутрішньоочеревинним введенням 5-ФУ без нагрівання.⁵⁰⁵ Незважаючи на те, що лікування було припинене передчасно внаслідок поганого набору пацієнтів, аналіз показав, що поєднання циторедуктивного хірургічного втручання плюс ІПХ могли мати кращий ефект у порівнянні з системною терапією (2-річна ЗВ, 54% у порівнянні з 38%; $P=0,04$) у пацієнтів з резектабельними колоректальними перитонеальними метастазами.

Крім того, з цією процедурою пов'язані високі показники захворюваності та смертності. За даними мета-аналізу 2006 року, в який були включені два РКД та 12 інших досліджень, рівень захворюваності коливався від 23% до 44%, а смертність – від 0% до 12%.⁴⁹⁵ Крім того, рецидиви після процедури є дуже поширеними.⁵⁰⁶ Хоча, як повідомляється, ризики зменшуються з часом (тобто недавно проведені дослідження повідомляють про смертність 1–5% в центрах передового досвіду^{492,498}), переваги підходу не були остаточно продемонстровані, а застосування ГПХ залишається дуже суперечливим.⁵⁰⁷⁻⁵¹⁰

Є також обмежені дані щодо застосування періопераційної системної терапії до або після резекції перитонеальних метастазів. В обсерваційному когортному дослідженні Нідерландського реєстру раку були використані дані 393 пацієнтів з ізольованими синхронними метастазами КРР в очеревину з метою дослідження потенційної користі ад'ювантної хіміотерапії.⁵¹¹ У цьому дослідженні було встановлено, що після повної циторедуктивної операції та ГПХ ад'ювантна системна хіміотерапія призводила до покращення показників медіани ЗВ порівняно з активним спостереженням (39,2 у порівнянні з 24,8 місяцями; скоригований ВР 0,66; 95% ДІ 0,49–0,88; $P=0,006$). Дослідження CAIRO6 – це рандомізоване голландське дослідження в паралельних групах, яке все ще триває, в якому взяли участь 80 пацієнтів з ізольованими резектабельними метастазами в очеревину внаслідок КРР, які були рандомізовані в групу для застосування циторедуктивного хірургічного втручання з використанням ГПХ, із або без періопераційної системної хіміотерапії.⁵¹² З пілотної частини цього дослідження, порівнюваній кількості пацієнтів виконали циторедуктивну операцію/ГПХ (89% у порівнянні з 86%) і в них спостерігалися значні показники післяопераційної захворюваності (22% у порівнянні з 33%) при порівнянні групи, в якій проводили періопераційну системну терапію, та контрольною групою відповідно. Системна токсичність >3 ступеня, зумовлена терапією, спостерігалась у 35% пацієнтів, а ЗЧВ становило 28% (радіологічна відповідь) та 37% (гістологічна відповідь) після неоад'ювантної терапії.

Наразі група експертів вважає, що повна циторедуктивна операція та/або інтраперитонеальна хіміотерапія можуть розглядатися в якості лікування у центрах із досвідом проведення таких процедур для обраних пацієнтів з обмеженими метастазами в очеревині, у яких може бути досягнута резекція R0. Однак значна захворюваність та смертність, пов'язані з ГПХ, а також суперечливі дані щодо клінічної ефективності, роблять цей підхід дуже спірним.

Визначення придатності до резекції

Консенсус групи експертів полягає в тому, що пацієнти з діагностованим потенційно резектабельним мКРР мають пройти первинне обстеження за участю мультидисциплінарної команди, включно з консультацією хірургом (досвідченим хірургом з питань печінкових захворювань у випадках, що включають метастази в печінку) для оцінки статусу резектабельності. Критеріями для визначення придатності пацієнта для резекції метастатичного ураження є ймовірність досягнення повної резекції усіх метастатичних уражень з негативними хірургічними краями та збереженням належного резерву печінки.⁵¹³⁻⁵¹⁶ Якщо поперечна

волюметрична візуалізація вказує на недостатній розмір залишкової частини печінки, можна виконати передопераційну емболізацію ворітної вени ураженої частини печінки для збільшення майбутньої залишкової тканини органу.⁵¹⁷ Слід зазначити, що сам по собі розмір рідко є протипоказанням до резекції пухлини. Резектабельність кардинально відрізняється від кінцевих точок, які зосереджені більше на паліативних заходах. Натомість, резектабельність як кінцева точка зосереджується на можливості виконання радикального хірургічного втручання.⁵¹⁸ Не слід проводити резекцію, поки не буде реально можливим повне видалення всієї відомої пухлини (резекція R0), оскільки було встановлено, що неповна резекція або циторедукція (резекція R1/R2) не призводять до покращення наслідків.^{361,513}

Роль ПЕТ/КТ у визначенні придатності до резекції у пацієнтів з мКРР обговорюється в розділі «Діагностика і тактика ведення випадків синхронного метастатичного ураження», що наведений нижче.

Переведення в резектабельний стан

Більшість пацієнтів з метастатичним колоректальним ураженням мають нерезектабельне захворювання. Однак для пацієнтів, у яких нерезектабельне метастатичне ураження обмежене печінкою і яке не може бути видалене внаслідок ураження критичних структур, допоки не буде досягнуто регресії, у вкрай обраних випадках все частіше розглядають можливість проведення передопераційної хіміотерапії, щоб зменшити розмір колоректальних метастазів та перевести захворювання в резектабельний стан. У пацієнтів із великою кількістю метастатичних вогнищ у печінці або легнях навряд чи можливо буде досягнути стану резекції R0 тільки за рахунок сприятливої відповіді на хіміотерапію, оскільки ймовірність повної ерадикації метастазів лише за допомогою хіміотерапії є низькою. Слід вважати, що в таких пацієнтів захворювання є нерезектабельним, яке не піддається конверсійній терапії. Однак у вкрай поодиноких випадках стан пацієнтів зі значною відповіддю на конверсійну хіміотерапію може бути переведений з нерезектабельного в резектабельний.⁴⁵¹

Для перетворення пухлини з нерезектабельної в резектабельну можна використовувати будь-яку активну системну схему для лікування метастазів, оскільки мета полягає не в тому, щоб знищити мікрометастази, а в тому, щоб досягти оптимальної регресії видимих метастазів. Слід пам'ятати про те, що хіміотерапевтичні схеми на основі іринотекану та оксаліплатину можуть спричинити стеатогепатит та синусоїдальне ураження печінки відповідно.⁵¹⁹⁻⁵²³ У дослідженнях повідомлялося про те, що ураження печінки, пов'язане з хіміотерапією (включно з печінковою синусоїдальною ділятцією тяжкого ступеня та стеатогепатитом), асоціювалось з підвищенням показників захворюваності та ускладнень після гепатектомії з приводу колоректальних метастазів у печінку.^{519,520,523,524} Тому, щоб обмежити розвиток гепатотоксичних ефектів, рекомендується виконати хірургічну операцію якомога швидше після того, як стан пацієнта стане резектабельним.

Нижче обговорюються деякі з результати досліджень, у яких було розглянуто різні схеми конверсійної терапії.

У дослідженні Pozzo та співавт. повідомлялось, що хіміотерапія іринотеканом у поєднанні зі схемою 5-ФУ/ЛВ дозволила значній частині (32,5%) пацієнтів із первинно нерезектабельними метастазами в печінку досягнути стану, при якому було виконано резекцію печінки.⁵¹⁵ Медіана часу до прогресування становила 14,3 місяців, при цьому через 19 місяців (медіана спостереження) всі ці пацієнти були живі. У дослідженні фази II, під керівництвом NCCTG,³⁶² 42 пацієнти з нерезектабельними метастазами у печінку, отримували терапію за схемою FOLFOX. У двадцяти п'яти пацієнтів (60%) вдалося досягти зменшення розміру пухлини, а в 17 пацієнтів (40%; 68% респондентів) вдалося виконати резекцію після середньої тривалості хіміотерапії 6 місяців.

В іншому дослідженні у 1104 пацієнтів з початково нерезектабельними колоректальними метастазами в печінку проводили хіміотерапію, яка у більшості випадків включала оксаліплатин, а у 138 пацієнтів (12,5%), у яких було зареєстровану «належну відповідь на лікування», було

виконано вторинну резекцію печінки.³⁷¹ У цих 138 пацієнтів 5-річний показник ВБЗ становив 22%. Крім того, результати ретроспективного аналізу даних 795 пацієнтів з мКРР, які раніше не отримували лікування, та були включені до рандомізованого дослідження фази III Intergroup N9741, в якому оцінювали ефективність схем хіміотерапії, що переважно містять оксаліплатин, показали, що 24 пацієнтам (3,3%; у 2 з 24 пацієнтів були наявні метастази) після лікування вдалося провести радикальну резекцію.⁵²⁵ У цій групі медіана ЗВ становила 42,4 місяців.

Крім того, схему першої лінії FOLFOXIRI (інфузійне застосування 5-ФУ, ЛВ, оксаліплатин, іринотекан) порівнювали зі схемою FOLFIRI (інфузійне застосування 5-ФУ, ЛВ, іринотекан) у двох рандомізованих клінічних випробуваннях у пацієнтів з нерезектабельними метастазами.^{526,527} В обох дослідженнях застосування схеми FOLFOXIRI призвело до збільшення показника вторинної резекції R0: 6% у порівнянні з 15%, $P=0,033$ у клінічному дослідженні Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO)⁵²⁶ та 4% у порівнянні з 10%, $P=0,08$ у дослідженні Gastrointestinal Committee of the HORG.⁵²⁷ У спостережній фазі дослідження GONO 5-річна виживаність була вищою в групі, яка отримувала схему FOLFOXIRI (15% у порівнянні з 8%), з медіаною ЗВ 23,4 у порівнянні з 16,7 місяцями ($P=0,026$).⁵²⁸

Нещодавно повідомлялось про більш сприятливі результати рандомізованих клінічних випробувань, у яких оцінювали схеми FOLFIRI, FOLFOX або FOLFOXIRI в комбінації з інгібіторами рецептора епідермального фактора росту (EGFR) з метою конверсії нерезектабельного захворювання в резектабельне. Наприклад, у випробуванні фази II CELIM пацієнти були рандомізовані в групи для отримання цетуксимабу у поєднанні зі схемою FOLFOX6 або FOLFIRI.⁵²⁹ За даними ретроспективного аналізу у пацієнтів із диким типом гена KRAS екзона 2 в обох групах лікування комбінована резектабельність пухлин зросла з 32% до 60% після хіміотерапії з додаванням цетуксимабу ($P<0,0001$). Остаточний аналіз цього дослідження показав, що медіана ЗВ у всій когорті пацієнтів становила 35,7 місяців (95% ДІ 27,2–44,2 місяців), між групами не було знайдено різниці.⁵³⁰ В іншому нещодавно проведеному РКД порівнювали хіміотерапію (mFOLFOX6 або FOLFIRI) плюс цетуксимаб із тільки хіміотерапією у пацієнтів з нерезектабельними колоректальними метастазами печінки.⁵³¹ Первинною кінцевою точкою була швидкість конверсії до стану резектабельності на основі оцінки мультидисциплінарною командою. Після оцінки було визначено, що радикальна резекція печінки може бути проведена у 20 із 70 пацієнтів (29%) у групі, де застосовували цетуксимаб, та 9 із 68 пацієнтів (13%) у контрольній групі. Частота резекції R0 становила 25,7% у групі, в якій застосовували цетуксимаб, та 7,4% у контрольній групі ($P<0,01$). Крім того, хірургічна операція збільшила середній час виживаності порівняно з такими показниками у осіб, які перенесли резекцію в обох групах, при цьому у пацієнтів, які отримували цетуксимаб, виживаність зросла (46,4 у порівнянні з 25,7 місяцями; $P=0,007$ для групи цетуксимабу та 36,0 у порівнянні з 19,6 місяцями; $P=0,016$ для контрольної групи).

У рандомізованому дослідженні фази II VOLFI порівнювали ефективність і безпеку схеми mFOLFOXIRI в комбінації з панітумумабом та тільки схеми FOLFOXIRI у пацієнтів з первинно нерезектабельним мКРР з диким типом гена RAS.⁵³² У когорті пацієнтів із нерезектабельними метастазами, які потенційно піддаються конверсії, 75% остаточно перейшли в статус резектабельних за допомогою схеми FOLFOXIRI + панітумумаб порівняно з 36,4% при застосуванні тільки схеми FOLFOXIRI. Показник ЗЧВ також зріс при застосуванні комбінації порівняно із застосуванням тільки схеми FOLFOXIRI, тоді як ВБП була подібною в обох терапевтичних групах, а щодо ЗВ спостерігалась тенденція на користь комбінованої схеми терапії. У недавно проведеному мета-аналізі 4 РКД дійшли висновку, що додавання цетуксимабу або панітумумабу до хіміотерапії значно збільшило частоту відповіді на терапію, частоту резекції R0 (11–18%; ВР, 1,59; $P=0,04$) та покращило показник ВБП, але не ЗВ у пацієнтів з пухлинами, що містять ген KRAS дикого типу екзона 2.⁵³³ У рандомізованому дослідженні фази III TRIPLETE будуть порівнювати схему mFOLFOXIRI плюс панітумумаб зі схемою mFOLFOX6 плюс

панітумумаб в якості стартової терапії для пацієнтів з нерезектабельним мКРР з дикими типами генів RAS та BRAF.⁵³⁴

Також вивчалось значення бевацизумабу у пацієнтів з нерезектабельним мКРР, чий стан може бути конвертований у резектабельний зі зменшенням розміру пухлини. Певні дані свідчать про те, що бевацизумаб незначно покращує показник відповіді на схеми лікування на основі іринотекану.^{535,536} Отже, при спробі конверсії нерезектабельного стану в резектабельний за допомогою схеми на основі іринотекану, використання бевацизумабу виглядає доречним. Дані щодо застосування бевацизумабу в терапії на основі оксаліплатину при конверсії статусу пухлин у резектабельний є неоднозначними. З одного боку, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження схем CAPEOX або FOLFOX з додаванням бевацизумабу або без у 1 400 пацієнтів не продемонструвало абсолютно жодної користі з точки зору частоти відповіді на терапію або регресії пухлини у відповідь на додавання бевацизумабу, що визначалося обома дослідниками та незалежним експертним комітетом з радіології.⁵³⁷ З іншого боку, в рандомізованому дослідженні BECOME, в якому взяли участь 241 пацієнт з початково нерезектабельними метастазами в печінку з мутацією гена RAS, не було виявлено покращення критеріїв резектабельності метастазів печінки, а також частоти відповіді та виживаність при застосуванні схеми mFOLFOX6 та бевацизумабу порівняно з застосуванням тільки схеми mFOLFOX6.⁵³⁸ Частота резекції R0 становила 22,3% при комбінації терапії з бевацизумабом у порівнянні з 5,8% при застосуванні лише схеми mFOLFOX6 ($P<0,01$). Однак, оскільки наперед невідомо, чи буде досягнуто стану, при якому можна буде виконати резекцію, використання бевацизумабу у поєднанні зі схемами на основі оксаліплатину у цьому випадку є прийнятним.

При плануванні хіміотерапії для пацієнтів з початково нерезектабельним захворюванням група експертів рекомендує запланувати повторне хірургічне обстеження через 2 місяці після початку хіміотерапії, а ті пацієнти, які продовжують отримувати хіміотерапію, мають і надалі проходити повторне хірургічне обстеження кожні 2 місяці.^{523,539-541} Повідомлені ризики, пов'язані з хіміотерапією, включають можливість розвитку печінкової синусоїдальної ділятації, стеатозу або стеатогепатиту.^{519,524,542} Тому, щоб обмежити розвиток гепатотоксичних ефектів, рекомендується виконати хірургічне втручання якомога швидше після того, як стан пацієнта стане операбельним.

Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія з приводу резектабельного метастатичного захворювання

Група експертів рекомендує розглянути можливість проведення курсу активної системної терапії, спрямованої проти метастатичних захворювань, що проводиться протягом періопераційного періоду впродовж близько 6 місяців, для більшості пацієнтів, які перенесли резекцію печінки або легенів, з метою підвищення ймовірності ерадикації мікроскопічної резидуальної хвороби (категорія 2В для використання біологічних препаратів у періопераційному періоді при метастатичних ураженнях). Хоча системну терапію можна проводити до, між або після резекцій, загальна тривалість періопераційної системної терапії не повинна перевищувати 6 місяців. У мета-аналіз було включено три рандомізованих клінічних випробування, в яких порівнювали тільки хірургічне втручання та хірургічне втручання плюс системну терапію у 642 пацієнтів, яких оцінювали, з колоректальними метастазами в печінку.⁵⁴³ Зведений аналіз вказав на користь хіміотерапії з точки зору ВБП (зведений показник ВР 0,75; ДІ 0,62–0,91; $P=0,003$) та ВБЗ (зведений показник ВР 0,71; ДІ 0,58–0,88; $P=0,001$), але не з точки зору ЗВ (зведений показник ВР 0,74; ДІ 0,53–1,05; $P=0,088$). В іншому мета-аналізі, опублікованому в 2015 році, який об'єднав дані 1 896 пацієнтів із 10 досліджень, також було виявлено, що періопераційна хіміотерапія покращує показник ВБЗ (ВР 0,81; 95% ДІ 0,72–0,91; $P=0,0007$), але не показник ЗВ (ВР 0,88; 95% ДІ 0,77–1,01; $P=0,07$) у пацієнтів з резектабельними колоректальними метастазами в печінку.⁵⁴⁴ В додаткових недавно проведених мета-аналізах також не було виявлено

статистично достовірної переваги з точки зору ЗВ при додаванні ад'ювантної хіміотерапії при резектабельному мКРР.⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁷

У зведеному аналізі досліджень TRIBE та TRIBE2 фази III порівнювали схеми терапії FOLFOXIRI плюс бевацизумаб з двокомпонентними схемами хіміотерапії (FOLFOX або FOLFIRI) плюс бевацизумабом для мКРР з олігометастазами.⁵⁴⁸ Відповідно до первинних результатів цих досліджень, переваги застосування трикомпонентної хіміотерапії у порівнянні з двокомпонентною спостерігалися в популяції пацієнтів, які страждали олігометастатичним ураженням, при цьому оцінки взаємодії Р були вищими для показників ВБП, ЗВ та ЗЧВ. Тому автори цього дослідження дійшли висновку, що при схемі FOLFOXIRI можна досягти кращих результатів при КРР з олігометастазами, в тому числі при використанні схеми в якості першої лінії у поєднанні з локорегіонарними методами лікування, такими як резекція. До того ж, аналіз даних окремих пацієнтів із п'яти досліджень, в яких попередньо порівнювали схему терапії FOLFOXIRI плюс бевацизумаб та двокомпонентну хіміотерапію плюс бевацизумаб, надав дані про вищий показник резекції R0 в групі лікування за схемою FOLFOXIRI.⁵⁴⁹ Враховуючи обмежені дані, які доступні, а також власні практики закладів, група експертів NCCN включила схему FOLFOXIRI до можливих варіантів неoad'ювантної терапії мКРР, який піддається резекції. Категорії рекомендації 2В вказує на відносну нестачу даних, що свідчать на користь цього варіанту лікування.

Незважаючи на відсутність даних у цьому контексті, експертна група розглядає монотерапію пембrolізумабом або ніволумабом або комбінації одного із них із іпілілумабом як варіанти неoad'ювантної терапії dMMR-/MSI-H-мКРР, що піддається резекції. Хоча не існує даних клінічних випробувань, які б свідчили на користь цього підходу, у декількох клінічних дослідженнях було зареєстровано значні клінічні відповіді на пембrolізумаб та ніволумаб при застосуванні в якості неoad'ювантної терапії при пізніх стадіях dMMR-позитивного раку або мКРР.⁵⁵⁰⁻⁵⁵² Експертна група зазначає, що з особливою обережністю слід контролювати наявність ознак прогресування, які потенційно можуть призвести до того, що пухлина, яка раніше була резектабельною, може перетворитися в нерезектабельну. Хоча ця проблема виникає при будь-якій схемі, що використовується як неoad'ювантна терапія при резектабельному мКРР, ризик, ймовірно, є вищим при проведенні імунотерапії порівняно з традиційними варіантами хіміотерапії.

Вибір схеми хіміотерапії в періопераційному періоді залежить від декількох факторів, в тому числі від перенесеної хіміотерапії в анамнезі пацієнта, синхронного чи метасинхронного виникнення метастазів, а також відповіді на лікування та проблем, пов'язаних із безпекою/токсичністю схем терапії, як зазначено у настановах. Застосування біопрепаратів не рекомендується в рамках періопераційного лікування метастазів, за винятком стартової терапії нерезектабельних пацієнтів, стан яких може стати резектабельним.

Оптимальна послідовність застосування системної терапії та резекції залишається невідомою. Пацієнтам з резектабельним захворюванням спочатку можна здійснити резекцію, а потім провести післяопераційну ад'ювантну хіміотерапію. В якості альтернативи можна використовувати періопераційну (неoad'ювантну плюс післяопераційну) системну терапію.^{553,554} Потенційні переваги передопераційної терапії включають раннє лікування мікрометастазів, визначення реакції на терапію (що може мати прогностичну цінність і допомогти у плануванні післяопераційної терапії) та уникнення місцевої терапії для пацієнтів із раннім прогресуванням захворювання. Потенційні недоліки включають відсутність «вікна можливостей» при резекції внаслідок імовірності прогресування захворювання або досягнення повної відповіді на лікування, що ускладнює визначення ділянок для резекції.^{364,555,556} Насправді, результати останніх досліджень за участю пацієнтів з КРР, які отримували передопераційну терапію, показали, що активний рак все ще був присутній у більшості початкових місць метастазів при проведенні гістологічного дослідження ділянок, незважаючи на досягнення повної клінічної відповіді, що

було підтверджено даними КТ.⁵⁵⁶⁻⁵⁵⁸ Тому впродовж передопераційної системної терапії необхідно часто проводити обстеження і підтримувати тісний зв'язок між медичними онкологами, радіологами, хірургами та пацієнтами з метою розробки стратегії лікування, яка дозволить оптимізувати вплив передопераційної схеми терапії та сприятиме оптимальному вибору часу для проведення хірургічного втручання.⁵¹⁹

Інші зареєстровані ризики, пов'язані з передопераційною терапією, включають можливість розвитку стеатогепатиту та синусоїдального ураження печінки при застосуванні схем хіміотерапії на основі іринотекану та оксаліплатину відповідно.⁵¹⁹⁻⁵²³ Щоб зменшити розвиток гепатотоксичності, слід обмежити період неoad'ювантної терапії до 2–3 місяців, а пацієнти мають перебувати під ретельним спостереженням мультидисциплінарної команди.

Системна терапія при поширеному або метастатичному захворюванні

Сучасна стратегія лікування дисемінованого метастатичного раку товстої кишки включає застосування різноманітних активних препаратів, як у комбінації, так і у вигляді монотерапії. Вибір терапії ґрунтується на врахуванні цілей терапії, типу та часу проведення попередньої терапії, профілю мутацій пухлини та різних профілів токсичності лікарських засобів, що входять до складу схеми лікування. Хоча певні схеми, наведені в настановах, призначають відповідно до того, чи показані вони для стартової терапії, терапії після першого прогресування чи терапії після другого прогресування, важливо пояснити, що ці рекомендації являють собою континуум лікування і що ці лінії терапії скоріше розмиті, а не дискретні.⁵⁵⁹ Наприклад, якщо оксаліплатин призначають у складі схеми стартової терапії, але припиняють через 12 тижнів або раніше внаслідок загострення нейротоксичності, продовження застосування інших препаратів все одно вважатиметься початковою терапією.

Принципи, які слід враховувати на початку терапії, включають: 1) заздалегідь заплановані стратегії зміни терапії для пацієнтів, у яких виявляють відповідь пухлини або захворювання на лікування, що характеризується як стабілізація або прогресування; і 2) плани коригування терапії для пацієнтів, у яких виникають певні токсичні ефекти. Наприклад, рішення, пов'язані з вибором терапії після першого прогресування захворювання, повинні частково ґрунтуватись на отриманих раніше схемах лікування (тобто впливу на пацієнта низки цитотоксичних засобів). Крім того, оцінюючи ефективність та безпеку цих схем для пацієнта, необхідно брати до уваги не тільки окремі препарати, а також дози, схеми та способи застосування цих препаратів, як і потенціал хірургічного лікування та функціональний статус пацієнта.

Послідовність та терміни проведення терапії

Небагато досліджень вивчали послідовність терапії при поширеному метастазуванні. До початку застосування таргетних препаратів в декількох дослідженнях було рандомізовано пацієнтів у групи із різною послідовністю схем терапії.⁵⁶⁰⁻⁵⁶³ Дані цих досліджень вказують на незначну різницю клінічних результатів, якщо інтенсивну терапію призначають у якості першої лінії або якщо спочатку проводять менш інтенсивну терапію з наступними інтенсивнішими комбінаціями.

Результати рандомізованого дослідження з оцінки ефективності схем лікування FOLFIRI та FOLFOX у якості стартової терапії та визначення ефекту від застосування послідовної терапії за альтернативною схемою після першого прогресування захворювання не продемонстрували суттєвої переваги жодної терапевтичної послідовності щодо ВБП або медіани ЗВ.⁵⁶³ За даними комбінованого аналізу семи недавно проведених клінічних досліджень фази III з вивчення пізніх стадій КРР було виявлено кореляцію між збільшенням медіани виживаності та застосуванням усіх трьох цитотоксичних засобів (5-ФУ/ЛВ, оксаліплатину, іринотекану) у певний момент у континуумі лікування.⁵⁶⁴ Крім того, не було встановлено, що ЗВ пов'язана з тим, в якому порядку пацієнти отримували ці препарати.

У дослідженні за участю 6286 пацієнтів у рамках дев'яти клінічних досліджень, в яких оцінювали переваги та ризики, пов'язані з інтенсивною терапією першої лінії для лікування мКРР, було виявлено подібну терапевтичну ефективність для пацієнтів з функціональним статусом 2 або 1 або менше порівняно з контрольними групами. Однак ризики певних токсичних впливів на травний тракт були значно вищі у пацієнтів із функціональним статусом 2.⁵⁶⁵

Загалом, експертна група не вважає, що один режим є кращим за інший у якості стартової терапії метастатичного захворювання. Група експертів також не вказує на те, що слід надавати перевагу біологічним засобам у рамках стартової терапії (бевацизумабу, цетуксимабу, панітумумабу, жодному).

Відновлення терапії / повторне призначення терапії

Внаслідок невеликої кількості ефективних варіантів подальших ліній терапії, існує значний інтерес до можливості повторної терапії за допомогою системної терапії, що застосовувалася під час попередньої лінії лікування. Більшість досліджень, в яких повідомлялося про цей підхід, були ретроспективними, в яких детально описувався досвід лікування пацієнтів за допомогою хіміотерапевтичних препаратів⁵⁶⁶⁻⁵⁶⁸ або таргетної терапії (наприклад, інгібіторами EGFR)^{566,569-573} і було зроблено висновок, що підхід, при якому повторно призначали вже пройдену терапію, є можливим, враховуючи дані щодо відповіді та/або токсичності. Однак ці дослідження були в основному невеликими і не розрізняли пацієнтів, яким припинили терапію внаслідок прогресування захворювання, та кому терапію припинили з інших причин, що обмежувало якість цих даних. Наразі проводиться набір пацієнтів для рандомізованого дослідження FIRE-4 (NCT02934529), метою якого є вирішення цього питання.

Таким чином, поки не з'являться більш обґрунтовані дані, експертна група погоджується, що для пацієнтів, яким терапія була припинена з іншої причини, окрім прогресування (наприклад, застосування в якості ад'ювантної терапії, кумулятивна токсичність, перерва в лікуванні, вподобання пацієнта), повторне призначення цієї терапії може бути відповідним варіантом. Однак, враховуючи поточну відсутність доказів, повторне лікування з використанням однієї з попередніх схем у поєднанні з терапією після прогресування захворювання при застосуванні згаданої схеми не рекомендоване.

Підтримувальна терапія

Продовжує зростати інтерес до застосування підтримувальної терапії після проведення терапії першої лінії при нерезектабельному мКРР. Загалом, цей підхід передбачає інтенсивну терапію першої лінії з наступною менш інтенсивною терапією до прогресування у пацієнтів з хорошою відповіддю на стартову терапію.

Дослідження CAIRO3 – відкрите, багатоцентрове РКД фази III, в якому оцінювали підтримувальну терапію з використанням капєцитабіному/ бевацизумабому у порівнянні зі спостереженням за 558 пацієнтами з мКРР та зі стабільним перебігом захворювання або після терапії першої лінії з використанням схеми CAPEOX/бевацизумабу.⁵⁷⁴ Після першого прогресування захворювання обидві групи повинні були знову отримувати терапію за схемою CAPEOX/бевацизумаб до моменту другого прогресування (ВБП2). Після середнього періоду спостереження тривалістю 48 місяців показники первинної кінцевої точки ВБП2 були значно кращими в терапевтичній групі (8,5 місяців у порівнянні з 11,7 місяцями; ВР = 0,67; 95% ДІ 0,56–0,81; P<0,0001), в якій 54% пацієнтів отримували терапію за схемою CAPEOX/бевацизумаб вдруге. Підтримувальна терапія не впливала на якість життя, хоча у групі підтримувальної терапії у 23% пацієнтів розвивався синдром «фука-стопа» протягом періоду підтримувальної терапії. В групі підтримувальної терапії спостерігалася незначна тенденція до покращення ЗВ (18,1 місяців у порівнянні з 21,6 місяцями; скоригований ВР 0,83; 95% ДІ 0,68–1,01; P=0,06). Молекулярний аналіз у підгрупах CAIRO3 показав, що стратегія підтримувальної терапії за допомогою капєцитабіну/бевацизумабу була ефективною в усіх підгрупах із мутаціями (RAS/BRAF дикого

типу, мутантний ген RAS та BRAF V600E), хоча позитивний ефект від підтримувальної терапії був найбільш вираженим у пацієнтів з пухлинами із RAS/BRAF дикого типу або мутаціями BRAF V600E.⁵⁷⁵

Клінічне дослідження AIO 0207 – відкрите, рандомізоване дослідження не меншої ефективності фази III, в якому було рандомізовано 472 пацієнти, у яких захворювання не прогресувало після індукції за схемою FOLFOX/бевацизумаб або CAPEOX/бевацизумаб, у групи без підтримувальної терапії або в групі, де проводилася підтримувальна терапія фторпіримідином/бевацизумабом або лише бевацизумабом.⁵⁷⁶ Запланований протокол включав повторне застосування стартової терапії після першого прогресування. Первинною кінцевою точкою був час до неефективності стратегії, який визначався як час від моменту рандомізації до другого прогресування, смерті або старту терапії з використанням нового препарату. Після середньої тривалості спостереження 17 місяців, медіана часу до неефективності стратегії складала 6,4 місяців (95% ДІ 4,8–7,6) для групи, яка не отримувала лікування, 6,9 місяців (95% ДІ 6,1–8,5) для групи, де застосовували фторпіримідин/бевацизумаб, та 6,1 місяців (95% ДІ 5,3–7,4) для групи, в якій застосовували тільки бевацизумаб. У порівнянні з фторпіримідином/бевацизумабом, монотерапія бевацизумабом продемонструвала не меншу ефективність, тоді як відсутність підтримувальної терапії не показала такого ефекту. Однак лише близько третини учасників дослідження отримували повторну індукційну терапію, що обмежує інтерпретацію результатів. ЗВ була однією з вторинних кінцевих точок дослідження, і щодо неї не було відмічено різниці між групами.

PRODIGE 9 – рандомізоване дослідження фази III, в якому вивчали ефект підтримувальної терапії за допомогою бевацизумабу у порівнянні з відсутністю лікування протягом періодів без хіміотерапії після індукційної хіміотерапії, що передбачала 12 циклів лікування за схемою FOLFIRI плюс бевацизумаб. Медіана тривалості контролю пухлини становила 15 місяців в обох групах. ВБП становила 9,2 та 8,9 місяців, а ЗВ становила 21,7 та 22,0 місяців для підтримувальної терапії бевацизумабом та без лікування відповідно. Тому це дослідження дозволило дійти висновку, що підтримувальна терапія бевацизумабом не покращила результати.⁵⁷⁷

У рандомізованому дослідженні фази III SAKK 41/06 щодо не меншої ефективності було розглянуто питання продовження застосування бевацизумабу в якості підтримувальної терапії після хіміотерапії плюс бевацизумабу в якості першої лінії.⁵⁷⁸ Первинна кінцева точка часу до прогресування не була досягнута (4,1 місяців в групі, де продовжували застосовувати бевацизумаб порівняно з 2,9 місяцями у групі, де не продовжували його застосування; ВР 0,74; 95% ДІ 0,58–0,96), і не спостерігалася різниця між показниками ЗВ (25,4 місяців у порівнянні з 23,8 місяцями; ВР 0,83; 95% ДІ 0,63–1,1; $P=0,2$). Таким чином, не було доведено не меншу ефективність періоду без проведення терапії в порівнянні з підтримувальною терапією бевацизумабом.

Дослідження GERCOR DREAM (OPTIMOX3) – міжнародне відкрите дослідження фази III, в якому пацієнтів з мКРР без прогресування захворювання, які проходили терапію бевацизумабом, рандомізували в групу, де застосовували підтримувальну терапію бевацизумабом або в групу, де використовували бевацизумаб плюс ерлотиніб.⁵⁷⁹ За допомогою аналізу пацієнтів, яким була призначена терапія, (ІТТ) було виявлено покращення показників ВБП (5,4 у порівнянні з 4,9 місяцями; стратифікований ВР 0,81; 95% ДІ 0,66–1,01; $P=0,06$) та ЗВ (24,9 у порівнянні з 22,1 місяцями; стратифікований ВР 0,79; 95% ДІ 0,63–0,99; $P=0,04$) при застосуванні комбінованої терапії. Проте у меншому рандомізованому дослідженні не було виявлено різниці між показниками ВБП або ЗВ між групою, в яких застосовували бевацизумаб та групою, в якій проводили підтримувальну терапію бевацизумабом/ерлотинібом у пацієнтів з пухлинами, в яких було виявлено мутацію дикого типу гена KRAS.⁵⁸⁰ У мета-аналізі, до якого було включено три рандомізовані дослідження (682 пацієнти), було зроблено висновок, що підтримувальна терапія бевацизумабом/ерлотинібом значно підвищує ЗВ та ВБП з керованою токсичністю.⁵⁸¹

В іншому дослідженні фази III досліджували роль капецитабіну у підтримувальній фазі після стартової терапії за схемами FOLFOX або CAPEOX.⁵⁸² ВБП, первинна кінцева точка, становила 6,4 місяців у групі, що отримувала підтримувальну терапію капецитабіном, та 3,4 місяці у групі, яка перебувала під спостереженням до прогресування (ВР 0,54; 95% ДІ 0,42–0,70; $P < 0,001$). Також спостерігалася нестатистично достовірна різниця в медіані ЗВ (ВР 0,85; 95% ДІ 0,64–1,11; $P = 0,2247$). Токсичні ефекти, пов'язані з підтримувальною терапією капецитабіном, були помірними.

Систематичний огляд та мережевий мета-аналіз 12 рандомізованих клінічних досліджень, що включали 5 540 пацієнтів з мКРР, дозволили дійти до висновку, що стратегія підтримувальної терапії за допомогою фторпіримідину, з або без застосування бевацизумабу, призвела до значного покращення ВБП, але не ЗВ.⁵⁸³ Враховуючи кращі показники ВБП, виявлені в деяких дослідженнях, але ймовірний брак позитивного впливу на ЗВ, підтримувальна терапія може обговорюватися в рамках спільного прийняття рішень з пацієнтами, причому спостереження є прийнятною альтернативою.

Біоаналоги

Біоаналог — це біологічний препарат, який дуже схожий і не має клінічно значущих відмінностей від існуючого біологічного препарату.⁵⁸⁴⁻⁵⁹⁰ На ринку США наразі доступні декілька біоаналогів, включаючи біоаналоги двох біопрепаратів, які рекомендовані у Настановах NCCN щодо раку товстої кишки: бевацизумаб і трастузумаб. Група експертів NCCN погодилася з тим, що схвалений FDA біоаналог може бути замінений бевацизумабом або трастузумабом там, де ці методи лікування рекомендовані в Настановах NCCN щодо раку товстої кишки.

Біомаркери, що застосовуються для системної терапії

Оскільки таргетна терапія для лікування поширеного КРР або мКРР все більше набуває свого значення, група експертів NCCN розширила свої рекомендації щодо діагностичного визначення біомаркерів. Наразі для пацієнтів з мКРР рекомендоване визначення статусу мутацій генів KRAS/NRAS та BRAF пухлини, а також ампліфікації HER2 та статусу MSI/MMR (якщо це не було зроблено раніше). Діагностичне визначення може стосуватись окремих генів або проводитись у рамках панелі NGS, хоча рекомендації щодо конкретної методології відсутні. Панелі NGS мають перевагу в тому, що вони можуть ідентифікувати рідкісні та потенційні генетичні зміни, такі як злиття генів нейротрофічної тропоміозин-рецепторної кінази (NTRK). Конкретна інформація про кожен з цих біомаркерів знаходиться у розділах нижче.

Мутації генів KRAS та NRAS

Шлях MAP-кінази для RAS/RAF/MEK/ERK знаходиться нижче рівня EGFR; мутації компонентів цього шляху на сьогодні є значними прогностично несприятливими маркерами, що фактично свідчить про неефективність цих методів лікування. У чималій кількості літературних джерел є докази того, що пухлини з мутацією генів KRAS або NRAS в екзонах 2, 3 або 4 по суті не чутливі до терапії цетуксимабом або панітумумабом.⁵⁹¹⁻⁶⁰¹ Отже, група експертів наполегливо рекомендує проведення генотипування RAS (KRAS / NRAS) пухлинної тканини (первинна пухлина або метастази) у всіх пацієнтів з мКРР. Пацієнтам з відомими мутаціями KRAS або NRAS не слід призначати цетуксимаб або панітумумаб, окремо чи в комбінації з іншими протипухлинними засобами, оскільки вони практично не є ефективними, при цьому призводять до токсичності та є дорогими. За ініціативи ASCO було випущено оновлений тимчасовий клінічний висновок щодо розширеного тестування пацієнтів з мКРР з приводу RAS, що узгоджується з рекомендаціями групи експертів NCCN.⁶⁰² Настанови щодо молекулярних біомаркерів при КРР, розроблені організаціями ASCP, CAP, AMP та ASCO, також рекомендують тестування на RAS, що відповідає рекомендаціям NCCN.²⁸

Наразі рекомендація щодо тестування на RAS не має на меті визначення оптимальної схеми терапії першої лінії. Навпаки, раннє встановлення статусу RAS є доречним для планування

континууму лікування, таким чином інформація може бути отримана без тиску часу, а пацієнт і лікар можуть обговорити наслідки наявності мутації RAS, коли все ще доступні інші варіанти лікування. Слід зазначити, що оскільки анти-EGFR препарати не застосовуються для лікування захворювання стадії I, II або III, RAS-генотипування KPP на цих ранніх стадіях не рекомендоване. Мутації KRAS відбуваються в ранньому періоді формування KPP, отже, існує дуже тісна кореляція між наявністю мутації в первинній пухлині та метастазами.⁶⁰³⁻⁶⁰⁵ Саме тому генотипування з приводу RAS можна проводити, використовуючи зразки первинної пухлини або метастазів, які зберігаються в архіві. За відсутності архівного зразка первинної пухлини або метастазів не слід проводити забір свіжих зразків біоптатів виключно з метою генотипування з приводу RAS.

Група експертів рекомендує виконувати генетичне дослідження KRAS, NRAS та BRAF лише в лабораторіях, що відповідають вимогам, зазначених у Доповненні до закону щодо вдосконалення клінічних лабораторій від 1988 р. (CLIA) і сертифіковані для виконання дуже складних молекулярних тестів.⁶⁰⁶ Рекомендації щодо конкретної методики відсутні.⁶⁰⁷ Діагностику з приводу цих трьох генів можна проводити окремо або в рамках панелі NGS.

Результати є неоднозначними, як і прогностичне значення мутацій KRAS. У клінічному дослідженні Alliance N0147 у пацієнтів з мутаціями KRAS екзона 2, показник ВБЗ був вищим, ніж у пацієнтів, у яких ці мутації не були виявлені.⁶⁰⁸ Однак на сьогодні проведення цього діагностичного тесту з прогностичною ціллю не рекомендоване.

У ретроспективному дослідженні De Roock та співавт.⁶⁰⁹ було виявлено, що мутації кодону 13 (G13D) у гені KRAS можуть не відігравати роль абсолютного предиктора відсутності відповіді на лікування. У іншому ретроспективному дослідженні спостерігались подібні результати.⁵⁹⁸ Однак під час останнього ретроспективного аналізу 3 рандомізованих контрольованих випробувань фази III був зроблений висновок, що у пацієнтів з мутаціями KRAS G13D навряд чи слід очікувати відповідь на терапію панітумумабом.⁶¹⁰ У проспективному випробуванні фази II в одній групі оцінювали користь монотерапії цетуксимабом у 12 пацієнтів з рефрактерним мКРР, де в пухлинах було виявлено мутації гена KRAS G13D.⁶¹¹ Первинна кінцева точка показника 4-місячної виживаності без прогресування, не була досягнута (25%), при цьому спостерігалась відсутність відповіді. За попередніми результатами фази II AGITG клінічного дослідження ICECREAM також не було відзначено користі монотерапії цетуксимабом у пацієнтів з мутаціями гена KRAS G13D.⁶¹² Проте повідомлялось про часткову відповідь після лікування за схемою іринотекан плюс цетуксимаб у 9% пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до іринотекану. Мета-аналіз восьми РКД дозволив дійти такого самого висновку: при пухлинах з мутаціями гена KRAS G13D не слід очікувати більш виражену відповідь на терапію інгібіторами EGFR, ніж при пухлинах з іншими мутаціями гена KRAS.⁶¹³ Група експертів вважає, що у пацієнтів з будь-якою відомою мутацією гена KRAS, в тому числі G13D, не слід застосовувати терапію цетуксимабом або панітумумабом.

У дослідженні AGITG MAX 10% пацієнтів з мутаціями екзона 2 гена KRAS дикого типу мали мутації у екзонах 3 чи 4 гена KRAS або у екзонах 2, 3 та 4 гена NRAS.⁶¹⁴ У дослідженні PRIME було виявлено, що 17% з 641 пацієнтів без мутацій екзона 2 гена KRAS мали мутації у екзонах 3 та 4 гена KRAS або мутації у екзонах 2, 3 та 4 гена NRAS. Попередньо визначений ретроспективний аналіз даних дослідження PRIME показав зниження показників ВБП (ВР 1,31; 95% ДІ 1,07–1,60; P=0,008) та 3В (ВР 1,21; 95% ДІ 1,01–1,45; P=0,04) у пацієнтів з будь-якою мутацією гена KRAS або NRAS, які отримували панітумумаб плюс FOLFOX, порівняно з тими, кому проводили терапію тільки за схемою FOLFOX.⁶⁰⁰ Ці результати вказують на те, що панітумумаб не приносить додаткової користі пацієнтам з мутаціями гена KRAS або NRAS і навіть може мати згубний вплив на цих пацієнтів.

Опубліковано оновлений аналіз дослідження FIRE-3 (див. нижче у розділі «Цетуксимаб або панітумумаб у порівнянні з бевацизумабом у рамках терапії першої лінії»)⁶¹⁵ Коли вивчали всі

мутації RAS (KRAS / NRAS), ВБП була значно гіршою у пацієнтів з RAS-позитивними пухлинами, які отримували терапію за схемою FOLFIRI плюс цетуксимаб, ніж у пацієнтів з RAS-позитивними пухлинами, які отримували лікування за схемою FOLFIRI плюс бевацизумаб (6,1 місяців у порівнянні з 12,2 місяцями; $P=0,004$). З іншого боку, серед пацієнтів з пухлинами із мутаціями KRAS/NRAS дикого типу не спостерігалось різниці між показниками ВБП залежно від схеми (10,4 місяців у порівнянні з 10,2 місяцями; $P=0,54$). Ці результати вказують на те, що цетуксимаб імовірно буде чинити несприятливий вплив на пацієнтів з мутаціями KRAS або NRAS.

Показання до використання панітумумабу були оновлені FDA, де було зазначено, що панітумумаб у комбінації з хіміотерапією на основі оксаліплатину не показаний для лікування пацієнтів із захворюванням із виявленими мутаціями гена KRAS або NRAS.⁶¹⁶ Група експертів NCCN з питань раку товстої кишки/раку прямої кишки вважає, що статус мутації гена RAS слід визначати при виявленні IV стадії захворювання. Пацієнтам з будь-якою відомою мутацією гена RAS не слід призначати цетуксимаб або панітумумаб.

Мутації V600E гена BRAF

Хоча мутації гена RAS вказують на відсутність відповіді на терапію інгібіторами EGFR, численні пухлини з виявленими мутаціями гена RAS дикого типу все ще не дають відповідь на ці препарати. Таким чином, у дослідженнях розглядали фактори, що знаходяться нижче за RAS, як можливі додаткові біомаркери, що є предикторами відповіді на цетуксимаб або панітумумаб. Майже 5–9% випадків KPP характеризуються наявністю специфічної мутації у гені BRAF (V600E).^{617,618} З практичною метою мутації BRAF обмежені пухлинами, які не мають мутацій екзона 2 гена KRAS.⁶¹⁷⁻⁶¹⁹ Активація білкового продукту немутованого гена BRAF відбувається нижче активованого білка KRAS на шляху EGFR. Вважається, що мутований білковий продукт BRAF є конститутивно активним,⁶²⁰⁻⁶²² тому, ймовірно, обходить інгібування EGFR під впливом цетуксимабу чи панітумумабу.

Обмежена кількість даних незапланованого ретроспективного аналізу підгрупи пацієнтів з мКРР, які отримували терапію першої лінії, свідчать про те, що хоча мутація гена BRAF V600E зумовлює поганий прогноз незалежно від лікування, пацієнти із захворюванням, що характеризується цією мутацією, можуть отримати певну користь від додавання цетуксимабу до терапії вибору.^{618,623} Запланований підгруповий аналіз дослідження PRIME також вказав на те, що мутації в гені BRAF є предикторами поганого прогнозу, але не є ознакою кращого ефекту додавання панітумумабу до схеми FOLFOX у рамках терапії першої лінії з приводу мКРР.⁶⁰⁰ З іншого боку, результати рандомізованого випробування фази III COIN, проведеного Радою медичних досліджень (MRC), свідчать про те, що цетуксимаб може не мати впливу або навіть мати шкідливий вплив у пацієнтів з пухлинами з мутаціями гена BRAF, які отримували схему CAPEOX або FOLFOX в рамках терапії першої лінії.⁶¹⁹

Ретроспективні дані щодо наступних ліній терапії свідчать про те, що мутований ген BRAF є маркером резистентності до анти-EGFR терапії в умовах терапії не першої лінії з приводу метастатичного захворювання.⁶²⁴⁻⁶²⁶ У ретроспективному дослідженні 773 зразків первинної пухлини, отриманих у пацієнтів із захворюванням, що резистентне до хіміотерапії, було виявлено, що мутації BRAF забезпечують значно нижчий показник відповіді на цетуксимаб (2/24; 8,3%) порівняно з пухлинами з BRAF дикого типу (124/326; 38,0%; $P=0,0012$).⁶²⁷ Крім того, дані багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження PICCOLO не суперечать цим висновкам, вказуючи на шкідливий вплив додавання панітумумабу до іринотекану в умовах терапії не першої лінії у невеликій підгрупі пацієнтів з мутаціями BRAF.⁶²⁸

Мета-аналіз, опублікований у 2015 році, виявив 9 досліджень фази III та 1 дослідження фази II, які порівнювали цетуксимаб або панітумумаб зі стандартною терапією або найкращою підтримувальною терапією, у яких взяли участь 463 пацієнтів з колоректальними метастазами із мутаціями BRAF (в групах для проведення терапії першої лінії, другої лінії або для лікування

рефрактерного захворювання).⁶²⁹ Додавання інгібітору EGFR не збільшило ВБП (ВР 0,88; 95% ДІ 0,67–1,14; $P=0,33$), ЗВ (ВР 0,91; 95% ДІ 0,62–1,34; $P=0,63$) або ЗЧВ (ВР 1,31; 95% ДІ 0,83–2,08, $P=0,25$) порівняно з контрольними групами. Подібним чином, в іншому мета-аналізі було виявлено сім РКД, які показали, що цетуксимаб та панітумумаб не покращували показники ВБП (ВР 0,86; 95% ДІ 0,61–1,21) або ЗВ (ВР 0,97; 95% ДІ 0,67–1,41) у пацієнтів з мутаціями BRAF.⁶³⁰

На додачу до його ролі як прогностичного маркера терапії, спрямованої на BRAF, очевидно, що мутації в гені BRAF є потужним прогностичним маркером.^{288,618,619,631,636} Проспективний аналіз зразків тканин пацієнтів з раком товстої кишки II і III стадій, включених до дослідження PETACC-3, показав, що мутація BRAF є прогностичною для ЗВ у пацієнтів з пухлинами MSI-L або MSS (ВР 2,2; 95% ДІ 1,4–3,4; $P=0,0003$).²⁸⁸ Крім того, оновлений аналіз дослідження CRYSTAL показав, що пацієнти з колоректальними метастазами, які мають мутацію BRAF, мають гірший прогноз, ніж пацієнти, в яких виявлено геном дикого типу.⁶¹⁸ Крім того, наявність мутацій BRAF виявилася прогностичною щодо ЗВ у дослідженні AGITG MAX з ВР 0,49 (95% ДІ 0,33–0,73; $P=0,001$).⁶³² ЗВ у пацієнтів з мутаціями BRAF у дослідженні COIN складала 8,8 місяців, тоді як у пацієнтів з мутаціями KRAS екзона 2 та пухлин із мутаціями KRAS екзона 2 дикого типу час ЗВ становив 14,4 місяців та 20,1 місяців відповідно.⁶¹⁹ Крім того, вторинний аналіз досліджень N0147 та C-08 показав, що мутації BRAF були значним чином пов'язані з гіршою виживаністю після рецидиву раку товстої кишки III стадії після резекції, з більш сильним зв'язком при первинних пухлинах, розташованих у дистальній частині товстої кишки.⁶³⁷ Результати недавно проведеного систематичного огляду та мета-аналізу 21 дослідження, до складу яких входило 9885 пацієнтів, свідчать про те, що мутація BRAF може супроводжувати певні клініко-патологічні характеристики високого ризику.⁶³⁸ Зокрема, спостерігався зв'язок між мутацією BRAF та проксимальним розташуванням пухлини (ВШ 5,22; 95% ДІ 3,80–7,17; $P<0,001$), пухлини T4 (ВШ 1,76; 95% ДІ 1,16–2,66; $P=0,007$), та слабкою диференціацією (ВШ 3,82; 95% ДІ 2,71–5,36; $P<0,001$).

Загалом, група експертів вважає, що все більше доказів свідчать про те, що мутація BRAF V600E знижує імовірність відповіді на панітумумаб або цетуксимаб, як в якості монотерапії, так і в комбінації з цитотоксичною хіміотерапією, за винятком випадків, коли препарати застосовуються в рамках схеми із інгібіторами BRAF (див. розділ нижче «Енкорафеніб плюс цетуксимаб або панітумумаб при захворюванні із наявністю мутації V600E гена BRAF в якості терапії не першої лінії»). Група експертів рекомендує BRAF генотипування тканини пухлини (первинна пухлина або метастази 639) при діагностиці захворювання IV стадії. Виявлення мутації BRAF V600E виконують на зразках тканини, зафіксованих у формаліні і залитих парафіном, використовуючи ампліфікацію методом ПЛР або секвенування ДНК. Іншими прийнятними методами виявлення цієї мутації є алель-специфічна ПЛР, NGS або ІГХ аналіз.

Ампліфікація/надмірна експресія HER2

HER2 є членом того самого сімейства рецепторів сигнальної кінази, що й EGFR, цей ген став успішною мішенню у лікуванні раку молочної залози як при пізніх стадіях захворювання, так і з метою ад'ювантної терапії. Ампліфікацію/надмірну експресію HER2 рідко виявляють при КРР (приблизно загалом у 3% випадків), але поширеність є вищою, ніж при пухлинах із RAS/BRAF дикого типу (повідомлялося про 5–14%).^{640,641} Були запропоновані специфічні молекулярні діагностичні тести для виявлення HER2 при КРР,⁶⁴² а HER2-орієнтована терапія наразі рекомендується як подальші варіанти терапії у пацієнтів з пухлинами дикого типу RAS/BRAF та надмірною експресією HER2 (див. нижче розділ «Системні варіанти терапії при захворюванні із ампліфікацією HER2»).^{640,643} Беручи це до уваги, у Настановах NCCN рекомендовано проводити визначення ампліфікації HER2 для пацієнтів з мКРР. Якщо вже відомо, що пухлина володіє мутацією гена KRAS/NRAS або BRAF, визначення HER2 не потрібне. Оскільки HER2-таргетні препарати поки що залишаються експериментальним методом лікування, заохочується участь пацієнтів у клінічних випробуваннях.

Наявні дані не підтверджують прогностичну цінність надмірної експресії HER2.⁶⁴⁴ На додачу до її значення як прогностичного маркера для HER2-таргетної терапії, початкові результати вказують, що ампліфікація/надмірна експресія HER2 може бути предиктором резистентності до моноклональних антитіл, мішенню яких є EGFR.^{641,645,646} Наприклад, у когорті з 98 пацієнтів з мКРР з RAS/BRAF дикого типу медіана ВБП при застосуванні терапії першої лінії без інгібітора EGFR була однаковою незалежно від статусу HER2.⁶⁴⁶ Однак при терапії другої лінії за допомогою інгібітора EGFR показник ВБП був достовірно меншим у пацієнтів із ампліфікацією HER2 порівняно з пацієнтами без ампліфікації HER2 (2,8 місяців у порівнянні з 8,1 місяцями; ВР 7,05; 95% ДІ 3,4–14,9; $P < 0,001$).

Статус dMMR/MSI-H

У клінічних випробуваннях відсоток колоректальних пухлин IV стадії, що характеризуються високим рівнем MSI (MSI-H) (dMMR), коливається від 3,5% до 5,0% і становив 6,5% у дослідженні стану здоров'я медсестер та дослідженні стану здоров'я медичних працівників під час рутинного спостереження.^{289,647,648} У пухлинах з dMMR наявні тисячі мутацій, які кодують мутантні білки, що можуть бути розпізнані імунною системою як мішені. Однак ліганди запрограмованого апоптозу 1 і 2 (PD-L1 і PD-L2) пухлинних клітин можуть пригнічувати імунну відповідь, зв'язуючись з рецептором білка апоптозу 1 (PD-1) на Т-ефекторних клітинах. Ця система розвинулась з метою захисту організму хазяїна від неконтрольованої імунної відповіді. Багато пухлин активізують PD-L1, таким чином ухиляючись від імунної системи.⁶⁴⁹ Тому було висунуто припущення, що пухлини з dMMR можуть бути чутливими до інгібіторів PD-1. Згодом ця гіпотеза була підтверджена в клінічних випробуваннях, що призвело до додавання рекомендацій щодо інгібіторів імунних контрольних точок при захворюванні з dMMR/MSI-H (див. нижче розділ «Пембролізумаб, ніволумаб та іпіліумаб при dMMR/MSI-H-позитивних пухлинах в якості терапії першої лінії та в якості терапії не першої лінії» нижче). Керівництво NCCN рекомендує універсальне обстеження для виявлення MMR або MSI для всіх пацієнтів з раком товстої або прямої кишки в анамнезі. На додаток до своєї ролі як прогностичного маркера, застосування імунотерапії при пізніх стадіях КРР, статус MMR /MSI також може допомогти виявити осіб з синдромом Лінча (див. вище розділ «Синдром Лінча») та зорієнтувати щодо ад'ювантної терапії у пацієнтів з II стадією захворювання (див. вище розділ «Мікросателітна нестабільність при ад'ювантній хіміотерапії раку товстої кишки, що піддається резекції»).

Злиття генів NTRK

Три гени NTRK кодують білки тропоміозин-рецепторної кінази (ТРК). Експресія ТРК в основному відбувається в нервовій системі, де ці кінази допомагають регулювати відчуття болю, сприйняття руху/положення, апетит і пам'ять. Злиття гена NTRK призводить до надмірної експресії гібридних білків ТРК, що зумовлює постійну активність низхідного сигнального шляху.⁶⁵⁰ За оцінками останніх досліджень приблизно у 0,2–1% випадків КРР присутнє злиття гена NTRK.^{651,652} У дослідженні 2314 зразків КРР, з яких у 0,35% було виявлено злиття NTRK, спостерігалось, що випадки злиття NTRK обмежені пухлинами з KRAS, NRAS та BRAF дикого типу. Крім того, більшість випадків КРР зі злиттям гена NTRK також були позитивними щодо dMMR.⁶⁵³ Ці результати обґрунтовують рекомендацію проводити діагностику злиття NTRK тільки пацієнтам, в яких виявлено дикого типу KRAS, NRAS та BRAF. Інгібітори ТРК – це варіант лікування для пацієнтів з мКРР, при якому виявлено злиття гена NTRK (див. розділ нижче

«Ларотректиніб або ентректиніб для випадків, при яких виявлено злиття NTRK, у пацієнтів, які не отримують лікування першої лінії»).

Мутаційне навантаження пухлини (МНП)

МНП вимірює загальну кількість соматичних кодуючих мутацій в межах визначеної ділянки кодування геному пухлини і може бути кількісно визначене за допомогою методів NGS.⁶⁵⁴ Дослідження охарактеризували МНП як потенційний біомаркер відповіді на імунотерапію, а

пембролізумаб був схвалений FDA для пацієнтів з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим МНП (ТМВ-Н), які прогресували після попереднього лікування та для яких не існує задовільних альтернативних варіантів лікування.⁶⁵⁵ ТМВ-Н визначається як 10 або більше мутацій/мегабаз за допомогою тестів, схвалених FDA. Таке рішення ґрунтувалось на результатах дослідження KEYNOTE-158 фази 2, в якому брали участь пацієнти з прогресуючими солідними пухлинами.⁶⁵⁶ У пацієнтів з пухлинами ТМВ-Н, які отримували пембролізумаб, ЗЧВ складало 29% порівняно з 6% пацієнтів з пухлинами без ТМВ-Н. Однак з 796 пацієнтів, яких оцінювали з приводу ефективності у цьому дослідженні, жоден не страждав на колоректальний рак. В анотації до фази II кошикового дослідження TAPUR повідомлялося про результати, отримані від 27 пацієнтів з прогресуючим КРР ТМВ-Н, які отримували пембролізумаб.⁶⁵⁷ Повідомлялося про одну часткову відповідь та сім випадків зі стабільним перебігом захворювання протягом щонайменше 16 тижнів, показник контролю захворювання становив 28%, а ЗЧВ – 4%.

Враховуючи обмежену кількість даних щодо популяції із колоректальним раком, експертна група NCCN наразі не рекомендує визначення біомаркера МНП, за винятком випадків, коли це відбувається в рамках клінічного дослідження.

Значний токсичний вплив фторпіримідину

Дигідропіримідиндегідрогеназа – фермент, який чинить катаболічний вплив на фторпіримідини.^{658,659} Особи з певними варіантами гена дигідропіримідиндегідрогенази, DPYD, мають значно підвищений ризик розвитку тяжкого, небезпечного для життя токсичного спливу після застосування стандартної дози фторпіримідину, оскільки ці варіанти призводять до синтезу «усіченого» білка та тривалого системного впливу фторпіримідину.⁶⁶⁰⁻⁶⁶⁴ Обстеження всіх пацієнтів до початку лікування на предмет DPYD може виявити від 1% до 2% населення з «усікаючими» алелями, що може призвести до підвищеного ризику розвитку тяжкого токсичного впливу.⁶⁶⁵ Цим пацієнтам можуть знизити дозу або запропонувати нефторпіримідинові схеми, хоча невідомо, чи кожен із цих пацієнтів перебуває у групі ризику.⁶⁵⁹ Два проспективних дослідження показали, що генотипування DPYD та індивідуальний підбір дози фторпіримідину є можливим в умовах клінічної практики, сприяє безпеці пацієнта та є економічно ефективним.⁶⁶⁶⁻⁶⁶⁸ У проспективному дослідженні 22 пацієнтам з варіантом алеля DPYD * 2A (з 2038 пацієнтів, яким проводили скринінг; 1,1%) було знижено дозу фторпіримідину на 17–91% (медіана 48%).⁶⁶⁸ Результати продемонстрували значне зниження ризику токсичності 3 ступеня порівняно з попередніми контрольними групами (28% у порівнянні з 73%; $P < 0,001$). Жоден з пацієнтів не помер внаслідок токсичності лікарського засобу в порівнянні з 10% смертністю в попередній контрольній групі. В іншому проспективному дослідженні було виявлено 85 пацієнтів з будь-яким із чотирьох варіантів алеля DPYD (8% з 1103 пацієнтів, яким проводили скринінг), яким провели початкове зниження дози фторпіримідину на 25% або 50% залежно від конкретного алеля.⁶⁶⁷ У цьому дослідженні повідомлялося, що ВР серйозної токсичності, пов'язаної з фторпіримідином, був нижчим при дозуванні залежно від генотипу всіх досліджуваних алелей порівняно з попередніми групами. Однак, оскільки фторпіримідини є основою терапії в КРР, і немає даних про те, що варіанти DPYD обов'язково пов'язані з цим ризиком, загальне генотипування DPYD перед лікуванням залишається суперечливим питанням, і наразі група експертів NCCN не підтримує рекомендацію щодо генотипування.

Схеми лікування, які не рекомендовані

Консенсус групи експертів полягає в тому, що інфузійні схеми з 5-ФУ є менш токсичними, ніж болюсні, і що будь-яка болюсна схема 5-ФУ є невідповідною при застосуванні з іринотеканом або оксалиплатином. Таким чином, експертна група більше не рекомендує використовувати схему IFL (було доведено, що це пов'язано зі збільшенням смертності та зниженням ефективності порівняно зі схемою FOLFIRI у дослідженні BICC-C^{535,669} та поступається схемі FOLFOX у

міжгруповому дослідженні⁶⁷⁰) у будь-який момент континууму терапії. 5-ФУ в комбінації з іринотеканом або оксаліплатиною слід застосовувати у вигляді інфузійної двотижневої схеми²⁶¹ або ж можна застосовувати капецитабін із оксаліплатиною.⁶⁷¹

Голландське дослідження CAIRO показало багатообіцяючі результати щодо застосування капецитабіну/іринотекану (CapeIRI) в рамках терапії першої лінії при мКРР.⁵⁶¹ Однак у американському дослідженні BICC-C використання схеми CapeIRI призвело до гірших показників ВБП, ніж при застосуванні схеми FOLFIRI (5,8 у порівнянні з 7,6 місяцями; $P=0,015$), і було більш токсичним із частішими проявами тяжкого блювання, діареї та зневоднення.⁵³⁵ У цьому дослідженні групу, в якій застосовували схему CapeIRI, було закрито. Дослідження EORTC 40015 також порівнювало схеми FOLFIRI та CapeIRI і випробування було припинено після включення лише 85 пацієнтів, оскільки було встановлено, що сім випадків смертей були пов'язані з лікуванням (п'ять у групі, де застосовували схему CapeIRI).⁶⁷² У декількох європейських дослідженнях оцінювали безпеку та ефективність схеми CapeIRI у комбінації з бевацизумабом (CapeIRI/Bev) у рамках терапії першої лінії при метастазуванні. В невеликому іспанському дослідженні за участю 46 пацієнтів, які отримували терапію за схемою CapeIRI/Bev, було отримано обнадійливі результати терапії з гарною переносимістю.⁶⁷³ В аналогічному дослідженні за ініціативи іспанської групи були виявлені подібні результати у 77 пацієнтів.⁶⁷⁴ Попередні результати рандомізованого дослідження фази II, проведеного у Франції, були представлені в 2009 році, демонструючи керований профіль токсичності для схеми CapeIRI/Bev в цій ситуації.⁶⁷⁵ Крім того, у рандомізованому дослідженні HeCOG фази III порівнювали схеми CapeIRI/Bev та FOLFIRI/Bev в умовах терапії першої лінії при метастазуванні та не виявили достовірних відмінностей у ефективності між схемами лікування.⁶⁷⁶ Незважаючи на різні профілі токсичності, про які повідомлялося, токсичність була помірною в обох групах. Нарешті, в рандомізованому дослідженні фази II дослідної групи АІО з вивчення КРР порівнювали схему CAPEOX плюс бевацизумаб із модифікованою схемою CapeIRI плюс бевацизумаб і було виявлено схожі 6-місячні показники ВБП та подібні токсичні ефекти.⁶⁷⁷ Через занепокоєння щодо токсичності схеми CapeIRI, яка може відрізнятися в американських та європейських пацієнтів, експертна група не рекомендує застосування схеми CapeIRI або CapeIRI/Bev для терапії першої лінії при мКРР.

Інші комбінації препаратів, які продемонстрували негативні результати у випробуваннях фази III з метою лікування прогресуючого КРР, передбачають застосування сунітинібу плюс FOLFIRI, цетуксимабу плюс бриванібу, ерлотинібу плюс бевацизумабу, цедиранібу плюс FOLFOX/CAPEOX та атезоліумабу плюс кобіметинібу.⁶⁷⁸⁻⁶⁸² Ці схеми не рекомендовані для лікування пацієнтів з КРР.

Результати двох рандомізованих досліджень фази III показали, що комбінована терапія більш ніж одним біологічним препаратом не пов'язана з покращенням результатів і може призвести до зростання токсичного впливу.^{683,684} У дослідженні PACCE додавання панітумумабу до схеми, що включає хіміотерапію на основі оксаліплатину або іринотекану плюс бевацизумабу, асоціювалося зі значно коротшою ВБП та вищою токсичністю як у групі, до якої були включені пацієнти із виявленими генами дикого типу KRAS екзона 2, так і при наявності мутантних генів.⁶⁸³ Подібні результати спостерігалися у дослідженні CAIRO2 з додаванням цетуксимабу до схеми, що включає капецитабін, оксаліплатин та бевацизумаб.⁶⁸⁴ Отже, група експертів наполегливо рекомендує не застосовувати терапію, що включає одночасну комбінацію препарату проти EGFR (цетуксимаб або панітумумаб) та інгібітора судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (бевацизумаб).

Коментар робочої групи:

На момент розробки клінічної настанови лікарські засоби бриваніб та цедираніб в Україні не зареєстровані.

Системна терапія першої лінії за схемою FOLFOX

Дослідження EORTC 40983 фази III, в якому оцінювали використання схеми FOLFOX в передопераційному періоді (6 циклів до та 6 циклів після операції) у пацієнтів з резектабельними метастазами печінки, вказало на абсолютне покращення 3-річної ВБП на 8,1% ($P=0,041$) та 9,2% ($P=0,025$) у всіх пацієнтів, які відповідали критеріям, і всіх пацієнтів, яким було проведено резекцію відповідно, при порівнянні хіміотерапії в поєднанні з хірургічною операцією та тільки хірургічним втручанням.⁶⁸⁵ Часткова відповідь після терапії до операції за допомогою схеми FOLFOX становила 40%, а смертність внаслідок операції становила менше 1% в обох терапевтичних групах. Проте різниці між показниками ЗВ між групами не було виявлено, можливо, тому що терапію другої лінії отримували 77% пацієнтів в групі, де застосовували тільки хірургічне втручання, і 59% пацієнтів в групі хіміотерапії.⁶⁸⁶

Додавання бевацизумабу слід розглядати як варіант, коли в якості стартової терапії обрано схему FOLFOX,^{537,687} як і додавання панітумумабу або цетуксимабу до терапії у пацієнтів із захворюванням, що характеризується наявністю гена KRAS екзона 2 дикого типу (див. обговорення в розділах нижче «Бевацизумаб; цетуксимаб та панітумумаб: статус KRAS, NRAS та BRAF та сторона розташування первинної пухлини»; і «Цетуксимаб або панітумумаб у порівнянні з бевацизумабом у рамках терапії першої лінії».^{593,688,689} Щодо лікування метастатичного захворювання за допомогою схем, що включають бевацизумаб, або хіміотерапії без додаткового біологічного препарату, груповий консенсус полягає в тому, що схеми FOLFOX та CAPEOX можна використовувати як взаємозамінні. Результати недавнього проведеного когортного реєстрового аналізу даних, отриманих від понад 2000 пацієнтів, підтверджують рівноцінність цих комбінацій.⁶⁹⁰

Застосування оксаліплатину пов'язане зі збільшенням частоти виникнення периферичної сенсорної нейропатії.⁶⁹¹ Результати дослідження OPTIMOХ1 показали, що підхід «stop-and-go» з використанням інтервалів без оксаліплатину призводить до зниження нейротоксичності, але не впливає на ЗВ у пацієнтів, які отримували терапію за схемою FOLFOX у якості стартової терапії при метастазуванні.⁶⁹² В інших дослідженнях також розглядалося питання про перерви в лікуванні, з підтримувальною терапією або без неї, і було встановлено, що токсичність може бути мінімізована з мінімальним або відсутнім впливом на виживаність.⁶⁹³ Недавно проведений мета-аналіз РКД також дозволив дійти висновку, що періодичне проведення системної терапії не погіршує ЗВ порівняно з безперервним лікуванням.⁶⁹⁴ Отже, експертна група рекомендує скоригувати графік/терміни застосування цього лікарського засобу в якості інструменту для мінімізації цієї ПР. Слід розглянути можливість припинення застосування оксаліплатину в рамках схем FOLFOX або CAPEOX через 3 місяці терапії або швидше внаслідок високої нейротоксичності, а інші препарати застосовувати за схемою протягом 6 місяців або до моменту прогресування пухлини. Пацієнти, які мають прояви нейротоксичності при застосуванні оксаліплатину, не повинні продовжувати подальшу терапію оксаліплатином до тих пір, поки вони не відбудеться майже повний регрес симптомів нейротоксичності.

У дослідженні OPTIMOХ2 фази II пацієнти були рандомізовані для отримання терапії за принципом OPTIMOХ1 (припинення застосування оксаліплатину після 6 циклів за схемою FOLFOX для запобігання або зменшення нейротоксичності з продовженням застосування 5-ФУ/ЛВ і подальшим повторним введенням у схему оксаліплатину при прогресуванні захворювання) або терапії за схемою FOLFOX в період індукції (6 циклів) з наступним припиненням хіміотерапії до досягнення вихідного рівня прогресування пухлини з подальшим повторним використанням схеми FOLFOX.⁶⁹⁵ Результати дослідження не виявили різниці між показниками ЗВ для пацієнтів, в яких використовували терапію за принципом OPTIMOХ1 порівняно з тими, а кого було заздалегідь заплановано ранній інтервал без хіміотерапії (медіана ЗВ, 23,8 у порівнянні з 19,5 місяцями; $P=0,42$). Однак медіана тривалості контролю захворювання,

яка була первинною кінцевою точкою дослідження, досягла статистичної значущості через 13,1 місяців у пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію, та через 9,2 місяців у пацієнтів із інтервалом без хіміотерапії ($P=0,046$).⁶⁹⁵

У дослідженні CONCEPT також вивчали інтермітуючий підхід до застосування оксаліплатину у пацієнтів з прогресуючм КРР та виявили, що він зменшує прояви гострої периферичної сенсорної нейропатії ($P=0,037$) порівняно з безперервним застосуванням оксаліплатину.⁶⁹⁶ Додавання перерв у терапії оксаліплатином також збільшило час до втрати ефективності терапії (ВР 0,581; $P=0,026$) та час до прогресування (ВР 0,533; $P=0,047$).

Раніше отримані дані свідчать про те, що інфузія кальцію/магнію може запобігти нейротоксичності, пов'язаній з оксаліплатином.⁶⁹⁷⁻⁷⁰⁴ Однак в рандомізовану подвійному сліпому дослідженні N08CB фази III, в якому було рандомізовано 353 пацієнти з раком товстої кишки, які отримували терапію за схемою FOLFOX у групи, де застосовували інфузії кальцію/магнію або в групи, де застосовували плацебо, виявили, що кальцій/магній не зменшували кумулятивні прояви сенсорної нейротоксичності.⁷⁰⁵ Тому група експертів рекомендує не застосовувати з цією метою інфузії кальцію/магнію.

CAPEOX в якості терапії першої лінії

Комбінацію капецитабіну та оксаліплатину, відому як CAPEOX або XELOX, вивчали в якості активної терапії першої лінії у пацієнтів з мКРР.⁷⁰⁶⁻⁷¹⁰ У рандомізованому дослідженні фази III, в якому порівнювали CAPEOX та FOLFOX у 2034 пацієнтів, схеми продемонстрували аналогічні медіанні інтервали ВБП 8,0 та 8,5 місяців відповідно, а схема CAPEOX була визнана такою, що є не менш ефективною, ніж FOLFOX у якості терапії першої лінії при метастатичному захворюванні.⁷⁰⁶ Мета-аналіз даних РКД також вказав на те, що схеми CAPEOX та FOLFOX мали подібну користь у пацієнтів з мКРР.^{711,712}

Застосування оксаліплатину пов'язане зі збільшенням частоти виникнення периферичної сенсорної нейропатії (див. вище FOLFOX).⁷¹³ Слід розглянути можливість припинення прийому оксаліплатину в рамках схеми FOLFOX або CAPEOX через 3 місяці терапії (підхід OPTIMOХ1692) або скоріше при сильних проявах нейротоксичності, при цьому продовжити застосування інших препаратів за схемою, до моменту прогресування пухлини. Недавно проведене дослідження Турецької групи онкології продемонструвало, що цей підхід «stop-and-go» є безпечним та ефективним при терапії першої лінії за схемою CAPEOX/бевацизумаб.⁷¹⁴ Пацієнти, які мають прояви нейротоксичності при застосуванні оксаліплатину, не повинні отримувати подальшу терапію оксаліплатином до тих пір, поки прояви нейротоксичності майже повністю не регресують. Група експертів не рекомендує використовувати інфузію кальцію/магнію для запобігання нейротоксичності, пов'язаної з оксаліплатином.⁷⁰⁵

Щодо токсичності, пов'язаної із застосуванням капецитабіну, експертна група зазначила, що: 1) у пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну рівні препарату можуть накопичуватися, тому такі пацієнти можуть потребувати коригування дози;⁷¹⁵ 2) частота виникнення синдрому «рука-стопа» зростала у пацієнтів, які отримували лікування за схемами, що включають капецитабін, у порівнянні з болюсним або інфузійним введенням 5-ФУ/ЛВ;^{687,715} та 3) у пацієнтів Північної Америки частота виникнення ПР при застосуванні певних доз капецитабіну може бути вищою, ніж у пацієнтів з інших країн.⁷¹⁶ Ці токсичні впливи можуть призводити до потреби коригування дози капецитабіну.^{687,715,717} Пацієнти, які отримують капецитабін, мають знаходитись під ретельним наглядом з метою корекції дози при перших же ознаках певних побічних ефектів, таких як синдром «рука-стопа». Цікаво, що недавно проведений аналіз даних пацієнтів, які брали участь у дослідженні KRK-0104 під керівництвом АІО та дослідженні раку прямої кишки під керівництвом Мангейма виявив, що спричинені капецитабіном шкірні прояви на руках і ногах були пов'язані з покращенням ЗВ (75,8 у порівнянні з 41,0 місяцями; $P=0,001$; ВР 0,56).⁷¹⁸

Додавання бевацизумабу може бути варіантом лікування, якщо в якості стартової терапії

було обрано схему CAPEOX.^{537,687} Стосовно лікування метастатичної хвороби схемами, що містять бевацизумаб, або хіміотерапією без додаткового біологічного препарату, група експертів дійшла консенсусу в тому, що схеми FOLFOX та CAPEOX можуть використовуватися як взаємозамінні. Результати недавнього проведеного когортного реєстрового аналізу даних, отриманих від понад 2000 пацієнтів, підтверджують рівноцінність цих комбінацій.⁶⁹⁰

FOLFIRI в якості терапії першої лінії

Докази порівнюваної ефективності схем FOLFOX та FOLFIRI отримані з перехресного дослідження, в якому пацієнти отримували терапію за схемою FOLFOX або FOLFIRI в якості стартової терапії, а потім переходили на інший режим лікування при прогресуванні захворювання.⁵⁶³ Подібні показники відповіді та час ВБП були отримані й тоді, коли ці схеми використовувались у якості терапії першої лінії. Результати дослідження фази III свідчать на користь цього висновку, де порівнювали ефективність та токсичність схем лікування FOLFOX та FOLFIRI у пацієнтів з мКРР, які раніше не отримували лікування.⁷¹⁹ Не було відзначено відмінностей між частотою відповіді, часом ВБП та ЗВ між групами лікування.

У рандомізованому дослідженні фази III порівнювали схему FOLFIRI з 5-ФУ/ЛВ в якості терапії першої лінії у пацієнтів літнього віку з мКРР.⁷²⁰ У цій популяції пацієнтів віком від 75 років токсичність 3–4 ступенів зростала при додаванні іринотекану (52,2% у порівнянні з 76,3%) без покращення показників ВБП або ЗВ.

Токсичні ефекти, пов'язані з іринотеканом, включають як ранні, так і пізні форми діареї, зневоднення та тяжку нейтропенію.^{721,722} Іринотекан інактивується ферментом уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазою 1A1 (UGT1A1), який також бере участь у перетворенні деяких метаболітів, таких як білірубін, у більш розчинні форми шляхом кон'югації з певними глікозидними групами. Дефіцит UGT1A1 може бути зумовлений певними генетичними поліморфізмами і може призвести до станів, пов'язаних з непрямою гіпербілірубінемією, таких як I і II типи синдрому Криглера-Найяра і синдрому Жильбера. Таким чином, іринотекан слід застосовувати з обережністю та у знижених дозах пацієнтам із синдромом Жильбера або підвищеним білірубіном у сироватці крові. Аналогічним чином, певні генетичні поліморфізми в гені, що кодує UGT1A1, можуть призвести до зниження рівня глюкуронізації активного метаболіту іринотекану, що призводить до накопичення препарату та підвищення ризику токсичності,⁷²²⁻⁷²⁴ хоча тяжка токсичність, спричинена іринотеканом, не виникає в усіх пацієнтів із цими поліморфізмами.⁷²⁴ Результати дослідження дозування та фармакокінетики свідчать про те, що дозування іринотекану має бути індивідуально підібраним залежно від генотипу UGT1A1.⁷²⁵ Максимальна переносима доза іринотекану для внутрішньовенного введення кожні 3 тижні становила 850 мг, 700 мг та 400 мг у пацієнтів з генотипами *1/*1, *1/*28 та *28/*28 відповідно.

Комерційні тести доступні для виявлення алелю UGT1A1*28, який пов'язаний зі зниженням експресії генів і, отже, зниженням рівнів експресії UGT1A1. До того ж, до інструкції із застосування іринотекану було додано попередження про те, що пацієнтам, які є гомозиготами UGT1A1*28, слід застосовувати знижену стартову дозу препарату.⁷²¹ Було представлено практичний підхід до визначення алелей UGT 1A1*28 для пацієнтів, які отримують іринотекан,⁷²⁴ хоча настанови щодо використання цього тесту в клінічній практиці не є визначеними. Крім того, не рекомендується проводити визначення UGT1A1 у пацієнтів, у яких спостерігається токсичність іринотекану, оскільки вони потребують зниження дози незалежно від результату тесту на UGT1A1.

Результати недавнього дослідження IV фази у 209 пацієнтів з мКРР, які отримували бевацизумаб у комбінації з FOLFIRI в якості терапії першої лінії, показали, що ця комбінація була такою ж ефективною і добре переносимою, як і бевацизумаб при застосуванні інших препаратів на основі 5-ФУ.⁷²⁶ Дослідження III фази в Японії також продемонструвало, що

схема FOLFIRI плюс бевацизумаб не є менш ефективною за схему mFOLFOX6 плюс бевацизумаб щодо показника ВБП.⁷²⁷ Тому додавання бевацизумабу до FOLFIRI рекомендоване як варіант стартової терапії; в якості альтернативи до цієї схеми можна додати цетуксимаб або панітумумаб (тільки для лівобічних пухлин, які мають позитивний статус RAS/BRAF дикого типу) (див. обговорення в розділах нижче «Бевацизумаб; цетуксимаб та панітумумаб: статус KRAS, NRAS та BRAF та сторона розташування первинної пухлини»; та «Цетуксимаб або панітумумаб у порівнянні з бевацизумабом у рамках терапії першої лінії»)^{599,618,688,728,729}

Інфузійне введення 5-ФУ/ЛВ та капецитабін в якості терапії першої лінії

Для пацієнтів з порушенням толерантності до агресивної стартової терапії в настановах рекомендують інфузійне введення 5-ФУ/ЛВ або капецитабін з бевацизумабом чи без.^{261,671,687,730-732} Пацієнти з метастатичним ураженням без покращення функціонального стану після такої стартової терапії нижчої інтенсивності повинні отримувати найкращу підтримувальну терапію. Пацієнтам, у яких спостерігається покращення функціонального стану, слід призначити один з варіантів лікування, призначений для стартової терапії прогресуючого або захворювання з метастазуванням. Токсичні ефекти, пов'язані із застосуванням капецитабіну, обговорювалися раніше (див. «CAPEOX»).

У зведеному аналізі результатів двох рандомізованих клінічних досліджень за участю пацієнтів з потенційно радикальною резекцією метастазів печінки або легенів, випадковим чином обраних для післяопераційної системної хіміотерапії з використанням 5-ФУ/ЛВ або для спостереження після операції, медіана ВБП становила 27,9 місяців у групі, де застосовували хіміотерапію, та 18,8 місяців для тих, кому проводили лише хірургічне втручання (ВР 1,32; 95% ДІ 1,00–1,76; P=0,058), без достовірної різниці між показниками ЗВ.⁷³³

Нещодавно були опубліковані результати відкритого дослідження AVEX фази III, в якому 280 пацієнтів віком від 70 років були рандомізовані у групи, де застосовували капецитабін з бевацизумабом або без нього.⁷³⁴ Випробування досягло своєї первинної кінцевої точки при додаванні до терапії бевацизумабу, що дозволило значно покращити медіану ВБП (9,1 у порівнянні з 5,1 місяцями; ВР 0,53; 95% ДІ 0,41–0,69; P<0,0001).

FOLFOXIRI в якості терапії першої лінії

Схема FOLFOXIRI також зазначена як варіант стартової терапії для пацієнтів з нерезектабельними метастазами. Застосування схеми FOLFOXIRI порівняно зі схемою FOLFIRI в якості стартової терапії для лікування метастатичного ураження досліджувалося в двох рандомізованих дослідженнях фази III.^{526,527} У ході дослідження за ініціативи групи GONO статистично достовірне покращення ВБП (9,8 у порівнянні з 6,9 місяцями; ВР 0,63; P=0,0006) та медіани ЗВ (22,6 у порівнянні з 16,7 місяцями; ВР 0,70; P=0,032) спостерігалось в групі, в якій застосовували схему FOLFOXIRI,⁵²⁶ хоча в дослідженні HORG не було виявлено різниці ЗВ між терапевтичними групами (медіана ЗВ становила 19,5 та 21,5 місяців у пацієнтів з групи FOLFIRI та FOLFOXIRI відповідно; P=0,337).⁵²⁷ Обидва дослідження продемонстрували дещо вищі показники токсичності в групі, в якій застосовували терапію за схемою FOLFOXIRI (наприклад, значне зростання показників нейротоксичності та нейтропенії,⁵²⁶ діареї, алопеції та нейротоксичності),⁵²⁷ проте в обох дослідженнях не було зареєстровано відмінностей у швидкості настання смерті внаслідок токсичних впливів. Пізніше були оголошені довгострокові результати дослідження GONO з медіаною спостереження 60,6 місяців.⁵²⁸ Зберігалася тенденція до покращення показника ВБП та ЗВ.

Група експертів зазначає у якості варіанту терапії можливість додавання бевацизумабу до схеми FOLFOXIRI для стартової терапії у пацієнтів з нерезектабельним метастатичним захворюванням. Результати дослідження фази III дослідження TRIBE за ініціативи групи GONO продемонстрували, що схема FOLFOXIRI/бевацизумаб достовірно покращувала показники ВБП

(12,1 у порівнянні з 9,7 місяців; ВР 0,75; 95% ДІ: 0,62–0,90; $P=0,003$) та частоту відповіді (65% у порівнянні з 53%; $P=0,006$) порівняно зі схемою FOLFIRI/бевацизумаб у пацієнтів з нерезектабельним мКРР.⁷³⁵ Аналіз у підгрупах показав, що користь від додавання оксаліплатину не спостерігалась у пацієнтів, які попередньо отримували ад'ювантну терапію (у 64% випадків оксаліплатин був включений у схему ад'ювантної терапії). Діарея, стоматит, нейротоксичність та нейтропенія були значно більш поширеними в групі, де застосовували схему FOLFOXIRI. В оновленому аналізі дослідження TRIBE дослідники повідомили про результати медіани ЗВ, що складала 29,8 місяців (95% ДІ 26,0–34,3) в групі FOLFOXIRI плюс бевацизумаб та 25,8 місяців (95% ДІ 22,5–29,1) в групі FOLFIRI плюс бевацизумаб (ВР 0,80; 95% ДІ 0,65–0,98; $P=0,03$).⁷³⁶

У рандомізованому дослідженні TRIBE2 фази III порівнювали схему FOLFOXIRI плюс бевацизумаб в якості терапії першої лінії з послідовною стратегією застосування в якості терапії першої лінії схеми FOLFOX плюс бевацизумаб з подальшим застосуванням FOLFIRI плюс бевацизумаб після прогресування у 679 пацієнтів з нерезектабельним, раніше нелікованим мКРР.⁷³⁷ Первинна кінцева точка медіанної ВВП становила 19,2 місяців у групі, де застосовували схему FOLFOXIRI, у порівнянні з 16,4 місяцями при послідовній стратегії (ВР 0,74; 95% ДІ 0,63–0,88; $P=0,0005$). Серйозні ПР були зареєстровані у 25% пацієнтів у групі, де застосовували FOLFOXIRI, у порівнянні з 17% у групі, де застосовували стратегію послідовної терапії.

Також повідомлялося про результати рандомізованого дослідження OLIVIA фази II, в якому порівнювали схему mFOLFOX6/бевацизумаб зі схемою FOLFOXIRI/бевацизумаб у пацієнтів з нерезектабельними колоректальними метастазами печінки.⁷³⁸ Покращення показників резекції R0 спостерігалось в групі, де застосовували схему FOLFOXIRI/бевацизумаб (49% у порівнянні з 23%; 95% ДІ 4–48%), та у первинній кінцевій точці загальної частоти резекції (R0/R1/R2) (61% порівняно з 49%; 95% ДІ 11–36%). В інших дослідженнях фази II, включаючи CHARTA та STEAM, також повідомлялося про покращення результатів при застосуванні схеми FOLFOXIRI плюс бевацизумаб у порівнянні з подвійною хіміотерапією плюс бевацизумаб у якості терапії першої лінії з метою лікування мКРР.^{739,740}

Зведений аналіз досліджень TRIBE та TRIBE2741, а також мета-аналіз даних окремих пацієнтів з досліджень CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE та TRIBE2549 дозволили дійти до аналогічних висновків, що й у клінічних випробуваннях. Результати цих аналізів дозволили зробити висновок, що терапія першої лінії за схемою FOLFOXIRI плюс бевацизумаб дає значно кращі результати, хоча і за рахунок вищої токсичності, порівняно з послідовним лікуванням двокомпонентною хіміотерапією в комбінації з бевацизумабом. Беручи до уваги ці результати, група експертів NCCN наполегливо рекомендує застосовувати схему FOLFOXIRI як терапію першої лінії для пацієнтів з відмінним функціональним статусом, які можуть толерувати вищу токсичність трикомпонентного режиму.

Бевацизумаб в якості терапії першої лінії

Бевацизумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло, яке блокує активність VEGF, фактора, який відіграє важливу роль у ангіогенезі пухлини.⁷⁴² Група експертів NCCN зазначає, що схвалені FDA біоаналоги можуть бути замінені бевацизумабом там, де терапія рекомендована в рамках цих настанов (див. вище розділ «Біоаналоги» для отримання додаткової інформації). Об'єднані результати декількох рандомізованих досліджень фази II показали, що додавання бевацизумабу до 5-ФУ/ЛВ в рамках терапії першої лінії покращило ЗВ у пацієнтів з нерезектабельним мКРР порівняно з тими, хто отримував таку терапію без бевацизумабу.^{536,743,744} Комбінований аналіз результатів цих досліджень показав, що додавання бевацизумабу до 5-ФУ/ЛВ було пов'язане з медіаною виживаності 17,9 у порівнянні з 14,6 місяцями для схем, що складаються з 5-ФУ/ЛВ або 5-ФУ/ЛВ плюс іринотекан без бевацизумабу ($P=0,008$).⁷³¹ Дослідження, в якому брали участь пацієнти, які раніше не проходили терапію, і яким призначено бевацизумаб плюс IFL, також свідчить на користь включення бевацизумабу в стартову терапію.⁵³⁶ У цьому основному дослідженні триваліший час виживаності спостерігався при застосуванні

бевацизумабу (20,3 у порівнянні з 15,6 місяцями; ВР 0,66; $P < 0,001$).

У великому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази III (NO16966) також було отримано результати, при цьому порівнювали застосування схеми CAPEOX (капецитабін 1000 мг/м² двічі на добу протягом 14 днів) з бевацизумабом або плацебо зі схемою FOLFOX із бевацизумабом або плацебо у 1 400 пацієнтів з нерезектабельним метастатичним захворюванням.⁵³⁷ Додавання бевацизумабу до схем, що містять оксаліплатин, асоціювалося з більш незначним збільшенням ВВП на 1,4 місяця у порівнянні з такими ж схемами без бевацизумабу (ВР 0,83; 97,5% ДІ 0,72–0,95; $P = 0,0023$), а різниця між показниками ЗВ, яка також була незначною і складала 1,4 місяця, не досягла статистичної достовірності (ВР 0,89; 97,5% ДІ 0,76–1,03; $P = 0,077$).⁵³⁷ Дослідники припускають, що відмінності, які спостерігаються при порівнянні перехресного дослідження NO16966 з іншими дослідженнями, можуть бути пов'язані з відмінностями в показниках припинення лікування та тривалості лікування між дослідженнями, хоча ці гіпотези є неточними.⁵³⁷ Однак у цьому рандомізованому дослідженні, в якому брали участь 1 400 пацієнтів, не спостерігалось жодних відмінностей у частоті відповіді на лікування при застосуванні бевацизумабу, так і без нього, і на це не могли вплинути показники швидкої відміни препарату, що було спричинено клінічною відповіддю на лікування. Результати підгрупового аналізу, в якому оцінювали користь додавання бевацизумабу до схеми FOLFOX або CAPEOX, показали, що при додаванні до схеми CAPEOX бевацизумабу спостерігалось покращення показника ВВП, але цього не відбувалось при застосуванні схеми FOLFOX.⁵³⁷

Вивчалася комбінація схеми FOLFIRI та бевацизумабу в якості терапії першої лінії при прогресуючому КРР, хоча в жодному РКД не порівнювали схему FOLFIRI з бевацизумабом та без нього. Недавно проведений систематичний огляд із об'єднаним аналізом (29 проспективних та ретроспективних досліджень, 3 502 пацієнти) вказав на те, що при застосуванні комбінації частота відповіді на лікування становить 51,4%, медіана ВВП – 10,8 місяців (95% ДІ 8,9–12,8) та медіана ЗВ – 23,7 місяців (95% ДІ 18,1–31,6).⁷⁴⁵ Схема FOLFOXIRI з бевацизумабом також є прийнятною комбінацією (див. вище розділ «FOLFOXIRI»), хоча в жодному РКД не порівнювали схему FOLFOXIRI з бевацизумабом та без нього.

Прспективне спостережне когортне дослідження (ARIES) включало 1 550 пацієнтів, які отримували терапію першої лінії бевацизумабом з хіміотерапією при мКРР, та 482 пацієнти, які отримували бевацизумаб в рамках терапії другої лінії.⁷⁴⁶ Медіана ЗВ становила 23,2 місяці (95% ДІ 21,2–24,8) для когорти пацієнтів, де застосовували терапію першої лінії, та 17,8 місяців (95% ДІ 16,5–20,7) у групі, де застосовували терапію другої лінії. В аналогічному когортному дослідженні (ETNA) при застосуванні бевацизумабу в якості терапії першої лінії у комбінації з терапією на основі іринотекану повідомлялося про медіану ЗВ 25,3 місяців (95% ДІ 23,3–27,0).⁷⁴⁷ Декілька мета-аналізів продемонстрували користь застосування бевацизумабу в терапії першої лінії з приводу мКРР.⁷⁴⁸⁻⁷⁵⁶ Мета-аналіз даних шести рандомізованих клінічних випробувань (3 060 пацієнтів), в яких оцінювали ефективність бевацизумабу при терапії першої лінії мКРР, виявив, що бевацизумаб призводив до кращих показників ВВП (ВР 0,72; 95% ДІ 0,66–0,78; $P < 0,00001$) та ЗВ (ВР 0,84; 95% ДІ 0,77–0,91; $P < 0,00001$).⁷⁵⁷ Однак підгруповий аналіз вказав на те, що такий ефект спостерігається тільки при застосуванні схем на основі іринотекану. Крім того, недавно проведений аналіз бази даних SEER-Medicare виявив, що при застосуванні бевацизумабу спостерігалось помірне покращення ЗВ у пацієнтів із КРР IV стадії, яка була встановлена у період між 2002 та 2007 роками (ВР 0,85; 95% ДІ 0,78–0,93).⁷⁵⁸ Покращення виживаності не було очевидним при комбінуванні бевацизумабу з хіміотерапією на основі оксаліплатину, але була помітною у схемах лікування на основі іринотекану. Були обговорені обмеження цього аналізу,^{759,760} але, загалом, додавання бевацизумабу до хіміотерапії першої лінії, схоже, призводить до незначної клінічної користі.

Лише обмежені дані безпосередньо стосуються того, чи слід застосовувати бевацизумаб разом із хіміотерапією в періопераційному лікуванні резектабельного метастатичного

захворювання.⁷⁶¹ У рандомізованому дослідженні NERATICA фази III, яке було завершено передчасно внаслідок незадовільного набору пацієнтів, було встановлено, що глобальні показники якості життя були вищими у пацієнтів, які отримували терапію за схемою CAPEOX плюс бевацизумаб, ніж у тих, хто отримував терапію за схемою тільки CAPEOX після резекції метастазів у печінку, проте неможливо було зробити жодних висновків щодо первинної кінцевої точки ВБЗ.⁷⁶² Крім того, дані про відсутність ефективності бевацизумабу в ад'ювантних умовах при раку товстої кишки II та III стадій^{343,345} спонукали до перегляду ролі бевацизумабу в ад'ювантній терапії при резектабельних колоректальних метастазах. Однак експертна група не рекомендує використовувати бевацизумаб при IV стадії в періопераційному періоді.

Мета-аналіз даних РКД виявив, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії зумовлює зростання смертності, пов'язаної з лікуванням, у порівнянні з тільки хіміотерапією (ВР 1,33; 95% ДІ 1,02–1,73; $P=0,04$), при цьому найпоширенішими причинами смерті були крововилив (23,5%), нейтропенія (12,2%) та перфорація травного тракту (7,1%).⁷⁶³ Однак у пацієнтів, які отримували бевацизумаб разом із хіміотерапією, частота венозної тромбоемболії не зросла порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію.⁷⁶⁴ Дані іншого мета-аналізу вказують на те, що застосування бевацизумабу значною мірою підвищує ризик артеріальної гіпертензії, шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, хоча загальний ризик кровотечі та перфорації є досить низьким.⁷⁶⁵ Ризик інсульту та інших артеріальних ускладнень підвищується у пацієнтів, які отримують бевацизумаб, особливо у пацієнтів віком 65 років і старше. Перфорація ШКТ є рідкісним, але важливим побічним ефектом терапії бевацизумабом у пацієнтів з КРР.^{687,766} Обширні інтраабдомінальні хірургічні втручання в анамнезі, такі як перитонеальний стрипінг, можуть сприяти перфорації ШКТ. У невеликій вибірці пацієнтів з прогресуючим раком яєчників спостерігався неприпустимо високий показник перфорації ШКТ під час лікування бевацизумабом.⁷⁶⁷ Цей результат вказує на те, що хірургічне втручання з циторедукції очеревини може бути фактором ризику перфорації ШКТ, тоді як наявність інтактної первинної пухлини не збільшує ризик перфорації ШКТ. FDA нещодавно схвалило класифікацію ризиків щодо некротичного фасциїту, іноді летального, який зазвичай виникає на тлі ускладнень загоєння ран, перфорації ШКТ або утворення фістули після застосування бевацизумабу.⁷⁴²

Застосування бевацизумабу може перешкоджати загоєнню ран.^{687,742,766} Ретроспективна оцінка даних двох рандомізованих досліджень за участю 1 132 пацієнтів, які отримували хіміотерапію з бевацизумабом або без нього в якості стартової терапії при мКРР, показала, що частота ускладнень загоєння ран зросла у групі пацієнтів, яким проводили обширне хірургічне втручання під час терапії бевацизумабом у порівнянні з групою, яка отримувала тільки хіміотерапію на час проведення обширної операції (13% у порівнянні з 3,4% відповідно; $P=0,28$).⁷⁶⁶ Однак, коли хіміотерапія плюс бевацизумаб або тільки хіміотерапія застосовувались після операції, з інтервалом між операцією та застосуванням бевацизумабу щонайменше 6 тижнів, частота ускладнень загоєння ран у будь-якій групі пацієнтів була низькою (1,3% у порівнянні з 0,5%; $P=0,63$). Аналогічно, результати одноцентрового, нерандомізованого дослідження фази II за участю пацієнтів з потенційно резектабельними метастазами печінки не продемонструвало зростання частоти кровотечі або ускладнень ран при припиненні застосування бевацизумабу за 5 тижнів до операції в рамках терапії за схемою CAPEOX плюс бевацизумаб (тобто бевацизумаб був виключений з шести циклів терапії).⁷⁶⁸ Крім того, у ретроспективному дослідженні, в якому оцінювали ефективність передопераційного припинення застосування бевацизумабу за 8 або менше тижнів до операції, у порівнянні з припиненням застосування більше, ніж за 8 тижнів до резекції колоректальних метастазів у печінку в пацієнтів, які отримували терапію на основі оксаліплатину або іринотекану, не було виявлено суттєвих відмінностей між показниками виникнення кровотечі, раневих або печінкових ускладнень.⁷⁶⁹ Група експертів рекомендує дотримання інтервалу не менше 6 тижнів (що відповідає двом періодам напіввиведення препарату)⁷⁴² між останньою дозою бевацизумабу та будь-якою плановою операцією. Повторне

застосування бевацизумабу слід відкласти щонайменше на 6–8 тижнів після операції.

Доклінічні дослідження показали, що припинення терапії анти-VEGF може бути пов'язане з прискореним настанням рецидиву, більш агресивними пухлинами після рецидиву та підвищенням смертності. Недавно проведений ретроспективний мета-аналіз даних п'яти плацебо-контрольованих, рандомізованих досліджень фази III, які включали 4 205 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, злоякісними пухлинами молочної залози, нирок або підшлункової залози, не виявив різниці в часі прогресування захворювання та смертності після припинення застосування бевацизумабу в порівнянні з припиненням застосування плацебо.⁷⁷⁰

Незважаючи на те, що цей мета-аналіз був розкритикований,^{771,772} результати підтверджуються нещодавно отриманими результатами дослідження NSABP Protocol C-08.³⁴³ До цього випробування були включені пацієнти з КРР II та III стадій, і не було виявлено відмінностей між рецидивами, смертністю або смертністю через 2 роки після рецидиву у пацієнтів, які отримували бевацизумаб, у порівнянні з пацієнтами в контрольній групі. Ці результати дозволяють припустити, що «синдром рикошету» ніяк не пов'язаний із застосуванням бевацизумабу.

Цетуксимаб або панітумумаб в якості терапії першої лінії у випадках захворювання із диким типом KRAS/NRAS

Цетуксимаб та панітумумаб є моноклональними антитілами проти EGFR, які інгібують його низхідні сигнальні шляхи. Панітумумаб є повністю людським моноклональним антитілом, тоді як цетуксимаб є химерним моноклональним антитілом.^{616,773} Цетуксимаб та панітумумаб були вивчені в комбінації з FOLFIRI та FOLFOX як варіанти стартової терапії для лікування мКРР. У рандомізованому дослідженні PLANET-TTD фази II, в якому порівнювали пацієнтів, які отримували панітумумаб плюс схему FOLFOX або FOLFIRI, не було виявлено значущих відмінностей у ефективності двох схем лікування.⁷⁷⁴

Недавно проведені мета-аналізи даних РКД дозволили зробити висновок, що інгібітори EGFR забезпечують очевидну клінічну користь у лікуванні пацієнтів з диким типом RAS при мКРР.^{601,775} Пацієнти з відомими мутаціями KRAS або NRAS не повинні отримувати цетуксимаб або панітумумаб в якості монотерапії або в комбінації з іншими протипухлинними засобами, оскільки вони практично не приносять користі, а токсичний вплив та витрати роблять такий вибір не обґрунтованим (див. вище розділи «Біомаркери, що застосовуються для системної терапії», «Мутації генів KRAS та NRAS» для отримання додаткової інформації). Окремі клінічні дослідження розглянуті нижче.

Застосування цетуксимабу або панітумумабу було пов'язане з тяжкими інфузійними реакціями, включаючи анафілаксію, у 3% та 1% пацієнтів відповідно.^{616,773} На підставі клінічних випадків та невеликого дослідження, застосування панітумумабу є доцільним у пацієнтів, у яких виникли серйозні інфузійні реакції на цетуксимаб.⁷⁷⁶⁻⁷⁷⁸ Токсичний вплив на шкіру є побічною дією обох цих засобів і не вважається видом інфузійних реакцій. Частота та ступінь тяжкості шкірних реакцій при застосуванні цетуксимабу та панітумумабу дуже схожі. Крім того, було продемонстровано, що наявність та тяжкість шкірних висипань у пацієнтів, які отримують будь-який з цих препаратів, є предиктором кращої відповіді на лікування та кращі показники виживаності.^{597,599,779-782} Нещодавно створена робоча група NCCN розглядала питання лікування дерматологічних та інших токсичних явищ, пов'язаних з інгібіторами EGFR.⁷⁸³ Цетуксимаб та панітумумаб також асоціюються з ризиком розвитку венозної тромбоемболії та інших серйозних ПР.^{784,785}

На підставі результатів випробувань PACCE та CAIRO2 експертна група наполегливо рекомендує не застосовувати бевацизумаб одночасно з цетуксимабом або панітумумабом (див. вище Бевацизумаб).^{683,684} Нижче наведено декілька досліджень, в яких оцінювали застосування інгібіторів EGFR у комбінації з різними хіміотерапевтичними засобами.

Цетуксимаб/панітумумаб та сторона розташування первинної пухлини: зростаючий масив даних вказує на те, що локалізація первинної пухлини може бути як прогностичною, так і предиктивною щодо відповіді на інгібітори EGFR при мКРР.⁷⁸⁶⁻⁷⁹⁴ Наприклад, на основі сторони локалізації первинної пухлини було проаналізовано результати участі 75 пацієнтів з мКРР, які отримували цетуксимаб, панітумумаб або цетуксимаб/іринотекан в якості терапії першої або наступних ліній в трьох італійських дослідницьких центрах.⁷⁸⁷ Не було зареєстровано жодної відповіді на лікування у пацієнтів з правобічними первинними пухлинами порівняно з 41% пацієнтів з лівобічними первинними пухлинами ($P=0,003$). Медіана ВБП становила 2,3 та 6,6 місяців у пацієнтів з правобічною та лівобічною пухлинами відповідно (ВР 3,97; 95% ДІ 2,09–7,53; $P<0,0001$).

Найкращі докази прогностичного значення сторони розташування первинної пухлини та відповіді на інгібітори EGFR були отримані в дослідженні CALGB / SWOG 80405 фази III у пацієнтів, яким проводили терапію першої лінії.⁷⁹¹ Дослідження продемонструвало, що у пацієнтів із правобічним розташуванням первинної пухлини із RAS дикого типу (на відрізок від сліпої кишки до печінкового згину) реєстрували довшу ЗВ при лікуванні бевацизумабом, ніж при застосуванні цетуксимабу в якості терапії першої лінії (ВР 1,36; 95% ДІ 0,93–1,99; $P=0,10$), тоді як у пацієнтів з усіма первинними пухлинами із RAS дикого типу, розташованими зліва (від селезінкового згину до прямої кишки), при лікуванні цетуксимабом спостерігався вищий показник ЗВ, ніж при застосуванні бевацизумабу (ВР 0,77; 95% ДІ 0,59–0,99; $P=0,04$).⁷⁹⁵ ЗВ подовжувалася при застосуванні цетуксимабу в порівнянні з бевацизумабом у групі, в якій первинна пухлина була розташована зліва (39,3 місяців у порівнянні з 32,6 місяцями), але скоротилася у групі, в якій первинна пухлина була розташована справа (13,6 місяців у порівнянні з 29,2 місяцями). Ретроспективний аналіз інших сучасних досліджень підтвердив цей висновок.⁷⁹⁴ Ці та інші дані свідчать про те, що цетуксимаб та панітумумаб не приносять майже жодної користі пацієнтам з мКРР, якщо первинна пухлина виникає з правого боку.^{786,787,789} Група експертів вважає, що бік первинної пухлини є сурогатним маркером для не випадкового розподілу молекулярних підтипів по товстій кишці, і що поточний аналіз геномних відмінностей між правосторонніми та лівобічними пухлинами⁷⁹⁶ дозволить краще зрозуміти біологічне пояснення різниці, що спостерігається при відповіді на терапію інгібіторами EGFR. До того часу цетуксимаб або панітумумаб слід призначати тільки пацієнтам, первинні пухлини яких виникли з лівого боку товстої кишки (від селезінкового згину до прямої кишки) в якості терапії першої лінії при метастазуванні. Докази також свідчать про те, що сторона розташування пухлини є предиктором відповіді на інгібітори EGFR у наступних лініях терапії,^{786,787,789} але експертна група чекає на результати більш точних досліджень. Поки такі дані не будуть доступні, для всіх пацієнтів з пухлинами із RAS / BRAF дикого типу можна розглядати можливість застосування панітумумабу або цетуксимабу в наступних лініях терапії, якщо раніше вони не застосовувались.

Цетуксимаб у поєднанні зі схемою FOLFIRI: використання цетуксимабу в якості стартової терапії при метастатичних ураженнях вивчалось в дослідженні CRYSTAL, в якому пацієнтам було випадковим чином призначено терапію за схемою FOLFIRI з цетуксимабом або без нього.⁵⁹⁹ Ретроспективний аналіз підгрупи пацієнтів з відомим статусом пухлини KRAS екзона 2 продемонстрував статистично значуще покращення медіани ВБП при додаванні цетуксимабу при дикому типі (9,9 у порівнянні з 8,7 місяцями; ВР 0,68; 95% ДІ 0,50–0,94; $P=0,02$).⁵⁹⁹ Статистично значуща користь щодо ВБП у пацієнтів з пухлинами із KRAS дикого типу екзона 2, які отримують цетуксимаб, була підтверджена в нещодавній публікації оновленого аналізу даних CRYSTAL.⁶¹⁸ Це недавно проведене дослідження включало ретроспективний аналіз ЗВ у популяції із KRAS дикого типу екзона 2 та виявило поліпшення при додаванні цетуксимабу (23,5 у порівнянні з 20,0 місяцями, $P=0,009$). Важливо зазначити, що додавання цетуксимабу не впливало на якість життя учасників дослідження CRYSTAL.⁷⁹⁷ Як було виявлено в інших дослідженнях, при повторному аналізі зразків ДНК на наявність додаткових мутацій KRAS і NRAS у дослідженні CRYSTAL, у

пацієнтів із пухлинами RAS дикого типу спостерігалось очевидне покращення показників ЗВ (ВР 0,69; 95% ДІ 0,54–0,88), тоді як у пацієнтів з будь-якою мутацією RAS такої закономірності не спостерігалось (ВР 1,05; 95% ДІ 0,86–1,28).⁷⁹⁸

Панітумумаб у поєднанні зі схемою FOLFIRI: FOLFIRI з панітумумабом зазначені в якості варіанту терапії першої лінії при мКРР на основі екстраполяції даних із групи, в якій проводили терапію другої лінії.^{628,729,799, 800}

Цетуксимаб у поєднанні зі схемою FOLFOX: У декількох дослідженнях оцінювали комбінацію схеми FOLFOX та цетуксимабу з метою терапії мКРР першої лінії. Під час ретроспективної оцінки підгрупи пацієнтів з відомим статусом пухлини KRAS екзона 2, включених до рандомізованого дослідження OPUS фази II, додавання цетуксимабу до схеми FOLFOX було пов'язане зі збільшенням частоти об'єктивної відповіді (61% у порівнянні з 37%; ВШ 2,54; P=0,011) і дуже незначним ризиком прогресування захворювання (7,7 у порівнянні з 7,2 місяцями [різниця 15 днів]; ВР 0,57; 95% ДІ 0,36–0,91; P=0,016) порівняно з монотерапією за схемою FOLFOX у підгрупі пацієнтів із пухлинами з KRAS екзона 2 дикого типу.⁵⁹³ Хоча дані, що підтверджують статистично достовірну користь за частотою об'єктивної відповіді та ВВП для пацієнтів з пухлинами з позитивним статусом KRAS екзону 2 дикого типу, були підтверджені в оновленому дослідженні, не спостерігалось покращення показників медіани ЗВ при додаванні цетуксимабу до хіміотерапії (22,8 місяці у групі цетуксимабу порівняно з 18,5 місяцями у групі, яка проходить лише хіміотерапію; ВР 0,85; P=39).⁸⁰¹

Крім того, у недавно проведеному рандомізованому дослідженні MRC COIN фази III не було виявлено переваг у показниках ЗВ (17,9 у порівнянні з 17,0 місяцями; P=0,067) або ВВП (8,6 місяців у обох групах; P=0,60) при додаванні цетуксимабу до схем FOLFOX або CAPEOX як терапії першої лінії для пацієнтів із локально прогресуючим захворюванням або мКРР та KRAS екзона 2 дикого типу.⁶¹⁹ Однак пошукові аналізи дослідження COIN свідчать про користь додавання цетуксимабу у пацієнтів, які отримували терапію за схемою FOLFOX замість CAPEOX.⁶¹⁹

Варто зазначити, що пізніші дослідження, що вивчали ефективність додавання цетуксимабу до схем, що містять оксалиплатин, при терапії першої лінії у пацієнтів з поширеним захворюванням або мКРР та KRAS екзона 2 дикого типу не продемонстрували жодних переваг. Додавання цетуксимабу до схеми Nordic FLOX не продемонструвало жодного покращення показників ЗВ або ВВП у цій популяції пацієнтів у рамках рандомізованого дослідження фази III NORDIC VII за ініціативи Скандинавської групи з біомодуляції колоректального раку.⁸⁰²

Однак результати рандомізованого дослідження фази III CALGB/SWOG 80405, в якому взяли участь більше 1 000 пацієнтів (див. розділі нижче «Цетуксимаб або панітумумаб в порівнянні з бевацизумабом у якості терапії першої лінії»), показали, що комбінація схеми FOLFOX з цетуксимабом може бути ефективною у якості терапії першої лінії при лікуванні мКРР.⁶⁸⁹ Відкрите рандомізоване дослідження TAILOR фази III підтвердило ці результати, повідомляючи про покращення показників ВВП (9,2 у порівнянні з 7,4 місяцями; P=0,004), ЗВ (20,7 у порівнянні з 17,8 місяцями; P=0,02) та ЗЧВ (61,1% у порівнянні з 39,5%; P <0,001) при застосуванні цетуксимабу в якості терапії першої лінії плюс схеми FOLFOX у порівнянні з монотерапією за схемою FOLFOX у пацієнтів з мКРР із RAS дикого типу.⁸⁰³ Отже, експертна група рекомендує цетуксимаб плюс FOLFOX як варіант стартової терапії у пацієнтів з RAS/BRAF дикого типу на пізніх стадіях захворювання або метастазуванням.

Випробування New EPOC, яке було припинено передчасно, оскільки воно відповідало визначеним протоколом критеріям недоцільності, виявило відсутність користі застосування цетуксимабу з метою періопераційної хіміотерапії з приводу метастазів (>85% отримували терапію за схемою FOLFOX або CAPEOX; у пацієнтів, які раніше отримували оксалиплатин, застосовували схему FOLFIRI).⁸⁰⁴ Справді, на тлі того, що в пацієнтів із групи, де застосовували цетуксимаб, виникло менш ніж половина очікуваних явищ, ВВП була значно нижчою (14,8 у

порівнянні з 24,2 місяцями; ВР 1,50; 95% ДІ 1,00–2,25; $P < 0,048$). Подальший аналіз New EPOC, проведений через 5 років після набору останнього пацієнта, повідомив про зниження медіани ЗВ при застосуванні хіміотерапії плюс цетуксимабу порівняно з тільки хіміотерапією (55,4 у порівнянні з 81,0 місяцями; ВР 1,45; 95% ДІ 1,02–2,05; $P = 0,036$).⁸⁰⁵ Таким чином, експертна група попереджає, що цетуксимаб у періопераційному періоді може завдати шкоди пацієнтам. Таким чином, експертна група не рекомендує застосування схеми FOLFOX плюс цетуксимаб пацієнтам з резектабельними пухлинами, тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю пацієнтам з нерезектабельними пухлинами, які потенційно можуть бути конвертовані в резектабельні.

Панітумумабу поєднанні зі схемою FOLFOX: Панітумумаб у комбінації зі схемою FOLFOX^{600,688} або схемою FOLFIRI⁷²⁸ також вивчався у пацієнтів з мКРР у рамках терапії першої лінії. Результати великого, відкритого, рандомізованого дослідження PRIME, в якому порівнювали панітумумаб плюс FOLFOX зі схемою FOLFOX у вигляді монотерапії у пацієнтів з прогресуючим КРР із KRAS / NRAS, продемонстрували статистично значуще покращення показників ВБП (ВР 0,72; 95% ДІ 0,58–0,90; $P = 0,004$) та ЗВ (ВР 0,77; 95% ДІ 0,64–0,94; $P = 0,009$) з додаванням панітумумабу.⁶⁰⁰ Отже, комбінація схеми FOLFOX та панітумумабу залишається варіантом терапії в якості стартового лікування у пацієнтів з поширеним захворюванням або метастазуванням. Важливо відзначити, що додавання панітумумабу мало несприятливий вплив на показники ВБП у пацієнтів з пухлинами, для яких характерна мутація KRAS / NRAS в дослідженні PRIME (див. далі в розділі вище «Мутації KRAS і NRAS» щодо біомаркерів системної терапії).⁶⁰⁰

Цетуксимаб або панітумумаб у порівнянні з бевацизумабом у рамках терапії першої лінії: у рандомізованому, відкритому, багатоцентровому дослідженні FIRE-3 за ініціативи німецької групи АІО порівнювали ефективність схеми FOLFIRI плюс цетуксимаб із терапією за схемою FOLFIRI плюс бевацизумаб у якості терапії першої лінії при KRAS екзона 2 дикого типу при метастазуванні.⁶¹⁵

Це дослідження не досягло первинної кінцевої точки показника об'єктивної відповіді, яка оцінювалася дослідником, у 592 рандомізованих пацієнтів (62,0% у порівнянні з 58,0%; $P = 0,18$). Показники ВБП були майже ідентичними в групах дослідження, але у групі, де застосовували цетуксимаб, було зареєстровано статистично достовірне покращення ЗВ (28,7 у порівнянні з 25,0 місяцями; ВР 0,77; 95% ДІ 0,62–0,96; $P = 0,017$). Група експертів висловлює декілька зауважень щодо дослідження, зважаючи на відсутність рецензії третіми особами та низькі показники терапії другої лінії.^{806,807} Незважаючи на те, що частота ПР була однаковою в обох групах, більша шкірна токсичність спостерігалася у тих, хто отримував цетуксимаб.

Нещодавно були отримані результати дослідження фази III CALGB/SWOG 80405, в якому порівнювали схеми FOLFOX/FOLFIRI з цетуксимабом або бевацизумабом.⁶⁸⁹ У цьому дослідженні пацієнти з KRAS екзона 2 дикого типу отримували терапію за схемою FOLFOX (73%) або FOLFIRI (27%) і були рандомізовані в групи для отримання цетуксимабу або бевацизумабу. Первинна кінцева точка ЗВ була однаковою у групах, 29,0 місяців у групі бевацизумабу, та 30,0 місяців у групі цетуксимабу (ВР 0,88; 95% ДІ 0,77–1,01; $P = 0,08$).

Також були опубліковані результати рандомізованого багатоцентрового дослідження PEAK фази II, в якому порівнювали FOLFOX/панітумумаб з FOLFOX/бевацизумаб у якості терапії першої лінії у пацієнтів з KRAS екзона 2 дикого типу.⁸⁰⁸ У підгрупі, до якої входили 170 учасників з диким типом KRAS/NRAS, на основі розширеного аналізу пухлини, було виявлено, що ВБП була кращою в групі панітумумабу (13,0 у порівнянні з 9,5 місяцями; ВР 0,65; 95% ДІ 0,44–0,96; $P = 0,03$). Було виявлено тенденцію до покращення ЗВ (41,3 у порівнянні з 28,9 місяцями; ВР 0,63; 95% ДІ 0,39–1,02; $P = 0,06$). Остаточний аналіз дослідження PEAK підтвердив, що показник ВБП був кращим у пацієнтів, у яких застосовували схему FOLFOX/панітумумаб при RAS дикого типу (12,8 у порівнянні з 10,1 місяцями; ВР 0,68; 95% ДІ 0,48–0,96; $P = 0,029$).⁸⁰⁹ Незважаючи на те, що ці дані є цікавими, зробити остаточні висновки стає на заваді невеликий розмір вибірки та

обмеження аналізу підгруп.⁸¹⁰

Економічні аналізи вказують на те, що бевацизумаб може бути більш економічно ефективним, ніж інгібітори EGFR при терапії першої лінії у пацієнтів із мКРР,⁸¹¹ хоча останні аналізи вказали на протилежне.^{812,813}

Наразі група експертів розглядає додавання цетуксимабу, панітумумабу або бевацизумабу до хіміотерапії в якості еквівалентів при терапії першої лінії за наявності пухлин із RAS/BRAF дикого типу при метастазуванні.

Пембролізумаб, ніволумаб та іпіліумаб при dMMR/MSI-H-позитивних пухлинах в якості терапії першої лінії.

У рандомізованому відкритому дослідженні KEYNOTE-177 фази III оцінювали використання пембролізумабу порівняно з хіміотерапією з бевацизумабом або без останнього або з цетуксимабом чи без нього в якості терапії першої лінії у 307 пацієнтів з MSI-H/dMMR-позитивним мКРР.⁸¹⁴ Встановлено, що медіана ВБП була довшою при застосуванні пембролізумабу порівняно з хіміотерапією (16,5 у порівнянні з 8,2 місяцями; ВР 0,60; 95% ДІ 0,45–0,80; $P=0,0002$). Підтверджений показник ЗЧВ склав 43,8% при застосуванні пембролізумабу у порівнянні з 33,1% при хіміотерапії. Побічні реакції >3 ступеня тяжкості, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 22% пацієнтів, які отримували пембролізумаб, порівняно з 66% пацієнтів, які отримували хіміотерапію.

Аналогічним чином, у дослідженні CheckMate-142 фази II оцінювали роль ніволумабу в комбінації з іпіліумабом у терапії dMMR/MSI-H-позитивного мКРР першої лінії. В анотації 2019 року до дослідження CheckMate-142 фази II повідомлялося про результати, отримані у 45 пацієнтів з раніше нелікованим MSI-/dMMR-позитивним мКРР.⁸¹⁵ Було встановлено, що ЗЧВ становить 60% (95% ДІ 44,3–74,3%), з медіаною спостереження 13,8 місяців. Через 19,9 місяців спостереження показник ЗЧВ, що був оцінений дослідником, становив 64% (95% ДІ 49–78%), показник контролю захворювання становив 84% (95% ДІ 71–94%), а показника тривалості відповіді не було досягнуто. Через 19,9 місяців спостереження у 20% пацієнтів виникли пов'язані з лікуванням ПР 3 або 4 ступенів, а у 11% пацієнтів ПР призвели до припинення лікування. У резюме результатів від 2020 року повідомлялося про більш тривалий період спостереження в рамках цього самого дослідження.⁸¹⁶ При медіані спостереження тривалістю 29 місяців ЗЧВ зросло до 69%, а показник ПВ становив 13%. Хоча середні показники ВБП та ЗВ ще не були досягнуті, 24-місячні показники для цих параметрів становили 74% та 79% відповідно. Частота ПР, пов'язаних з лікуванням, і частота припинення лікування були схожими із даними, отриманими під час попереднього аналізу. Додаткові результати дослідження CheckMate-142 (включаючи монотерапію ніволумабом або в комбінації з іпіліумабом в якості подальшої терапії) обговорюються в розділах нижче «Пембролізумаб, ніволумаб та іпіліумаб при dMMR/MSI-H-позитивних пухлинах в якості терапії не першої лінії».

Враховуючи ці дані, експертна група рекомендує застосовувати пембролізумаб або ніволумаб, як монотерапію або в комбінації з іпіліумабом, у якості терапії першої лінії для пацієнтів з MSI-H/dMMR-позитивним мКРР, незалежно від того, відповідають вони критеріям для отримання інтенсивної терапії чи ні. Рекомендація щодо ніволумабу плюс іпіліумаб у пацієнтів, які не відповідають критеріям отримання інтенсивної терапії, відноситься до категорії 2В у зв'язку з можливістю реалізації потенційної токсичності комбінованої терапії.

Коментар робочої групи:

Враховуючи вищенаведену інформацію робоча група виклала для зручності основні схеми таргетної терапії Анти-VEGF та Анти-EGFR у вигляді таблиці.

Схеми таргетної терапії при метастатичному РОК

Лікарський засіб	Дозування та спосіб введення	Особливості використання
Основний перелік препаратів таргетної терапії		
Анти-VEGF терапія		
Бевацизумаб	5 мг/кг внутрішньовенна інфузія 1 раз на 2 тижні або 7,5 мг/кг внутрішньовенна інфузія 1 раз на 3 тижні	Інтервал 2-3 тижні.
Анти-EGFR терапія		
Цетуксимаб	400 мг/м ² 2-годинна інфузія з наступним щотижневим введенням по 250 мг/м ²	Потребує визначення статусу KRAS та NRAS
Панітумумаб	6 мг/кг 2-годинна інфузія що два тижні	
Додатковий перелік препаратів таргетної терапії		
Анти-VEGF терапія		
Афліберсепт	4 мг/кг 60-хвилинна внутрішньовенна інфузія з подальшим застосуванням схеми FOLFIRI	Не застосовується у пацієнтів, які отримували бевацизумаб раніше
Мультикіназні інгібітори		
Регорафеніб	160 мг перорально 1-21 день кожні 28 днів	При мутантному типі гену KRAS та NRAS або при прогресуванні на фоні прийому цетуксимабу.
Інгібітори контрольних точок		
Пембролізумаб	200 мг внутрішньовенно 30-хвилинна інфузія 1 раз на 3 тижні	Потребує визначення мікросателітної нестабільності.

Протипоказання до медикаментозного лікування:

- стан за шкалою ECOG 4 бали;
- тяжкий стан хворої внаслідок декомпенсованих порушень функції печінки, нирок та ін.;
- стійка лейкопенія, агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія;
- інша виражена токсичність III – IV ступеню.

Системна терапія другої або наступних ліній

Рішення щодо лікування після прогресування метастатичного захворювання залежать від попередньої терапії. Група експертів рекомендує не використовувати мітоміцин, альфа-інтерферон, таксани, метотрексат, пеметрексед, сунітиніб, сорафеніб, ерлотиніб або гемцитабін як монотерапію, так і в комбінації, у якості терапії для пацієнтів, у яких є ознаки прогресування захворювання після лікування стандартними схемами лікування. Ці засоби не продемонстрували свою ефективність у таких умовах. Крім того, не спостерігалось об'єктивної відповіді на лікування при застосуванні монотерапії капецитабіном у дослідженні фази II у пацієнтів з КРР, резистентним до 5-ФУ.⁸¹⁷

Рекомендовані варіанти терапії після першого прогресування у пацієнтів, які вже отримували терапію, залежать від початкової схеми лікування і викладені в настановах.

Було доведено, що монотерапія іринотеканом, що застосовується після першого прогресування, суттєво покращує ЗВ порівняно з найкращою підтримувальною терапією⁸¹⁸ або інфузійним введенням 5-ФУ/ЛВ.⁸¹⁹ У дослідженні Rougier та співавт.⁸¹⁹ медіана показника ВБП становила 4,2 місяці для іринотекану порівняно з 2,9 місяцями для 5-ФУ ($P=0,030$), тоді як Caningham та співавт.⁸¹⁸ повідомили про показники виживаності через 1 рік, що становили 36,2% у групі, яка отримувала іринотекан, порівняно з 13,8% у групі, в якій застосовували підтримувальну терапію ($P=0,0001$). В результаті мета-аналізу даних п'яти РКД було виявлено, що при застосуванні схеми FOLFIRI не спостерігалось покращення показників ЗВ порівняно з групою, в якій застосовували монотерапію іринотеканом.⁸²⁰ Крім того, у міжгруповому дослідженні N9841, в якому схему FOLFOX порівнювали з монотерапією іринотеканом після першого прогресування мКРР, не спостерігалось значних відмінностей у показниках ЗВ.⁸²¹

У мета-аналізі рандомізованих досліджень було доведено, що додавання таргетного препарату після лікування препаратами першої лінії покращує результати, але також підвищує токсичність.⁸²² Інший мета-аналіз продемонстрував позитивний вплив щодо показників ЗВ та ВБП при продовженні застосування інгібітора ангіогенезу після прогресування у випадках, коли в рамках лікування препаратами першої лінії використовували інгібітори ангіогенезу.⁸²³ Дані, що стосуються конкретних біологічних методів лікування, розглянуті нижче.

Рекомендовано застосовувати терапію цетуксимабом та панітумумабом у рамках терапії не першої лінії у пацієнтів з генами KRAS / NRAS / BRAF дикого типу, у яких спостерігалось прогресування захворювання при застосуванні терапії, що не містить інгібіторів EGFR, цетуксимабу або панітумумабу плюс іринотекану, цетуксимабу або панітумумабу плюс FOLFIRI або монотерапії цетуксимабом або панітумумабом.⁵⁹⁵ У пацієнтів з генами KRAS/NRAS/BRAF дикого типу, у яких спостерігалось прогресування на тлі терапії, яка включала інгібітор EGFR, застосування інгібітора EGFR не рекомендоване в рамках наступних ліній терапії. Жодні дані не свідчать на користь переходу на терапію цетуксимабом або панітумумабом після незадовільного ефекту іншого препарату, і експертна група рекомендує не застосовувати цю практику.

Панітумумаб досліджували в умовах монотерапії при мКРР у пацієнтів з прогресуванням захворювання, які отримували хіміотерапію на основі оксаліплатину/іринотекану у відкритому дослідженні фази III.⁸²⁴ Під час ретроспективного аналізу підгрупи пацієнтів у цьому дослідженні з відомим статусом KRAS екзона 2 пухлини було продемонстровано, що користь панітумумабу в порівнянні з найкращим підтримувальним лікуванням є більш значною у пацієнтів з пухлинами дикого типу гена KRAS екзона 2.⁵⁹¹ ВБП становила 12,3 тижнів у порівнянні з 7,3 тижнями на користь групи пацієнтів, де застосовували панітумумаб. Частота відповіді на панітумумаб становила 17% у порівнянні з 0% у групах, де було виявлено дикий тип, та де було виявлено мутації, відповідно.⁵⁹¹ У недавно проведеному дослідженні фази III порівнювали монотерапію панітумумабом з найкращою підтримувальною терапією у пацієнтів з мКРР екзона 2 дикого типу та прогресуванням захворювання при хіміотерапії оксаліплатином та іринотеканом.⁸²⁵ Первинна кінцева точка ЗВ була кращою при застосуванні панітумумабу (10,0 місяців у порівнянні з 7,4 місяцями; ВР 0,73; 95% ДІ 0,57–0,93; $P<0,01$).

Панітумумаб також вивчався в рамках комбінованої терапії в умовах прогресування мКРР. Серед пацієнтів з пухлинами дикого типу KRAS екзона 2, які були включені у велике дослідження Study 181, в якому порівнювали схему FOLFIRI із FOLFIRI плюс панітумумаб як терапію другої лінії при мКРР, додавання біопрепарату було пов'язане з покращенням медіани ВБП (5,9 у порівнянні з 3,9 місяцями; ВР 0,73; 95% ДІ 0,59–0,90; $P=0,004$), хоча відмінності між показниками ЗВ поміж групами не досягли рівня статистичної достовірності.⁷²⁹ Ці результати були підтверджені в кінцевих результатах дослідження Study 181.⁸⁰⁰ Крім того, повторний аналіз дослідження STEPP показав, що користь від комбінації спостерігалася в учасників без мутацій гена RAS.⁸²⁶ До того ж, вторинний аналіз дослідження STEPP показав, що панітумумаб у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану в рамках терапії другої лінії демонструє

прийнятний профіль токсичності.⁷⁹⁹ У рандомізованому багатоцентровому дослідженні PICCOLO, в якому оцінювали безпеку та ефективність іринотекану/панітумумабу, не було досягнуто первинної кінцевої точки покращення ЗВ у пацієнтів із пухлинами KRAS/NRAS дикого типу.⁶²⁸

Цетуксимаб вивчали в якості монотерапії,^{595,779,827,828} а також в комбінації з іринотеканом⁸²⁷ у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при застосуванні стартової терапії, що не містить цетуксимаб або панітумумаб при метастазуванні. Результати великого дослідження фази III, в якому порівнювали іринотекан з цетуксимабом або без нього, не продемонстрували різниці в ЗВ, але продемонстрували значне покращення частоти відповіді та медіани ВБП при застосуванні іринотекану та цетуксимабу порівняно з тільки іринотеканом.⁸²⁹ Важливо відзначити, що в цьому дослідженні статус KRAS не досліджувався, а токсичність була вищою в групі, в якій застосовували цетуксимаб (наприклад, висипання, діарея, електролітний дисбаланс).⁸²⁹

У ретроспективному аналізі підгрупи пацієнтів з відомим статусом пухлини KRAS екзона 2, які отримували монотерапію цетуксимабом у якості терапії другої лінії,⁷⁷⁹ було продемонстровано, що користь застосування цетуксимабу в порівнянні з найкращою підтримувальною терапією була більш значною у пацієнтів з пухлинами дикого типу KRAS екзона 2.⁵⁹⁵ Для цих пацієнтів медіана ВБП становила 3,7 у порівнянні з 1,9 місяця (ВР 0,40; 95% ДІ 0,30–0,54; $P < 0,001$), а медіана ЗВ становила 9,5 у порівнянні з 4,8 місяцями (ВР 0,55; 95% ДІ 0,41–0,74); $P < 0,001$), із перевагою в групі, в якій застосовували цетуксимаб.⁵⁹⁵

У рандомізованому, багатоцентровому, відкритому дослідженні ASPCCCT фази III порівнювали монотерапію цетуксимабом із монотерапією панітумумабом в умовах метастазів, рефрактерних до хіміотерапії.⁸³⁰ Первинна кінцева точка ЗВ не меншої ефективності була досягнута, з медіаною ЗВ 10,4 місяців (95% ДІ 9,4–11,6) у групі, де застосовували панітумумаб, та 10,0 місяців (95% ДІ 9,3–11,0) у групі, де застосовували цетуксимабом (ВР 0,97; 95% ДІ 0,84–1,11). Частота виникнення ПР була однаковою в обох групах. В результаті підсумкового аналізу ASPCCCT дійшли до такого ж висновку, на основі даних про медіану ЗВ протягом 10,2 місяців у групу, де застосовували панітумумаб, та 9,9 місяців у групі, де застосовували цетуксимаб (ВР 0,98; 95% ДІ 0,82–1,07).⁸³¹

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні SPIRITT фази II було рандомізовано 182 пацієнтів з пухлинами дикого типу KRAS, у яких захворювання прогресувало при терапії першої лінії на основі оксаліплатину плюс бевацизумабу до груп, в яких застосовували схему FOLFIRI плюс бевацизумаб або FOLFIRI плюс панітумумаб.⁸³² Жодної різниці між результатами первинної кінцевої точки ВБП між групами пацієнтів не було виявлено (7,7 місяців у групі, де застосовували панітумумаб, у порівнянні з 9,2 місяців у групі, де застосовували бевацизумаб; ВР 1,01; 95% ДІ 0,68–1,50; $P = 0,97$).

Бевацизумаб в рамках не першої лінії лікування У дослідженні TML (ML18147) пацієнти з мКРР, в яких прогресування захворювання відбувалося при застосуванні схем, що містять бевацизумаб, отримували терапію другої лінії, що складається з іншої схеми хіміотерапії в поєднанні з бевацизумабом або без нього.⁸³³ В цьому дослідженні було досягнуто заданої первинної кінцевої точки, у пацієнтів, які продовжували лікування бевацизумабом, при цьому спостерігалось помірне покращення ЗВ (11,2 місяців у порівнянні з 9,8 місяців; ВР 0,81; 95% ДІ 0,69–0,94; $P = 0,0062$). Аналіз підгруп у цьому дослідженні показав, що ці ефекти лікування не залежали від статусу гена KRAS екзона 2.⁸³⁴

Подібні результати були отримані у рандомізованому дослідженні BEVYP фази III групи GONO, в якому ВБП у пацієнтів, які продовжували лікування бевацизумабом та з використанням іншого режиму хіміотерапії після прогресування захворювання як наслідок терапії за допомогою бевацизумабу, становила 6,8 місяців у порівнянні з 5,0 місяцями у контрольній групі (ВР 0,70; 95% ДІ 0,52–0,95; $P = 0,001$).⁸³⁵ Покращення ЗВ також спостерігалось в групі, в якій застосовували

бевацизумаб (ВР 0,77; 95% ДІ 0,56–1,06; $P=0,04$). У дослідженні EAGLE було рандомізовано 387 пацієнтів із прогресуючим захворюванням після терапії на основі оксаліплатину в поєднанні з бевацизумабом та після терапії другої лінії з використанням схеми FOLFIRI плюс бевацизумаб у дозі 5 мг або 10 мг/кг.⁸³⁶ Не було виявлено жодної різниці між показниками ВВП або часу до втрати ефективності лікування між групами, що вказує на те, що доз бевацизумабу 5 мг/кг є належною дозою при лікуванні мКРР у якості терапії другої лінії.

Продовження застосування бевацизумабу після прогресування захворювання на цій терапії також вивчали в умовах онкологічних закладів за допомогою ретроспективного аналізу даних 573 пацієнтів, отриманих із електронної системи медичних карток пацієнтів із онкологічними захворюваннями США під назвою iKnowMed.⁸³⁷ Застосування бевацизумабу після прогресування захворювання асоціювалося з вищим показником ЗВ (ВР 0,76; 95% ДІ 0,61–0,95) та вищим показником ЗВ після прогресування (ВР 0,74; 95% ДІ 0,60–0,93) за даними багатофакторного аналізу. Аналіз когорти пацієнтів, за якою проводили спостереження, у дослідженні ARIES вказав на подібні результати: вищі показники виживаності після прогресування захворювання при продовженні застосування бевацизумабу (ВР 0,84; 95% ДІ 0,73–0,97).⁸³⁸

Загалом, ці дані (разом із даними дослідження VELOR, які наведені нижче) показують, що продовження застосування блокади за допомогою VEGF в рамках терапії другої лінії забезпечує незначний, проте статистично значущий позитивний ефект щодо ЗВ. Група експертів до варіантів лікування другої лінії у редакціях Настанов NCCN щодо раку товстої та прямої кишки від 2013 року додала продовження застосування бевацизумабу. Він може бути доданий до будь-якої схеми лікування, яка не містить іншого таргетного препарату. Група експертів підтверджує відсутність даних, що свідчать про користь застосування бевацизумабу в поєднанні з іринотеканом в цій ситуації, але вважає, що такий варіант є прийнятним, особливо у пацієнтів, у яких захворювання прогресувало при застосуванні 5-ФУ або капецитабіну. При застосуванні ангіогенного препарату в рамках терапії другої лінії перевагу надають бевацизумабу, а не зів-афліберсепту та рамупирумабу (див. нижче), враховуючи токсичність та/або вартість.⁸³⁹ Крім призначення другої лінії терапії, бевацизумаб можна комбінувати з трифлуридин-типірацилом [див. нижче інформацію про трифлуридин-типірацил (TAS-102)].

Також може виявитися доцільним розглянути можливість застосування бевацизумабу в рамках терапії другої лінії після прогресування захворювання на терапії першої лінії, до якої не входив бевацизумаб.⁸⁴⁰ Однак немає даних, що свідчать на користь додавання бевацизумабу до схеми лікування після прогресування захворювання при лікуванні за цією самою схемою. Рандомізоване дослідження ECOG E3200 фази III у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування при використанні терапії першої лінії без бевацизумабу, продемонструвало, що додавання бевацизумабу до схеми FOLFOX у якості терапії другої лінії помірно покращило виживаність.⁸⁴⁰ Медіана ЗВ становила 12,9 місяців для пацієнтів, у яких застосовували FOLFOX плюс бевацизумаб, порівняно з 10,8 місяцями для пацієнтів, у яких застосовували тільки FOLFOX ($P=0,0011$).⁸⁴⁰ Застосування бевацизумабу як монотерапії не рекомендується, оскільки було доведено, що він має нижчу ефективність у порівнянні з даними отриманими у групах пацієнтів, у яких застосовували тільки схему FOLFOX або FOLFOX плюс бевацизумаб.⁸⁴⁰

Зів-афліберсепт

Зів-афліберсепт – це рекомбінантний білок, який містить частину рецепторів до VEGF-1 і 2 людини, приєднаних до частини Fc людського IgG1.⁸⁴¹ Він призначений для того, щоб працювати за принципом пастки VEGF для запобігання активації рецепторів VEGF і, таким чином, пригнічувати ангіогенез. У дослідженні VELOR було проведено випробування на зів-афліберсепт у якості терапії другої лінії у пацієнтів з мКРР, який прогресував після однієї схеми, що включала оксаліплатин. В дослідженні було досягнуто первинну кінцеву точку у вигляді незначного покращення ЗВ (13,5 місяців для пацієнтів з групи FOLFIRI/зів-афліберсепт у порівнянні з 12,1 місяцями для пацієнтів з групи FOLFIRI/плацебо; ВР 0,82; 95% ДІ 0,71–0,94; $P=0,003$).⁸⁴²

Заздалегідь визначений аналіз підгруп у дослідженні VELOR виявив, що медіана ЗВ у групі зів-афліберсепту порівняно з групою плацебо становила 12,5 місяців (95% ДІ 10,8–15,5) у порівнянні з 11,7 місяцями (95% ДІ 9,8–13,8) у пацієнтів, у яких під час попередньої терапії було використано бевацизумабом, та 13,9 місяців (95% ДІ 12,7–15,6) порівняно з 12,4 місяцями (95% ДІ 11,2–13,5) у пацієнтів без застосування бевацизумабу під час попередньої терапії.⁸⁴³

ПР, пов'язані з терапією за допомогою зів-афліберсепту у дослідженні VELOR, призвели до припинення лікування у 26,6% пацієнтів порівняно з 12,1% у групі плацебо.⁸⁴² Найчастішими причинами припинення лікування були астения/втома, інфекції, діарея, артеріальна гіпертензія та тромбоемболії вен.

Зів-афліберсепт виявляв активність лише у комбінації зі схемою FOLFIRI у пацієнтів, які раніше не отримували терапію за схемою FOLFIRI. Немає даних, які б свідчили про активність схеми FOLFIRI плюс зів-афліберсепт у пацієнтів, у яких захворювання прогресувало при лікуванні схемою FOLFIRI плюс бевацизумаб або навпаки, і жодні дані не свідчать про активність монотерапії зів-афліберсептом. До того ж, додавання зів-афліберсепту до схеми FOLFIRI у рамках терапії першої лінії в пацієнтів з мКРР у дослідженні AFFIRM фази II не продемонструвало жодної користі та підвищеної токсичності.⁸⁴⁴ Таким чином, експертна група додала зів-афліберсепт як варіант лікування в рамках терапії другої лінії в комбінації зі схемою FOLFIRI або іринотеканом лише після прогресування захворювання при терапії, до якої не включено іринотекан. Однак у цій ситуації експертна група надає перевагу бевацизумабу, а не зів-афліберсепту та рамуцирумабу (див. нижче), враховуючи токсичність та/або вартість.⁸³⁹

Коментар робочої групи:

На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб зів-афліберсепт в Україні не зареєстрований.

Рамуцирумаб

Іншим інгібітором ангіогенезу є моноклональне антитіло людини рамуцирумаб, яке націлене на позаклітинний домен рецептора VEGF-2, щоб блокувати передачу сигналу за допомогою VEGF.⁸⁴⁵ У багатоцентровому дослідженні RAISE фази III 1072 пацієнти з мКРР, у яких захворювання прогресувало при терапії першої лінії з використанням фторпіримідину/оксалиплатину/ бевацизумабу, були рандомізовані до групи, в якій застосовували схему FOLFIRI або до групи, де застосовували терапію рамуцирумабом, або до групи, в якій використовували плацебо.⁸⁴⁶ Первинна кінцева точка ЗВ у популяції пацієнтів, яким була призначена терапія (ІТТ) була досягнута через 13,3 місяців та 11,7 місяців у групах, де застосовували рамуцирумаб та плацебо відповідно, із ВР 0,84 (95% ДІ 0,73–0,98; $P=0,02$). ВБП через 5,7 місяців та 4,5 місяці також покращилася із додаванням рамуцирумабу (ВР 0,79; 95% ДІ 0,70–0,90; $P<0,0005$). В результаті аналізу підгруп у дослідженні RAISE згодом стало відомо про подібні ефективність та безпеку серед підгруп пацієнтів з різним мутаційним статусом гена KRAS, часом до прогресування захворювання при терапії першої лінії та віком.⁸⁴⁷

Частота припинення терапії внаслідок ПР в дослідженні RAISE становила 11,5% в групі застосування рамуцирумабу та 4,5% в групі застосування плацебо. Найчастішими ПР 3-го або вище ступеня тяжкості були нейтропенія, артеріальна гіпертензія, діарея та втома. Крім того, мета-аналіз шести досліджень фази III показав, що рамуцирумаб не підвищував ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень, венозних тромбоемболічних ускладнень, кровотеч високого ступеня тяжкості або кровотеч із ШКТ тяжкого ступеня порівняно з групою контролю, в якій застосовували плацебо.⁸⁴⁸ Ці результати свідчать про те, що відмінністю рамуцирумабу серед інгібіторів ангіогенезу може бути те, що він не підвищує ризик виникнення цих явищ.

Враховуючи результати дослідження RAISE, експертна група додала рамуцирумаб як варіант терапії другої лінії в комбінації зі схемою FOLFIRI або іринотеканом після прогресування

захворювання при проведенні терапії, що не передбачає застосування іринотекану. Як і у випадку із зів-афліберсептом, жодні дані не вказують на активність схеми FOLFIRI плюс рамуцирумаб у пацієнтів, у яких відбулося прогресування захворювання на фоні терапії за схемою FOLFIRI плюс бевацизумаб або навпаки, і жодні дані не свідчать на користь активності монотерапії рамуцирумабом. У випадках, коли застосовується ангіогенний препарат за таких умов, група експертів надає перевагу бевацизумабу перед зів-афліберсептом та рамуцирумабом, беручи до уваги токсичність та/або вартість.⁸³⁹

Енкорафеніб плюс цетуксимаб або панітумумаб при захворюванні із наявністю мутації V600E гена BRAF в якості терапії не першої лінії.

Вивчали застосування комбінації інгібітора BRAF, енкорафенібу та інгібітора MEK, бініметинібу із цетуксимабом у рандомізованому дослідженні BEACON фази III у пацієнтів із ККР із метастазуванням, із наявністю мутації V600E гена BRAF.^{849,850} Показники безпеки, отримані у ввідній фазі дослідження BEACON, продемонстрували багатообіцяючі результати щодо ефективності із показником ЗЧВ 48% (95% ДІ 29,4–67,5%) серед 29 пацієнтів, включених до аналізу ефективності. Серед 30 пацієнтів, які отримували лікування у ввідному періоді з безпеки, найбільш поширеними ПР 3-го чи 4-го ступеня були втома (13%), анемія (10%), підвищення рівня креатинфосфокінази (10%), підвищення рівня аспартаттрасамінази (АСТ) (10%) та інфекції сечовивідних шляхів (10%).⁸⁴⁹

Згодом у рандомізованій групі дослідження BEACON також повідомлялося про обнадійливі результати, включаючи позитивний вплив на показники ЗВ.⁸⁵⁰ Для цієї частини дослідження 665 пацієнтів були рандомізовані для отримання або трикомпонентної терапії, двокомпонентної терапії енкорафенібом та цетуксимабом, або в групу контролю, де застосовували цетуксимаб плюс іринотекан або FOLFIRI. Остаточні результати дослідження BEACON продемонстрували, що медіана ЗВ склала 5,9 місяців, 9,3 місяців та 9,3 місяців для контрольної групи, групи двокомпонентної та трикомпонентної терапії відповідно, після середньої тривалості спостереження 12,8 місяців.⁸⁵¹ Показники ЗЧВ становили 2%, 20% та 27% відповідно, а показники ПР 3-го або вище ступеня тяжкості були максимальними у групі трикомпонентної терапії, хоча додавання бініметинібу не покращило ЗВ або ЗЧВ порівняно з двокомпонентною терапією.

Оцінка якості життя показала, що двокомпонентні та трикомпонентні схеми призводили до схожим чином довшого збереження якості життя порівняно з групою контролю. На основі цього звіту експертна група NCCN дійшла висновку, що для пацієнтів з мКРР, із мутацією V600E BRAF, слід рекомендувати лише двокомпонентну терапію із використанням енкорафенібу та цетуксимабу або панітумумабу.

Існують дані про застосування цетуксимабу або панітумумабу у комбінації з іринотеканом та вемурафенібом⁸⁵² або дабрафенібу плюс траметиніб⁸⁵³ для мКРР із мутацією V600E BRAF. Однак, враховуючи вищенаведені дані та/або нижчу токсичність двокомпонентної терапії із застосуванням енкорафенібу, експертна група проголосувала за невключення рекомендацій щодо цих схем лікування в поточній редакції настанов.

Варіанти системної терапії у випадках захворювання із ампліфікацією гена HER2 Група експертів рекомендує три різні схеми лікування як варіанти подальшого лікування мКРР при ампліфікаціях гена HER2: фам-трастузумаб дерустекан-пхкі (Т-DXd) у вигляді монотерапії або трастузумаб у комбінації з пертузумабом або лапатинібом. Ці схеми можуть також підходити пацієнтам з раніше нелікованим мКРР із ампліфікацією гена HER2, яким не підходять інтенсивні схеми терапії. Група експертів NCCN зазначає, що схвалені FDA біоаналоги можуть бути замінені трастузумабом у тих випадках, коли терапія рекомендована в рамках цих Настанов (див. вище розділ «Біоаналоги» для отримання додаткової інформації). Результати клінічних випробувань, що підтверджують кожну з цих схем, детально описані нижче.

Трастузумаб плюс пертузумаб: комбінована схема застосування інгібіторів HER2, трастузумабу та пертузумабу, була вивчена під час аналізу підгруп багатокошикового

дослідження MyPathway фази Іа.⁸⁵⁴ До цієї підгрупи було включено 57 пацієнтів з мКРР із ампліфікацією гена HER2, які в якості терапії отримували комбінацію пертузумабу та трастузумабу. ЗЧВ становило 32% (95% ДІ 20–45%), з 1 повною відповіддю та 17 частковими відповідями на лікування. У тридцяти семи відсотків пацієнтів, які отримували трастузумаб плюс пертузумаб, спостерігались ПР 3 або 4 ступеня тяжкості, серед яких найчастішими були гіпокаліємія та біль у животі. В іншому кошиковому дослідженні TAPUR фази ІІ також досліджували комбінацію трастузумабу та пертузумабу при мКРР із ампліфікацією гена HER2.⁸⁵⁵ У цьому дослідженні 28 пацієнтів з прогресуючим КРР та ампліфікацією гена HER2, які отримували інтенсивне лікування, отримували цю комбінацію препаратів. Отримано повідомлення про чотири часткові відповіді на лікування та 10 випадків стабільного захворювання протягом щонайменше 16 тижнів, що призводило контролю захворювання у 50% та показника ЗЧВ 14%. У двох пацієнтів була щонайменше одна ПР 3-го ступеня, включаючи анемію, інфузійну реакцію та дисфункцію лівого шлуночка.

Трастузумаб плюс лапатиніб: комбінацію трастузумабу з подвійним інгібітором HER2/EGFR – лапатинібом, вивчали у багатоцентровому дослідженні HERACLES фази ІІ.⁶⁴⁰ У це дослідження було включено 27 пацієнтів з HER2-позитивними пухлинами, які раніше отримували лікування трастузумабом та лапатинібом. ЗЧВ становило 30% (95% ДІ 14–50%), із зареєстрованими однією повною відповіддю, сімома частковими відповідями на лікування та 12 пацієнтами зі стабільним захворюванням. У 22% пацієнтів, які отримували трастузумаб плюс лапатиніб, виникали ПР 3 ступеня, включаючи втому (чотири пацієнти), шкірні висипання (один пацієнт) та підвищений рівень білірубіну (один пацієнт).⁶⁴⁰

T-DXd: Антитіла проти HER2 та кон'югат інгібіторів топоізомерази вивчали у багатоцентровому дослідженні DESTINY-CRC01 фази 2 за участю 78 пацієнтів з пухлинами із експресією гена HER2, нерезектабельним диким типом RAS/BRAF та/або мКРР, який вже прогресував при застосуванні щонайменше двох попередніх схем лікування.⁸⁵⁶ Пацієнтів розподілили на три когорти на основі рівня експресії HER2 (когорта А: ІГХ 3+ або ІГХ 2+/ISH+ (гібридизація in situ); когорта В: ІГХ 2+/ISH-; когорта С: ІГХ 1+). У когорті А первинна кінцева точка ЗЧВ складала 45,3%, із зареєстрованою одною повною відповіддю на лікування та 23 частковими відповідями. Медіана ВБП в цій групі становила 6,9 місяців, а медіана ЗВ ще не була досягнута. Не було зареєстровано жодних клінічних відповідей у когортах В або С. Двадцять п'ять відсотків пацієнтів отримували терапію анти-HER2 препаратами в анамнезі; для цих пацієнтів ЗЧВ становило 43,8%. Побічні реакції >3 ступеня, що виникли у зв'язку з лікуванням, були зареєстровані у 61,5% пацієнтів, серед яких найчастіше спостерігалися зниження кількості нейтрофілів та анемія. Слід зазначити, що у п'яти пацієнтів із цього дослідження розвинулось інтерстиціальне захворювання легень, пов'язане з T-DXd, включаючи два летальні випадки внаслідок цього ускладнення (2,6% всіх пацієнтів).

Пембролізумаб, ніволумаб, іпіліумаб та достарлімаб-gxly при dMMR/MSI-H-позитивних пухлинах у пацієнтів, яким проводили терапію не першої лінії.

Пембролізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло IgG4, яке з високою афінністю зв'язується з PD-1, запобігаючи його взаємодії з PD-L1 та PD-L2 і таким чином забезпечуючи імунне розпізнавання та відповідь.⁶⁵⁵

У дослідженні фази ІІ оцінювали активність пембролізумабу у 11 пацієнтів з dMMR-позитивним КРР, у 21 пацієнта з рMMR-позитивним КРР та у дев'яти пацієнтів з карциномами відмінного від колоректального походження.⁸⁵⁷ В усіх пацієнтів було підтверджене прогресуюче метастатичне захворювання; у пацієнтів з груп із колоректальним ураженням прогресування захворювання відбувалося впродовж двох–чотирьох попередніх курсів терапії. Первинними кінцевими точками були показник об'єктивної відповіді, пов'язаний з імунітетом, і 20-тижневий показник ВБП, пов'язаний з імунітетом. Частота об'єктивної відповіді, пов'язаної з імунною системою, становила 40% (95% ДІ 12–74%) у групі з dMMR-позитивним КРР, 0% (95% ДІ 0–20%)

у групі з pMMR-позитивним KPP та 71% (95% ДІ 29–96%) у групі з dMMR-позитивними карциномами відмінного від колоректального походження. 20-тижневий показник ВБП, пов'язаний з імунною системою, становив 78% (95% ДІ 40–97%), 11% (95% ДІ 1–35%) та 67% (95% ДІ 22–96%) відповідно. Ці результати вказують на те, що MSI є прогностичним маркером ефективності пембролізумабу для різних типів пухлин. Крім того, середні показники ВБП та ЗВ не були досягнуті в групі з dMMR-позитивним KPP та становили 2,2 та 5,0 місяців у групі з pMMR-позитивним KPP відповідно (ВР щодо прогресування захворювання або смерті, 0,10; $P < 0,001$). В іншому дослідженні KEYNOTE-164 фази II досліджували ефективність пембролізумабу у 124 пацієнтів з MSI- H/dMMR-позитивним мKPP, у яких застосовували принаймні одну терапію нижчої лінії.⁸⁵⁸ Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, були розділені на дві когорти залежно від того, чи отримували вони 2 або більше ліній терапії, включаючи фторпіримідин, оксаліплатин та іринотекан (когорта А), або 1 чи більше ліній терапії (когорта В). Повідомлялося, що ЗЧВ становило 33% для обох когорт, при цьому середня тривалість відповіді на лікування не була досягнута на момент публікації.

Медіана ВБП становила 2,3 місяці та 4,1 місяці для когорт А та В відповідно. Медіана ЗВ становила 31,4 місяця в когорті А і не була досягнута в когорті В. Пов'язані з лікуванням ПР 3 ступеня виникли у 16% пацієнтів у когорті А та 13% у когорті В, серед яких найчастішими були панкреатит, втома, підвищення рівня аланінамінотрансферази та підвищення рівня ліпази.

Ніволумаб – це ще одне гуманізоване антитіло, що блокує IgG4 PD-1,⁸⁵⁹ яке вивчали в комбінації з іпілілумабом або без нього у пацієнтів з мKPP у мультикогортному дослідженні CheckMate-142.^{860,861} Одна когорта цього дослідження включала 74 пацієнтів з dMMR-позитивним KPP, які отримували ніволумаб. ЗЧВ для цих пацієнтів становило 31,1% (95% ДІ 20,8–42,9%), причому у 69% пацієнтів контроль захворювання утримувався протягом щонайменше 12 тижнів. Медіана тривалості відповіді ще не була досягнута на момент збору даних. ВБП та ЗВ становили 50% та 73% відповідно через 1 рік. Побічні реакції 3 або 4 ступеня, пов'язані із застосуванням лікарських засобів, виникали у 20% пацієнтів, причому найчастіше спостерігалось підвищення рівня амілази та підвищення рівня ліпази.⁸⁶¹ Інша когорта пацієнтів дослідження CheckMate-142 включала 119 пацієнтів з dMMR-позитивним KPP, які отримували ніволумаб у комбінації з іпілілумабом. Для цієї когорти ЗЧВ становило 55% (95% ДІ 45,2–63,8%), а показник контролю захворювання протягом щонайменше 12 тижнів становила 80%. ВБП та ЗВ становили 71% та 85% відповідно через 1 рік. Крім того, спостерігалися значні, клінічно значні покращення функціонування, зменшення симптомів та покращення якості життя, про які повідомляли пацієнти. Побічні реакції 3–4 ступенів, пов'язані з лікуванням, виникали у 32% пацієнтів, але піддавалися лікуванню.⁸⁶⁰ Поглиблений аналіз профілю безпеки ніволумабу плюс іпілілумабу в дослідженні CheckMate-142 продемонстрував, що попередньо визначені в протоколі дослідження ПР, що становлять особливий клінічний інтерес (наприклад, ендокринні, шлунково-кишкові, печінкові, легеневі, ниркові та шкірні реакції), як правило, виникали на початку лікування, піддавалися лікуванню за допомогою доказових алгоритмів та минули.⁸⁶²

Третє гуманізоване антитіло, що блокує PD-1 IgG4, достарлімаб-gxly, було схвалено FDA для лікування дорослих пацієнтів з рецидивуючими або поширеними солідними пухлинами з позитивним статусом dMMR, які прогресували під час або після лікування, і цим пацієнтам не залишилося задовільних альтернативних варіантів терапії.⁸⁶³

Безпеку та ефективність застосування препарату достарлімаб-gxly оцінювали в дослідженні GARNET фази I у пацієнтів з пізніми стадіями солідних пухлин, які раніше отримували системну терапію з приводу пізніх стадій захворювання.⁸⁶⁴ У когорті F цього дослідження було включено пацієнтів з dMMR-позитивним або POLEmut-позитивними солідними пухлинами відмінного від ендометріального походження, більшість з яких були злоякісними пухлинами травного тракту. Зі 106 пацієнтів, які брали участь в аналізі ефективності, підтверджене ЗЧВ у випадках dMMR-позитивних пухлин становила 38,7% (95% ДІ 29,4–48,6%), при цьому у 7,5% вдалося досягти

повної відповіді на лікування. Окремо для KPP показник ЗЧВ склав 36,2% (95% ДІ 25,0–48,7%). Пов'язані з лікуванням побічні реакції були зареєстровані у 68,8% зі 144 пацієнтів, включених до аналізу безпеки, і у 8,3% було зареєстровано щонайменше одна ПР >3 ступеня тяжкості. Підвищення рівня ліпази було найчастішим явищем, і два пацієнти припинили лікування достарлімабом-gxly внаслідок ПР, пов'язаної з лікуванням.

Беручи до уваги ці дані, експертна група рекомендує пембролізумаб, ніволумаб, ніволумаб плюс іпіліумаб або достарлімаб-gxly як варіанти лікування наступної лінії у пацієнтів з метастатичним dMMR/MSI-H-позитивним KPP. Ці методи лікування доступні лише для пацієнтів, які раніше не отримували інгібіторів імунних контрольних точок. Тривають клінічні випробування з метою підтвердити користь цих препаратів за таких умов.

Незважаючи на те, що інгібітори імунної контрольної точки PD-1, як правило, добре переносяться, серйозні побічні реакції – багато з яких імуноопосередковані – виникають у 21–41% пацієнтів.^{857,860,861,865} Найбільш поширені імуноопосередковані побічні реакції стосуються шкіри, печінки, нирок, травного тракту, легень та ендокринної системи.⁸⁶⁶⁻⁸⁶⁸ Пневмоніт, що виникає приблизно у 3–7% пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами імунних контрольних точок, є одним з найсерйозніших побічних ефектів при застосуванні інгібіторів PD-1.^{866,869-871}

Ларотректиніб або ентректиніб у якості терапії не першої лінії при захворюваннях, при яких виявляють злиття генів NTRK.

В недавньому проведенні дослідження було виявлено, що у приблизно від 0,2% до 1% KPP відбувається злиття генів NTRK.^{651,652} FDA схвалив два таргетні препарати, ларотректиніб та ентректиніб, які застосовуються у пацієнтів із метастатичними, нерезектабельними солідними пухлинами, які позитивні на злиття гена NTRK і для них не існує задовільних альтернативних варіантів лікування, незалежно від локалізації первинної пухлини.^{872,873}

У зведеному аналізі трьох досліджень (фаза I, що включала дорослих, фаза I/II за участю дітей та фаза II дослідження NAVIGATE за участю підлітків та дорослих) вивчали безпеку та ефективність ларотректинібу у 55 пацієнтів з пухлинами, позитивними на злиття гену NTRK, в тому числі у чотирьох пацієнтів із раком товстої кишки.⁶⁵⁰ Для всієї популяції ЗЧВ становило 75% (95% ДІ 61–85%) за результатами незалежної експертизи та 80% (95% ДІ 67–90%) за оцінкою дослідника,⁶⁵⁰ хоча в інструкції з медичного застосування вказано, що ЗЧВ для саме пухлин товстої кишки становить 25%.⁸⁷³ Було встановлено, що ларотректиніб має добру переносимість, оскільки більшість (93%) ПР мають ступінь тяжкості 1 або 2, а більш ніж у 5% пацієнтів не спостерігалось жодних ПР 3 або 4 ступеня тяжкості.⁶⁵⁰ Подальший аналіз цих трьох досліджень включав 159 пацієнтів, вісім – із раком товстої кишки, і як наслідок повідомлялося про схожі з попереднім аналізом результати.⁸⁷⁴ У цьому останньому аналізі ЗЧВ становило 79% (95% ДІ 72–85%) за оцінкою дослідника, а частота повних відповідей на лікування склала 16%. В результаті аналізу даних 14 пацієнтів з онкологічними захворюваннями ШКТ, які отримували лікування ларотректинібом у дослідженні NAVIGATE, повідомлялося про медіану ВБП 5,3 місяці (95% ДІ 2,2–9,0) та медіану ЗВ 33,4 місяці (95% ДІ 2,8–36,5%).⁸⁷⁵ Дані про відповіді все ще були в процесі отримання від п'яти пацієнтів, що призвело до цензурування результатів. З 8 пацієнтів з раком товстої кишки у 50% спостерігалася часткова відповідь, а в 50% захворювання було стабільним.

Комплексний аналіз трьох глобальних досліджень фази I/II (ALKA-372-001, STARTRK-1 та STARTRK-2) продемонстрував ефективність та безпеку ентректинібу у 54 дорослих пацієнтів з поширеними або метастатичними солідними пухлинами, статус яких є позитивним щодо злиття генів NTRK.⁸⁷⁶ Для всієї популяції ЗЧВ становило 57% (95% ДІ 43,2–70,8%), медіана ВБП становила 11 місяців (95% ДІ 8,0–14,9%), а медіана ЗВ становила 21 місяць (95% ДІ 14,9%–не піддається оцінці) шляхом незалежної оцінки. Середня тривалості відповіді на лікування становила 10 місяців (95% ДІ 7,1%–не піддається оцінці). З чотирьох пацієнтів з KPP в цьому дослідженні в одного була зареєстрована відповідь на лікування. Слід зазначити, що аналогічне ЗЧВ (50% у порівнянні з 60%) спостерігалось серед пацієнтів з метастазами в центральну нервову

систему, що вказує на активність ентректинібу в цій популяції. Було встановлено, що ентректиніб добре переноситься, оскільки більшість ПР, пов'язаних з лікуванням, проявлялися у вигляді 1 або 2 ступеня тяжкості і піддавалися лікуванню шляхом зниження дози, терапію довелося відмінити у декількох (4%) пацієнтів внаслідок ПР, пов'язаних з лікуванням.

На підставі цих результатів експертна група додала ларотректиніб та ентректиніб як наступні варіанти лікування у пацієнтів із захворюванням, позитивним на злиття гена NTRK, визнавши, що ці методи лікування не будуть доцільними для більшості пацієнтів через рідкість злиття NTRK при KPP.

Коментар робочої групи:

На момент розробки клінічної настанови лікарські засоби бініметиніб та фам-трастузумаб в Україні не зареєстровані.

Регорафеніб

Регорафеніб – це низькомолекулярний інгібітор великої кількості кіназ (включаючи рецептори VEGF, рецептори фактора росту фібробластів [FGF], рецептори фактора росту тромбоцитів [PDGF], BRAF, KIT та RET), які беруть участь у різних процесах, включаючи ріст пухлини та ангиогенез.⁸⁷⁷ У дослідженні CORRECT фази III було рандомізовано 760 пацієнтів, які пройшли стандартну терапію, у групі, в якій надавали найкращу підтримувальну терапію у поєднанні з або плацебо, або регорафенібом.⁸⁷⁸ У дослідженні було досягнуто первинну кінцеву точку ЗВ (6,4 місяці у групі, де застосовували регорафеніб, у порівнянні з 5,0 місяцями у групі, де застосовували плацебо; ВР 0,77; 95% ДІ 0,64–0,94%; $P=0,005$). З боку ВБП також спостерігалось незначне, але помірне покращення (1,9 місяця у порівнянні з 1,7 місяцем; ВР 0,49; 95% ДІ 0,42–0,58%; $P<0,000001$).

Рандомізоване подвійне сліпе дослідження CONCUR фази III було проведено в Китаї, Гонконзі, Південній Кореї, Тайвані та В'єтнамі.⁸⁷⁹ Пацієнтів з прогресуючим мКРР рандомізували у співвідношенні 2:1 у групу, де застосовували регорафеніб або в групу, де застосовували плацебо, після двох або більше попередніх схем лікування. Після середньої тривалості спостереження протягом 7,4 місяців первинна кінцева точка ЗВ була досягнута у 204 рандомізованих пацієнтів (8,8 місяців у групі регорафенібу у порівнянні з 6,3 місяцями в групі плацебо; ВР 0,55; 95% ДІ 0,40–0,77%; $P<0,001$).

Найбільш поширеними ПР 3 або вище ступеня тяжкості в групі регорафенібу в дослідженні CORRECT були реакції з боку шкіри за типом «рука-нога» (17%), втома (10%), артеріальна гіпертензія (7%), діарея (7%), а також висипання/десквамація (6%).⁸⁷⁸ Тяжкий та смертельний токсичний вплив на печінку спостерігався у 0,3% з 1 100 пацієнтів, які отримували регорафеніб у рамках всіх досліджень.⁸⁷⁷ У мета-аналізі чотирьох досліджень, у які були включені 1 078 пацієнтів, що отримували регорафеніб з приводу КРР, пухлин строми ШКТ (GIST), нирково-клітинної карциноми або гепатоцелюлярної карциноми, загальна частота реакцій з боку шкіри за типом «рука-нога» будь-якого та високого ступенів тяжкості становила 60,5% та 20,4% відповідно.⁸⁸⁰ У підгрупі, до якої входили 500 пацієнтів з КРР, частота реакцій з боку шкіри за типом «рука-нога» будь-якого ступеня тяжкості складала 46,6%.

В інших дослідженнях також досліджували регорафеніб у якості терапії рефрактерного мКРР. У дослідженні CONSIGN фази IIb оцінювали безпеку застосування регорафенібу у 2872 пацієнтів з 25 країн з рефрактерним мКРР.⁸⁸¹ У дослідженні REBECCA оцінювали безпеку та ефективність регорафенібу в когорті з 654 пацієнтів з мКРР в рамках програми застосування незареєстрованого препарату з огляду на гуманність.⁸⁸² В проспективному спостережному дослідженні CORRELATE оцінювали безпеку та ефективність регорафенібу у 1 037 пацієнтів з мКРР в умовах реальної клінічної практики.⁸⁸³ Профілі безпеки та ефективності регорафенібу у всіх цих дослідженнях відповідали таким у дослідженні CORRECT.

У рандомізованому дослідженні ReDOS фази II вивчали використання альтернативного режиму дозування з метою зменшення токсичності, пов'язаної з лікуванням регорафенібом.⁸⁸⁴ З 116 пацієнтів, які підлягали оцінюванню, у групі, де дозу підвищували, спостерігався більший відсоток пацієнтів, які розпочали 3 цикл лікування регорафенібом (43%), порівняно з групою, де використовували стандартне дозування (26%). Частота кількох найпоширеніших ПР також була нижчою серед пацієнтів із групи із підвищенням дози порівняно з групою, де використовували стандартне дозування. На підставі цих результатів експертна група погодила, що стратегія підвищення дози є оптимальним альтернативним підходом до дозування регорафенібом.

Регорафеніб продемонстрував активність лише у пацієнтів, у яких захворювання прогресує на всіх схемах стандартної терапії. Тому експертна група додала регорафеніб у якості додаткової лінії терапії для пацієнтів з мКРР, рефрактерним до хіміотерапії. Його можна призначати до або після прийому трифлуридин-типірацилу; відсутні дані, які б свідчили про найкращу порядковість застосування цих препаратів.

Трифлуридин-типірацил (ТАС-102)

Трифлуридин-типірацил – це пероральний комбінований препарат, що складається з цитотоксичного аналога тимідину, трифлуридину та інгібітора тимідинфосфорилази, типірацилу гідрохлориду, який запобігає розпаду трифлуридину. Ранні клінічні дослідження препарату у пацієнтів з КРР були обіцяючими.^{885,886}

Результати подвійного сліпого, рандомізованого, контрольованого міжнародного дослідження фази III RECURSE були опубліковані в 2015 році,⁸⁸⁷ згодом після цього FDA було схвалено трифлуридин-типірацил.⁸⁸⁸ У 800 пацієнтів з мКРР, у яких захворювання прогресувало впродовж щонайменше двох попередніх схем лікування, були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групи для лікування трифлуридин-типірацилом або плацебо; первинна кінцева точка ЗВ була досягнута (5,3 місяці у порівнянні з 7,1 місяцями; ВР 0,68; 95% ДІ 0,58–0,81; $P < 0,001$).⁸⁸⁷ Покращення спостерігалось також у показниках вторинної кінцевої точки ВБП (1,7 місяці у порівнянні з 2,0 місяцями; ВР 0,48; 95% ДІ 0,41–0,57; $P < 0,001$). Найчастішими ПР, пов'язаними з трифлуридин-типірацилом у дослідженні RECURSE, були нейтропенія (38%), лейкопенія (21%) та фебрильна нейтропенія (4%); була одна смерть, пов'язана із застосуванням лікарського засобу.⁸⁸⁷ У післяреєстраційному спостережному дослідженні не було виявлено жодних неочікуваних сигналів безпеки,⁸⁸⁹ а аналіз підгруп дослідження RECURSE повідомив про подібну ефективність та безпеку незалежно від віку, географічного походження або статусу мутації KRAS.⁸⁹⁰

Комбінацію трифлуридин-типірацил та бевацизумаб також вивчали при використанні в якості терапії не першої лінії. Дослідження C-TASK FORCE – відкрите дослідження фази I/II, що проводилося в одній групі, в якому вивчали терапію трифлуридин-типірацилом плюс бевацизумабом у пацієнтів з мКРР, які раніше отримували фторпіримідин, іринотекан, оксаліплатин, анти-VEGF та анти-EGFR терапію, якщо для цього були виконані критерії відбору.⁸⁹¹ Пацієнти, які брали участь у цьому дослідженні, раніше не отримували регорафеніб. Первинна кінцева точка ВБП через 16 тижнів складала 42,9%, а серйозні ПР, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 12% пацієнтів. На підставі результатів дослідження C-TASK FORCE було розпочато рандомізоване дослідження фази II з участю 93 пацієнтів для порівняння трифлуридин-типірацилу з бевацизумабом та без нього у цій популяції пацієнтів.⁸⁹² У випробуванні фази II було можливим попереднє лікування інгібітором VEGF та/або регорафенібом, але це не було необхідною умовою участі у дослідженні. Після середньої тривалості спостереження 10 місяців медіана ВБП становила 2,6 місяці для трифлуридин-типірацилу в порівнянні з 4,6 місяцями у комбінації з бевацизумабом (ВР 0,45; 95% ДІ 0,29–0,72; $P = 0,015$). Токсичність була подібною у двох групах, серйозні ПР були зареєстровані у 45% пацієнтів, які отримували тільки трифлуридин-типірацил, та у 41% пацієнтів, які отримували трифлуридин-типірацил у комбінації з бевацизумабом. Ретроспективне дослідження за участю 57

пацієнтів з рефрактерним мКРР продемонструвало схожі результати, з покращенням медіани ЗВ при застосуванні трифлуридин-типірацилу з бевацизумабом у порівнянні з показниками у групі, де бевацизумаб не застосовували (14,4 місяців у порівнянні з 4,5 місяцями; $P < 0,001$).⁸⁹³

Враховуючи ці дані, експертна група додала трифлуридин-типірацил в комбінації з бевацизумабом або без нього як варіант лікування для пацієнтів, у яких відбулося прогресування захворювання після стандартної терапії. Його можна застосовувати до або після регорафенібу; відсутні дані, які б свідчили про найкращий порядок застосування цих препаратів, хоча дані з реальної практики вказують на те, що пацієнти краще дотримуються рекомендацій з лікування при застосуванні трифлуридин-типірацилу у порівнянні з регорафенібом.⁸⁹⁴ 144 пацієнти з дослідження RECURSE, які раніше отримували регорафеніб, продемонстрували подібні показники ЗВ при застосуванні трифлуридин-типірацилу (ВР 0,69; 95% ДІ 0,45–1,05), як і 656 пацієнтів, які до цього не проходили терапію регорафенібом (ВР 0,69; 95% ДІ 0,57–0,83).

Діагностика і тактика ведення випадків синхронного метастатичного ураження

Обстеження пацієнтів, у яких є підозра на метастатичну синхронну аденокарциному, що походить із товстої кишки (наприклад, колоректальні метастази печінки), має включати повну колоноскопію, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, визначення РЕА, біопсію за необхідності та КТ грудної клітини, черевної порожнини та тазу з внутрішньовенним контрастуванням.¹⁹⁹ Слід розглянути доцільність МРТ з внутрішньовенним контрастуванням, якщо КТ виявилось недостатньо. Група експертів також рекомендує діагностичне тестування на виявлення гена KRAS/NRAS та BRAF, а також ампліфікації гена HER2 при виявленні метастатичного захворювання (див. вище розділ «Біомаркери, що застосовуються для системної терапії»). Однак, якщо відомо, що пухлина містить мутацію RAS або BRAF, визначення HER2 не показано, оскільки ампліфікація є дуже рідкісною в цій підгрупі.^{640,641} Панелі NGS можуть бути використані для визначення цих біомаркерів і мають перевагу, що полягає у виявленні інших рідкісних і клінічно значущих мутацій (наприклад, злиття генів NTRK).

Група експертів наполегливо не рекомендує рутинне використання ПЕТ-КТ для визначення стадії захворювання, вихідної візуалізації або рутинного спостереження. Однак експертна група рекомендує розглянути можливість проведення передопераційної ПЕТ-КТ на початку у вибраних випадках, якщо попередня анатомічна візуалізація вказує на наявність потенційно хірургічно виліковного захворювання M1. Метою цієї ПЕТ-КТ є оцінка нерозпізаного метастатичного захворювання, яке стає на заваді можливості хірургічного лікування. У недавньому проведеному рандомізованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів з резектабельними метакронними метастазами також оцінювали роль ПЕТ/КТ у лікуванні потенційно виліковного захворювання.⁸⁹⁵ Хоча виконання ПЕТ/КТ не мало впливу на виживаність, після ПЕТ/КТ рішення про хірургічне лікування було змінено у 8% пацієнтів. Наприклад, резекцію не проводили у 2,7% пацієнтів, оскільки було виявлено додаткові метастази (у таких місцях як кістки, очеревина/сальник та черевні лімфовузли). Крім того, у 1,5% пацієнтів було проведено більш обширну резекцію печінки, а у 3,4% — додаткову операцію на органі. Ще у 8,4% пацієнтів із групи, в якій проводили ПЕТ/КТ, було отримано хибнопозитивні результати, багато з яких було виявлено за допомогою біопсії або додаткової візуалізації. Мета-аналіз 18 досліджень, у яких взяли участь 1 059 пацієнтів з колоректальними метастазами в печінку, показав, що результати ПЕТ або ПЕТ/КТ призвели до зміни лікування у 24% пацієнтів.⁸⁹⁶

Пацієнтам з явно нерезектабельним метастатичним ураженням не слід проводити ПЕТ-КТ на початку дослідження. Група експертів також зазначає, що ПЕТ-КТ не слід використовувати для оцінки відповіді на хіміотерапію, оскільки результати ПЕТ-КТ можуть стати тимчасово негативними після хіміотерапії (наприклад, за наявності некротичних уражень).⁸⁹⁷ Хибнопозитивні результати ПЕТ-КТ можуть бути наслідком запалення тканин після операції або

інфекції.⁸⁹⁷ МРТ з внутрішньовенним контрастуванням можна розглядати як частину передопераційної оцінки пацієнтів із хворобою печінки М1, що потенційно піддається резекції. Наприклад, МРТ з контрастуванням може бути корисним у випадках, коли результати ПЕТ і КТ не співпадають за даними поширеності ураження печінки.

Критерієм радикального хірургічного втручання, що потенційно призведе до одужання, є пацієнти з метастатичним ураженням, яке спочатку не піддається резекції, але для яких хірургічне лікування може бути можливим після передопераційної хіміотерапії. Однак у більшості випадків наявність позапечінкового ураження виключає можливість радикальної резекції; конверсія в резектабельний стан здебільшого стосується пацієнта з ураженням лише печінки, яке через ураження критичних структур, не може бути видалене хірургічно, доки не відбудеться регресія в результаті хіміотерапії (див. вище «Переведення в резектабельний стан»).

Рекомендована тісна комунікація між членами мультидисциплінарної команди, включно з попередньою оцінкою з боку хірурга, який має досвід резекції гепатобіліарних або легеневих метастазів.

Резектабельні синхронні метастази в печінку або легені

Якщо у пацієнт страждає від КРР та синхронних метастазів у печінку, резекція первинної пухлини та печінки може бути виконана одночасно або поетапно.⁸⁹⁸⁻⁹⁰⁶ Історично склалося так, що при поетапному підході спершу проводять резекцію первинної пухлини. Однак підхід, що передбачає резекцію печінки перед резекцією первинної пухлини з подальшою ад'ювантною хіміотерапією, є прийнятним.^{899,901,907,908} Крім того, нові дані свідчать про те, що хіміотерапія з подальшою резекцією метастазів печінки перед резекцією первинної пухлини може бути ефективним підходом до деяких пацієнтів, хоча необхідне проведення додаткових досліджень.⁹⁰⁹⁻⁹¹⁶

Якщо пацієнт з резектабельними метастазами печінки або легенів є кандидатом для хірургічного втручання, група експертів рекомендує наступні варіанти: 1) синхронна або поетапна колектомія з резекцією печінки або легенів^{366,374} з наступною ад'ювантною хіміотерапією (FOLFOX [переважно], CAPEOX [переважно], 5-ФУ/ЛВ або капецитабін^{257,685}); 2) неоад'ювантна хіміотерапія протягом 2–3 місяців (наприклад, FOLFOX [бажано],³⁶⁵ CAPEOX [бажано], FOLFIRI [категорія 2B] або FOLFOXIRI [категорія 2B]⁵⁴⁸) з подальшою синхронною або поетапною колектомією з резекцією печінки або легенів, потім – ад'ювантна хіміотерапія; або 3) колектомія з наступною хіміотерапією (див. вище неоад'ювантні варіанти терапії) та поетапною резекцією метастатичних уражень, потім – ад'ювантна хіміотерапія. Для dMMR/MSI-H-позитивних пухлин із метастатичним ураженням можливе застосування будь-якої схеми з інгібітором імунних контрольних точок в рамках неоад'ювантної терапії. Загалом комбіноване застосування неоад'ювантої та ад'ювантої терапії не повинне перевищувати 6 місяців.

У випадку метастазування лише у печінку прийнятним методом лікування є ПВАХ із системним застосуванням 5-ФУ/ЛВ (категорія 2B) чи без нього, якщо ця терапія проводиться в центрах з досвідом хірургічних та медичних онкологічних аспектів цієї процедури.

Нерезектабельні синхронні метастази в печінку або легені

Для пацієнтів з метастатичним ураженням, яке вважається потенційно таким, що піддається конверсії (див. вище розділ «Переведення в резектабельний стан»),⁹¹⁷ слід розглянути доцільність схем хіміотерапії з високим показником відповіді, і цих пацієнтів слід повторно оцінювати на предмет резекції через 2 місяці передопераційної хіміотерапії та кожні 2 місяці опісля впродовж часу, протягом якої триває ця терапія. Якщо бевацизумаб застосовується в рамках конверсійної терапії, слід дотримуватися інтервалу щонайменше 6 тижнів між останньою дозою бевацизумабу та хірургічним втручанням, з 6–8-тижневим інтервалом після операції до початку повторного лікування бевацизумабом. Пацієнтам із захворюванням, яке трансформувалося в резектабельний стан, слід виконати синхронізовану або поетапну резекцію раку товстої кишки та метастатичних уражень, включаючи проведення до- та післяопераційної хіміотерапії впродовж

рекомендованого періопераційного періоду тривалістю 6 місяців. Рекомендовані варіанти ад'ювантної терапії для цих пацієнтів включають схеми активної системної терапії для прогресуючого або метастатичного захворювання (категорія 2B для рекомендацій із використання біологічних препаратів за таких умов); також можна розглянути доцільність спостереження або скорочений курс хіміотерапії для пацієнтів, які завершили передопераційну хіміотерапію. У випадку метастазування лише у печінку прийнятним методом лікування є ПВАХ із системним застосуванням 5-ФУ/ЛВ (категорія 2B) чи без нього, якщо ця терапія проводиться в центрах з досвідом хірургічних та медичних онкологічних аспектів цієї процедури. Також можна розглядати варіант абляційної терапії метастатичного ураження як окремо, так і в поєднанні з резекцією, у випадках, коли можна вилікувати всі виявлені метастатичні ураження (див. розділ «Тактика ведення при метастатичному ураженні»).

Пацієнти із захворюванням, яке не відповідає на терапію, повинні отримувати системну терапію для поширеного або метастатичного захворювання з вибором, що частково залежить від того, чи є пацієнт відповідним кандидатом для проведення інтенсивної терапії. Хірургічне втручання або абляція без можливості радикального видалення уражень не рекомендовані.

Для пацієнтів з ураженням лише печінки або легенів, що вважаються нерезектабельними (див. вище розділ «Визначення придатності до резекції»), експертна група рекомендує проведення хіміотерапії, що відповідає стартовій терапії при метастатичному ураженні (наприклад, тільки хіміотерапія за схемами FOLFIRI, FOLFOX або CAPEOX або ж у комбінації з бевацизумабом; FOLFIRI або FOLFOX з панітумумабом або цетуксимабом; тільки FOLFOXIRI або в поєднанні з бевацизумабом).

Результати одного дослідження дозволяють припустити, що резекція первинної пухлини може призвести до покращення показників ЗВ та ВБП при нерезектабельних колоректальних метастазах.⁹¹⁸ Інші систематичні огляди та ретроспективні аналізи також продемонстрували потенційну користь.⁹¹⁸⁻⁹²⁴ Окремий аналіз бази даних SEER та Національної бази даних щодо онкозахворювань також виявив перевагу виживаності при редекції первинної пухлини за таких умов.^{925,926}

З іншого боку, інший аналіз Національної бази даних щодо онкозахворювань прийшов до протилежного висновку.⁹²⁷ У рандомізованому дослідженні JCOG1007 фази III також було виявлено, що резекція первинної пухлини з наступною хіміотерапією у пацієнтів з нерезектабельними синхронними метастазами не призводить до покращення виживаності внаслідок хіміотерапії.⁹²⁸ Для 160 пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, медіана ЗВ становила 25,9 місяців при резекції первинної пухлини плюс хіміотерапії порівняно з 26,7 місяцями при застосуванні тільки хіміотерапії. Медіана ВБП становила 10,4 та 12,1 місяців відповідно. Три пацієнти в цьому дослідженні померли після первинної резекції пухлини внаслідок післяопераційних ускладнень. Крім того, проспективне багатоцентрове дослідження NSABP C-10 фази II показало, що у пацієнтів із безсимптомним перебігом первинної пухлини товстої кишки та нерезектабельним метастатичним ураженням, які отримували терапію за схемою mFOLFOX6 у комбінації з бевацизумабом, спостерігався належний рівень захворюваності без попередньої резекції первинної пухлини.⁹²⁹ Медіана ЗВ становила 19,9 місяців. Слід зазначити, що симптоматичне покращення при первинній пухлині часто спостерігається при системній хіміотерапії першої лінії навіть протягом перших 1–2 тижнів.

Ускладнення внаслідок інтактного первинного ураження зустрічається нечасто за таких умов,⁴⁰² і його видалення зумовлює відстрочення старту системної хіміотерапії. Фактично, в результаті систематичного огляду було зроблено висновок, що резекція первинної пухлини не знижує ризик ускладнень і не покращує ЗВ.⁹³⁰ В іншому систематичному огляді та мета-аналізі було виявлено п'ять досліджень, в яких порівнювали відкриту і лапароскопічну паліативну колектомію за таких умов.⁹³¹ Лапароскопічний підхід призвів до зменшення тривалості перебування в стаціонарі ($P < 0,001$), зменшення кількості післяопераційних ускладнень ($P = 0,01$)

та зниження крововтрати ($P < 0,01$).

Загалом, експертна група вважає, що ризики хірургічного втручання переважають можливі переваги резекції безсимптомних первинних пухлин при колоректальних метастазах, що не піддаються резекції. Отже, рутинна паліативна резекція синхронного первинного ураження повинна розглядатися лише в тому випадку, якщо пацієнтові однозначно загрожує безпосередній ризик обструкції, гострої значної кровотечі, перфорації або інших важливих симптомів, пов'язаних з пухлиною.

Наявність інтактної первинної пухлини не є протипоказанням до призначення бевацизумабу. Ризик перфорації ШКТ при застосуванні бевацизумабу не знижується при видаленні первинної пухлини, оскільки перфорація товстої кишки загалом та перфорація первинного ураження зокрема є рідкісними.

Синхронні метастази в черевну порожнину/очеревину

Для пацієнтів з перитонеальними метастазами, що призводять до непрохідності або які неминуче можуть викликати обструкцію, паліативні хірургічні варіанти включають резекцію товстої кишки, виведення колостоми, обхідний анастомоз при ризику непрохідності або стентування з подальшою системною терапією поширеного або метастатичного ураження.

Первинним методом лікування пацієнтів з метастазами, що не спричиняють непрохідності, є хіміотерапія. Як було зазначено вище (див. розділ «Циторедукція із застосуванням гіпертермічної інтраперитонеальної хіміотерапії»), наразі експертна група вважає, що лікування дисемінованого карциноматозу з повною хірургічною циторедукцією та/або інтраперитонеальною хіміотерапією можна розглядати як варіант лікування за умови проведення в центрах із досвідом проведення таких процедур для окремих пацієнтів з невеликою кількістю метастазів у очеревину, в яких можна досягти резекції R0. Однак значна захворюваність та смертність, пов'язані з ГПХ, а також суперечливі дані щодо клінічної ефективності, роблять цей підхід дуже спірним.

Діагностика і тактика ведення випадків метакронного метастатичного ураження

При виявленні метакронного потенційно резектабельного метастатичного ураження за допомогою КТ або МРТ з контрастуванням, у деяких випадках, якщо можливе радикальне хірургічне видалення M1, слід розглянути можливість оцінки ступеня поширення захворювання за допомогою ПЕТ/КТ. На цьому етапі ПЕТ-КТ використовується для оперативної оцінки ступеня поширення метастатичного ураження та виявлення можливих ділянок позапечінкових вогнищ, які можуть перешкоджати проведенню операції.^{895,932,933} Зокрема, Йоусе і співавтори⁹³² повідомили, що передопераційна ПЕТ змінила хід або стала причиною відміни радикальної резекції печінки у 25% пацієнтів. У недавно проведеному рандомізованому клінічному дослідженні оцінювали роль ПЕТ/КТ в обстеженні пацієнтів з резектабельними метакронними метастазами.⁸⁹⁵ Попри відсутність впливу ПЕТ/КТ на виживаність, рішення про хірургічне лікування було змінено у 8% пацієнтів після ПЕТ/КТ. Це дослідження більш детально обговорюється вище в розділі «Діагностика і тактика ведення випадків синхронного метастатичного ураження».

Як і при інших станах, при яких діагностують IV стадію захворювання, слід провести аналіз пухлини (метастази або первинна пухлина) на мутації KRAS / NRAS та BRAF та ампліфікації гена HER2, а також визначення MCI/MMR, якщо це не було зроблено раніше, щоб визначити, чи можна включати проведення таргетної терапії до потенційних варіантів лікування (див. розділ «Біомаркери, що застосовуються для системної терапії»).

Рекомендована тісна комунікація між членами мультидисциплінарної команди, включно з попередньою оцінкою з боку хірурга, який має досвід резекції гепатобіліарних або легеневих метастазів. Лікування метакронного метастатичного ураження відрізняється від лікування

синхронного захворювання також за рахунок оцінки анамнезу на предмет проведення хіміотерапії у пацієнта в минулому та відсутності колектомії в анамнезі.

Пацієнтів з резектабельним захворюванням класифікують залежно від факту отримання хіміотерапії в минулому. Для пацієнтів з резектабельним метастатичним ураженням лікування полягає в резекції та періопераційній хіміотерапії протягом 6 місяців (до або після операції або їх комбінації), з вибором схем із врахуванням попередньої терапії. Місцеві абляційні процедури можна розглянути замість або додатково до резекції у випадках олігометастазів у печінку чи легені (див. вище розділ «Місцева терапія метастазів»), але перевагу надають резекції. Для пацієнтів без хіміотерапії в анамнезі перевага надається схемі FOLFOX або CAPEOX, при цьому капецитабін та 5-ФУ/ЛВ є додатковими варіантами із категорією рекомендацій 2В. У певних випадках при резектабельному метакронному захворюванні періопераційна хіміотерапія не рекомендується. Зокрема, пацієнти з хіміотерапією та резекцією в анамнезі можуть перебувати під спостереженням або отримувати активну схему лікування з приводу захворювання пізньої стадії (категорія 2В для рекомендацій із застосування біопрепаратів за таких умов). За умови отримання терапії на основі оксаліплатину в анамнезі, слід надати перевагу спостереженню.

Пацієнти, у яких виявлено нерезектабельне захворювання за допомогою поперечної візуалізації (включаючи ті пухлини, які вважаються потенційно такими, які можна перетворити в резектабельні), повинні отримувати схему активної системної терапії, враховуючи анамнез щодо хіміотерапії (див. вище розділ «Системна терапія другої або наступних ліній»). У випадку метастазування лише у печінку прийнятним методом лікування є ПВАХ із системним застосуванням 5-ФУ/ЛВ (категорія 2В) чи без нього, якщо ця терапія проводиться в центрах з досвідом хірургічних та медичних онкологічних аспектів цієї процедури. Стан пацієнтів, які отримують паліативну хіміотерапію, слід контролювати за допомогою КТ або МРТ приблизно кожні 2–3 місяці.

Кінцеві точки для клінічних випробувань при поширеному КРР

Протягом останніх декількох років відбувалися дискусії щодо того, які кінцеві точки є найбільш відповідними для клінічних випробувань при поширеному КРР.⁹³⁴ Якість життя – це результат, який рідко вимірюється, але має беззаперечну клінічну значущість.⁹³⁵ Хоча ЗВ також має клінічне значення, часто цей показник не використовується, оскільки необхідна велика кількість пацієнтів і тривалі періоди спостереження для її оцінки.⁹³⁵ ВБП часто використовується як сурогатний показник, але його кореляція з ЗВ у кращому випадку є суперечливою, особливо при застосуванні наступних ліній терапії.⁹³⁵⁻⁹³⁷ У 2011 році організація Grupo Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD) запропонувала окремі аспекти дизайну клінічних випробувань, які будуть включені в дослідження, в яких використовують ВБП як кінцеву точку.⁹³⁸ У недавно проведеному дослідженні, в якому були об'єднані дані окремих пацієнтів з трьох

РКД, вивчалися кінцеві точки, які враховують наступні лінії терапії: тривалість контролю захворювання, що є сумою тривалості ВБП при кожній активній терапії, і час до втрати ефективності стратегії, що включає інтервали між курсами лікування та припиняється тоді, коли заплановані лінії лікування завершуються (внаслідок смерті, прогресування або призначення нового препарату).⁹³⁶ Автори виявили кращу кореляцію між цими кінцевими точками та ЗВ, ніж між ВБП та ЗВ. Інша альтернативна кінцева точка, час до росту пухлини, також була запропонована для прогнозування ЗВ.^{939,940} Подальша оцінка цих та інших сурогатних кінцевих точок є виправданою.

Спостереження після лікування

Після радикальної операції та ад'ювантної хіміотерапії (у разі її застосування) розпочинається спостереження за пацієнтами з КРР після лікування для оцінки можливих терапевтичних ускладнень, виявлення рецидиву, який потенційно піддається резекції та лікуванню, та виявлення нових метакронних новоутворень на преінвазивній стадії. Аналіз даних

20 898 пацієнтів з раком ободової кишки, включених до 18 великих рандомізованих досліджень з вивчення ад'ювантної терапії, показав, що 80% рецидивів відбуваються протягом перших 3 років після хірургічної резекції первинної пухлини,²⁶⁸ а недавно проведені дослідження вказує на те, що 95% рецидивів розвиваються впродовж перших 5 років.⁹⁴¹

Спостереження за локорегіонарними ураженнями

Переваги більш інтенсивного спостереження за пацієнтами із захворюванням II стадії I/або III стадії були проспективним чином висвітлені в декількох старих дослідженнях⁹⁴²⁻⁹⁴⁴ та в численних мета-аналізах РКД, які мали на меті порівняння низько- та високоінтенсивних програм спостереження.⁹⁴⁵⁻⁹⁵⁰ Також інтенсивне післяопераційне спостереження мало переваги для пацієнтів із захворюванням I та ІА стадій.⁹⁵¹ Крім того, звіт про результати популяційного рівня протягом останніх років вказує на збільшення частоти резектабельності та виживаності у пацієнтів, які отримували лікування з приводу місцевого рецидиву та віддалених метастазів КРР, що свідчить на підтримку більш інтенсивного подальшого спостереження за цими пацієнтами.⁹⁵² Результати недавно проведеного РКД за участю 1 202 пацієнтів із I–III стадіями захворювання вказують на те, що інтенсивне спостереження з використанням методів візуалізації або скринінгу РЕА призводять до збільшення частоти радикального хірургічного втручання в порівнянні з групою, де проводили мінімальне спостереження, в якій проводили діагностичне визначення лише у разі появи симптомів, але у групі, в якій застосовували і визначення РЕА, і проводили КТ, не було виявлено жодних переваг (2,3% у групі мінімального спостереження, 6,7% у групі РЕА, 8% у групі КТ та 6,6% у групі РЕА плюс КТ).⁹⁵³ У цьому дослідженні не спостерігалось жодної користі з точки зору показників смертності при застосуванні регулярного моніторингу за допомогою визначення РЕА, КТ або обох методів у порівнянні з мінімальним спостереженням (показник смерті 18,2% проти 15,9%; різниця 2,3%; 95% ДІ -2,6–7,1%). Автори дійшли висновку, що будь-яка стратегія спостереження навряд чи забезпечить велику перевагу щодо виживаності в порівнянні з підходом, що заснований на симптоматичному підході. У рандомізованому дослідженні COLOFOL, в якому взяли участь 2 509 пацієнтів з КРР II або III стадії, вивчалася подальша діагностика за допомогою КТ грудної клітки й черевної порожнини та скринінгу РЕА, порівнюючи підхід із частими візитами спостереження (КТ та РЕА на 6, 12, 18, 24 та 36 місяцях після операції) та підхід із нечастими візитами спостереження (КТ та РЕА через 12 та 36 місяців після операції).⁹⁵⁴ У цьому дослідженні не було відзначено значущої різниці між показниками 5-річної загальної смертності або смертності внаслідок КРР у цих двох підходах до скринінгу.

У дослідженні CEAwatch порівнювали стандартну програму спостереження з вимірюванням рівня РЕА кожні 2 місяці та проведення візуалізації при виявленні 2 випадків підвищення рівня РЕА поспіль, у 3 223 пацієнтів, які отримували лікування з приводу неметастатичного КРР у 11 лікарнях Нідерландів.⁹⁵⁵ Впровадження протоколу інтенсивного моніторингу рівня РЕА дозволило виявити більше рецидивів і рецидивів, для яких існують радикальніші варіанти лікування, ніж стандартне спостереження, при цьому час до виявлення рецидиву захворювання був коротшим. У іншому рандомізованому дослідженні за участю 1 228 пацієнтів було виявлено, що більш інтенсивне спостереження призводить до більш раннього виявлення рецидивів у порівнянні з менш інтенсивною програмою (колоноскопія та УЗД печінки проводилися рідше, щорічна рентгенографія органів грудної клітки не проводилася), проте це не вплинуло на показник ЗВ.⁹⁵⁶

У рандомізованому дослідженні PRODIGE 13 фази III порівнювали 5-річну ЗВ після інтенсивного моніторингу за допомогою методів візуалізації (УЗД органів черевної порожнини, КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу та визначення РЕА) з програмою меншої інтенсивності (УЗД черевної порожнини та рентген грудної клітки) у пацієнтів із пухлинами товстої або прямої кишки II або III стадії після перенесеної резекції.⁹⁵⁷ У резюме результатів даних, отриманих від 1 995 пацієнтів, які брали участь у цьому дослідженні, йдеться про те, що

більш інтенсивна програма спостереження не сприяє кращим показникам 5-річної ЗВ, але призводить до більш частих вторинних радикальних хірургічних втручань при раку товстої кишки. Хірургічне лікування рецидиву було проведено у 40,9% пацієнтів, які підлягали програмі мінімального обсягу спостереження (без проведення КТ, без визначення РЕА), у 66,3% пацієнтів, яким проводили візуалізацію меншої інтенсивності плюс РЕА, 50,7% пацієнтів, яким не проводили визначення РЕА, проте візуалізацію більш інтенсивної, та 59,5% у групі з максимальним обсягом спостереження як із визначенням РЕА, так і з проведенням КТ ($P=0,0035$).⁹⁵⁸

Вибір оптимальних стратегій спостереження за пацієнтами після потенційно радикальної операції з приводу КРР залишається предметом суперечок, і рекомендації експертної комісії ґрунтуються в основному на консенсусі. Група експертів схвалює спостереження у якості інструменту для виявлення пацієнтів, які потенційно можуть одужати від метастатичного захворювання при застосуванні хірургічної резекції.

Для пацієнтів із захворюванням І стадії експертна група прийняла рішення, що менш інтенсивний графік спостереження є доцільним, враховуючи низький ризик рецидиву та шкоду, пов'язану з спостереженням. Можлива шкода полягає в радіаційному опроміненні при повторних КТ, психологічному стресі, пов'язаному з візитами та обстеженнями, а також стресі та ризику, пов'язаному з подальшим спостереженням при хибнопозитивних результатах. Тому для пацієнтів із І стадією захворювання експертна група рекомендує проведення колоноскопії через 1 рік після операції. Повторна колоноскопія рекомендована через 3 роки, а потім кожні 5 років після цього, за винятком випадків поширеної аденоми (ворсинчастий поліп, поліп розміром понад 1 см або дисплазія високого ступеня). У цьому випадку колоноскопію слід повторити через 1 рік.⁹⁵⁰

Наступні рекомендації експертної групи щодо спостереження після лікування стосуються пацієнтів із захворюванням II/III стадії, які пройшли успішне лікування (тобто немає даних про резидуальну хворобу). Анамнез та фізикальне обстеження слід проводити кожні 3–6 місяців протягом 2 років, а потім кожні 6 місяців протягом загального періоду 5 років. Визначення РЕА (також див. розділ нижче «Ведення випадків із підвищеним рівнем РЕА») рекомендоване на початковому етапі та кожні 3–6 місяців протягом 2 років,⁹⁵⁹ потім кожні 6 місяців протягом загального періоду 5 років для пацієнтів із III стадією захворювання та пацієнтів із II стадією захворювання, якщо лікар визначить, що пацієнт є потенційним кандидатом на проведення агресивного радикального хірургічного втручання.^{945,959} Проведення колоноскопії рекомендоване приблизно через 1 рік після резекції (або через 3–6 місяців після резекції, якщо вона не проводиться до операції через обструкцію внаслідок ураження). Повторна колоноскопія зазвичай рекомендована через 3 роки, а потім кожні 5 років після цього, якщо тільки результати контрольної колоноскопії не вказують на поширену аденому (ворсинчастий поліп, поліп розміром понад 1 см або дисплазія високого ступеня), в цьому випадку колоноскопію слід повторити через 1 рік.⁹⁵⁰ Більш часте проведення колоноскопії може бути показане пацієнтам з раком товстої кишки у віці до 50 років. КТ грудної клітки, черевної порожнини і тазу рекомендовано проводити кожні 6–12 місяців (категорія 2В для рекомендації щодо проведення частіше, ніж щорічно) протягом загального періоду 5 років у пацієнтів із III стадією захворювання та пацієнтів із II стадією захворювання з високим ризиком рецидиву.^{945,960} Рутинне визначення РЕА та проведення КТ не рекомендоване після завершення періоду 5 років. Окрім того, не рекомендовано використовувати ПЕТ/КТ для моніторингу рецидиву захворювання.^{960,961} При проведенні КТ в рамках ПЕТ/КТ зазвичай не використовується підсилення контрастом, отже, така КТ не володіє ідеальною якістю, яка необхідна для рутинного спостереження.

Контрольні колоноскопії в першу чергу спрямовані на виявлення та видалення метакронних поліпів, оскільки дані вказують на те, що пацієнти з КРР в анамнезі мають підвищений ризик розвитку другого епізоду онкозахворювання, особливо в перші 2 роки після резекції.^{950,962} Крім

того, не було виявлено жодних даних про те, що застосування колоноскопії в рамках спостереження після терапії покращує виживаність завдяки ранньому виявленню рецидиву первинного КРР.⁹⁵⁰

Рекомендована частота контрольних колоноскопій є вищою (наприклад, щорічно) у пацієнтів із синдромом Лінча.²⁹

Для контролю за наявністю потенційно резектабельних метастатичних уражень, насамперед у легенях та печінці, рекомендовано проведення КТ.⁹⁴⁵ Отже, КТ зазвичай не рекомендоване пацієнтам без симптомів, які не є кандидатами на потенційно радикальну резекцію метастазів печінки або легенів.^{945,960}

Комітет ASCO з розробки практичних настанов затвердив Протокол нагляду і подальшого догляду, а також заходи вторинної профілактики для пацієнтів, які перенесли лікування з приводу колоректального раку, запропоновані онкологічною службою провінції Онтаріо (ССО).^{963,964} Ці Настанови лише незначною мірою відрізняються від рекомендацій щодо спостереження, наведені в Настановах NCCN щодо раку товстої кишки. У той час як організації ASCO/ССО рекомендують щорічно проводити КТ черевної порожнини та грудної клітки протягом 3 років у пацієнтів із II та III стадіями захворювання, група експертів NCCN рекомендує проводити сканування з інтервалом від пів року до 1 року протягом 5 років (категорія 2В для рекомендації щодо більш частого проведення КТ, ніж щороку). Комісія обґрунтовує своє рішення щодо рекомендації на факті, що приблизно у 10% пацієнтів відбудеться рецидив через 3 роки.^{268,941} Американське товариство хірургів, що виконують втручання на товстій та прямій кишках, також опублікувало настанови щодо спостереження, які теж дуже схожі на рекомендації NCCN щодо спостереження.⁹⁶⁵ Однією відмінністю є рекомендація інтенсивного спостереження за пацієнтами після резекції раку товстої кишки I стадії або раку прямої кишки I стадії, якщо лікар вважає, що пацієнт має підвищений ризик рецидиву.

Спостереження при метастатичному захворюванні

Пацієнти, у яких була проведена резекція мКРР, можуть пройти подальшу радикальну резекцію рецидивуючих метастазів (див. вище розділ «Хірургічне лікування метастазів колоректального раку»). Ретроспективний аналіз⁹⁵² пацієнтів, яким було проведено резекцію в онкологічному центрі «Меморіал Слоун Кеттерінг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), показав, що у 27% пацієнтів з рецидивом захворювання було проведено радикальну резекцію, а у 25% цих пацієнтів (6% рецидивів; 4% початкової популяції) захворювання не рецидивувало протягом 36 місяців або більше.⁹⁶⁶

Рекомендації експертної групи щодо спостереження за пацієнтами з КРР IV стадії без ознак захворювання (БОЗ) після радикального хірургічного втручання та подальшої ад'ювантної терапії подібні до рекомендацій, що наведені для пацієнтів із II/III стадіями захворюванням, за винятком того, що оцінювання певних параметрів проводяться частіше. Зокрема, експертна група рекомендує цим пацієнтам проводити КТ грудної клітки, черевної порожнини і тазу з контрастуванням кожні 3–6 місяців протягом перших 2 років після ад'ювантної терапії (категорія 2В для рекомендацій щодо частоти проведення КТ з інтервалом менше 6 місяців), а надалі – кожні 6–12 місяців протягом загального періоду 5 років. Визначення РЕА рекомендовано проводити кожні 3–6 місяців протягом перших 2 років, а потім кожні 6 місяців протягом загального періоду 5 років, як і на ранніх стадіях захворювання. Знову ж таки, використання контрольних ПЕТ-КТ не рекомендоване. Недавно проведений аналіз даних пацієнтів, які перенесли резекцію або абляцію колоректальних метастазів у печінку виявив, що частота візуалізації з метою контролю не корелює з періодом до проведення другої процедури або медіаною тривалості виживаності.⁹⁶⁷ У пацієнтів, яким проводили візуалізацію один раз на рік, медіана виживаності становила 54 місяці у порівнянні з 43 місяцями для тих, у кого сканування проводили 3–4 рази на рік ($P=0,08$); це свідчить про те, що для цієї популяції пацієнтів достатнім є проведення візуалізації один раз на рік.

Ведення випадків із підвищеним рівнем РЕА

При підвищеному рівні РЕА після резекції слід проводити колоноскопію; КТ грудної клітки, черевної порожнини і тазу; фізикальний огляд та розглянути доцільність проведення ПЕТ/КТ сканування. Якщо результати візуалізації є в нормі при зростанні рівня РЕА, рекомендовано повторити КТ кожні 3 місяці, поки не буде виявлено захворювання або рівень РЕА не стабілізується або не знизиться.

У недавно проведеному ретроспективному аналізі медичних карт, проведеному в онкологічному центрі «Меморіал Слоун Кеттерінг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), близько половина випадків підвищення рівня РЕА після резекції R0 локорегіонарного КРР були хибнопозитивними, причому більшість із результатів були окремо взятими високими показниками або повторними результатами в діапазоні від 5 до 15 нг/мл.⁹⁶⁸ У цьому дослідженні хибнопозитивні результати >15 нг/мл траплялися в рідкісних випадках, а всі результати >35 нг/мл відображали по-справжньому позитивні результати. На основі систематичного огляду та мета-аналізу було розраховано сукупну чутливість і специфічність визначення РЕА при граничному значенні 10 нг/мл, які склали 68% (95% ДІ 53%–79%) і 97% (95% ДІ 90%–99%) відповідно.^{969,970} Протягом перших 2 років після резекції граничне значення рівня РЕА 10 нг/мл забезпечило виявлення 20 рецидивів, 10 рецидивів були пропущені, а в 29 випадках було отримано хибнопозитивні результати.

Думка групи експертів розділилася щодо користі ПЕТ/КТ у випадках підвищеного рівня РЕА з якісною візуалізацією за допомогою КТ, при якій не було знайдено ознак онкологічного захворювання (деякі експерти надавали перевагу використанню ПЕТ/КТ за таких умов, тоді як інші відзначили, що можливість виявити захворювання, що піддається резекції за допомогою ПЕТ/КТ за умови негативного результату, отриманого при візуалізації за методом високоякісного КТ, є вкрай незначною). При систематичному огляді й мета-аналізі було виявлено 11 досліджень (510 пацієнтів), в яких оцінювали користь використання ПЕТ/КТ за таких умов.⁹⁷¹ Оцінки об'єднаних показників чутливості та специфічності для виявлення рецидиву пухлини становили 94,1% (95% ДІ 89,4–97,1%) та 77,2% (95% ДІ 66,4–85,9) відповідно. Використання ПЕТ-КТ в таких умовах є допустимим у рамках цих рекомендацій. Група експертів не рекомендує виконання так званої «сліпої» лапаротомії чи лапароскопії, опираючись на рівень РЕА у пацієнтів, у яких результат визначення підвищеного рівня РЕА є негативним,⁹⁷² як і не рекомендує застосування сцинтиграфії з використанням радіомічених антитіл до РЕА.

Подальше спостереження

Група експертів рекомендує в письмовому вигляді задокументувати рекомендації з ведення пацієнта після лікування та з передачі обов'язків з надання допомоги пацієнтові дільничному терапевтові.⁹⁷³ Онколог і дільничний терапевт повинні мати визначені обов'язки у веденні пацієнта, який пройшов лікування, при цьому пацієнта слід поінформувати про ці обов'язки. План ведення пацієнтів повинен включати загальну інформацію про отримане лікування, включно з хірургічними операціями, променевою терапією та системною терапією. Слід описати можливий очікуваний час до зникнення гострих токсичних ефектів, довгострокові наслідки лікування та можливі віддалені наслідки лікування. Також план ведення повинен містити рекомендації щодо спостереження та здорового способу життя.

Рекомендовано проводити профілактичні заходи, такі як імунізація; раннє виявлення захворювання шляхом періодичного скринінгу на предмет іншого типу первинного раку (такого як рак молочної залози, шийки матки або передміхурової залози), а також рутинна стандартна медична допомога і моніторинг (див. Настанови NCCN з виживаності). Слід проводити додаткове обстеження стану здоров'я відповідно до показань під наглядом дільничного терапевта. Пацієнтам, які перенесли лікування, рекомендовано підтримувати медичний контакт з дільничним терапевтом протягом усього життя.⁹⁷⁴

Інші рекомендації включають моніторинг пізніх ускладнень раку товстої кишки або наслідків лікування раку товстої кишки, таких як хронічна діарея або нетримання сечі (наприклад, пацієнти зі стомою).⁹⁷⁵⁻⁹⁸⁰ Іншими довгостроковими наслідками, типовими для пацієнтів з КРР, є периферична нейропатія, спричинена оксалиплатином, втома, безсоння, когнітивна дисфункція, проблеми із зовнішнім виглядом тіла (особливо пов'язані зі стомою) та емоційний або соціальний дистрес.⁹⁸¹⁻⁹⁸⁷ Конкретні втручання для усунення цих та інших побічних ефектів описані в огляді,⁹⁸⁸ і також був опублікований план надання допомоги пацієнтам, які пройшли лікування КРР.⁹⁸⁹

У Настановах NCCN з виживаності наведено рекомендації щодо скринінгу, оцінки та лікування поширених наслідків онкозахворювань та лікування злоякісних захворювань, щоб допомогти медичним працівникам, які працюють з особами, що перенесли лікування раку в дорослому віці, у період після лікування, в тому числі для лікарів спеціалізованих центрів з надання допомоги таким пацієнтам і для медичних закладів первинної ланки. Настанови NCCN з виживаності включають багато тем, які можуть бути актуальними для пацієнтів, які перенесли лікування КРР, включаючи теми тривожності, депресії та дистресу; когнітивної дисфункції; втоми; болю; статевої дисфункції; здорового способу життя; та імунізації. Також обговорюються проблеми, пов'язані з працевлаштуванням, страхуванням та інвалідністю. Американське онкологічне товариство (ACS) також розробило настанови щодо ведення пацієнтів з КРР, які перенесли лікування, включно з моніторингом рецидивів, скринінгом інших первинних злоякісних новоутворень, ведення випадків фізичних та психосоціальних наслідків онкозахворювання та лікування, а також пропагандою здорового способу життя.⁹⁷⁴

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає доцільним навести інтервали спостереження та обсяг дослідження для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника з SIGN 126: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COLORECTAL CANCER (2010).

Оптимальні інтервали спостереження пацієнтів із запальним захворюванням кишечника

Ризик	Опис	Нагляд
<i>Низький</i>	- Коліт вражає <50% поверхні слизової оболонки товстої кишки - Поширений коліт з активним запаленням легкого ступеня, визначеного ендоскопічно або гістологічно	<i>Повторіть колоноскопію через п'ять років</i>
<i>Помірний</i>	- Наявні післязапальні поліпи - Наявність колоректального раку у родича першого ступеня віком більше ніж 50 років - Поширений коліт з активним запаленням помірного та важкого ступенів, визначеного ендоскопічно або гістологічно	<i>Повторіть колоноскопію через три роки</i>
<i>Високий</i>	- Наявність стриктур за останні 5 років - Наявність дисплазії за останні 5 років, якщо хірургічна резекція не була проведена - Наявність ПСХ (включно з випадками після ортотопічної трансплантації печінки) - Наявність колоректального раку у родича першого ступеня віком молодше 50 років	<i>Повторіть колоноскопію через один рік</i>

ДОДАТКОВІ ПРИМІТКИ	- У пацієнтів з хворобою Крона варто проводити скринінгову колоноскопію через 6-8 років після початку захворювання - У пацієнтів з виразковим колітом скринінгову колоноскопію слід запропонувати через 8 років після початку захворювання - У пацієнтів з виразковим колітом з наявністю клінічної відповіді на медикаментозну терапію загоєння слизової оболонки слід визначати ендоскопічно або за допомогою вимірювання рівня фекального кальпротектину у період приблизно 3-6 місяців після початку лікування. - У випадку хвороби Крона наявність клінічної або біохімічної відповіді на лікування повинна визначатись в перші 12 тижнів після початку лікування. Наявність ендоскопічної або трансмуральної відповіді повинна визначатись у перші 6 місяців після початку лікування.
-----------------------	--

Здоровий спосіб життя пацієнтів, які перенесли лікування з приводу КРР

Існують докази про те, що деякі моменти способу життя, такі як відмова від куріння, підтримка нормального ІМТ, регулярні фізичні вправи і зміни в раціоні харчування, пов'язані з покращенням наслідків та якості життя після лікування раку товстої кишки.

У проспективному спостережному дослідженні пацієнтів з раком товстої кишки III стадії, які брали участь у дослідженні CALGB 89803 щодо ад'ювантної хіміотерапії, було встановлено, що ВБЗ безпосередньо пов'язана з рівнем фізичної активності пацієнтів.⁹⁹⁰ Крім того, недавно проведене дослідження у великій когорті чоловіків, які отримували лікування з приводу I–III стадій КРР, показало зв'язок між підвищеною фізичною активністю та нижчими показниками смертності внаслідок КРР та загальної смертності.⁹⁹¹ Останні дані підтверджують висновок, що фізична активність покращує результати. У когорті пацієнтів кількістю понад 2 000 пацієнтів, які перенесли лікування не з приводу мКРР, у осіб, чиє дозвілля частіше було активним, показник смертності був нижчим, ніж у тих, хто проводив відпочинок у положенні сидячи.⁹⁹² Крім того, останні дані свідчать про те, що фізична активність як до, так і після постановки діагнозу знижує смертність внаслідок КРР. У жінок, які брали участь в дослідженні під егідою Ініціативи з охорони здоров'я жінок, у яких згодом розвинувся КРР, було виявлено нижчі показники смертності внаслідок КРР (ВР 0,68; 95% ДІ 0,41–1,13) та смерті з будь-яких причин (ВР 0,63; 95% ДІ 0,42–0,96), якщо вони повідомляли про високий рівень фізичної активності.⁹⁹³ Подібні результати спостерігались в інших дослідженнях і в останніх мета-аналізах проспективних досліджень.⁹⁹⁴⁻⁹⁹⁷

Ретроспективне дослідження пацієнтів з раком товстої кишки II та III стадій, які були включені в дослідження NSABP з 1989 по 1994 рік, показало, що пацієнти з ІМТ 35 кг/м² або більшим мають підвищений ризик рецидиву захворювання та смерті.⁹⁹⁸ Дані бази даних ACCENT також виявили, що ІМТ до діагностики захворювання має прогностичний вплив на результати у пацієнтів з КРР II/III стадій, які проходять ад'ювантну терапію.⁹⁹⁹ В аналізі даних учасників дослідження Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort, в яких згодом розвинувся неметастатичний КРР, було виявлено, що ожиріння до постановки діагнозу, але не після цього, було пов'язане з вищою смертністю від усіх причин та смертністю внаслідок КРР.¹⁰⁰⁰ Мета-аналіз проспективних когортних досліджень показав, що ожиріння, встановлене перед діагностикою захворювання, було пов'язане зі збільшенням смертності від специфічних КРР та усіх причин.¹⁰⁰¹ Інші аналізи підтверджують підвищений ризик рецидиву та смерті у пацієнтів з ожирінням.^{89,1002-1005}

І навпаки, об'єднані дані клінічних випробувань першої лінії в базі даних ARCAD вказують на те, що низький ІМТ може бути пов'язаний із підвищеним ризиком прогресування та смерті при метастазуванні, тоді як високий ІМТ з цим не пов'язаний.¹⁰⁰⁶ Крім того, результати одного ретроспективного спостережного дослідження за участю когорти з 3 408 пацієнтів з КРР стадії

I- III після резекції свідчать про те, що зв'язок між смертністю та ІМТ може мати U-подібну форму з найнижчою смертністю для пацієнтів з ІМТ 28 кг/м².¹⁰⁰⁷ Проте було запропоновано декілька можливих пояснень цього так званого «парадоксу ожиріння».¹⁰⁰⁸ Загалом група експертів вважає, що пацієнтів, які перенесли лікування КРР, слід заохочувати до досягнення та підтримки здорової маси тіла (див. Настанови NCCN з виживаності після онкозахворювань).

Раціон харчування, що складається з більшої кількості фруктів, овочів, птиці та риби, меншої кількості червоного м'яса, більшої кількості цільнозернових продуктів та меншої кількості продуктів з шліфованого зерна та концентрованих солодошів, асоціювався із покращенням результату стосовно рецидиву раку чи смерті.¹⁰⁰⁹ Певні дані вказують на те, що збільшення споживання молока та кальцію після постановки діагнозу пов'язане з меншим ризиком смерті у пацієнтів із КРР стадії I, II або III.⁹⁵ Нещодавній аналіз дослідження CALGB 89 а803 показав, що вищий рівень глікемічного навантаження також пов'язаний із підвищеним ризиком рецидиву та смерті у пацієнтів із захворюванням III стадії.¹⁰¹⁰ У іншому аналізі дослідження CALGB 89803 було виявлено зв'язок між високим споживанням солодких напоїв і підвищеним ризиком рецидиву та смерті у пацієнтів з раком ободової кишки III стадії.¹⁰¹¹ Зв'язок між споживанням червоного і обробленого м'яса та смертю у тих, хто переніс лікування з приводу мКРР, додатково підтверджується недавно отриманими даними дослідження Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, в якому пацієнти, які перенесли лікування та стабільно споживала багато такого м'яса, піддавались вищому ризику смерті від КРР, ніж ті особи, в раціоні яких була невелика кількість такого м'яса (ВР 1,79; 95% ДІ 1,11–2,89).⁸⁷

Обговорення аспектів способу життя, які можуть бути пов'язані зі зниженням ризику рецидиву раку товстої кишки, наприклад, тих, які рекомендовані Американським товариством онкології,¹⁰¹² також забезпечує «навчальний момент» для популяризації зміцнення загального стану здоров'я та можливість спонукати пацієнтів робити вибір і змінювати звички на такі, які характерні для здорового способу життя. Крім того, в ході нещодавнього дослідження було виявлено, що телефонний тренінг з питань ведення здорового способу життя мав позитивний вплив на фізичну активність, раціон та ІМТ у тих, хто переніс лікування КРР, що свідчить про те, що ці особи можуть бути готові змінити спосіб життя.¹⁰¹³

Тому пацієнтів, які перенесли лікування КРР, слід заохочувати підтримувати здорову масу тіла протягом усього життя; вести фізично активний спосіб життя (не менше 30 хвилин помірної фізичної активності протягом більшості днів тижня); дотримуватися здорового раціону з переважанням рослинних продуктів; виключити або обмежити вживання алкоголю, не більше ніж 1 напою на добу для жінок і 2 напоїв на добу для чоловіків; і відмовитися від куріння.¹⁰¹² Рекомендації щодо активності можуть потребувати змін з урахуванням наслідків лікування (таких як стома, нейропатія), а рекомендації щодо харчування можуть бути змінені залежно від тяжкості дисфункції кишечника.¹⁰¹⁴

Вторинна хіміопрофілактика у пацієнтів, які перенесли лікування КРР

Обмежена кількість даних свідчать про зв'язок між застосуванням статинів після діагностики колоректального раку та зростанням виживаності.^{112,1015,1016} Мета-аналіз, до якого було включено 4 дослідження, виявив, що після постановки діагнозу використання статинів збільшує ЗВ (ВР 0,76; 95% ДІ 0,68–0,85; P<0,001) та виживаність при конкретному типі раку (ВР 0,70; 95% ДІ 0,60–0,81; P<0,001).¹⁰¹⁵

Велика кількість даних вказує на те, що низькодозова терапія аспірином після діагностики КРР знижує ризик рецидиву та смерті.¹⁰¹⁷⁻¹⁰²³ Наприклад, популяційне спостережне ретроспективне когортне дослідження, в якому взяли участь 23 162 пацієнти з КРР в Норвегії, виявило, що застосування аспірину після діагностики раку було пов'язане з покращенням виживаності, специфічної для КРР (ВР 0,85; 95% ДІ 0,79–0,92) та ЗВ (ВР 0,95; 95% ДІ 0,90–1,01).¹⁰¹⁷ Деякі дані свідчать про те, що пухлинні мутації в гені PIK3CA можуть бути прогностичними для формування відповіді на аспірин, хоча дані є дещо суперечливими, також

були запропоновані інші прогностичні маркери.^{1019,1024-1029} Крім того, результати мета-аналізу 15 РКД вказали на те, що хоча неаспіринові НПЗП є кращими для запобігання рецидиву, низькі дози аспірину є більш безпечними і, таким чином, мають більш сприятливий профіль ризик-користь.¹⁰³⁰

З огляду на ці дані група експертів вважає, що для пацієнтів, які перенесли лікування КРР, можна розглянути можливість прийому 325 мг аспірину щодня, щоб зменшити ризик рецидиву та смерті. Слід зазначити, що аспірин може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі та геморагічного інсульту, тому ці ризики слід обговорити з пацієнтами.¹⁰³¹

Коментар робочої групи: Аспірин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ацетилсаліцилова кислота.

Резюме

Група експертів вважає, що мультидисциплінарний підхід необхідний при веденні випадків КРР. Група експертів схвалює концепцію, що лікування пацієнтів у рамках клінічного дослідження має пріоритет над стандартною або схваленою терапією.

Рекомендованою хірургічною процедурою при резектабельному раку товстої кишки є резекція та адекватна лімфаденектомія одним блоком. Важливою є адекватна гістологічна оцінка висічених лімфатичних вузлів з метою оцінки щонайменше 12 вузлів. Ад'ювантна хіміотерапія рекомендована пацієнтам із захворюванням III стадії, а також є варіантом для деяких пацієнтів із захворюванням II стадії з високим ризиком. Режим ад'ювантної терапії, якому слід надавати перевагу, а також рекомендована тривалість терапії залежить від гістологічної стадії пухлини та ризику її рецидиву. Пацієнти з резектабельними пухлинами T4b або з масивним вузловим ураженням можуть отримувати неоад'ювантну системну терапію до проведення колектомії.

Пацієнтам з метастатичним захворюванням печінки або легенів слід розглянути можливість хірургічної резекції, якщо вони є кандидатами на хірургічне втручання і якщо всі початково уражені ділянки захворювання піддаються резекції (R0) та/або абляції. Пацієнтам із синхронним або метакронним метастатичним ураженням, що піддається резекції, слід призначати періопераційну системну терапію на шість місяців. Коли відповідь на хіміотерапію, ймовірно, переведе статус пацієнта з нерезектабельного в резектабельний (тобто конверсійна терапія), цю терапію слід розпочати.

Рекомендована програма спостереження після лікування пацієнтів з онкологічним захворюванням після резекції передбачає серійне визначення РЕА; періодичні КТ органів грудної порожнини, черевної порожнини та органів тазу; колоноскопичні обстеження; та план на період після перенесеного лікування для ведення станів, зумовлених довгостроковими побічними ефектами, сприяння профілактиці захворювань та пропаганда здорового способу життя.

Рекомендації для пацієнтів із дисемінованим метастатичним захворюванням являють собою континуум лікування, у якому лінії лікування скоріше розмиті, а не дискретні. Принципи, які слід враховувати на початку терапії, включають заздалегідь заплановані стратегії зміни терапії для пацієнтів як за наявності, так і за відсутності прогресування захворювання, а також плани коригування терапії для пацієнтів, у яких виникли певні токсичні ефекти. На додаток до схем хіміотерапії, що містять фторпіримідин, оксаліплатин та/або іринотекан, все більш важливою частиною схеми лікування мКРР стають схеми імунотерапії та таргетної терапії. Залежно від наявних даних можливе поєднання біологічного препарату (наприклад, бевацизумабу, цетуксимабу, панітумумабу) з деякими схемами хіміотерапії. Варіанти системної терапії для пацієнтів з прогресуючим захворюванням залежать від вибору початкової терапії та біомаркерного статусу пухлин.

Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.
2. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, et al. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34:573-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217399>.
3. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32133645>.
4. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2014;1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372703>.
5. Weinberg BA, Marshall JL, Salem ME. The Growing Challenge of Young Adults With Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2017;31:381-389. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516436>.
6. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.
7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed November 17, 2020.
8. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9634428>.
9. Bonelli L, Martinez H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3356486>.
10. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 2004;41:801-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520403>.
11. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1253-1256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>.
12. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, et al. Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter cross sectional study. *PLoS Med* 2016;13:e1002008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138769>.
13. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5783-5788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809606>.
14. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621137>.
15. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-398. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16454848>.
16. Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, et al. Randomized comparison of surveillance intervals in familial colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:4188-4193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527788>.
17. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-1356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457759>.
18. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593786>.
19. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851-1860. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15872200>.
20. Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al. Diagnostic approach and management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2006;56:213-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870997>.
21. Beamer LC, Grant ML, Espenschied CR, et al. Reflex immunohistochemistry and microsatellite instability testing of colorectal tumors for Lynch syndrome among US cancer programs and follow-up of abnormal results. *J Clin Oncol* 2012;30:1058-1063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355048>.
22. Burt RW. Who should have genetic testing for the Lynch syndrome? *Ann Intern Med* 2011;155:127-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768586>.
23. Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. *J Clin Oncol* 2013;31:2554-2562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733757>.
24. Matloff J, Lucas A, Polydorides AD, Itzkowitz SH. Molecular tumor testing for Lynch syndrome in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1380-1385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225971>.
25. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009;11:35-41.

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>.

26. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a costeffectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.

27. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009;11:42-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125127>.

28. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn* 2017;19:187-225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28185757>.

29. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1159-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25070057>.

30. Rubenstein JH, Enns R, Heidelbaugh J, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Lynch Syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:777-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226577>.

31. Heald B, Plesec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013;31:1336-1340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23401454>.

32. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622671>.

33. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184690>.

34. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296473>.

35. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>.

36. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876081>.

37. Ekmekcioglu C, Haluza D, Kundi M. 25-Hydroxyvitamin D Status and Risk for Colorectal Cancer and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28134804>.

38. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018:djy087-djy087. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djy087>.

39. Fedirko V, Riboli E, Tjonneland A, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:582-593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>.

40. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin d levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2984-2991. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565885>.

41. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2430-2439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002714>.

42. Yuan C, Sato K, Hollis BW, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Clin Cancer Res* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31548349>.

43. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912>.

44. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:786-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25746389>.

45. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2015;373:1519-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465985>.

46. Barry EL, Peacock JL, Rees JR, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3:628-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978548>.

47. Lewis C, Xun P, He K. Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study. *Support Care Cancer* 2016;24:1655-1661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408324>.
48. Jeffreys M, Redaniel MT, Martin RM. The effect of pre-diagnostic vitamin D supplementation on cancer survival in women: a cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Cancer* 2015;15:670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458897>.
49. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:1361-1369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964526>.
50. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:1370-1379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964527>.
51. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
52. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175 e168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541909>.
53. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563998>.
54. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated metaanalysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448792>.
55. Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev* 2014;24:6-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722538>.
56. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:1421-1429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037561>.
57. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-647. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23546613>.
58. Kitahara CM, Berndt SI, de Gonzalez AB, et al. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2450-2459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715565>.
59. Klatsky AL, Li Y, Nicole Tran H, et al. Alcohol intake, beverage choice, and cancer: a cohort study in a large kaiser permanente population. *Perm J* 2015;19:28-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785639>.
60. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618901>.
61. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ* 2016;354:i3857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27510511>.
62. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375:794-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557308>.
63. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis* 2012;14:1307-1312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23046351>.
64. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23349764>.
65. Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:15-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21946864>.
66. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176:816-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27183032>.
67. Parajuli R, Bjerkaas E, Tverdal A, et al. The increased risk of colon cancer due to cigarette smoking may be greater in women than men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:862-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632818>.
68. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935969>.
69. Shen D, Mao W, Liu T, et al. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2014;9:e105709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153314>.
70. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-

- analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol* 2017;28:1788-1802. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407090>.
71. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med* 2014;12:168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319089>.
72. Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. *JAMA Oncol* 2016;2:1154-1161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196525>.
73. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, et al. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1018-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340121>.
74. Keum N, Aune D, Greenwood DC, et al. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Int J Cancer* 2014;135:1940-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24623471>.
75. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One* 2013;8:e72715. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023767>.
76. Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and nonfermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1167-1179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24499149>.
77. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015;175:767-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751512>.
78. Yu XF, Zou J, Dong J. Fish consumption and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2014;20:15398-15412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386090>.
79. Zhu B, Sun Y, Qi L, et al. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep* 2015;5:8797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739376>.
80. Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:762-769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940135>.
81. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118381>.
82. Flossmann E, Rothwell PM, British Doctors Aspirin T, the UKTIAAT. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-1613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499602>.
83. Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, et al. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer: a Danish cohort study. *Cancer Causes Control* 2009;20:731-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122977>.
84. Friis S, Riis AH, Erichsen R, et al. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 2015;163:347-355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26302241>.
85. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970847>.
86. Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-845. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064677>.
87. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, et al. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:2773-2782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23816965>.
88. Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA, et al. Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment group phase III trial N0147. *J Clin Oncol* 2013;31:2016-2023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547084>.
89. Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2012;30:406-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203756>.
90. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25:1517-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581>.
91. Yang B, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Active smoking and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study II nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:885-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646196>.
92. Song M, Zhang X, Meyerhardt JA, et al. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and survival after

colorectal cancer diagnosis. *Gut* 2016;66:1790-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436272>.

93. Morris EJ, Penegar S, Whitehouse LE, et al. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;108:1502-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23511565>.

94. Dik VK, Murphy N, Siersema PD, et al. Prediagnostic intake of dairy products and dietary calcium and colorectal cancer survival-results from the EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1813-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917183>.

95. Yang B, McCullough ML, Gapstur SM, et al. Calcium, vitamin D, dairy products, and mortality among colorectal cancer survivors: the Cancer Prevention Study-II Nutrition cohort. *J Clin Oncol* 2014;32:2335-2343. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958826>.

96. Bu WJ, Song L, Zhao DY, et al. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:301-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099257>.

97. Cardel M, Jensen SM, Pottegard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based casecontrol study. *Cancer Med* 2014;3:1458-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592>.

98. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:6026-6031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019469>.

99. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf* 2013;8:333-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24215311>.

100. Rokkas T, Portincasa P. Colon neoplasia in patients with type 2 diabetes on metformin: A meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2016;33:60-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27318643>.

101. Sehdev A, Shih YC, Vekhter B, et al. Metformin for primary colorectal cancer prevention in patients with diabetes: a case-control study in a US population. *Cancer* 2015;121:1071-1078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424411>.

102. Singh S, Singh H, Singh PP, et al. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2258-2268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042261>.

103. Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:707-710. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460896>.

104. He XK, Su TT, Si JM, Sun LM. Metformin is associated with slightly reduced risk of colorectal cancer and moderate survival benefits in diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2749. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26886616>.

105. Nie Z, Zhu H, Gu M. Reduced colorectal cancer incidence in type 2 diabetic patients treated with metformin: a meta-analysis. *Pharm Biol* 2016;54:2636-2642. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27159666>.

106. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in postpolypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:475-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947328>.

107. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013;56:1304-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105007>.

108. Zhu B, Wu X, Wu B, et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One* 2017;12:e0176068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423026>.

109. Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e91818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047>.

110. Meng F, Song L, Wang W. Metformin improves overall survival of colorectal cancer patients with diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Res* 2017;2017:5063239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271076>.

111. Kowall B, Stang A, Rathmann W, Kostev K. No reduced risk of overall, colorectal, lung, breast, and prostate cancer with metformin therapy in diabetic patients: database analyses from Germany and the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015;24:865-874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26132313>.

112. Zanders MM, van Herk-Sukel MP, Vissers PA, et al. Are metformin, statin and aspirin use still associated with overall mortality among colorectal cancer patients with diabetes if adjusted for one another? *Br J Cancer* 2015;113:403-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26180924>.

113. Hari DM, Leung AM, Lee JH, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg* 2013;217:181-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768788>.

114. Chu QD, Zhou M, Medeiros K, Peddi P. Positive surgical margins contribute to the survival paradox between patients with stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1, T1N2a) colon cancer. *Surgery* 2016;160:1333-1343. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27425043>.

115. Kim MJ, Jeong SY, Choi SJ, et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:505-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25145501>.

116. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949014>.

117. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012;30:263-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>.

118. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1016-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888778>.

119. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537574>.

120. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10888773>.

121. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>.

122. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84:127-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14598355>.

123. Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5131-5137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>.

124. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008;51:503-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18322753>.

125. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:50-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>.

126. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* 2007;127:287-294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>.

127. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923599>.

128. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12885809>.

129. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:154-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172729>.

130. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2013;15:559-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061638>.

131. Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, et al. Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. *J Am Coll Surg* 2014;218:1004-1011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661856>.

132. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011;306:1089-1097. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917579>.

133. Storli K, Sondenaa K, Furnes B, et al. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III. *World J Surg* 2011;35:2796-2803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21879420>.

134. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* 2007;298:2149-2154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>.

135. Nedrebo BS, Soreide K, Nesbakken A, et al. Risk factors associated with poor lymph node harvest after colon cancer surgery in a national cohort. *Colorectal Dis* 2013;15:e301-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582027>.

136. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15661553>.

137. Wong SL. Lymph node evaluation in colon cancer: assessing the link between quality indicators and quality. *JAMA*

2011;306:1139-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917585>.

138. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1222-1230. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989661>.

139. Berg M, Guriby M, Nordgard O, et al. Influence of microsatellite instability, KRAS and BRAF mutations on lymph node harvest in stage I-III colon cancers. *Mol Med* 2013;19:286-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979710>.

140. Kakar S, Shi C, Berho ME, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists 2017. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf>.

141. Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6166-6171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901106>.

142. Gill S, Haince JF, Shi Q, et al. Prognostic value of molecular detection of lymph node metastases after curative resection of stage II colon cancer: a systematic pooled data analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:99-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619805>.

143. Ramos-Esquivel A, Juarez M, Gonzalez I, et al. Prognosis impact of the lymph node ratio in patients with colon adenocarcinoma: a single centre experience. *J Gastrointest Cancer* 2014;45:133-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24382601>.

144. Sabbagh C, Mauvais F, Cosse C, et al. A lymph node ratio of 10% is predictive of survival in stage III colon cancer: a French regional study. *Int Surg* 2014;99:344-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058763>.

145. Sugimoto K, Sakamoto K, Tomiki Y, et al. Proposal of new classification for stage III colon cancer based on the lymph node ratio: analysis of 4,172 patients from multi-institutional database in Japan. *Ann Surg Oncol* 2015;22:528-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25160735>.

146. Zhang MR, Xie TH, Chi JL, et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:72898-72907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662659>.

147. Gleisner AL, Mogal H, Dodson R, et al. Nodal status, number of lymph nodes examined, and lymph node ratio: what defines prognosis after resection of colon adenocarcinoma? *J Am Coll Surg* 2013;217:1090-1100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24045143>.

148. Redston M, Compton CC, Miedema BW, et al. Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001. *J Clin Oncol* 2006;24:878-883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418493>.

149. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-628. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383790>.

150. Saha S, Dan AG, Beutler T, et al. Sentinel lymph node mapping technique in colon cancer. *Semin Oncol* 2004;31:374-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190495>.

151. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12741889>.

152. Wiese DA, Saha S, Badin J, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1759-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11100053>.

153. Wood TF, Nora DT, Morton DL, et al. One hundred consecutive cases of sentinel lymph node mapping in early colorectal carcinoma: detection of missed micrometastases. *J Gastrointest Surg* 2002;6:322-329; discussion 229-330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12022982>.

154. Noura S, Yamamoto H, Miyake Y, et al. Immunohistochemical assessment of localization and frequency of micrometastases in lymph nodes of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:759-767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11895906>.

155. Noura S, Yamamoto H, Ohnishi T, et al. Comparative detection of lymph node micrometastases of stage II colorectal cancer by reverse transcriptase polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2002;20:4232-4241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377967>.

156. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352302>.

157. Protic M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic effect of ultra staging node-negative colon cancer without adjuvant chemotherapy: a prospective National Cancer Institute-sponsored clinical trial. *J Am Coll Surg* 2015;221:643-651; quiz 783-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26213360>.

158. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:965-971. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355061>.

159. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:60-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124103>.

160. Sloothaak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:263-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24368050>.
161. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-2238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10820343>.
162. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20:843-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>.
163. Mayo E, Llanos AA, Yi X, et al. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients: a SEER-based population study. *Histopathology* 2016;69:230-238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26802566>.
164. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today* 1997;27:617-622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9306563>.
165. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, et al. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2016;37:42-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27600906>.
166. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, et al. Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review. *Am J Surg Pathol* 2016;40:103-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426380>.
167. Yang Y, Huang X, Sun J, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1113-1122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663635>.
168. Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. *ANZ J Surg* 2014;86:1007-1013. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113398>.
169. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol* 2017;30:1299-1311. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548122/>.
170. Pai RK, Cheng YW, Jakubowski MA, et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Mod Pathol* 2017;30:113-122. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27713420/>.
171. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice? *Hum Pathol* 2016;47:4-19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476568/>.
172. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy* 2013;45:827-834. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23884793>.
173. Backes Y, Elias SG, Groen JN, et al. Histologic Factors Associated With Need for Surgery in Patients With Pedunculated T1 Colorectal Carcinomas. *Gastroenterology* 2018;154:1647-1659. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29366842/>.
174. Brown IS, Bettington ML, Bettington A, et al. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. *J Clin Pathol* 2016;69:292-299. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424814/>.
175. Lee VWK, Chan KF. Tumor budding and poorly-differentiated cluster in prognostication in Stage II colon cancer. *Pathol Res Pract* 2018;214:402-407. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487008/>.
176. Romiti A, Roberto M, Marchetti P, et al. Study of histopathologic parameters to define the prognosis of stage II colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:905-913. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915540/>.
177. Farquharson AL, Pranesh N, Witham G, et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycin C and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. *Br J Cancer* 2008;99:591-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682713>.
178. Lieu CH, Lambert LA, Wolff RA, et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. *Ann Oncol* 2012;23:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653683>.
179. Shapiro JF, Chase JL, Wolff RA, et al. Modern systemic chemotherapy in surgically unresectable neoplasms of appendiceal origin: a single-institution experience. *Cancer* 2010;116:316-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904805>.
180. Tejani MA, Ter Veer A, Milne D, et al. Systemic therapy for advanced appendiceal adenocarcinoma: an analysis from the NCCN Oncology Outcomes Database for Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:1123-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099444>.
181. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108:1657-1665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768369>.
182. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin* 1997;47:93-9112. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074488>.

183. Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:292-302 e293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962552>.

184. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983;7:613-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6638257>.

185. Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5:991-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977505>.

186. Hassan C, Zullo A, Risio M, et al. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled- data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937622>.

187. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014;46:388-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671869>.

188. Cranley JP, Petras RE, Carey WD, et al. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91:419-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3721127>.

189. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328-336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4007423>.

190. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583971>.

191. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:2692-2703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23392988>.

192. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1789-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15622570>.

193. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385-394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300569>.

194. Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, et al. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801-1807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7498644>.

195. Choi JY, Jung SA, Shim KN, et al. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci* 2015;30:398-406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829807>.

196. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, et al. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum* 2009;52:438-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19333043>.

197. Park KJ, Choi HJ, Roh MS, et al. Intensity of tumor budding and its prognostic implications in invasive colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1597-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15937624>.

198. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, et al. Systematic review and metaanalysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115:831-840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599041>.

199. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:301-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3257314>.

200. Choi DJ, Kwak JM, Kim J, et al. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: its role in staging and impact on treatment strategy. *J Surg Oncol* 2010;102:588-592. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607759>.

201. Grossmann I, Avenarius JK, Mastboom WJ, Klaase JM. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2045-2050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151212>.

202. Qiu M, Hu J, Yang D, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget* 2015;6:38658-38666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26484417>.

203. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1684-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19463577>.

204. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014;18:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24170606>.

205. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Comparison of longterm outcomes of colonic stentas "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:497-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25120255>.

206. Arezzo A, Balague C, Targarona E, et al. Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). *Surg Endosc* 2017;31:3297-3305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27924392>.
207. Amelung FJ, Mulder CL, Verheijen PM, et al. Acute resection versus bridge to surgery with diverting colostomy for patients with acute malignant left sided colonic obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 2015;24:313-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690820>.
208. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2005;48:504-509. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15768181>.
209. Baykara ZG, Demir SG, Karadag A, et al. A multicenter, retrospective study to evaluate the effect of preoperative stoma site marking on stomal and peristomal complications. *Ostomy Wound Manage* 2014;60:16-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807019>.
210. Bass EM, Del Pino A, Tan A, et al. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? *Dis Colon Rectum* 1997;40:440-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9106693>.
211. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1713712>.
212. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949013>.
213. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314630>.
214. Madoff RD. Defining quality in colon cancer surgery. *J Clin Oncol* 2012;30:1738-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473171>.
215. West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9:857-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667357>.
216. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473170>.
217. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:161-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555421>.
218. Kontovounisios C, Kinross J, Tan E, et al. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2015;17:7-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283236>.
219. Lee JK, Delaney CP, Lipman JM. Current state of the art in laparoscopic colorectal surgery for cancer: Update on the multi-centric international trials. *Ann Surg Innov Res* 2012;6:5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846394>.
220. Morneau M, Boulanger J, Charlebois P, et al. Laparoscopic versus open surgery for the treatment of colorectal cancer: a literature review and recommendations from the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. *Can J Surg* 2013;56:297-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067514>.
221. Theophilus M, Platell C, Spilsbury K. Long-term survival following laparoscopic and open colectomy for colon cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2014;16:O75-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206016>.
222. Wang CL, Qu G, Xu HW. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:309-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24445673>.
223. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-2229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12103285>.
224. Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19071061>.
225. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc* 2017;31:2607-2615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734203>.
226. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-3068. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634484>.
227. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:75-82. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132548>.

228. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer Abstracted from: Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-2059. *Cancer Treat Rev* 2004;30:707-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15541580>.

229. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007;246:655-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893502>.

230. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, et al. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg* 2012;256:915-919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23154392>.

231. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142:298-303. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372057>.

232. Di B, Li Y, Wei K, et al. Laparoscopic versus open surgery for colon cancer: a meta-analysis of 5-year follow-up outcomes. *Surg Oncol* 2013;22:e39-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643698>.

233. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, et al. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204:439-446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324779>.

234. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468803>.

235. Ohtani H, Tamamori Y, Arimoto Y, et al. A meta-analysis of the shortand long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open colectomy for colon cancer. *J Cancer* 2012;3:49-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315650>.

236. Rondelli F, Trastulli S, Avenia N, et al. Is laparoscopic right colectomy more effective than open resection? A meta- analysis of randomized and nonrandomized studies. *Colorectal Dis* 2012;14:e447-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22540533>.

237. Kienle P, Weitz J, Koch M, Buchler MW. Laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006;8 Suppl 3:33-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813591>.

238. Wagman LD. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996- 2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634477>.

239. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:687-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798899>.

240. Schiphorst AH, Verweij NM, Pronk A, et al. Non-surgical complications after laparoscopic and open surgery for colorectal cancer - A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1118-1127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25980746>.

241. Zheng Z, Jemal A, Lin CC, et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25663688>.

242. Huscher CG, Bretagnol F, Corcione F. Laparoscopic colorectal cancer resection in high-volume surgical centers: long- term outcomes from the LAPCOLON group trial. *World J Surg* 2015;39:2045-2051. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25820910>.

243. Nelson G, Kiyang LN, Crumley ET, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) across a provincial healthcare system: the ERAS Alberta colorectal surgery experience. *World J Surg* 2016;40:1092-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928854>.

244. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin* 2010;26:527-547, x. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643305>.

245. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol* 2014;32:1804-1811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799480>.

246. Chang YS, Wang JX, Chang DW. A meta-analysis of robotic versus laparoscopic colectomy. *J Surg Res* 2015;195:465-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770742>.

247. Lim S, Kim JH, Baek SJ, et al. Comparison of perioperative and shortterm outcomes between robotic and conventional laparoscopic surgery for colonic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Treat Res* 2016;90:328-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27274509>.

248. Trastulli S, Cirocchi R, Desiderio J, et al. Robotic versus laparoscopic approach in colonic resections for cancer and benign diseases: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0134062. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214845>.

249. Zarak A, Castillo A, Kichler K, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for colonic disease: a meta-analysis of postoperative variables. *Surg Endosc* 2015;29:1341-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25847139>.

250. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;51-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577206>.
251. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8553229>.
252. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175436>.
253. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451431>.
254. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176-4187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527776>.
255. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199089>.
256. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383294>.
257. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17194911>.
258. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177-1188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590544>.
259. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15987918>.
260. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7715291>.
261. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35:1343-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10658525>.
262. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314627>.
263. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550154>.
264. Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. *Cancer* 2013;119:1593-1601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23280510>.
265. Booth CM, Nanji S, Wei X, et al. Use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population-based study. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:47-56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733554>.
266. Hines RB, Barrett A, Twumasi-Ankrah P, et al. Predictors of guideline treatment nonadherence and the impact on survival in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:51-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25583769>.
267. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>.
268. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124803>.
269. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010;28:460-465. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008641>.
270. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients

- from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer* 2011;47:990-996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21257306>.
271. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and metaanalysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015;54:5-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25430983>.
272. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18083404>.
273. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-1270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383284>.
274. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3353-3360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915656>.
275. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768-3774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859995>.
276. Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. *Cancer* 2016;122:3277-3287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417445>.
277. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3999-4005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351597>.
278. Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, et al. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer* 2016;139:187-193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26914273>.
279. Pahlman LA, Hohenberger WM, Matzel K, et al. Should the benefit of adjuvant chemotherapy in colon cancer be re-evaluated? *J Clin Oncol* 2016;34:1297-1299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903571>.
280. Sargent DJ, Andre T, Grothey A. Further evaluating the benefit of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27528725>.
281. Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol* 2011;29:4599-4601. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067398>.
282. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2016;374:211-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26789870>.
283. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384348>.
284. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018966>.
285. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17228023>.
286. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinicopathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Pathol* 2008;129:238-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18208804>.
287. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1998;58:3455-3460. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9699680>.
288. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008640>.
289. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165197>.
290. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol* 2015;26:126-132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25361982>.
291. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867608>.
292. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20498393>.
293. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients

- with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:3664-3672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019539>.
294. Kim JE, Hong YS, Kim HJ, et al. Defective mismatch repair status was not associated with DFS and OS in stage II colon cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22 Suppl 3:S630-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271397>.
295. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol* 2011;29:3153-3162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21747089>.
296. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-3944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679606>.
297. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4611-4619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067390>.
298. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2013;31:4512-4519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220557>.
299. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol* 2013;31:1775-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530100>.
300. Yamanaka T, Oki E, Yamazaki K, et al. 12-gene recurrence score assay stratifies the recurrence risk in stage II/III colon cancer with surgery alone: the SUNRISE study. *J Clin Oncol* 2016;34:2906-2913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325854>.
301. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098318>.
302. Kopetz S, Tabernero J, Rosenberg R, et al. Genomic classifier ColoPrint predicts recurrence in stage II colorectal cancer patients more accurately than clinical factors. *Oncologist* 2015;20:127-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25561511>.
303. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 2011;29:4620-4626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067406>.
304. Niedzwiecki D, Frankel WL, Venook AP, et al. Association between results of a gene expression signature assay and recurrence-free interval in patients with stage II colon cancer in Cancer and Leukemia Group B 9581 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34:3047-3053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432924>.
305. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2020;JCO1903205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32897827>.
306. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1124-1131. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31070691/>.
307. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted nextgeneration sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 2019;30:1804-1812. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562764/>.
308. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1710-1717. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31621801/>.
309. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1291-1305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32702383>.
310. Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol* 2012;30:2624-2634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665536>.
311. Dotan E, Browner I, Hurria A, Denlinger C. Challenges in the management of older patients with colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:213-224; quiz 225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22308516>.
312. McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2570-2580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25071118>.
313. Muss HB, Bynum DL. Adjuvant chemotherapy in older patients with stage III colon cancer: an underused lifesaving treatment. *J Clin Oncol* 2012;30:2576-2578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665545>.
314. Hanna NN, Onukwugha E, Choti MA, et al. Comparative analysis of various prognostic nodal factors, adjuvant

chemotherapy and survival among stage III colon cancer patients over 65 years: an analysis using surveillance, epidemiology and end results (SEER)-Medicare data. *Colorectal Dis* 2012;14:48-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689262>.

315. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013;31:2600-2606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733765>.

316. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26:715-724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595934>.

317. Rosati G, Galli F, Lonardi S, et al. Oxaliplatin plus fluoropyrimidines as adjuvant therapy for colon cancer in elderly patients: A subgroup analysis from TOSCA trial [abstract]. *Annals of Oncology* 2020;31:S410-S411. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.510>.

318. Cheung WY, Renfro LA, Kerr D, et al. Determinants of early mortality among 37,568 patients with colon cancer who participated in 25 clinical trials from the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Database. *J Clin Oncol* 2016;34:1182-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858337>.

319. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21642686>.

320. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2016;59:87-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26734965>.

321. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2553-2561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26360411>.

322. Sargent D, Grothey A, Gray R. Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. *JAMA* 2011;306:1199; author reply 1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21934049>.

323. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10821362>.

324. Jager E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8708717>.

325. O'Connell MJ. A phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group study. *Cancer* 1989;63:1026-1030. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465076>.

326. Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:211-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266473>.

327. Sanoff HK, Carpenter WR, Freburger J, et al. Comparison of adverse events during 5-fluorouracil versus 5-fluorouracil/oxaliplatin adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: A population-based analysis. *Cancer* 2012;118:4309-4320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22294436>.

328. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15:1481-1492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456367>.

329. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, et al. Impact of patient factors on recurrence risk and time dependency of oxaliplatin benefit in patients with colon cancer: analysis from modern-era adjuvant studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) database. *J Clin Oncol* 2016;34:843-853. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811529>.

330. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012;23:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896539>.

331. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results of the NO16968 randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:3733-3740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324362>.

332. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified

- FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25956750>.
333. Sobrero AF, Andre T, Meyerhardt JA, et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:4004-4004. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4004.
334. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:3501-3501. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3501.
335. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:547-551. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053133/>.
336. Souglakos J, Boukovinas I, Kakolyris S, et al. Three- versus six-month adjuvant FOLFOX or CAPOX for high-risk stage II and stage III colon cancer patients: the efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) project. *Ann Oncol* 2019;30:1304-1310. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31228203/>.
337. Yoshino T, Yamanaka T, Oki E, et al. Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: The ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1574-1581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31513248>.
338. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007;25:3456-3461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687149>.
339. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001;19:3801-3807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559717>.
340. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med* 2011;9:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281463>.
341. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-3125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451425>.
342. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009;20:674-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179549>.
343. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011;29:11-16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20940184>.
344. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:359-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233715>.
345. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1225-1233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168362>.
346. Andre T, Vernerey D, Im SA, et al. Bevacizumab as adjuvant treatment of colon cancer: updated results from the S- AVANT phase III study by the GERCOR Group. *Ann Oncol* 2020;31:246-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959341>.
347. Kerr RS, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1543-1557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660192>.
348. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:1383-1393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474202>.
349. Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:862-873. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928083>.
350. Taieb J, Balogoun R, Le Malicot K, et al. Adjuvant FOLFOX +/-cetuximab in full RAS and BRAF wildtype stage III colon cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28:824-830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28031175>.

351. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-2204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470851>.
352. Ludmir EB, Arya R, Wu Y, et al. Role of Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Colonic Carcinoma in the Modern Chemotherapy Era. *Ann Surg Oncol* 2016;23:856-862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26480849>.
353. Cantero-Munoz P, Urien MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Lett* 2011;306:121-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414718>.
354. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013;22:22-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23270946>.
355. Hong TS, Ritter MA, Tome WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer* 2005;92:1819-1824. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15856036>.
356. Bae BK, Kang MK, Kim JC, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in preoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiat Oncol J* 2017;35:208-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037023>.
357. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1152-1160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017669>.
358. Seymour MT, Morton D, Investigators obotIFT. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:3504- 3504. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.
359. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17109105>.
360. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a panEuropean consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-2221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904315>.
361. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026789>.
362. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230673>.
363. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45:2947-2959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19773153>.
364. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1161-1176, 1179; discussion 1179-1180, 1185-1166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024869>.
365. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or upfront systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.
366. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060531>.
367. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* 2010;10:27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875094>.
368. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-794. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103254>.
369. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. *Semin Liver Dis* 1984;4:170-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6205450>.
370. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-1410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515134>.
371. 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;240:644-657; discussion 657-648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383792>.
372. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-766. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12035031>.
373. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184442>.

374. Fong Y, Salo J. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *Semin Oncol* 1999;26:514-523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528899>.
375. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.
376. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27380959>.
377. Venook AP. The Kemeny article reviewed management of liver metastases from colorectal cancer: review 2. *Oncology* 2006;20. Available at: <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/108033>.
378. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152705>.
379. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-466; discussion 466-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702517>.
380. Hur H, Ko YT, Min BS, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197:728-736. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789428>.
381. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18438208>.
382. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16947009>.
383. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013;20:572-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104709>.
384. Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and metaanalysis. *Future Oncol* 2015;11:31-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662325>.
385. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011;213:62-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21700179>.
386. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, et al. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB (Oxford)* 2016;18:209-220. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017160>.
387. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:975-979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.
388. Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, et al. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:43-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222279>.
389. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21136180>.
390. Wiegering A, Riegel J, Wagner J, et al. The impact of pulmonary metastasectomy in patients with previously resected colorectal cancer liver metastases. *PLoS One* 2017;12:e0173933. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328956>.
391. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>.
392. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2411-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554376>.
393. Chua TC, Saxena A, Liauw W, et al. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22153217>.
394. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999590>.
395. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19795176>.
396. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, et al. Metastatic recurrence after complete resection of colorectal

- liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1009-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23371333>.
397. Neeff HP, Drognitz O, Holzner P, et al. Outcome after repeat resection of liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1135-1141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468250>.
398. Salah S, Watanabe K, Park JS, et al. Repeated resection of colorectal cancer pulmonary oligometastases: pooled analysis and prognostic assessment. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1955-1961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334254>.
399. Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* 2017;19:491-497. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347640>.
400. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and metaanalysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1036-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859>.
401. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60; discussion 60-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8998120>.
402. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487380>.
403. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontieres meeting 2013. *Eur Radiol* 2015;25:3438-3454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25994193>.
404. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, et al. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology* 2012;265:958-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23091175>.
405. Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases: factors affecting outcomes-a 10-year experience at a single center. *Radiology* 2015;142489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267832>.
406. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376151>.
407. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1585-1591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255313>.
408. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-1578. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255321>.
409. Alsina J, Choti MA. Liver-directed therapies in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2011;38:561-567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810515>.
410. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23411382>.
411. Park J, Chen YJ, Lu WP, Fong Y. The evolution of liver-directed treatments for hepatic colorectal metastases. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:991-1003. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25403632>.
412. Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable colorectal liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0139940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448327>.
413. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615075>.
414. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716576>.
415. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2015;24:162-171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133575>.
416. Levi FA, Boige V, Hebbbar M, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27:267-274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578731>.
417. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32:1387-1395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493375>.
418. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1209-1217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885916>.

419. Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121:3649-3658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149602>.
420. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908093>.
421. Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multiinstitutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:960-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661569>.
422. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drugeluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.
423. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J* 2009;15:526-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.
424. van Malenstein H, Maleux G, Vandecaveye V, et al. A randomized phase II study of drug-eluting beads versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Onkologie* 2011;34:368-376. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21734423>.
425. Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, et al. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W562-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21940527>.
426. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633373>.
427. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687-3694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567019>.
428. Benson AB, 3rd, Geschwind JF, Mulcahy MF, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer* 2013;49:3122-3130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23777743>.
429. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:296-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277696>.
430. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, et al. 90Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. *J Nucl Med* 2016;57:665-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26635340>.
431. Kurilova I, Beets-Tan RGH, Flynn J, et al. Factors Affecting Oncologic Outcomes of 90Y Radioembolization of Heavily Pre-Treated Patients With Colon Cancer Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:8-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30297264>.
432. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for (90)Y resin microspheres. *J Gastrointest Oncol* 2015;6:134-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830033>.
433. Saxena A, Meteling B, Kapoor J, et al. Is yttrium-90 radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:794-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25323474>.
434. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1723-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903575>.
435. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18:1159-1171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28781171>.
436. Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. Effect of Primary Tumor Side on Survival Outcomes in Untreated Patients With Metastatic Colorectal Cancer When Selective Internal Radiation Therapy Is Added to Chemotherapy: Combined Analysis of Two Randomized Controlled Studies. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:e617-e629. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033117>.
437. Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with

- colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1890-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24071510>.
438. Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:537-547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318568>.
439. Townsend A, Price T, Karapetis C. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007045. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821394>.
440. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15166961>.
441. Correa-Gallego C, Gonen M, Fischer M, et al. Perioperative complications influence recurrence and survival after resection of hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2477-2484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608971>.
442. Wang X, Sofocleous CT, Erinjeri JP, et al. Margin size is an independent predictor of local tumor progression after ablation of colon cancer liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:166-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22535243>.
443. Scheffer HJ, Vroomen LG, Nielsen K, et al. Colorectal liver metastatic disease: efficacy of irreversible electroporation--a single-arm phase II clinical trial (COLDFIRE-2 trial). *BMC Cancer* 2015;15:772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497813>.
444. Elias D, De Baere T, Smayra T, et al. Percutaneous radiofrequency thermoablation as an alternative to surgery for treatment of liver tumour recurrence after hepatectomy. *Br J Surg* 2002;89:752-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12027986>.
445. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, et al. CT-guided radiofrequency ablation as a salvage treatment of colorectal cancer hepatic metastases developing after hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:755-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21514841>.
446. Sucandy I, Cheek S, Golas BJ, et al. Longterm survival outcomes of patients undergoing treatment with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma and metastatic colorectal cancer liver tumors. *HPB (Oxford)* 2016;18:756-763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593593>.
447. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009;250:440-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>.
448. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070108>.
449. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-1212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075173>.
450. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13:486-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18972167>.
451. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg* 2009;197:737-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789420>.
452. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23:2619-2626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431703>.
453. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Microwave coagulation for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122576>.
454. Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740609>.
455. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous ethanol injection for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728679>.
456. Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Electro-coagulation for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728692>.
457. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22696357>.
458. Weng M, Zhang Y, Zhou D, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e45493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23029051>.
459. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841322>.

460. Shady W, Petre EN, Do KG, et al. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:268-275.e261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29203394>.

461. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg A, et al. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:1189-1204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29666906>.

462. Calandri M, Yamashita S, Gazzera C, et al. Ablation of colorectal liver metastasis: Interaction of ablation margins and RAS mutation profiling on local tumour progression-free survival. *Eur Radiol* 2018;28:2727-2734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29417253>.

463. Odisio BC, Yamashita S, Huang SY, et al. Local tumour progression after percutaneous ablation of colorectal liver metastases according to RAS mutation status. *Br J Surg* 2017;104:760-768. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240361>.

464. Shady W, Petre EN, Vakiani E, et al. Kras mutation is a marker of worse oncologic outcomes after percutaneous radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Oncotarget* 2017;8:66117-66127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029497>.

465. de Baere T, Auperin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015;26:987-991. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688058>.

466. Kurilova I, Gonzalez-Aguirre A, Beets-Tan RG, et al. Microwave Ablation in the Management of Colorectal Cancer Pulmonary Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:1530-1544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29845348>.

467. Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, et al. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). *J Thorac Oncol* 2020;15:1200-1209. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32151777>.

468. Fonck M, Perez JT, Catena V, et al. Pulmonary Thermal Ablation Enables Long Chemotherapy-Free Survival in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:1727-1734. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29766240>.

469. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, et al. Lung metastases treated with stereotactic ablative radiation therapy in oligometastatic colorectal cancer patients: outcomes and prognostic factors after long-term follow-up. *Clin Colorectal Cancer* 2016;16:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27522627>.

470. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: A pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-4069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432842>.

471. Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensitymodulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.

472. Topkan E, Onal HC, Yavuz MN. Managing liver metastases with conformal radiation therapy. *J Support Oncol* 2008;6:9- 13, 15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257395>.

473. ACR Practice Parameter for Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). The American College of Radiology; 2016. Available at: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/IMRT-RO.pdf>. Accessed November 17, 2020.

474. Ahmed KA, Scott JG, Arrington JA, et al. Radiosensitivity of Lung Metastases by Primary Histology and Implications for Stereotactic Body Radiation Therapy Using the Genomically Adjusted Radiation Dose. *J Thorac Oncol* 2018;13:1121- 1127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733909>.

475. Ahmed KA, Caudell JJ, El-Haddad G, et al. Radiosensitivity Differences Between Liver Metastases Based on Primary Histology Suggest Implications for Clinical Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1399-1404. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27319288>.

476. Joo JH, Park JH, Kim JC, et al. Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:876-883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29063852>.

477. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5:1091-1099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479693>.

478. Helou J, Thibault I, Poon I, et al. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for Pulmonary Metastases: Histology, Dose, and Indication Matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:419-427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28463162>.

479. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:2830-2838. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32484754>.

480. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016;17:1709-1719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27743922>.
481. Klaver YL, Leenders BJ, Creemers GJ, et al. Addition of biological therapies to palliative chemotherapy prolongs survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Am J Clin Oncol* 2013;36:157-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314003>.
482. Takahashi H, Okabayashi K, Tsuruta M, et al. Self-expanding metallic stents versus surgical intervention as palliative therapy for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *World J Surg* 2015;39:2037-2044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894403>.
483. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014;80:747-761 e741-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25436393>.
484. Cennamo V, Fuccio L, Mutri V, et al. Does stent placement for advanced colon cancer increase the risk of perforation during bevacizumab-based therapy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1174-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631290>.
485. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of selfexpandable metal stents formalignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189515>.
486. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:209-222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867984>.
487. Chua TC, Pelz JO, Kerscher A, et al. Critical analysis of 33 patients with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal and appendiceal signet ring cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2765-2770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19641972>.
488. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917863>.
489. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072675>.
490. Goere D, Malka D, Tzanis D, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257:1065-1071. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23299520>.
491. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multiinstitutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010;116:5608-5618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20737573>.
492. Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, et al. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreduction/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Cancer Med* 2013;2:334-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930210>.
493. Kwakman R, Schrama AM, van Olmen JP, et al. Clinicopathological parameters in patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer metastases: A metaanalysis. *Ann Surg* 2016;263:1102-1111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756756>.
494. Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1024-1031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24577736>.
495. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-4019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921055>.
496. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551293>.
497. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-2432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521686>.
498. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012;13:e362-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22846841>.
499. El Halabi H, Gushchin V, Francis J, et al. The role of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal

- chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with high-grade appendiceal carcinoma and extensive peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:110-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701929>.
500. Shaib WL, Martin LK, Choi M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery improves outcome in patients with primary appendiceal mucinous adenocarcinoma: a pooled analysis from three tertiary care centers. *Oncologist* 2015;20:907-914. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070916>.
501. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-2456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614976>.
502. Faris JE, Ryan DP. Controversy and consensus on the management of patients with pseudomyxoma peritonei. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:365-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934509>.
503. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7 [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36:suppl; abstr LBA3503. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/158740/abstract>.
504. Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, et al. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg* 2011;254:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502859>.
505. Cashin PH, Mahteme H, Spang N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer* 2016;53:155-162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26751236>.
506. van Oudheusden TR, Nienhuijs SW, Luyer MD, et al. Incidence and treatment of recurrent disease after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneally metastasized colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1269-1277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26175345>.
507. Esquivel J. Colorectal cancer with peritoneal metastases: a plea for cooperation between medical and surgical oncologists. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:521-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178340>.
508. Loggie BW, Thomas P. Gastrointestinal cancers with peritoneal carcinomatosis: surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:515-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178339>.
509. McRee AJ, O'Neil BH. The role of HIPEC in gastrointestinal malignancies: controversies and conclusions. *Oncology (Williston Park)* 2015;29:523-524, C523. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26178341>.
510. O'Dwyer S, Verwaal VJ, Sugarbaker PH. Evolution of treatments for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2122-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897165>.
511. Rovers KP, Bakkers C, van Erning FN, et al. Adjuvant Systemic Chemotherapy vs Active Surveillance Following Up- front Resection of Isolated Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases. *JAMA Oncol* 2020;6:e202701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32672798>.
512. Rovers K, Bakkers C, Nienhuijs S, et al. Safety, feasibility, tolerability, and preliminary efficacy of perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: Pilot phase of a randomised trial (CAIRO6) [abstract]. *Annals of Oncology* 2020;31:S243. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.081>.
513. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735137>.
514. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>.
515. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.
516. Vauthey J-N, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable--does it work? *Semin Oncol* 2005;32:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399448>.
517. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;247:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18376189>.
518. 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;16:1311-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870084>.
519. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361615>.
520. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol* 2009;16:2391-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554374>.
521. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*

2010;17:2870-2876. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20567921>.

522. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>.

523. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065-2072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>.

524. Zhao J, van Mierlo KMC, Gomez-Ramirez J, et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017;104:990-1002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28542731>.

525. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16:425-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15677624>.

526. 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 firstline treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.

527. 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). *Br J Cancer* 2006;94:798-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16508637>.

528. Masi G, Vasile E, Loupakakis F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21123833>.

529. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942479>.

530. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25:1018-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585720>.

531. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931-1938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>.

532. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37:3401-3411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31609637>.

533. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.

534. Borelli B, Moretto R, Lonardi S, et al. TRIPLETE: a randomised phase III study of modified FOLFOXIRI plus panitumumab versus mFOLFOX6 plus panitumumab as initial therapy for patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2018;3:e000403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30018814>.

535. 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;25:4779-4786. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947725>.

536. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175435>.

537. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, 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;26:2013-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421054>.

538. Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:3175-3184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749938>.

539. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>.

540. Pawlik TM, Olinio K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11:860-868. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17492335>.

541. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.

542. van Mierlo KM, Zhao J, Kleijnen J, et al. The influence of chemotherapy-associated sinusoidal dilatation on short-term outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review with meta-analysis. *Surg Oncol* 2016;25:298-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566036>.

543. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012;27:1849-1856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446591>.

544. Wang ZM, Chen YY, Chen FF, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1197-1203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26094113>.

545. Araujo RL, Gonen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3070-3078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586244>.

546. Khoo E, O'Neill S, Brown E, et al. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford)* 2016;18:485-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317952>.

547. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and metaanalysis. *World J Gastroenterol* 2016;22:519-533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811604>.

548. Moretto R, Rossini D, Zucchelli G, et al. Oligometastatic colorectal cancer: prognosis, role of locoregional treatments and impact of first-line chemotherapy-a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Eur J Cancer* 2020;139:81-89. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979645/>.

549. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data MetaAnalysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;Jco2001225. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32816630/>.

550. Zhang J, Cai J, Deng Y, Wang H. Complete response in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant treatment with nivolumab. *Oncoimmunology* 2019;8:e1663108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31741760/>.

551. Demisse R, Damle N, Kim E, et al. Neoadjuvant ImmunotherapyBased Systemic Treatment in MMR-Deficient or MSI- High Rectal Cancer: Case Series. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:798-804. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634770/>.

552. Baimas-George M, Baker E, Kamionek M, et al. A Complete Pathological Response to Pembrolizumab following ex vivo Liver Resection in a Patient with Colorectal Liver Metastases. *Chemotherapy* 2018;63:90-94. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621772/>.

553. Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4312-4321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897009>.

554. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5320-5321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936470>.

555. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774795>.

556. van Vledde MG, de Jong MC, Pawlik TM, et al. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1691-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839072>.

557. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-3945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>.

558. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013;100:1414-1420. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037559>.

559. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2007;12:38-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227899>.

560. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:1032-1044. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21903473>.

561. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630036>.
562. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17630037>.
563. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>.
564. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. 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;22:1209-1214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051767>.
565. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1948-1955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255311>.
566. Nielsen DL, Palshof JA, Larsen FO, et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2014;40:701-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731471>.
567. Costa T, Nunez J, Felismino T, et al. REOX: Evaluation of the Efficacy of Retreatment With an Oxaliplatin-containing Regimen in Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Single-center Study. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16:316-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28392022>.
568. Besora S, Santos C, Izquierdo C, et al. Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144:1793-1801. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955956>.
569. Tanioka H, Asano M, Yoshida R, et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. *Oncol Lett* 2018;16:3674-3680. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30127977>.
570. Mauri G, Pizzutillo EG, Amatu A, et al. Retreatment with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: Systematic review of different strategies. *Cancer Treat Rev* 2019;73:41-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616224>.
571. Liu X, George GC, Tsimberidou AM, et al. Retreatment with antiEGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response. *BMC Cancer* 2015;15:713. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474549>.
572. Kajitani T, Makiyama A, Arita S, et al. Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Readministration in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2017;37:6459-6468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061833>.
573. Cremolini D, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:343-350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476968>.
574. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862517>.
575. Goey KKH, Elias SG, van Tinteren H, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol* 2017;28:2128-2134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28911067>.
576. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1355-1369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361971>.
577. Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy- Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol* 2018;36:674-681. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29346040>.
578. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015;26:709-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605741>.
579. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, et al. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMO3): a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1493-1505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474518>.
580. Hagman H, Frodin JE, Berglund A, et al. A randomized study of KRAS-guided maintenance therapy with bevacizumab, erlotinib or metronomic capecitabine after first-line induction treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT2 trial. *Ann Oncol* 2016;27:140-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26483047>.
581. Xu W, Gong Y, Kuang M, et al. Survival benefit and safety of bevacizumab in combination with erlotinib as

- maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2016;37:155-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27665469>.
582. Luo HY, Li YH, Wang W, et al. Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol* 2016;27:1074-1081. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940686>.
583. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2020;6:e194489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855256>.
584. U. S. Food & Drug Administration. Package Insert. MVASITM (bevacizumab-awwb) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761028s004lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
585. U. S. Food & Drug Administration. Package Insert. ZIRABEVTM (bevacizumab-bvzr) injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761099s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
586. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. HERZUMA® (trastuzumab-pkrb) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761091s001s002lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
587. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. KANJINTI™ (trastuzumab-anns) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761073Orig1s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
588. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. OGIVRI (trastuzumab-dkst) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761074s004lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
589. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ONTRUZANT (trastuzumab-dttb) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761100s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
590. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. TRAZIMERATM (trastuzumab-qyyp) for injection, for intravenous use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761081s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
591. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>.
592. Baselga J, Rosen N. Determinants of RASistance to anti-epidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol* 2008;26:1582-1584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316790>.
593. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114683>.
594. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19:508-515. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17998284>.
595. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>.
596. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-3237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664471>.
597. Lievre A, Bachet J-B, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202412>.
598. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2012;30:3570-3577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22734028>.
599. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-1417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339720>.
600. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24024839>.
601. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26:13-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.
602. Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, et al. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of

- Clinical Oncology provisional clinical opinion update 2015. *J Clin Oncol* 2016;34:179-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26438111>.
603. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-4219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>.
604. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-4835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676755>.
605. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104:1020-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364579>.
606. Wang HL, Lopategui J, Amin MB, Patterson SD. KRAS mutation testing in human cancers: the pathologist's role in the era of personalized medicine. *Adv Anat Pathol* 2010;17:23-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032635>.
607. Monzon FA, Ogino S, Hammond MEH, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792050>.
608. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res* 2014;20:3033-3043. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687927>.
609. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapyrefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.
610. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013;31:759-765. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182985>.
611. Schirripa M, Loupakis F, Lonardi S, et al. Phase II study of singleagent cetuximab in KRAS G13D mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015;26:2503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371285>.
612. Segelov E, Thavaneswaran S, Waring PM, et al. Response to cetuximab with or without irinotecan in patients with refractory metastatic colorectal cancer harboring the KRAS G13D mutation: Australasian Gastro-Intestinal Trials Group ICECREAM study. *J Clin Oncol* 2016;34:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27114605>.
613. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis comparing the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibody therapy between KRAS G13D and other KRAS mutant metastatic colorectal cancer tumours. *Eur J Cancer* 2016;55:122-130. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26812186>.
614. Price TJ, Bruhn MA, Lee CK, et al. Correlation of extended RAS and PIK3CA gene mutation status with outcomes from the phase III AGITG MAX STUDY involving capecitabine alone or in combination with bevacizumab plus or minus mitomycin C in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:963-970. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25742472>.
615. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.
616. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125147s207lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
617. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571295>.
618. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21502544>.
619. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21641636>.
620. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12068308>.
621. Ikenoue T, Hikiba Y, Kanai F, et al. Functional analysis of mutations within the kinase activation segment of B-Raf in human colorectal tumors. *Cancer Res* 2003;63:8132-8137. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14678966>.
622. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15035987>.
623. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48:1466-1475. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22446022>. 624. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-5712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19001320>.
625. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wildtype KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.
626. Loupakakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-721. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603018>.
627. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619739>.
628. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:749-759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725851>.
629. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:587-594. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25673558>.
630. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1888-1894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989278>.
631. Chen D, Huang JF, Liu K, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e90607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24594804>.
632. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al. Impact of KRAS and BRAF gene mutation status on outcomes from the phase III AGITG MAX trial of capecitabine alone or in combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2675-2682. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646616>.
633. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e47054. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23056577>.
634. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65:6063-6069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024606>.
635. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, et al. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102:1762-1768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20485284>.
636. Xu Q, Xu AT, Zhu MM, et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: A meta-analysis. *J Dig Dis* 2013;14:409-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23615046>.
637. Sinicrope FA, Shi Q, Allegra CJ, et al. Association of DNA mismatch repair and mutations in BRAF and KRAS with survival after recurrence in stage III colon cancers : A secondary analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2017;3:472-480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28006055>.
638. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15:e711-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24112392>.
639. Santini D, Spoto C, Loupakakis F, et al. High concordance of BRAF status between primary colorectal tumours and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Ann Oncol* 2010;21:1565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573852>.
640. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108243>.
641. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30952821>.
642. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 2015;28:1481-1491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26449765>.
643. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket

- Study. *J Clin Oncol* 2018;36:536-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320312>.
644. Wu SW, Ma CC, Li WH. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a meta-analysis. *Diagn Pathol* 2015;10:144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26276145>.
645. Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:668-675. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348520>.
646. Raghav K, Loree JM, Morris JS, et al. Validation of HER2 Amplification as a Predictive Biomarker for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precision Oncology* 2019;1-13. Available at: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/PO.18.00226>.
647. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1151-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878352>.
648. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20:5322-5330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139339>.
649. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-2454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658127>.
650. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
651. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30171197>.
652. Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018;2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30637364>.
653. Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al. Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. *Cancer Res* 2019;79:1047-1053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30643016>.
654. Fancello L, Gandini S, Pelicci PG, Mazzarella L. Tumor mutational burden quantification from targeted gene panels: major advancements and challenges. *J Immunother Cancer* 2019;7:183. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307554/>.
655. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s088lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
656. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32919526/>.
657. Meiri E, Garrett-Mayer E, Halabi S, et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:133-133. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.133.
658. Mattison LK, Soong R, Diasio RB. Implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002;3:485-492. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12164772>.
659. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther* 2018;103:210-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152729>.
660. Lee AM, Shi Q, Pavay E, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381393>.
661. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther* 2006;5:2895-2904. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121937>.
662. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16:1639-1650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26603945>.
663. Terrazzino S, Cargnin S, Del Re M, et al. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2013;14:1255-1272. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23930673>.
664. Lunenburg C, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer* 2016;54:40-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26716401>.

665. Deenen MJ, Cats A, Severens JL, et al. Reply to T. Magnes et al. *J Clin Oncol* 2016;34:2434-2435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27161961>.
666. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, et al. A cost analysis of upfront DPYD genotype-guided dose individualisation in fluoropyrimidinebased anticancer therapy. *Eur J Cancer* 2019;107:60-67. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30544060>.
667. Henricks LM, Lunenburg C, de Man FM, et al. DPYD genotypeguided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018;19:1459-1467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30348537>.
668. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, et al. Upfront genotyping of DPYD*2A to individualize fluoropyrimidine therapy: a safety and cost analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:227-234. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573078>.
669. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26:689-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235136>.
670. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3347-3353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849748>.
671. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, 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;19:4097-4106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689577>.
672. Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol* 2008;19:920-926. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18065406>.
673. Garcia-Alfonso P, Munoz-Martin AJ, Alvarez-Suarez S, et al. Bevacizumab in combination with biweekly capecitabine and irinotecan, as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;103:1524-1528. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978503>.
674. Garcia-Alfonso P, Chaves M, Munoz A, et al. Capecitabine and irinotecan with bevacizumab 2-weekly for metastatic colorectal cancer: the phase II AVAXIRI study. *BMC Cancer* 2015;15:327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925749>.
675. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5- fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer* 2013;49:1236-1245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23352604>.
676. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras K, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer* 2012;12:271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748098>.
677. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. Capecitabine/irinotecan or capecitabine/oxaliplatin in combination with bevacizumab is effective and safe as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study of the AIO colorectal study group. *Ann Oncol* 2013;24:1580-1587. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463625>.
678. Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, et al. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, doubleblind, phase III study (HORIZON II). *J Clin Oncol* 2012;30:3596-3603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22965965>.
679. Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, et al. Phase III randomized, placebocontrolled study of cetuximab plus brivanib alaninate versus cetuximab plus placebo in patients with metastatic, chemotherapy-refractory, wildtype K-RAS colorectal carcinoma: the NCIC clinical trials group and AGITG CO.20 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2477-2484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690424>.
680. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1341-1347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358972>.
681. Johnsson A, Hagman H, Frodin JE, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial. *Ann Oncol* 2013;24:2335-2341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788755>.
682. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:849-861. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31003911>.
683. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, 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;27:672-680. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114685>.

684. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196673>.

685. 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;371:1007-1016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18358928>.

686. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208-1215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120480>.

687. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, 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;26:3523-3529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640933>.

688. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, 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;28:4697-4705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921465>.

689. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;317:2392-2401. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28632865>.

690. Buchler T, Pavlik T, Melichar B, et al. Bevacizumab with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin versus bevacizumab with capecitabine and oxaliplatin for metastatic colorectal carcinoma: results of a large registry-based cohort analysis. *BMC Cancer* 2014;14:323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884897>.

691. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. *Cancer* 2012;118:5614-5622. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569841>.

692. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419>.

693. Seymour M. Conceptual approaches to metastatic disease. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 10:x77-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22987997>.

694. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;26:477-485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057174>.

695. Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-5733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786657>.

696. Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT. *Ann Oncol* 2014;25:1172-1178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608198>.

697. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-4061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15217938>.

698. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309961>.

699. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2011;29:421-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189381>.

700. Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2007;25:4028-4029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664456>.

701. Knijn N, Tol J, Koopman M, et al. The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010;47:369-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067912>.

702. Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/ magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 2010;24:289-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20394142>.

703. Wen F, Zhou Y, Wang W, et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a metaanalysis. *Ann Oncol* 2013;24:171-178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898039>.

704. Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48:1791-1798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542974>.
705. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebocontrolled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:997-1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297951>.
706. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18421053>.
707. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-2091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169795>.
708. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105:58-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673685>.
709. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011;128:682-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20473862>.
710. Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4217-4223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548840>.
711. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, et al. XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest* 2016;34:94-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26864862>.
712. Zhang C, Wang J, Gu H, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with 5-fluorouracil plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 2012;3:831-838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22741002>.
713. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ELOXATIN (oxaliplatin) injection for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021759s023lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
714. Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85:328-335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247559>.
715. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. XELODA® (capecitabine) tablets, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020896s042lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
716. Haller DG, Cassidy J, Clarke SJ, et al. Potential regional differences for the tolerability profiles of fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2008;26:2118-2123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445840>.
717. Schmoll H-J, Arnold D. Update on capecitabine in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1003-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030642>.
718. Hofheinz RD, Heinemann V, von Weikersthal LF, et al. Capecitabine-associated hand-foot-skin reaction is an independent clinical predictor of improved survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1678-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033005>.
719. 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;23:4866-4875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922>.
720. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol* 2016;27:121-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487578>.
721. Package Insert. Camptosar® (Irinotecan) Injection, intravenous infusion. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/020571s051lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
722. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDPglucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J Clin Oncol* 2004;22:1382-1388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007088>.
723. Liu X, Cheng D, Kuang Q, et al. Association of UGT1A1*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J* 2014;14:120-129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529007>.
724. O'Dwyer PJ, Catalano RB. Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 and irinotecan: practical pharmacogenomics arrives in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:4534-4538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008691>.
725. Innocenti F, Schilsky RL, Ramirez J, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study to optimize the dosing of irinotecan according to the UGT1A1 genotype of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2328-2334. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958824>.

726. Sobrero A, Ackland S, Clarke S, et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2009;77:113-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628950>.

727. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016;27:1539-1546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27177863>.

728. Kohne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:65-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960318>.

729. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706-4713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921462>.

730. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-3508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908660>.

731. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867200>.

732. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-1197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026800>.

733. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4906-4911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794541>.

734. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077-1085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028813>.

735. Loupakakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-1618. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25337750>.

736. Cremolini C, Loupakakis 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 analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306-1315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338525>.

737. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, openlabel, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:497-507. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164906/>.

738. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538173>.

739. Schmoll H-J, Meinert FM, Cygon F, et al. "CHARTA": FOLFOX/Bevacizumab vs. FOLFOXIRI/Bevacizumab in advanced colorectal cancer—Final results, prognostic and potentially predictive factors from the randomized Phase II trial of the AIO [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:3533-3533. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3533.

740. Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOXBevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist* 2019;24:921-932. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552157/>.

741. Rossini D, Lonardi S, Antoniotti C, et al. Treatments after progression to first-line FOLFOXIRI and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies by GONO. *Br J Cancer* 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024268/>.

742. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab) injection, for intravenous use 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s3361bl.pdf. Accessed November 17, 2020.

743. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. 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;21:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506171>.

744. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, 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;23:3697-3705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738537>.

745. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: a pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:145-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763824>.
746. Hurwitz HI, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin((R)) Registry - Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014;26:323-332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686090>.
747. Fourrier-Reglat A, Smith D, Rouyer M, et al. Survival outcomes of bevacizumab in first-line metastatic colorectal cancer in a real-life setting: results of the ETNA cohort. *Target Oncol* 2013;9:311-319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24307007>.
748. Botrel TE, Clark LG, Paladini L, Clark OA. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2016;16:677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27558497>.
749. Cao Y, Tan A, Gao F, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:677-685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19184059>.
750. Hu W, Xu W, Liao X, He H. Bevacizumab in combination with first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a metaanalysis. *Minerva Chir* 2015;70:451-458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26013763>.
751. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18:1004-1012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881988>.
752. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504361>.
753. Lv C, Wu S, Zheng D, et al. The efficacy of additional bevacizumab to cytotoxic chemotherapy regimens for the treatment of colorectal cancer: an updated meta-analysis for randomized trials. *Cancer Biother Radiopharm* 2013;28:501-509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768086>.
754. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:5072-5080. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25945023>.
755. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2010;21:1152-1162. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942597>.
756. Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a metaanalysis and up-date. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:1434-1445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785152>.
757. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414244>.
758. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff HK, et al. Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for Medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:608-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253466>.
759. Hartmann H, Muller J, Marschner N. Is there a difference in demography and clinical characteristics in patients treated with and without bevacizumab? *J Clin Oncol* 2012;30:3317-3318; author reply 3318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22649139>.
760. Hurwitz HI, Lyman GH. Registries and randomized trials in assessing the effects of bevacizumab in colorectal cancer: is there a common theme? *J Clin Oncol* 2012;30:580-581. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253468>.
761. Cui CH, Huang SX, Qi J, et al. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) plus targeted agents versus NCT alone in colorectal liver metastases patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2015;6:44005-44018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26515604>.
762. Snoeren N, van Hillegersberg R, Schouten SB, et al. Randomized phase III study to assess efficacy and safety of adjuvant CAPOX with or without bevacizumab in patients after resection of colorectal liver metastases: HEPATICA study. *Neoplasia* 2017;19:93-99. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28088688>.
763. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487-494. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285426>.
764. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757-1764. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422411>.

765. Dai F, Shu L, Bian Y, et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig* 2013;33:779-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979925>.

766. Scappaticci FA, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005;91:173-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118771>.

767. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180-5186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024865>.

768. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1830-1835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18398148>.

769. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206:96-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.

770. Miles D, Harbeck N, Escudier B, et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 2011;29:83-88. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098326>.

771. Miles DW. Reply to P. Potemski. *J Clin Oncol* 2011;29:e386. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/29/13/e386.full>.

772. Potemski P. Is the postprogression survival time really not shortened in the bevacizumab-containing arms of phase III clinical trials? *J Clin Oncol* 2011;29:e384-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422432>.

773. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. Erbitux® (cetuximab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125084s275lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

774. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017;81:191-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28633089>.

775. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96:156-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26088456>.

776. Helbling D, Borner M. Successful challenge with the fully human EGFR antibody panitumumab following an infusion reaction with the chimeric EGFR antibody cetuximab. *Ann Oncol* 2007;18:963-964. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17488734>.

777. Heun J, Hohen K. Treatment with panitumumab after a severe infusion reaction to cetuximab in a patient with metastatic colorectal cancer: a case report. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:529-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17553202>.

778. Resch G, Schabertl-Moser R, Kier P, et al. Infusion reactions to the chimeric EGFR inhibitor cetuximab--change to the fully human anti-EGFR monoclonal antibody panitumumab is safe. *Ann Oncol* 2011;22:486-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239398>.

779. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003960>.

780. Petrelli F, Borgonovo K, Barni S. The predictive role of skin rash with cetuximab and panitumumab in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis of published trials. *Target Oncol* 2013;8:173-181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321777>.

781. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013;132:236-245. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22644776>.

782. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol* 2012;30:2861-2868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22753904>.

783. Burtneß B, Anadkat M, Basti S, et al. NCCN Task Force Report: management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:5-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19470276>.

784. Petrelli F, Cabiddu M, Borgonovo K, Barni S. Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2012;23:1672-1679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241897>.

785. Zhang D, Ye J, Xu T, Xiong B. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal

- cancer patients: a metaanalysis. *J Chemother* 2013;25:170-175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783142>.
786. Brule SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015;51:1405-1414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979833>.
787. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2016;21:988-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27382031>.
788. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713148>.
789. Chen KH, Shao YY, Chen HM, et al. Primary tumor site is a useful predictor of cetuximab efficacy in the third-line or salvage treatment of KRAS wild-type (exon 2 non-mutant) metastatic colorectal cancer: a nationwide cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221731>.
790. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. *BMC Cancer* 2016;16:554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464835>.
791. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1{o}) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3504. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/161936-176>.
792. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, et al. The worse prognosis of right-sided compared with left-sided colon cancers: A systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2016;20:648-655. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573851>.
793. Wang F, Bai L, Liu TS, et al. Right-sided colon cancer and left-sided colorectal cancers respond differently to cetuximab. *Chin J Cancer* 2015;34:384-393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111811>.
794. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713-1729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28407110>.
795. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1^o) tumor location on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of all RAS wt patients on CALGB / SWOG 80405 (Alliance) [abstract]. *ESMO Congress* 2016. Available at:
796. Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc MD, et al. Clinical Sequencing Defines the Genomic Landscape of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell* 2018;33:125-136.e123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316426>.
797. Lang I, Kohne CH, Folprecht G, et al. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer* 2013;49:439-448. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116683>.
798. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:692-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605843>.
799. Mitchell EP, Piperdi B, Lacouture ME, et al. The efficacy and safety of panitumumab administered concomitantly with FOLFIRI or Irinotecan in second-line therapy for metastatic colorectal cancer: the secondary analysis from STEPP (Skin Toxicity Evaluation Protocol With Panitumumab) by KRAS status. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:333-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000810>.
800. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:107-116. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356622>.
801. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22:1535-1546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228335>.
802. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-1762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473155>.
803. Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol* 2018;Jco2018783183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30199311>.
804. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:601-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717919>.
805. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with

- resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:398-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32014119>.
806. Modest DP, Stintzing S, von Weikersthal LF, et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: firstline therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3718-3726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26261259>.
807. O'Neil BH, Venook AP. Trying to understand differing results of FIRE3 and 80405: does the first treatment matter more than others? *J Clin Oncol* 2015;33:3686-3688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324365>.
808. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240-2247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687833>.
809. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during firstline treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1179-1190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28424871>.
810. Wolpin BM, Bass AJ. Managing advanced colorectal cancer: have we reached the PEAK with current therapies? *J Clin Oncol* 2014;32:2200-2202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934780>.
811. Riesco-Martinez MC, Berry SR, Ko YJ, et al. Cost-effectiveness analysis of different sequences of the use of epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type KRAS unresectable metastatic colorectal cancer. *J Oncol Pract* 2016;12:e710-723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27143148>.
812. Graham CN, Christodoulou A, Knox HN, et al. A within-trial costeffectiveness analysis of panitumumab compared with bevacizumab in the first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer in the US. *J Med Econ* 2018;1-9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30091652>.
813. Shankaran V, Ortendahl JD, Purdum AG, et al. Cost-Effectiveness of Cetuximab as First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in the United States. *Am J Clin Oncol* 2018;41:65-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26398184>.
814. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264544>.
815. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Clinical update [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:3521-3521. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3521.
816. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Two-year clinical update [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:4040-4040. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4040.
817. Hoff PM, Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase II study of capecitabine in patients with fluorouracil-resistant metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2078-2083. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15169794>.
818. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807987>.
819. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1407-1412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9807986>.
820. Wulaningsih W, Wardhana A, Watkins J, et al. Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD008593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26869023>.
821. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol* 2009;27:2848-2854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380443>.
822. Segelov E, Chan D, Shapiro J, et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Cancer* 2014;111:1122-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072258>.
823. Hofheinz RD, Ronellenfitch U, Kubicka S, et al. Treatment with antiangiogenic drugs in multiple lines in patients with metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:9189483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27656206>.
824. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, 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;25:1658-1664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470858>.
825. Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115:1206-1214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27736842>.
826. Peeters M, Oliner K, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5469-5479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26341920>.
827. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269313>.
828. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-1208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993230>.
829. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, 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;26:2311-2319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390971>.
830. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, noninferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569-579. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739896>.
831. Price T, Kim TW, Li J, et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;68:51-59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27716478>.
832. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:72-80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25982297>.
833. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168366>.
834. Kubicka S, Greil R, Andre T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24:2342-2349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852309>.
835. Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015;26:724-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600568>.
836. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Ann Oncol* 2015;26:1427-1433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908603>.
837. Cartwright TH, Yim YM, Yu E, et al. Survival outcomes of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients treated in US community oncology. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:238-246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658457>.
838. Grothey A, Flick ED, Cohn AL, et al. Bevacizumab exposure beyond first disease progression in patients with metastatic colorectal cancer: analyses of the ARIES observational cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:726-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830357>.
839. Goldstein DA, El-Rayes BF. Considering Efficacy and Cost, Where Does Ramucirumab Fit in the Management of Metastatic Colorectal Cancer? *Oncologist* 2015;20:981-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265225>.
840. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, 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;25:1539-1544. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17442997>.
841. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ZALTRAP® (zivaflibercept) injection for intravenous infusion. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125418s0471bl.pdf. Accessed November 17, 2020.
842. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949147>.
843. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50:320-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140268>.

844. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol* 2016;27:1273-1279. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091810>.
845. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. CYRAMZA (ramucirumab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125477s0371bl.pdf. Accessed November 17, 2020.
846. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877855>.
847. Obermannova R, Van Cutsem E, Yoshino T, et al. Subgroup analysis in RAISE: a randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression. *Ann Oncol* 2016;27:2082-2090. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573561>.
848. Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo- controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol* 2017;28:2932- 2942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28950290>.
849. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1460-1469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30892987>.
850. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31566309>.
851. Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38; suppl 4:8. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/181898/abstract>.
852. Kopetz S, McDonough SL, Lenz H-J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35 (suppl):3505. Available at: http://abstracts.asco.org/199/AbstView_199_194502.html.
853. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)- Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2018;8:428-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29431699>.
854. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20:518-530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30857956>.
855. Gupta R, Garrett-Mayer E, Halabi S, et al. Pertuzumab plus trastuzumab (P+T) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with ERBB2 amplification or overexpression: Results from the TAPUR Study [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:132-132. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.132.
856. Siena S, Bartolomeo MD, Raghav KPS, et al. A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T- DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01 [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:4000-4000. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4000.
857. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028255>.
858. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE164. *J Clin Oncol* 2020;38:11-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31725351>.
859. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s0711bl.pdf. Accessed November 17, 2020.
860. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773-779. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29355075>.
861. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-1191. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28734759>.
862. Morse MA, Overman MJ, Hartman L, et al. Safety of Nivolumab plus Low-Dose Ipilimumab in Previously Treated Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019;24:1453-1461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31147488>.
863. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection, for intravenous use. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761223s0001bl.pdf. Accessed August 31,

2021.

864. Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:9-9. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.9.

865. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1.

Oncologist 2016;21:643-650. Available at: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/21/5/643.short>.

866. Lewis C. Programmed death-1 inhibition in cancer with a focus on non-small cell lung cancer: rationale, nursing implications, and patient management strategies. *Clin J Oncol Nurs* 2016;20:319-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206299>.

867. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:190-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27085692>.

868. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016;60:210-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084345>.

869. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2016;35:709-717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646942>.

870. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res* 2016;4:289-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865455>.

871. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, et al. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med* 2015;373:288-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176400>.

872. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. ROZLYTREK (entrectinib) capsules, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

873. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. VITRAKVI® (larotrectinib) capsules, for oral use. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210861s000lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

874. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105622>.

875. Berlin J, Hong DS, Deeken JF, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:824-824. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.824.

876. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.

877. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, for oral use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203085s013lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.

878. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

879. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:619-629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981818>.

880. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs* 2013;31:1078-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700287>.

881. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30190299>.

882. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016;16:412. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27389564>.

883. Ducreux M, Petersen LN, Ohler L, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur J Cancer* 2019;123:146-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31698328>.

884. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib doseoptimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1070-1082. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31262657>.

885. Bendell JC, Rosen LS, Mayer RJ, et al. Phase 1 study of oral TAS102 in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76:925-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26370544>.

886. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:993-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22951287>.
887. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-1919. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25970050>.
888. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. LONSURF (trifluridine and tipiracil) tablets, for oral use. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/207981s009lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
889. Yoshino T, Uetake H, Fujita N, et al. TAS-102 safety in metastatic colorectal cancer: results from the first postmarketing surveillance study. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15:e205-e211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27324983>.
890. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018;90:63-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29274618>.
891. Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE): an investigator-initiated, open-label, singlearm, multicentre, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1172-1181. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760399/>.
892. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:412-420. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999946/>.
893. Fujii H, Matsushashi N, Kitahara M, et al. Bevacizumab in Combination with TAS-102 Improves Clinical Outcomes in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *Oncologist* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31748337>.
894. Patel AK, Barghout V, Yenikomshian MA, et al. Real-World Adherence in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Treated with Trifluridine plus Tipiracil or Regorafenib. *Oncologist* 2020;25:e75-e84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31591140>.
895. Moulton CA, Gu CS, Law CH, et al. Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1863-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24825641>.
896. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, et al. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:152-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319712>.
897. Delbeke D, Martin WH. PET and PET-CT for evaluation of colorectal carcinoma. *Semin Nucl Med* 2004;34:209-223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15202102>.
898. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:525-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606192>.
899. Baltatzis M, Chan AK, Jegatheeswaran S, et al. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:159-165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733368>.
900. Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669024>.
901. Feng Q, Wei Y, Zhu D, et al. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable--a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25093337>.
902. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:605-612. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24652674>.
903. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg* 2013;216:707-716; discussion 716-708. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433970>.
904. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3481-3491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805933>.
905. Slessor AA, Simillis C, Goldin R, et al. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2013;22:36-47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23253399>.
906. Worni M, Mantyh CR, Akushevich I, et al. Is there a role for simultaneous hepatic and colorectal resections? A contemporary view from NSQIP. *J Gastrointest Surg* 2012;16:2074-2085. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972010>.
907. Kelly ME, Spolverato G, Le GN, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol* 2015;111:341-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25363294>.

908. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multiinstitutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1809-1819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979139>.
909. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 2010;210:934-941. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510802>.
910. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011;13:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21929676>.
911. De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23325126>.
912. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg* 2013;148:385-391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715907>.
913. Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liverfirst approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014;16:101-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509899>.
914. Mentha G, Roth AD, Terraz S, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008;25:430-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212115>.
915. Mentha G, Majno P, Terraz S, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007;33 Suppl 2:S76-83. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006267>.
916. Van Dessel E, Fierens K, Pattyn P, et al. Defining the optimal therapy sequence in synchronous resectable liver metastases from colorectal cancer: a decision analysis approach. *Acta Chir Belg* 2009;109:317-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19943586>.
917. Bartlett DL, Berlin J, Lauwers GY, et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955384>.
918. Faron M, Pignon JP, Malka D, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer* 2015;51:166-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25465185>.
919. Ishihara S, Nishikawa T, Tanaka T, et al. Benefit of primary tumor resection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a multicenter retrospective study using a propensity score analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:807-812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922146>.
920. Karoui M, Roudot-Thoraval F, Mesli F, et al. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:930-938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730780>.
921. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3252-3260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822557>.
922. Ahmed S, Shahid RK, Leis A, et al. Should noncurative resection of the primary tumour be performed in patients with stage iv colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2013;20:e420-441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24155639>.
923. Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* 2012;14:920-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899714>.
924. Clancy C, Burke JP, Barry M, et al. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3900-3908. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849523>.
925. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: a population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg* 2015;262:112-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373464>.
926. Gulack BC, Nussbaum DP, Keenan JE, et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV colorectal cancer without metastasectomy is associated with improved overall survival compared with chemotherapy/radiation therapy alone. *Dis Colon Rectum* 2016;59:299-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953988>.
927. Alawadi Z, Phatak UR, Hu CY, et al. Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer. *Cancer* 2016;123:1124-1133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27479827>.
928. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus

chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (iPACS) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:7-7. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.7.

929. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin*

Oncol 2012;30:3223-3228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22869888>.

930. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.

931. Yang TX, Billah B, Morris DL, Chua TC. Palliative resection of the primary tumour in patients with Stage IV colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of the early outcome after laparoscopic and open colectomy. *Colorectal Dis* 2013;15:e407-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895669>.

932. Joyce DL, Wahl RL, Patel PV, et al. Preoperative positron emission tomography to evaluate potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2006;141:1220-1226; discussion 1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178965>.

933. Pelosi E, Deandreis D. The role of 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the management of patients with colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:1-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126522>.

934. Gill S, Berry S, Biagi J, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2011;18 Suppl 2:S5-S10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969810>.

935. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *J Clin Oncol* 2012;30:1030-1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370321>.

936. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al. Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study.

J Clin Oncol 2011;29:4199-4204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969501>.

937. Shi Q, de Gramont A, Grothey A, et al. Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol* 2015;33:22-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385741>.

938. Carrera G, Garcia-Albeniz X, Ayuso JR, et al. Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Espanol Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). *Rev Recent Clin Trials* 2011;6:158-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>.

939. Claret L, Gupta M, Han K, et al. Evaluation of tumor-size response metrics to predict overall survival in Western and Chinese patients with first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2110-2114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23650411>.

940. Sharma MR, Gray E, Goldberg RM, et al. Resampling the N9741 trial to compare tumor dynamic versus conventional end points in randomized phase II trials. *J Clin Oncol* 2015;33:36-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349295>.

941. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2013;108:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23754582>.

942. Pietra N, Sarli L, Costi R, et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749496>.

943. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24:386-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365182>.

944. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of riskadapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12099653>.

945. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-8519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260687>.

946. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14529575>.

947. Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C, et al. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26:644-656. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411419>.

948. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-813. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934773>.
949. Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, et al. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. *Br J Surg* 2016;103:1259-1268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488593>.
950. Kahi CJ, Boland CR, Dornitz JA, et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016;150:758-768 e711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26892199>.
951. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3671-3676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564531>.
952. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790673>.
953. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319>.
954. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;319:2095-2103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29800179>.
955. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino- Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1188-1196. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26184850>.
956. Rosati G, Ambrosini G, Barni S, et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2016;27:274-280. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578734>.
957. Lepage C, Phelip JM, Cany L, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial. *Dig Liver Dis* 2015;47:529-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25933809>.
958. Lepage C, Phelip JM, Cany L, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer (CRC) - PRODIGE 13 a FFCD phase III trial [abstract]. *Annals of Oncology* 2020;31:S410. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.509>.
959. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>.
960. Pfister DG, Benson AB, 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15175439>.
961. Patel K, Hadar N, Lee J, et al. The lack of evidence for PET or PET/CT surveillance of patients with treated lymphoma, colorectal cancer, and head and neck cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 2013;54:1518-1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776200>.
962. Green RJ, Metlay JP, Probert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11848723>.
963. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013;31:4465-4470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220554>.
964. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer. *Cancer Care Ontario*; 2016. Available at: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/typesof-cancer/256>. Accessed November 17, 2020.
965. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, et al. Practice guideline for the surveillance of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58:713-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26163950>.
966. Butte JM, Gonen M, Allen PJ, et al. Recurrence after partial hepatectomy for metastatic colorectal cancer: potentially curative role of salvage repeat resection. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2761-2771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572686>.
967. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013;154:256-265. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889953>.
968. Litvka A, Cercek A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:907-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925201>.
969. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD011134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26661580>.

970. Nicholson BD, Shinkins B, Mant D. Blood measurement of carcinoembryonic antigen level for detecting recurrence of colorectal cancer. *JAMA* 2016;316:1310-1311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673308>.
971. Lu YY, Chen JH, Chien CR, et al. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013;28:1039- 1047. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407908>.
972. Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4037904>.
973. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E, eds. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. Committee on Cancer Survivorship: Improving Care and Quality of Life, Institute of Medicine and National Research Council: National Academy of Sciences; 2006. Available at: <http://www.nap.edu/catalog/11468.html>.
974. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin* 2015;65:428-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26348643>.
975. Desnoo L, Faithfull S. A qualitative study of anterior resection syndrome: the experiences of cancer survivors who have undergone resection surgery. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2006;15:244-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16882120>.
976. Downing A, Morris EJ, Richards M, et al. Health-related quality of life after colorectal cancer in England: a patient-reported outcomes study of individuals 12 to 36 months after diagnosis. *J Clin Oncol* 2015;33:616-624. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559806>.
977. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:987-994. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616164>.
978. McGough C, Baldwin C, Frost G, Andreyev HJ. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278-2287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15162154>.
979. Schneider EC, Malin JL, Kahn KL, et al. Surviving colorectal cancer: patient-reported symptoms 4 years after diagnosis. *Cancer* 2007;110:2075-2082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17849466>.
980. Sprangers MA, Taal BG, Aaronson NK, te Velde A. Quality of life in colorectal cancer. Stoma vs. nonstoma patients. *Dis Colon Rectum* 1995;38:361-369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7720441>.
981. Hong KS, Oh BY, Kim EJ, et al. Psychological attitude to selfappraisal of stoma patients: prospective observation of stoma duration effect to self-appraisal. *Ann Surg Treat Res* 2014;86:152-160. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24761424>.
982. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, et al. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a populationbased study. *J Clin Oncol* 2011;29:3263-3269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>.
983. Lynch BM, Steginga SK, Hawkes AL, et al. Describing and predicting psychological distress after colorectal cancer. *Cancer* 2008;112:1363-1370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318044>.
984. 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;31:2699- 2707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23775951>.
985. Thong MS, Mols F, Wang XS, et al. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: a study from the population-based patient reported outcomes following initial treatment and long term evaluation of survivorship registry. *Eur J Cancer* 2013;49:1957-1966. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453750>.
986. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol* 2015;33:4085-4092. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26527785>.
987. Wright P, Downing A, Morris EJ, et al. Identifying social distress: a cross-sectional survey of social outcomes 12 to 36 months after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2015;33:3423-3430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282636>.
988. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883- 893; quiz 894. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.
989. Faul LA, Shibata D, Townsend I, Jacobsen PB. Improving survivorship care for patients with colorectal cancer. *Cancer Control* 2010;17:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010517>.
990. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006;24:3535-3541. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822843>.
991. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009;169:2102-2108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008694>.
992. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol* 2013;31:876-885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341510>.

993. Kuiper JG, Phipps AI, Neuhouwer ML, et al. Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:1939-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053793>.
994. Arem H, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Pre- and postdiagnosis physical activity, television viewing, and mortality among patients with colorectal cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Clin Oncol* 2015;33:180-188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488967>.
995. Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2013;133:1905-1913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23580314>.
996. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014;25:1293-1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24644304>.
997. Wu W, Guo F, Ye J, et al. Pre- and post-diagnosis physical activity is associated with survival benefits of colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:52095-52103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27437765>.
998. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1647-1654. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17105987>.
999. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013;119:1528-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23310947>.
1000. Campbell PT, Newton CC, Dehal AN, et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* 2012;30:42-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124093>.
1001. Lee J, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Jeon JY. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015;10:e0120706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811460>.
1002. Cespedes Feliciano EM, Kroenke CH, Meyerhardt JA, et al. Metabolic dysfunction, obesity, and survival among patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27601537>.
1003. Daniel CR, Shu X, Ye Y, et al. Severe obesity prior to diagnosis limits survival in colorectal cancer patients evaluated at a large cancer centre. *Br J Cancer* 2016;114:103-109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679375>.
1004. Doleman B, Mills KT, Lim S, et al. Body mass index and colorectal cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2016;20:517-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27343117>.
1005. Laake I, Larsen IK, Selmer R, et al. Pre-diagnostic body mass index and weight change in relation to colorectal cancer survival among incident cases from a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2016;16:402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27387027>.
1006. Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, et al. Body mass index is prognostic in metastatic colorectal cancer: pooled analysis of patients from first-line clinical trials in the ARCAD database. *J Clin Oncol* 2016;34:144-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503203>.
1007. Kroenke CH, Neugebauer R, Meyerhardt J, et al. Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams. *JAMA Oncol* 2016;2:1137-1145. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196302>.
1008. Renehan AG, Sperrin M. The obesity paradox and mortality after colorectal cancer: a causal conundrum. *JAMA Oncol* 2016;2:1127-1129. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27195485>.
1009. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2007;298:754-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699009>.
1010. Meyerhardt JA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Dietary glycemic load and cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1702-1711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136358>.
1011. Fuchs MA, Sato K, Niedzwiecki D, et al. Sugar-sweetened beverage intake and cancer recurrence and survival in CALGB 89803 (Alliance). *PLoS One* 2014;9:e99816. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937507>.
1012. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012;62:242-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539238>.
1013. Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, et al. Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2313-2321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690410>.
1014. Sun V, Grant M, Wendel CS, et al. Dietary and behavioral adjustments to manage bowel dysfunction after surgery in long-term colorectal cancer survivors. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4317-4324. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26159443>.

1015. Cai H, Zhang G, Wang Z, et al. Relationship between the use of statins and patient survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126944. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26030771>.
1016. Cardwell CR, Hicks BM, Hughes C, Murray LJ. Statin use after colorectal cancer diagnosis and survival: a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2014;32:3177-3183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092779>.
1017. Bains SJ, Mahic M, Myklebust TA, et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer: an unselected populationbased study. *J Clin Oncol* 2016;34:2501-2508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247217>.
1018. Bastiaannet E, Sampieri K, Dekkers OM, et al. Use of aspirin postdiagnosis improves survival for colon cancer patients. *Br J Cancer* 2012;106:1564-1570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454078>.
1019. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009;302:649-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19671906>.
1020. Goh CH, Leong WQ, Chew MH, et al. Post-operative aspirin use and colorectal cancer-specific survival in patients with stage I-III colorectal cancer. *Anticancer Res* 2014;34:7407-7414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25503181>.
1021. Li P, Wu H, Zhang H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a metaanalysis. *Gut* 2015;64:1419-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239119>.
1022. McCowan C, Munro AJ, Donnan PT, Steele RJ. Use of aspirin postdiagnosis in a cohort of patients with colorectal cancer and its association with all-cause and colorectal cancer specific mortality. *Eur J Cancer* 2013;49:1049-1057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182687>.
1023. Ng K, Meyerhardt JA, Chan AT, et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25432409>.
1024. Domingo E, Church DN, Sieber O, et al. Evaluation of PIK3CA mutation as a predictor of benefit from nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4297-4305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062397>.
1025. Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, et al. Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and meta-analyses of published studies. *PLoS One* 2016;11:e0152402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096951>.
1026. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367:1596-1606. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094721>.
1027. Nan H, Hutter CM, Lin Y, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA* 2015;313:1133-1142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25781442>.
1028. Reimers MS, Bastiaannet E, Langley RE, et al. Expression of HLA class I antigen, aspirin use, and survival after a diagnosis of colon cancer. *JAMA Intern Med* 2014;174:732-739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687028>.
1029. Paleari L, Puntoni M, Clavarezza M, et al. PIK3CA mutation, aspirin use after diagnosis and survival of colorectal cancer. a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28:317-326. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712086>.
1030. Dulai PS, Singh S, Marquez E, et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *Bmj* 2016;355:i6188. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919915>.
1031. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, et al. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:826-835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27064261>.
1032. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026. PMID: 19097774.
1033. Brierley, James D., Mary K. Gospodarowicz, and Christian Wittekind, eds. *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons, 2017
1034. Haggitt, Rodger C., et al. "Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy." *Gastroenterology* 89.2 (1985): 328-336
1035. Watanabe, Toshiaki, et al. "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer." *International journal of clinical oncology* 23 (2018): 1-34
1036. Watanabe T. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer //International journal of clinical oncology. – 2018. – T. 23. – №. 1. – C. 1-34