

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 ПРЯМОЇ КИШКИ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	5
Список скорочень	7
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	9
Вступ	10
Критерії пошуку літератури та методологія оновлення Настанов	32
Оцінка ризиків	32
Синдром Лінча	33
Значення вітаміну D при KPP	33
Інші фактори ризику KPP	34
TNM-стадіювання	35
Патоморфологія	38
Краї резекції	39
Лімфатичні вузли	40
Відповідь на лікування	41
Периневральна інвазія	41
Пухлинні депозити	41
Клінічна картина та лікування неметастатичного захворювання	42
Лікування поліпів з малігнізацією	42
Лікування локалізованого раку прямої кишки	44
Клінічна оцінка/стадіювання	44
Передопераційна візуалізація органів малого таза при раку прямої кишки	45
Передопераційна візуалізація віддалених метастазів	46
Повторне стадіювання/оцінка відповіді пухлини	46
Хірургічні підходи	48
Трансанальна локальна ексцизія	48
Трансабдомінальна резекція	49
Лапароскопічна резекція	51
Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія з приводу операбельного неметастатичного раку прямої кишки	54
Передопераційне та післяопераційне опромінення	54
Одночасна хіміотерапія з променевою терапією	55
Додавання оксаліплатину	57
Додавання таргетних та імунних препаратів	58
Індукційна хіміотерапія і тотальна неоад'ювантна терапія	59
Передопераційна хіміотерапія без хіміопроменевої терапії	60
Технічні аспекти променевої терапії	61
Інтенсивне опромінення крупними фракціями	62
Відповідь на неоад'ювантне лікування	64
Нехірургічний підхід динамічного спостереження для пацієнтів, які досягли повної клініко-радіологічної регресії	65
Ад'ювантна хіміотерапія	66

Терміни та тривалість ад'ювантної терапії.....	68
Мультигенні аналізи	70
Нестача лейковорину	71
Рекомендації NCCN щодо неметастатичного раку прямої кишки	71
Рекомендації для пацієнтів з ураженням T1 та T2.....	71
Рекомендації щодо ад'ювантного лікування раку прямої кишки cT1–2 N0.....	72
Рекомендації для пацієнтів з будь-якими ураженнями T3, N із неураженим ЦКР (на МРТ) або з ураженнями T1–2, N1–2	72
Рекомендації для пацієнтів з будь-якими ураженнями T3, N з ураженим чи загрозливим ЦКР (на МРТ), з будь-якими ураженнями T4, N, з місцево неоперабельним захворюванням або пацієнтів, неоперабельних з медичної точки зору	73
Лікування метастатичного захворювання	74
Хірургічне лікування колоректальних метастазів	75
Місцева терапія метастазів	76
Інфузія у печінкову артерію	77
Катетерна емболічна терапія	78
Транспечінкова артеріальна хіміоемболізація	78
Радіоемболізація	78
Абляція пухлини	79
Опромінення, направлене на печінку або легені	80
Карциноматоз очеревини.....	80
Визначення операбельного стану	80
Переведення в операбельний стан.....	83
Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія з приводу операбельного метастатичного захворювання	85
Періопераційне застосування бевацизумабу при операбельному метастатичному захворюванні	86
Періопераційне застосування цетуксимабу та панітумумабу при операбельному метастатичному захворюванні	87
Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання	88
Біомаркери для системної терапії	88
Мутації генів KRAS та NRAS	88
Мутації гена BRAF V600E.....	90
Ампліфікація/надмірна експресія HER2	92
Статус dMMR/MSI-H	92
Злиття генів NTRK.....	92
Рекомендації щодо лікування з приводу операбельних синхронних метастазів	118
Рекомендації щодо лікування з приводу неоперабельних синхронних метастазів	118
Рекомендації щодо лікування з приводу метасинхронних метастазів.....	119
Кінцеві точки для клінічних випробувань при поширеному КРР	120
Нагляд після лікування	121
Контроль підвищеного рівня РЕА.....	123
Лікування місцево рецидивуючого захворювання	124
Подальший нагляд	125

Здоровий спосіб життя для пацієнтів, які перенесли лікування КРР	126
Вторинна хіміопрофілактика для пацієнтів, які перенесли лікування КРР	127
Резюме.....	127
Література	129

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);
Косьмина 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 онкопроктології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;

Олійніченко Олена Геннадівна	завідувач ПЕТ/КТ блоку Центру ядерної медицини комунального некомерційного підприємства «Київський міський клінічний онкологічний центр» (за згодою);
Пономарьова Ольга Володимирівна	завідуюча 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 «ІНСПРЕЙШН 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 кафедру 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
ВБП	виживаність без прогресування
ВБР	виживаність без рецидиву
ВР	відносний ризик
ДПТ	дистанційна променева терапія
ЕУД	ендоскопічне ультразвукове дослідження
ІМТ	індекс маси тіла
ІОПТ	інтраопераційна променева терапія
ІПК	ізольовані пухлинні клітини
КРР	колоректальний рак
КТ	комп'ютерна томографія
ЛВ	лейковорин
ЛВІ	лімфоваскулярна інвазія
мКРР	метастатичний колоректальний рак
МХ	мікрохвильова абляція
НПЗП	нестероїдні протизапальні препарати
НПР	низька передня резекція
ПЕТ	позитронно-емісійна томографія
ПЕТ\КТ	позитронно-емісійна томографія, поєднана з комп'ютерною томографією
ПВАХ	печінкова внутрішньоартеріальна хіміотерапія
ПНІ	периневральна інвазія
пПВ	практично повна відповідь
ПТМІ	променева терапія з модулюванням інтенсивності
РЕА	раково-ембріональний антиген
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РЧА	радіочастотна абляція
САП	сімейний аденоматозний поліпоз
СКТ	спіральна комп'ютерна томографія
СНКРР	спадковий неполіпозний колоректальний рак
САПТ	стереотаксична абляційна променева терапія
СПТ	стереотаксична променева терапія
ТАХЕ	транскатетерна артеріальна хіміоемболізація
ТНТ	тотальна неоад'ювантна терапія
ТЕМ	трансанальна ендоскопічна мікрохірургія
ТМЕ	тотальна мезоректумектомія
ФДГ	фтордезоксиглюкоза
ЦКР	циркулярний край резекції
ЧПЕ	черевно-промежинна екстирпація
5-ФУ	фторурацил

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
ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology)	Європейського товариства шлунково-кишкової та абдомінальної радіології
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 мереж
OS (overall survival), 3B	загальна виживаність
SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results programme)	Програма спостереження, епідеміології та кінцевих результатів

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: Rectal Cancer Version 2.2021**, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з раком прямої 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 прямої 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: Rectal Cancer Version 2.2021

КЛІНІЧНА КАРТИНА ^{a,б}	ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ	РЕЗУЛЬТАТИ		ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ	
Поліп на ніжці або поліп на широкій основі (аденома) з інвазивним раком	●Патологічний огляд ^{d,e} ●Колоноскопія ●Розмітка злоякісної ділянки поліпа (під час колоноскопії або протягом 2 тижнів, якщо хірург вважає це необхідним) ●Тестування на MMR/MSI ^f	Поодинокий зразок, повністю видалений із сприятливими гістологічними ознаками ^g та чіткими краями (лише при pT1)	Поліп на ніжці з інвазивним раком	Спостерігати	Див. ад'ювантне лікування (REC-3)
			Поліп на широкій основі з інвазивним раком	Спостерігати ^h або Трансанальна локальна ексцизія (у відповідних випадках) ⁱ або Трансабдомінальна резекція ⁱ	
		Фрагментований зразок або край не можна оцінити або несприятливі гістологічні ознаки ^g		●Розглянути проктоскопію ⁱ ●КТ грудної клітки та КТ або МРТ черевної порожнини ^c ●ЗАК, біохімічний аналіз крові, РЕА ●МРТ таза з контрастом чи без нього ^c ●Ендоректальне УЗД (якщо МРТ протипоказане чи надає неоднозначні дані або при поверхневих ураженнях) ^c ●Фахівець з ентеростомії за показаннями для передопераційної розмітки місця, навчання ●Застосування ПЕТ/КТ не показано ^c	Трансанальна локальна ексцизія (у відповідних випадках) ⁱ або Трансабдомінальна резекція ⁱ
			Див. ад'ювантне лікування (REC-4)		

^a Усі пацієнти з раком прямої кишки мають отримати консультації щодо сімейного анамнезу. 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.

^b Що стосується гістології меланоми, див. Настанови NCCN щодо меланоми: рак шкіри.

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

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

^e Не встановлено, чи корисні молекулярні маркери для визначення лікування (предиктори) та прогнозування. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Prognostic factors in colorectal cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.

^f Див. Принципи патологічного огляду (REC-B 5 з 9): тестування на MSI або MMR.

^g Див. Принципи патологічного огляду (REC-B): ендоскопічно видалений малігнізований поліп.

^h 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 поліпoidних малігнізованих поліпів. Див. Принципи патологічного огляду (REC-B): ендоскопічно видалений малігнізований поліп.

ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C).

КЛІНІЧНА КАРТИНА ^{a,b}	ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ	КЛІНІЧНА СТАДІЯ	ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ	
Рак прямої кишки, придатний для резекції ^{j,k}	• Біопсія • Тестування на MMR/MSI^e • Патологічний огляд • Колоноскопія • Розглянути проктоскопіюⁱ • КТ грудної клітки та КТ або МРТ черевної порожнини^c • ЗАК, біохімічний аналіз крові, РЕА • МРТ таза з контрастом чи без нього^c • Ендоректальне УЗД (якщо МРТ протипоказана чи надає неоднозначні дані або при поверхневих ураженнях)^c • Фахівець з ентеростомії за показаннями для передопераційної розмітки місця, навчання • Застосування ПЕТ/КТ не показано^c • Оцінка багатопрофільної групи, включно з формальною хірургічною оцінкою • Обговорення/консультування щодо ризику фертильності у відповідних пацієнтів	T1, N0 ⁱ	Трансанальна локальна ексцизія (у відповідних випадках) ⁱ	Див. ад'ювантне лікування (REC-3)
		T1-2, N0 ⁱ	Трансабдомінальна резекція ⁱ	Див. ад'ювантне лікування (REC-4)
		T3, будь-який N з чітким циркулярним краєм резекції (ЦКР) (на МРТ) ^m ; T1-2, N1-2		Див. ад'ювантне лікування (REC-5)
		T3, будь-який N з ураженням чи загрозливим ЦКР (на МРТ) ⁿ ; T4, будь-який N або місцево неоперабельна чи неоперабельна з медичної точки зору		Див. ад'ювантне лікування (REC-6)
Підозрювана або підтверджена метастатична аденокарцинома	Див. ведення підозрюваної або підтвердженої метастатичної синхронної аденокарциноми (REC-7)			

^a Усі пацієнти з раком прямої кишки мають отримати консультації щодо сімейного анамнезу. Що стосується пацієнтів з підозрюваним синдромом Лінча, САП та ослабленим САП, див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.

^b Що стосується гістології меланоми, див. Настанови NCCN щодо меланоми: рак шкіри.

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

^f Див. Принципи патологічного огляду (REC-B 5 з 9): тестування на MSI або MMR.

ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C).

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

^k Пряма кишка лежить нижче віртуальної лінії від мису крижової кістки до верхнього краю симфізу, що визначається на МРТ.

^l Діагноз T1-2, N0 має ґрунтуватись на даних МРТ таза (оптимально) або ендоректального УЗД.

^m ЦКР, виміряний на найближчій відстані пухлини до мезоректальної фасції. Чіткий ЦКР: більше 1 мм від мезоректальної фасції та піднімальних м'язів і без інвазії у міжсфінктерну площину.

ⁿ ЦКР, виміряний на найближчій відстані пухлини до мезоректальної фасції. Уражений ЦКР: в межах 1 мм від мезоректальної фасції; або, для пухлин нижньої третини прямої кишки, в межах 1 мм від піднімального м'яза; або, при ураженні анального каналу, інвазія в міжсфінктерну площину або за її межі.

ВИЯВЛЕНІ ПАТОЛОГІЇ ПІСЛЯ ТРАНСАНАЛЬНОЇ ЛОКАЛЬНОЇ ЕКСЦИЗІЇ T1, N0			АД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ ^{c,q,r} (до 6 міс періопераційного лікування) ^t		
pT1, NX без високоризикових особливостей ^o	Спостерігати				Нагляд (див. REC-11)
pT1, NX з високоризиковим и особливостями ^o або pT2, NX	Трансабдомінальна резекція ⁱ (оптимально)	Див. ад'ювантне лікування (REC-4)			
	або				
	Хіміотерапія/ПТ Капецитабін + ПТ або інфузійний 5- ФУ + ПТ ^p або Короткострокова ПТ ^r	Відсутність ознак захворювання	Розглянути можливість спостереження або Розглянути можливість застосування схеми FOLFOX або CAPEOX		Нагляд (див. REC-11)
		Ознаки захворювання	Трансабдомінальна резекція ⁱ	Розглянути можливість застосування схеми FOLFOX або CAPEOX	Нагляд (див. REC-11)

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C).

^o Високоризикові особливості включають позитивні краї, лімфоваскулярну інвазію, низькодиференційований рак або інвазію у см³ (інвазія у підслизову оболонку до нижньої третини підслизової оболонки).

^p Болюсний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є варіантом для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ.

^q Див. Принципи періопераційної терапії (REC-D).

^r Див. Принципи променевої терапії (REC-E).

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

Коментар робочої групи:

Міжнародна непатентована назва лікарського засобу 5-ФУ – фторурацил.

ВИЯВЛЕНІ ПАТОЛОГІЇ ПІСЛЯ ТРАНСАБДОМІНАЛЬНОЇ РЕЗЕКЦІЇ T1–2, N0	АД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ^{c,q,r} (до 6 міс періопераційного лікування)^t	
pT1–2, N0, M0	Спостерігати	Нагляд (див. REC-11)
pT3, N0, M0	Інфузійний 5-ФУ + ПТр або капецитабін + ПТ з наступним застосуванням схеми FOLFOX або CAPEOX або FOLFOX або CAPEOX з наступним застосуванням схеми капецитабін + ПТ або інфузійний 5-ФУ + ПТ ^p або FOLFOX або CAPEOX (при проксимальних пухлинах з негативними краями) або Спостереження ^s	
pT4, N0, M0 pT1–4, N1–2	FOLFOX або CAPEOX з наступним застосуванням схеми капецитабін + ПТ або інфузійний 5-ФУ + ПТ ^p або Інфузійний 5-ФУ + ПТр або капецитабін + ПТ з наступним застосуванням схеми FOLFOX або CAPEOX	

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).^p Болюсний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є варіантом для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ.^q Див. Принципи періопераційної терапії (REC-D).^r Принципи променевої терапії (REC-E).^s Спостереження після трансабдомінальної резекції можна розглянути для пацієнтів з раком прямої кишки pT3N0, якщо пухлина є високо- чи помірnodиференційованою карциномою, що проникає менше ніж на 2 мм у брижу прямої кишки, не має ураження лімфатичних або венозних судин, і розташована у верхньому відділі прямої кишки. Willett CG, et al. Dis Colon Rectum 1999;42:167-173.^t Користь додавання оксаліплатину до схеми 5-ФУ/лейковорин у пацієнтів у віці від 70 років не було доведено.

КЛІНІЧНА СТАДІЯ	НЕОАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ		ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ	АД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ ^{c,q,r} (ДО 6 МІС ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ)	
T3, будь-який N з чітким ЦКР (на МРТ); ^m T1–2, N1–2	НЕОАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} • Капецитабін або інфузійний 5-ФУ ^p або Короткострокова ПТ ^{r,u}	Розглянути повторне стадіювання ^c (найкраща відповідь пухлини через 8 тижнів після завершення ПТ)	Трансабдомінальна резекція ^{i,v}	FOLFOX або CAPEOX	Нагляд (див. REC-11)
			Резекція протипоказана		Системна терапія ^w (див. REC-F)
	ТОТАЛЬНА НЕОАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ FOLFOX або CAPEOX або Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} • Капецитабін або інфузійний 5-ФУ ^p або Короткострокова ПТ ^{r,u}	Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} • Капецитабін або інфузійний 5-ФУ ^p або Короткострокова ПТ ^u	Повторне стадіювання ^c (найкраща відповідь пухлини через 8 тижнів після завершення ПТ)	Трансабдомінальна резекція ^{i,v}	Нагляд (див. REC-11)
	Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} • Капецитабін або інфузійний 5-ФУ ^p або Короткострокова ПТ ^{r,u}	Хіміотерапія (12–16 тижнів) • FOLFOX або CAPEOX		Резекція протипоказана	Системна терапія ^w (див. REC-F)

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C).

^m ЦКР, виміряний на найближчій відстані пухлини до мезоректальної фасції. Чіткий ЦКР: більше 1 мм від мезоректальної фасції та піднімальних м'язів і без інвазії у міжсфінктерну площину.

^p Болюсний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є варіантом для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ.

^q Див. Принципи періопераційної терапії (REC-D).

^r Див. Принципи променевої терапії (REC-E).

^u Оцінку короткострокової ПТ має виконувати багатопрофільна група з обговоренням необхідності зниження стадії пухлини та можливості розвитку довгострокових токсичних ефектів.

^v У тих пацієнтів, які досягли повної клінічної відповіді без ознак залишкової хвороби за даними пальцевого ректального дослідження, МРТ прямої кишки та прямої ендоскопічної оцінки, можна розглянути можливість динамічного спостереження без операції (хіміотерапія та/або ПТ) у центрах з досвідченими багатопрофільними групами. Ступінь, до якого ризик місцевої та/або віддаленої невдачі може підвищитись порівняно зі стандартною хірургічною резекцією, поки не охарактеризовано належним чином. Рішення щодо нехірургічного лікування мають передбачати ретельне обговорення з пацієнтом його готовності до ризику.

^wУ цій ситуації схема FOLFOXIRI не рекомендується.

КЛІНІЧНА СТАДІЯ	ТОТАЛЬНА НЕОАД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ			ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ	
Т3, будь-який N з ураженим чи загрозовим ЦКР (на МРТ); ⁿ Т4, будь-який N або місцево неоперабельна чи неоперабельна з медичної точки зору	Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} • Капецитабін або інфузійний 5-ФУ ^p або Короткострокова ПТ ^{r,u}	Хіміотерапія (12–16 тижнів) • FOLFOX або CAPEOX • Розглянути схему FOLFOXIRI (при T4 N+)	Повторне стадіювання ^c	Трансабдомінальна резекція ^{i,v}	Нагляд (див. REC-11)
				Резекція протипоказана	Системна терапія ^w (див. REC-F)
	або				
		Хіміотерапія (12–16 тижнів) • FOLFOX або CAPEOX • Розглянути схему FOLFOXIRI (при T4 N+)	Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} • Капецитабін або інфузійний 5-ФУ ^p або Короткострокова ПТ ^{r,u}	Повторне стадіювання ^c	Трансабдомінальна резекція ^{i,v}
				Резекція протипоказана	Системна терапія ^w (див. REC-F)

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C).

ⁿ ЦКР, виміряний на найближчій відстані пухлини до мезоректальної фасції. Уражений ЦКР: в межах 1 мм від мезоректальної фасції; або, для пухлин нижньої третини прямої кишки, в межах 1 мм від піднімального м'яза; або, при ураженні анального каналу, інвазія в міжсфінктерну площину або за її межі.

^p Болюсний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є варіантом для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ.

^q Див. Принципи періопераційної терапії (REC-D).

^r Див. Принципи променевої терапії (REC-E).

^u Оцінку короткострокової ПТ має виконувати багатoproфільна група з обговоренням необхідності зниження стадії пухлини та можливості розвитку довгострокових токсичних ефектів.

^v У тих пацієнтів, які досягли повної клінічної відповіді без ознак залишкової хвороби за даними пальцевого ректального дослідження, МРТ прямої кишки та прямої ендоскопічної оцінки, можна розглянути можливість динамічного спостереження без операції (хіміотерапія та/або ПТ) у центрах з досвідченими багатoproфільним групами. Ступінь, до якого ризик місцевої та/або віддаленої невдачі може підвищитись порівняно зі стандартною хірургічною резекцією, поки не охарактеризовано належним чином. Рішення щодо нехірургічного лікування мають передбачати ретельне обговорення з пацієнтом його готовності до ризику.

^w У цій ситуації схема FOLFOXIRI не рекомендується.

^x Що стосується окремих пацієнтів, які можуть бути кандидатами на інтраопераційну променеву терапію (ІОПТ), див. Принципи променевої терапії (REC-E).

РЕЗУЛЬТАТИ		НЕОАД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ			
Операбельні синхронні метастази лише в печінку та/або лише в легені ^{bb}	Чіткий ЦКР ^m (шляхом МРТ)	FOLFOX (оптимально) або CAPEOX (оптимально) або 5-ФУ/лейковорин або капецитабін або Розглянути можливість застосування схеми ([ніволумаб ± іпіліумаб] або пембролізумаб [переважно]) (лише при dMMR/MSI-H) ^{dd}	Короткострокова ПТ ^{r,u} (оптимально) або Інфузійний 5-ФУ + ПТ таза ^{q,p,r} або капецитабін + ПТ ^{q,p,r}	Повторне стадіювання ^c (найкраща відповідь пухлини через 8 тижнів після завершення ПТ)	Поступна або синхронна резекція та/або місцева терапія ^e з приводу метастазів ⁱ та резекція ураження прямої кишки
	ЦКР ^{n,cc} (шляхом МРТ)	FOLFOX (оптимально) або CAPEOX (оптимально) або 5-ФУ/лейковорин або капецитабін або Розглянути можливість застосування схеми ([ніволумаб ± іпіліумаб] або пембролізумаб [переважно]) (лише при dMMR/MSI-H) ^{гг} або Короткострокова ПТ ^{r,u} або Інфузійний 5-ФУ + ПТ таза ^{q,p,r} або капецитабін + ПТ ^{q,p,r}	Інфузійний 5-ФУ + ПТ таза ^{p,q,r} або капецитабін + ПТ ^{q,p,r} FOLFOX (оптимально) або CAPEOX (оптимально) або 5-ФУ/лейковорин або капецитабін або Розглянути можливість застосування схеми ([ніволумаб ± іпіліумаб] або пембролізумаб [переважно]) (лише при dMMR/MSI-H) ^{dd}		

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C).

^m ЦКР, виміряний на найближчій відстані пухлини до мезоректальної фасції.

Чіткий ЦКР: більше 1 мм від мезоректальної фасції та піднімальних м'язів і без інвазії у міжсфінктерну площину.

ⁿ ЦКР, виміряний на найближчій відстані пухлини до мезоректальної фасції.

Уражений ЦКР: в межах 1 мм від мезоректальної фасції; або, для пухлин нижньої третини прямої кишки, в межах 1 мм від піднімального м'яза; або, при ураженні анального каналу, інвазія в міжсфінктерну площину або за її межі.

^p Болюсний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є варіантом для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ.

^q Див. Принципи періопераційної терапії (REC-D).

^r Див. Принципи променевої терапії (REC-E).

^u Оцінку короткострокової ПТ має виконувати багатопрофільна група з обговоренням необхідності зниження стадії пухлини та можливості розвитку довгострокових токсичних ефектів.

^{bb} При непрохідності ураження розглянути можливість шунтування або резекції (див. REC-10).

^{cc} Дані стосовно наявних варіантів лікування обмежені.

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

^{ee} 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 (REC-C та REC-E).

Коментар робочої групи:

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

РЕЗУЛЬТАТИ	ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ					
Неоперабельні синхронні метастази лише в печінку та/або лише в легені ^{bb} або неоперабельні з медичної точки зору	FOLFIRI або FOLFOX або CAPEOX або FOLFOXIRI ± бевацизумаб ^{ff,gg} або Розглянути можливість застосування схеми ([ніволумаб ± іпіліумаб] або пембролізумаб [переважно]) (лише при dMMR/MSI-H) ^{dd} або FOLFIRI або FOLFOX або FOLFOXIRI ± панітумумаб або цетуксимаб (категорія 2B для комбінації FOLFOXIRI) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) ^y	Повторно оцінити відповідь, щоб визначити можливість резекції ^c	Операбельний	Слід розглянути такі варіанти: Короткострокова ПТ ^{r,u} (оптимально) або Інфузійний 5-ФУ + ПТ таза ^{q,p,r} або капецитабін + ПТ ^{q,p,r}		Негайна/відкладена поетапна або синхронна резекція та/або місцева терапія ^{ee} з приводу метастазів ⁱ та резекція ураження прямої кишки
			Неоперабельний	Прогресування первинної пухлини	Слід розглянути такі варіанти: Паліативна ПТ ^{r,u} або Інфузійний 5-ФУ + ПТ органів малого таза ^{q,p,r} або капецитабін + ПТ ^{q,p,r}	Системна терапія (REC-F)
				Відсутність прогресування первинної пухлини	Системна терапія (REC-F)	

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C). ^p Болюсний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є варіантом для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ.

^q Див. Принципи періопераційної терапії (REC-D). ^r Див. Принципи променевої терапії (REC-E).

^u Оцінку короткострокової ПТ має виконувати багатопрофільна група з обговоренням необхідності зниження стадії пухлини та можливості розвитку довгострокових токсичних ефектів.

^y Див. Принципи патологічного огляду (REC-B 5 з 9): тестування на мутації *KRAS*, *NRAS* та *BRAF*, а також на мікросателітну нестабільність (MSI) або репарацію помилок реплікації ДНК (MMR).

^{bb} При непрохідності ураження розглянути можливість шунтування або резекції (див. REC-10).

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

^{ee} 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 (REC-C та REC-E).

^{ff} 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.

^{gg} Біоподібний препарат, затверджений FDA, є відповідним замінником бевацизумабу.

	НАГЛЯД^c		
Лише трансанальна локальна ексцизія	• Проктоскопія (шляхом ЕУД або МРТ з контрастною речовиною) кожні 3–6 міс протягом перших 2 років, потім кожні 6 міс протягом всього 5 років • 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 роківⁱⁱ		
Стадія I з повним хірургічним стадіюванням	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 роківⁱⁱ		
Стадія II–IV	• Медичний анамнез та фізикальний огляд кожні 3–6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6 міс протягом всього 5 років • Тестування РЕА^{kk} кожні 3–6 міс протягом 2 років, потім кожні 6 міс протягом всього 5 років • КТ грудної клітки/ черевної порожнини/таза ▶ Стадія II, III: кожні 6–12 міс (категорія 2В для частоти <12 міс) протягом всього 5 років ▶ Стадія IV: кожні 3–6 місяців (категорія 2В для частоти <6 міс) x 2 років, потім кожні 6–12 місяців протягом всього 5 років • Колоноскопія^a через 1 рік після операції, якщо передопераційну колоноскопію не було виконано через непрохідність в ураженні, колоноскопія через 3–6 міс ▶ Повторити через 1 рік при поширеній аденомі ▶ За відсутності поширеної аденоми,^{hh} повторити через 3 роки, потім кожні 5 роківⁱⁱ • ПЕТ/КТ не рекомендується • Див. Принципи виживання (REC-G).	Серійне підвищення рівня РЕА або підтверджений рецидив	Див. Обстеження пацієнтів та Лікування (REC-12)

^a Усі пацієнти з раком прямої кишки мають отримати консультації щодо сімейного анамнезу. Що стосується пацієнтів з підозрюваним синдромом Лінча, САП та ослабленим САП, див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

^{hh} Ворсинчастий поліп, поліп діаметром >1 см або виражена дисплазія.

ⁱⁱ Kahi CJ, et al. Gastroenterology 2016;150:758-768.

^{jj} Якщо пацієнт є потенційним кандидатом для резекції ізольованого метастазу.

РЕЦИДИВ	ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ	ЛІКУВАННЯ			
Серійна оцінка РЕА	• Фізикальний огляд • Колоноскопія • КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з контрастом ^c • Розглянути можливість ПЕТ/КТ ^c	Негативні результати	• Розглянути можливість ПЕТ/КТ ^c • Повторно виконати КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза з контрастом через 3 міс	Негативні результати	
		Позитивні результати	Див. нижче лікування ізольованого тазового/анастомозного рецидиву або Підтверджені метакронні метастази	Позитивні результати	Див. нижче лікування ізольованого тазового/анастомозного рецидиву або Підтверджені метакронні метастази
Ізольований тазовий/анастомозний рецидив	Потенційно операбельне ⁱ	Резекція ⁱ або		або капецитабін + ПТ ^{q,p,r} або Інфузійний 5-ФУ + ПТ ^{q,p,r}	
		FOLFOX або CAPEOX (оптимально) або		Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} (5-ФУ або капецитабін) ^p або короткострокова ПТ ^r	
		Довгострокова хіміотерапія/ПТ ^{q,r} (5-ФУ або капецитабін) ^p або короткострокова ПТ ^r		Хіміотерапія (12–16 тижнів) • FOLFOX або CAPEOX	
	Неоперабельний	Системна терапія ^{kk} (REC-F) або Хіміотерапія/ПТ (5-ФУ або капецитабін) ^{q,r} або короткострокова ПТ ^r			
Метакронні метастази, підтверджені ^{kk,ll} шляхом КТ, МРТ та/або біопсії	Операбельне ⁱ	Розглянути можливість ПЕТ/КТ ^c	Операбельний	Див. Початкове лікування (REC-13)	
			Неоперабельний	Див. Початкове лікування (REC-14)	
	Неоперабельний (з можливістю переведення в операбельний стан ⁱ чи без неї)				

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).ⁱ Див. Принципи хірургічного втручання (REC-C).^q Див. Принципи періопераційної терапії (REC-D).^p Болюсний 5-ФУ/лейковорин/ПТ є варіантом для пацієнтів, які не переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ.

^r Принципи променевої терапії (REC-E).

^{kk} 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. Див. Принципи патологічного огляду (REC-B 5 з 9): 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.

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

Коментар робочої групи: Лейковорин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою кальцію фолінат.

ОПЕРАБЕЛЬНІ МЕТАХРОННІ МЕТАСТАЗИ	ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ	АД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ ^c (ДО 6 МІС ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО ЛІКУВАННЯ)	
Відсутність попередньої хіміотерапії	Резекція (оптимально) ^{mmm} та/або місцева терапія ^{ee}	FOLFOX або CAPEOX (оптимально) або Капецитабін або 5-ФУ/лейковорин	
	або Неoad'ювантна хіміотерапія (2–3 міс) FOLFOX (оптимально) або FOLFOX (оптимально) або (капецитабін або 5-ФУ/ лейковорин) (категорія 2B)	Резекція (оптимально) ^{mmm} та/або Місцева терапія ^{ee}	FOLFOX або CAPEOX або Капецитабін або 5-ФУ/лейковорин або Спостереження
Попередня хіміотерапія	Резекція (оптимально) ^{mmm} та/або місцева терапія ^{ee}	Спостереження (оптимально у разі попередньої терапії на основі оксаліплатину) або Системна терапія ± біологічна терапія (REC-F) (категорія 2B для біологічної терапії)	
	Або Неoad'ювантна хіміотерапія (2–3 міс) FOLFOX (оптимально) або FOLFOX (оптимально) або Капецитабін або 5-ФУ/ лейковорин	Резекція (оптимально) ^{mmm} та/або Місцева терапія ^{ee}	FOLFOX або CAPEOX або Капецитабін або 5-ФУ/лейковорин або Спостереження

Див. Нагляд
(REC-11)

^c Див. Принципи візуалізації (REC-A).

^{ee} 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 (REC-C та REC-E).

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

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає доцільним навести діагностичні алгоритми та схеми лікування з NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer Version 3.2021.

Діагностичний та лікувальний алгоритм при виявленні нерезектабельних метакронних метастазів РПК

НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНІ МЕТАХРОННІ МЕТАСТАЗИ	ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ				АД'ЮВАНТНЕ ЛІКУВАННЯ (ДО 6 МІСЯЦІВ ПЕРІОПЕРАЦІЙ НОГО ЛІКУВАННЯ)
Попередня ад'ювантна хіміотерапія FOLFOX/CAPEOX впродовж останніх 12 місяців	FOLFIRI або іринотекан ± бевацизумаб (оптимально) або FOLFIRI або іринотекан ± цетуксимаб або панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або пембролізумаб (оптимально) лише при dMMR/MSI-H	Виконувати повторну оцінку щодо переведення у резектабельний стан кожні 2 місяці, якщо таке переведення здійсненне	Стають резектабельними	Резекція	Системна терапія ± таргетна терапія або Спостереження
			Залишаються нерезектабельними	Системна терапія	
Попередня ад'ювантна схема FOLFOX/CAPEOX >12 місяців Попередня схема 5-ФУ/кальцію фолінат або капецитабін	Системна терапія				

Діагностичний алгоритм у пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим синхронним метастатичним РПК

Клінічна картина	Діагностичний алгоритм
<i>Підозрювана або підтверджена метастатична синхронна аденокарцинома (будь-яка T, будь-який N, M1)</i>	<i>Колоноскопія</i> <i>Ригідна ректороманоскопія</i> <i>Пальцеве ректальне обстеження</i> <i>Спіральна комп'ютерна томографія (далі - СКТ) грудної клітки та КТ або МРТ черевної порожнини</i> <i>МРТ таза з контрастом чи без нього</i> <i>ЗАК, біохімічний аналіз крові</i> <i>РЕА</i> <i>Визначення статусу мутацій гена RAS та BRAF та ампліфікації HER2 (окремо або під час секвенування наступного покоління)</i> <i>Визначення статусу MMR або MSI пухлини</i> <i>Біопсія (за клінічними показаннями)</i> <i>Розглянути ПЕТ/КТ (від основи черепа до середини стегна) у разі потенційно хірургічно виліковного захворювання M1 в обраних випадках</i> <i>Розглянути МРТ печінки для пацієнтів з потенційно резектабельними метастазами</i> <i>Якщо резекція можлива, то оцінка мультидисциплінарного консиліуму, включно з хірургом, який має досвід резекції гепатобіліарних або легневих метастазів</i>

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

Схеми ад'ювантної хіміотерапії раку прямої кишки

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

Режими хіміотерапії, що застосовуються у схемах хіміопроменевого або тотального неоад'ювантного лікування

Режим хіміотерапії	Дозування	Особливості застосування
Променева терапія + безперервна інфузія 5-ФУ	5-ФУ 225 мг/м ² внутрішньовенно	Вводиться впродовж 24 годин 5 або 7 днів/тиждень під час променевої терапії
Променева терапія + капецитабін	Капецитабін 825 мг/м ²	перорально двічі на добу 5 днів/тиждень + променева терапія протягом 5 тижнів
Променева терапія + 5-ФУ/кальцію фолінат	5-ФУ 400 мг/м ² внутрішньовенно болюс + кальцію фолінат 20 мг/м ²	Вводиться внутрішньовенно болюсно впродовж 4 днів впродовж 1-го та 5-го тижнів променевої терапії
mFOLFOX 6	Оксаліплатин 85 мг/м ² внутрішньовенно у день 1-й, кальцію фолінат 400 мг/м ² внутрішньовенно у день 1-й, 5-ФУ 400 мг/м ² внутрішньовенно болюс у день 1-й, з наступною безперервною інфузією 1200 мг/м ² /доба x 2 днів (усього 2400 мг/м ² впродовж 46-48 годин).	Повторювати кожні 2 тижні

Режим хіміотерапії	Дозування	Особливості застосування
CAPEOX	Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в у день 1-й Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні	Повторювати кожні 3 тижні
FOLFOXIRI	Іринотекан 165 мг/м ² в/в у день 1, оксаліплатин 85 мг/м ² в/в у день 1, а кальцію фолінат 400 мг/м ² у день 1, безперервна інфузія 5-ФУ 200 мг/м ² /доба x 2 днів (усього 2400 мг/м ² упродовж 48 годин), починаючи з дня 1	Повторювати кожні 2 тижні

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає доцільним навести схеми лікування з NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer Version 3.2021.

Лікування при синхронному метастатичному РПК з нерезектабельними метастазами у випадку прогресування після попередньої терапії на основі оксаліплатину без іринотекану

Попереднє лікування	ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ		
Попередня терапія на основі оксаліплатину без іринотекану	FOLFIRI або іринотекан або FOLFIRI + (бевацизумаб (оптимально) або іринотекан + бевацизумаб (оптимально))	Іринотекан + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або	Регорафеніб або Трифлуридин + тупірацил ± бевацизумаб
		Регорафеніб або Трифлуридин + тупірацил ± бевацизумаб або	Регорафеніб або Трифлуридин + тупірацил ± бевацизумаб або Найкраща підтримуюча терапія
	FOLFIRI + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або	Пембролізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)	Системна терапія
		Регорафеніб або Трифлуридин + тупірацил ± бевацизумаб або	Регорафеніб або Трифлуридин + тупірацил ± бевацизумаб або Найкраща підтримуюча терапія
		Пембролізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H)	Системна терапія

Попереднє лікування	ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ		
	Іринотекан + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)	
	Пембролізумаб (оптимально) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)		Системна терапія

Лікування при синхронному метастатичному РПК з нерезектабельними метастазами у випадку прогресування після попередньої терапії на основі іринотекану без оксаліплатину

Попереднє лікування	ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ			
Попередня терапія на основі іринотекану без оксаліплатину	FOLFOX або CAPEOX або FOLFOX + бевацизумаб або CAPEOX + бевацизумаб або FOLFOX + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Іринотекан + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб	
		Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або	
		або	Найкраща підтримуюча терапія	
		Пембролізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)		
	Іринотекан + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або	FOLFOX або CAPEOX або	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або Найкраща підтримуюча терапія
		Пембролізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)		
	Пембролізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)			

Лікування при синхронному метастатичному РПК з нерезектабельними метастазами у випадку прогресування після попередньої терапії на основі оксаліплатину та іринотекану

Попереднє лікування	ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ		
Попереднє лікування оксаліплатином та іринотеканом	Іринотекан + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або Найкраща підтримуюча терапія
		Пембrolізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)	Найкраща підтримуюча терапія
	Регорафеніб або		Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або Найкраща підтримуюча терапія
	Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або		Найкраща підтримуюча терапія
	Пембrolізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)		Найкраща підтримуюча терапія

Лікування при синхронному метастатичному РПК з нерезектабельними метастазами у випадку прогресування після попередньої терапії без іринотекану та оксаліплатину

ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ після терапії без іринотекану та оксаліплатину			
FOLFOX або CAPEOX або (FOLFOX або CAPEOX) + бевацизумаб	Іринотекан ± (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або	Іринотекан + (цетуксимаб або панітумумаб) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT) або	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб
		Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або	Регорафеніб або Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб або Найкраща підтримуюча терапія
		Пембrolізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або	

ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ після терапії без іринотекану та оксаліплатину			
		Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)	
		Пембролізумаб (оптимально) (лише при dMMR/MSI-H) або Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)	

Лікування при синхронному метастатичному РПК з ураженням очеревини (перитонеальний карциноматоз)

Синхронне метастатичне ураження очеревини	Відсутність кишкової непрохідності	Системна терапія	
	Наявність кишкової непрохідності	Резекція прямої кишки або Колостомія або Стентування (лише для уражень верхньоампулярного відділу прямої кишки)	

Основні схеми хіміотерапії та таргетної терапії

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
mFOLFOX 6	Оксаліплатин 85 мг/м ² внутрішньовенно у день 1-й, кальцію фолінат 400 мг/м ² внутрішньовенно у день 1-й, 5-ФУ 400 мг/м ² внутрішньовенно болюс у день 1-й, з наступною безперервною інфузією 1200 мг/м ² /доба x 2 днів (усього 2400 мг/м ² впродовж 46–48 годин).	Повторювати кожні 2 тижні
mFOLFOX7	Оксаліплатин 85 мг/м ² внутрішньовенно у день 1 Кальцію фолінат 400 мг/м ² внутрішньовенно у день 1, 5-ФУ 1200 мг/м ² /доба x 2 днів (усього 2400мг/м ² впродовж 46-48 годин) внутрішньовенно безперервна інфузія	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOX + бевацизумаб	Бевацизумаб 5 мг/кг, внутрішньовенно у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOX + панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг внутрішньовенно впродовж 60 хвилин у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOX + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої внутрішньовенної інфузії впродовж 2 годин, з наступною дозою 250 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 60 хвилин щотижня	Повторювати кожні 2 тижні

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
	або Цетуксимаб 500 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 2 годин, у день 1	
CAPEOX	Оксаліплатин 130 мг/м ² внутрішньовенно у день 1-й Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні	Повторювати кожні 3 тижні
CAPEOX + бевацизумаб	Оксаліплатин 130 мг/м ² внутрішньовенно у день 1 Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на добу впродовж 14 днів Бевацизумаб 7,5мг/кг внутрішньовенно у день 1	Повторювати кожні 3 тижні
FOLFIRI	Іринотекан 180 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 30–90 хвилин, у день 1 Кальцію фолінат 400 мг/м ² у вигляді внутрішньовенної інфузії, що відповідає тривалості інфузії іринотекану, у день 1 5-ФУ 400 мг/м ² внутрішньовенно болюс у день 1 з наступною безперечною інфузією 1200 мг/м ² /доба x 2 днів (всього 2400 мг/м ² впродовж 46–48 годин)	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + бевацизумаб	Бевацизумаб 5 мг/кг, внутрішньовенно у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої внутрішньовенної інфузії впродовж 2 годин, з наступною дозою 250 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 60 хвилин щотижня або Цетуксимаб 500 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 2 годин, у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг внутрішньовенно впродовж 60 хвилин у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOXIRI	Іринотекан 165 мг/м ² внутрішньовенно у день 1, оксаліплатин 85 мг/м ² внутрішньовенно у день 1, а кальцію фолінат 400 мг/м ² у день 1, фторурацил 1200 мг/м ² /добу x 2 дні (всього 2400 мг/м ² впродовж 48 годин), починаючи з дня 1.	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFOXIRI + бевацизумаб	Бевацизумаб 5 мг/кг, внутрішньовенно у день 1	Повторювати кожні 2 тижні
FOLFIRI + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої внутрішньовенної інфузії впродовж 2 годин, з наступною дозою 250 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 60 хвилин щотижня або Цетуксимаб 500 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 2 годин у день 1	Повторювати кожні 2 тижні

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
<i>FOLFIRI + панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)</i>	<i>Панітумумаб 6 мг/кг внутрішньовенно впродовж 60 хвилин, у день 1</i>	<i>Повторювати кожні 2 тижні</i>
<i>IROX</i>	<i>Оксаліплатин 85 мг/м² внутрішньовенно, з наступним отриманням іринотекану в дозі 200 мг/м² впродовж 30–90 хвилин</i>	<i>Повторювати кожні 3 тижні</i>
<i>IROX + бевацизумаб</i>	<i>Бевацизумаб 7,5 мг/кг внутрішньовенно у день 1</i>	<i>Повторювати кожні 3 тижні</i>
<i>Болюсний або інфузійний 5-ФУ/кальцію фолінат (схема центру Розуелл–Парк)</i>	<i>Кальцію фолінат 500 мг/м² внутрішньовенно впродовж 2 годин, дні 1, 8, 15, 22, 29 та 36 5-ФУ 500 мг/м² внутрішньовенно болюс через 1 годину після початку кальцію фолінату, дні 1, 8, 15, 22, 29 та 36</i>	<i>Повторювати кожні 8 тижнів</i>
<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 1200мг/м²/доба x 2 дні (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 850-1250 мг/м² п/о двічі на добу впродовж 14 днів кожні 3 тижні</i>	<i>до 6 міс періопераційної терапії</i>
<i>Капецитабін + бевацизумаб</i>	<i>Бевацизумаб 7,5 мг/кг, внутрішньовенно у день 1</i>	<i>Повторювати кожні 3 тижні</i>
<i>Іринотекан (монотерапія)</i>	<i>Іринотекан 125 мг/м² внутрішньовенно впродовж 30–90 хвилин, дні 1 та 8 Повторювати кожні 3 тижні або Іринотекан 180 мг/м² внутрішньовенно впродовж 30–90 хвилин у день 1 Повторювати кожні 2 тижні або Іринотекан 300–350 мг/м² внутрішньовенно впродовж 30–90 хвилин у день 1 Повторювати кожні 3 тижні</i>	<i>Повторювати кожні 2-3 тижні</i>
<i>Іринотекан + цетуксимаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)</i>	<i>Цетуксимаб 400 мг/м² у вигляді першої інфузії, з наступною внутрішньовенно дозою 250 мг/м² щотижня або Цетуксимаб 500 мг/м² внутрішньовенно впродовж 2 годин, у день 1</i>	<i>Повторювати кожні 2 тижні</i>
<i>Іринотекан + панітумумаб (лише при</i>	<i>Панітумумаб 6 мг/кг внутрішньовенно впродовж 60 хвилин</i>	<i>Повторювати кожні 2 тижні</i>

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
KRAS/NRAS/BRAF WT)		
Іринотекан + бевацизумаб	Іринотекан 180 мг/м ² внутрішньовенно у день 1 Бевацизумаб 5 мг/кг, внутрішньовенно у день 1 Повторювати кожні 2 тижні або Іринотекан 300–350 мг/м ² внутрішньовенно у день 1 Бевацизумаб 7,5 мг/кг, внутрішньовенно у день 1 Повторювати кожні 3 тижні	Повторювати кожні 2-3 тижні
Цетуксимаб (монотерапія) (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Цетуксимаб 400 мг/м ² у вигляді першої інфузії, з наступною внутрішньовенною дозою 250 мг/м ² щотижня або Цетуксимаб 500 мг/м ² внутрішньовенно впродовж 2 годин, у день 1, кожні 2 тижні	Повторювати кожні 2-3 тижні
Панітумумаб (лише при KRAS/NRAS/BRAF WT)	Панітумумаб 6 мг/кг внутрішньовенно впродовж 60 хвилин	Повторювати кожні 2 тижні
Регорафеніб	Регорафеніб 160 мг перорально щодня у дні 1–21 або Перший цикл: регорафеніб 80 мг перорально щодня в дні 1–7, з наступним отриманням 120 мг перорально щодня в дні 8–14, з наступним отриманням 160 мг перорально щодня в дні 15–21 Наступні цикли: регорафеніб 160 мг перорально щодня у дні 1–21	Повторювати кожні 28 днів
Трифлуридин + типірацил ± бевацизумаб	Трифлуридин + типірацил 35 мг/м ² до максимальної дози 80 мг (на основі трифлуридинового компонента) перорально двічі на добу в дні 1–5 та 8–12 Бевацизумаб 5 мг/кг у дні 1 та 15	Повторювати кожні 28 днів
Пембrolізумаб (лише при dMMR/MSI-H)	Пембrolізумаб 2 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні або Пембrolізумаб 200 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні або Пембrolізумаб 400 мг внутрішньовенно кожні 6 тижнів	Повторювати кожні 3 або 6 тижнів
Трастузумаб + пертузумаб (HER2-ампліфікований та RAS та BRAF WT)	Трастузумаб 8 мг/кг внутрішньовенно у вигляді навантажувальної дози у день 1 циклу 1, з наступною дозою 6 мг/кг внутрішньовенно кожен 21 день Пертузумаб 840 мг/кг внутрішньовенно у вигляді навантажувальної дози у день 1 циклу 1, з	Повторювати кожні 3 тижні

<i>Основний перелік схем медикаментозного лікування</i>	<i>Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів</i>	<i>Особливості використання</i>
	наступною дозою 420 мг внутрішньовенно кожен 21 день	
<i>Примітка.* пероральні фторпіримідини є альтернативою схем на основі інфузії фторурацилу у пацієнтів, яким неможливе парентеральне введення фторурацилу.</i>		

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer Version 2.2021

Вступ

У США колоректальний рак (КРР) є четвертим діагностованим типом раку та другою причиною смерті від раку. У 2020 році в США буде зареєстровано 43 340 нових випадків раку прямої кишки (25 960 випадків у чоловіків; 17 380 випадків у жінок). Протягом того ж року за оцінками 53 200 осіб помруть внаслідок комбінованого раку прямої та ободової кишки.¹ Незважаючи на ці статистичні дані, частота виникнення раку ободової та прямої кишки на 100 000 населення зменшилась з 60,5 у 1976 році до 46,4 у 2005 році.² Крім того, смертність від КРР знизилась майже на 35% з 1990 по 2007 рр.,³ і наразі приблизно на 50% нижче від пікових показників смертності.¹ Вважається, що таке зниження показників смертності від КРР є результатом профілактики та ранньої діагностики раку за допомогою скринінгу та кращих методів лікування.

Останні дані свідчать про постійне швидке зниження захворюваності серед осіб у віці 65 років і старше, при цьому щорічне зниження становило 3,3% у період з 2011 по 2016 рр.⁴ І навпаки, серед осіб молодше 65 років захворюваність зростає, при цьому серед осіб у віці від 50 до 64 років на 1% щорічно і у осіб молодше 50 років — на 2% щорічно. Щодо показника смерті від КРР, також спостерігалась залежність від віку, при цьому для осіб у віці 65 років і старше щорічне зниження становило 3% порівняно з щорічним зниженням на 0,6% для осіб у віці від 50 до 64 років і щорічним збільшенням на 1,3% для осіб молодше 50 років.⁴ Подібним чином, ретроспективне когортне дослідження реєстру SEER показало, що частота виникнення КРР у пацієнтів у віці до 50 років зростає.⁵ За оцінками авторів, до 2030 року у пацієнтів у віці від 20 до 34 років частота виникнення раку ободової кишки та прямої кишки зросте на 90,0% та 124,2% відповідно. Що спричиняє цю тенденцію поки невідомо. В одному огляді було зроблено припущення, що клініко-патологічні та генетичні характеристики КРР, що виникає у молоді, можуть відрізнятися від тих КРР у людей літнього віку, хоча ця гіпотеза не отримала надійного підтвердження. Якщо рак у цій популяції буде мати інші характеристики, виникне потреба в розробці специфічних стратегій лікування для цієї популяції.⁶

Рекомендації, сформульовані під час обговорення, наведено в онкологічних практичних настановах NCCN (Настанови NCCN) з раку прямої кишки. Ці Настанови починаються з клінічного представлення пацієнта лікарю-терапевту або гастроентерологу і описують діагностику, патоморфологічне стадіювання, хірургічне втручання, періопераційне лікування, лікування рецидивуючих та метастатичних захворювань, спостереження за пацієнтами та виживаність. Ці Настанови значною мірою збігаються з Настановами NCCN з раку ободової кишки, зокрема у лікуванні метастатичного захворювання. Усі рекомендації у цих Настановах належать до категорії 2А, якщо не зазначено інше. Група експертів одноголосно схвалює участь пацієнтів у клінічному випробуванні порівняно зі стандартною або загальноприйнятою терапією, особливо у випадках поширеного захворювання та пацієнтів з місцево агресивним КРР, які отримують комбіноване лікування.

Критерії пошуку літератури та методологія оновлення Настанов

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

Результати пошуку були звужені шляхом відбору клінічних випробувань, опублікованих англійською мовою. Результати були обмежені такими типами статей: клінічне випробування, фаза III; клінічне випробування, фаза IV; практичні настанови; рандомізоване контрольоване випробування; мета-аналіз; систематичні огляди; та валідаційні дослідження.

Дані з ключових статей PubMed та статей із додаткових джерел, які вважаються відповідними цим Настановам і обговорюються групою, були включені до цієї версії розділу «Обговорення» (наприклад, електронні публікації перед друком, протоколи зустрічей).

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 доказів NCCN 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 КРР асоціюються з обтяженим сімейним анамнезом, а родичі першого ступеня пацієнтів з колоректальними аденомами або інвазивним КРР піддаються підвищеному ризику 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 КРР 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 у особистому анамнезі та з одним родичем першого ступеня з КРР, якому діагноз був поставлений у віці до 50 років, або двома родичами першого ступеня з діагнозом КРР, якому діагноз був поставлений у будь-якому віці, можна безпечно обстежувати за допомогою колоноскопії кожні 6 років.¹⁶

КРР є гетерогенним захворюванням. Міжнародний консорціум нещодавно повідомив про молекулярну класифікацію, яка визначає 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 очевидною метаболічною регуляцією; а також CMS4 (мезенхімальний): виражена активація трансформуючого β-фактору росту, стромальна інвазія та

ангіогенез.¹⁷ Однак ця класифікація поки не рекомендується для використання в умовах клінічної практики.

Синдром Лінча

Синдром Лінча є найпоширенішою формою генетично обумовленої схильності до КРР, на яку припадає від 2% до 4% усіх випадків КРР.^{13,14,18,19} Цей спадковий синдром є результатом спадкових мутацій в генах репарації помилок реплікації ДНК (MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* та *PMS2*). Хоча виявлення спадкової мутації в гені MMR за допомогою секвенування достатньо для діагностування синдрому Лінча, пацієнти зазвичай проходять відбір з оцінкою сімейного анамнезу і початкове тестування на пухлинній тканині перед секвенуванням. На зразках КРР можна виконати один із двох різних початкових тестів, щоб ідентифікувати осіб, які можуть мати синдром Лінча: 1) імуногістохімічний аналіз на експресію білка MMR, яка часто зменшується через мутацію; або 2) аналіз на мікросателітну нестабільність (MSI), яка є результатом дефіциту MMR і виявляється як зміни довжини повторюваних елементів ДНК у пухлинній тканині, викликані вставкою або делецією повторюваних одиниць.²⁰ Тестування на мутацію гена *BRAF* показане, коли імуногістохімічний аналіз показує відсутність експресії *MLH1* в пухлині. Наявність мутації гена *BRAF* вказує на зниження експресії *MLH1* через соматичне метилювання промоторної ділянки гена, а не через гермінальну мутацію.²⁰

Численні установи-члени NCCN та інші міждисциплінарні онкоцентри наразі виконують імуногістохімічний аналіз, а іноді й тестування на MSI на всіх зразках вперше виявлених випадків раку прямої кишки та ендометрія, незалежно від сімейного анамнезу, щоб визначити, яким пацієнтам слід пройти генетичне тестування на синдром Лінча.²¹⁻²⁴ Економічна ефективність цього підходу, який називають універсальним або рефлекторним тестуванням, була підтверджена для КРР, при цьому цей підхід був схвалений робочою групою з оцінки геномного профілювання на практиці (EGAPP) при Центрах з контролю та профілактики захворювань (CDC),²⁵⁻²⁷ а також Американським товариством клінічної патоморфології (ASCP), Колегією американських патологів (CAP), Асоціацією молекулярної діагностики (AMP) і ASCO у Настановах щодо молекулярних біомаркерів для КРР.²⁸

Спільна робоча група США з колоректального раку також рекомендує універсальне генетичне тестування пухлин усіх пацієнтів із вперше виявленим КРР, як і Американська гастроентерологічна асоціація.^{29,30} Клівлендська клініка нещодавно повідомила про свій досвід впровадження такого скринінгового підходу.³¹

Група NCCN з питань раку ободової кишки/прямої кишки підтримує універсальне тестування на MMR або MSI для всіх пацієнтів із вперше виявленим раком ободової кишки або прямої кишки для виявлення осіб із синдромом Лінча. Це тестування також важливе для вибору лікування при захворюванні стадії IV (див. нижче *Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання*). У будь-якому випадку має бути створена інфраструктура для обробки результатів скринінгу. Детальне обговорення наведено у Настановах NCCN щодо скринінгу колоректального раку.

Значення вітаміну D при КРР

За результатами проспективних досліджень було висунуто припущення, що дефіцит вітаміну D сприяє збільшенню частоти розвитку КРР та/або що препарати вітаміну D можуть знизити ризик розвитку КРР.³²⁻³⁸ Крім того, кілька проспективних досліджень показали, що низький рівень вітаміну D приводить до зростання показника смертності пацієнтів з КРР.³⁹⁻⁴² Насправді, у систематичному огляді та мета-аналізі 5 досліджень за участю 2 330 пацієнтів з КРР порівнювали результати пацієнтів з максимальним та мінімальним рівнями вітаміну D та виявили збільшення загальної виживаності (ЗВ) (відношення ризиків [BR] 0,71; 95%-ний ДІ 0,55–0,91) та смертності, пов'язаної із захворюванням (BR 0,65; 95%-ний ДІ 0,49–0,86), у тих з максимальним

рівнем вітаміну D.⁴³ У іншому мета-аналізі було визначено, що зв'язок між рівнем вітаміну D та смертністю є лінійним.⁴⁴

Однак результати недавнього рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження показали, що застосування добавок вітаміну D та/або кальцію не мало впливу на рецидив колоректальної аденоми протягом 3–5 років після видалення аденоми у 2 259 учасників.⁴⁵

Пізніший аналіз того ж дослідження показав, що вплив застосування препаратів вітаміну D на рецидив поширеної аденоми значно варіювався в залежності від генотипу рецептора вітаміну D, що вказує на те, що лише особи зі специфічними алелями рецепторів вітаміну D можуть отримати користь від препаратів вітаміну D у профілактиці поширених аденом.⁴⁶

Крім того, у жодному з досліджень не був зроблений впевнений висновок, що застосування препаратів вітаміну D дозволяє покращити результати у пацієнтів з КРР. У кількох дослідженнях повідомлялось, що застосування препаратів не збільшує виживаність.^{47–49} Крім того, у той час як у рандомізованому подвійному сліпому випробуванні фази II SUNSHINE повідомлялось про подовження виживаності без прогресування (ВБП) у нелікованих пацієнтів з метастатичним КРР (мКРР), 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 проти 11,0 місяців), ця різниця не була значущою (ВР 0,64; 95%-ний ДІ 0–0,90; $P=0,02$).⁵⁰ Також не було відзначено значущої різниці між високими та стандартними дозами вітаміну D з точки зору показника відповіді або ЗВ. У звіті 2010 р. Інститут медицини (тепер відомий як Національна академія медицини) дійшов висновку, що дані, що підтверджують значення вітаміну D, є переконливими лише в контексті здоров'я кісток, а не раку та інших захворювань.⁵¹ Посилаючись на цей звіт і на відсутність доказів рівня 1, на даний момент група експертів не рекомендує плановий скринінг на дефіцит вітаміну D або прийом вітаміну D для пацієнтів з КРР.

Інші фактори ризику КРР

Добре відомо, що люди із запальними захворюваннями кишечника (такими як виразковий коліт, хвороба Крона) піддаються підвищеному ризику розвитку КРР.^{52–54} Інші можливі фактори ризику розвитку КРР включають куріння, вживання червоного та обробленого м'яса, споживання алкоголю, цукровий діабет, низький рівень фізичної активності, метаболічний синдром та ожиріння/високий індекс маси тіла (ІМТ).^{53,55–70} Дійсно, у когорті з майже 350 000 осіб, серед тих, хто дотримувався п'яти факторів здорового способу життя (здорова маса тіла, фізична активність, відмова від куріння, обмежене споживання алкоголю і здорове харчування), показник ВР для розвитку КРР становив 0,63 (95%-ний ДІ 0,54–0,74) порівняно з тими, хто дотримувався ≤ 1 з факторів.⁷¹ Інші великі дослідження підтверджують висновок, що дотримання факторів здорового способу життя може знизити ризик розвитку 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 ободової кишки у чоловіків та споживанням неферментованого молока.⁷⁶ Не було виявлено жодного зв'язку щодо раку прямої кишки у чоловіків або раку ободової кишки чи прямої кишки у жінок, а також не було виявлено жодного зв'язку розвитку раку в будь-якої статі зі споживанням твердого сиру або ферментованого молока. Дані великих когортних досліджень та мета-аналізу вказують на те, що інші дієтичні фактори також можуть знизити ризик розвитку КРР, у тому числі вживання риби та бобових.^{77–79} Крім того, застосування аспіріну або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) також може знизити ризик розвитку КРР.^{80–85} Дійсно, 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

рекомендується приймати низькі дози аспірину протягом щонайменше 10 років для початкової профілактики як серцево-судинних захворювань, так і КРР.⁸⁶

Крім того, за деякими даними куріння, метаболічний синдром, ожиріння та споживання червоного/обробленого м'яса асоціюються з поганим прогнозом.^{61,87-91} І навпаки, споживання риби після постановки діагнозу може бути пов'язане з кращим прогнозом.⁹² Сімейний анамнез КРР підвищує ризик і покращує прогноз.⁹³ Дані про вплив споживання молочних продуктів на прогноз після діагностики КРР суперечливі.^{94,95}

Взаємозв'язок між цукровим діабетом і КРР складний. У той час як цукровий діабет та застосування інсуліну можуть підвищити ризик розвитку КРР, лікування метформіном знижує ризик, принаймні у жінок.⁹⁶⁻¹⁰⁵

Результати невеликого рандомізованого дослідження свідчать про те, що річне застосування метформіну в низьких дозах у пацієнтів без цукрового діабету з попередньо видаленими колоректальними аденомами або поліпами може зменшити ймовірність подальшого розвитку аденом або поліпів.¹⁰⁶ Крім того, хоча пацієнти з КРР та цукровим діабетом ймовірно мають гірший прогноз, ніж ті, хто не має діабету,^{107,108} пацієнти з КРР та цукровим діабетом, які отримують метформін, мають переваги з точки зору виживаності порівняно з тими, хто не отримував метформін.^{102,109,110} Однак дані щодо впливу метформіну на захворюваність та смертність від КРР не повністю узгоджуються, оскільки у деяких дослідженнях не спостерігалось такого впливу.^{111,112}

TNM-стадіювання

Настанови NCCN з раку ободової кишки дотримуються поточної системи стадіювання TNM посібника AJCC зі стадіювання раку (таблиця 1, 2).¹¹³ Категорії TNM відображають дуже схожі результати виживаності при раку прямої та ободової кишки, отже, для цих захворювань використовують ту саму систему стадіювання.

Згідно з 8-им виданням посібника AJCC зі стадіювання раку, пухлини T1 вражають підслизову основу; пухлини T2 проникають через підслизову оболонку в м'язевий шар кишки; пухлини T3 проникають через м'язевий шар кишки; пухлини T4a безпосередньо проникають на поверхню вісцеральної очеревини, а пухлини T4b безпосередньо вражають інші органи або структури або прилягають до них.¹¹³

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 неперитонеалізованих тканинах навколо ободової кишки чи прямої кишки без регіонарних вузлових метастазів (тобто сателітних лімфовузлів) класифікуються як N1c. У межах кожної T-стадії виживаність обернено корелює з N-стадією (N0, N1a, N1b, N2a та N2b).¹¹³

При раку прямої кишки T-стадія має більшу прогностичну цінність, ніж N-стадія: у пацієнтів з раком прямої кишки стадії IIIA (T1–2) виживаність перевищує виживаність у пацієнтів з раком прямої кишки стадій IIA (T3), IIB (T4a) та IIC (T4b).¹¹⁴

Метастатичне захворювання класифікують як M1a, коли метастази присутні лише в одній ділянці/солідному органі (включно з лімфовузлами за межами зони регіонарного лімфовідтоку від первинної пухлини). Стадія M1b використовується для метастазів у декілька віддалених ділянок або солідних органів, за винятком карциноматозу очеревини. 8-ме видання посібника AJCC зі стадіювання раку включає категорію M1c для карциноматозу очеревини з гематогенними метастазами у вісцеральні органи чи без них.¹¹³ Пацієнти з метастазами в очеревину мають коротшу ВБП та ЗВ, ніж пацієнти без ураження очеревини.¹¹⁵

Префікси «р» та «ур» використовуються у TNM-класифікації для позначення патоморфологічного стадіювання та патоморфологічного стадіювання після неoad'ювантної терапії відповідно.¹¹³

Таблиця 1. TNM-класифікація стадій раку прямої 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 лімфовузли (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 лімфовузли
N1c	Регіонарні лімфовузли не уражені, але присутні пухлинні депозити у тканинах субсерозної оболонки та брижі тонкої кишки або неперитонеалізованих 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 перинеуральної інвазії слід використовувати прогностичний фактор PN.	
Таблиця 2. TNM-класифікація стадій раку прямої кишки (8-ме видання, 2017 р.)	

	T	N	M
Стадія 0	Tis	N0	M0
Стадія I	T1, T2	N0	M0
Стадія IIА	T3	N0	M0
Стадія IIВ	T4a	N0	M0
Стадія IIС	T4b	N0	M0
Стадія IIIА	T1, T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Стадія IIIВ	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Стадія IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Стадія IVA	Будь-яка T	Будь-який N	M1a
Стадія IVB	Будь-яка T	Будь-який N	M1b
Стадія IVC	Будь-яка T	Будь-який N	M1c

Таблиця 3. R - Резидуальна пухлина⁸⁴⁵

0	Повна резекція, краї гістологічно негативні, після резекції не залишилися пухлини
1	Неповна резекція, краї гістологічно уражені, після резекції залишилися мікроскопові ознаки пухлини
2	Неповна резекція, уражені краї або після резекції залишилися видимі ознаки пухлини

Таблиця 4. Підкласифікація Haggitt поліпозного раку T1 заснована на ступені інвазії в строму⁸⁴⁶

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 шар⁸⁴⁷	
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

Коментар робочої групи:

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

<i>Індекс Карновського</i>	<i>Активність%</i>	<i>Шкала ECOG-ВООЗ</i>	<i>Оцінка</i>
<i>Нормальна активність із зусиллям</i>	<i>80</i>		
<i>Обслуговує себе самостійно, не здатен до нормальної діяльності або активної роботи</i>	<i>70</i>	<i>Більше 50 % денного часу проводить не в ліжку, але іноді потребує відпочинку</i>	<i>2</i>
<i>Часом потребує допомоги, але здатен самостійно задовольняти більшу частину своїх потреб</i>	<i>60</i>		
<i>Потребує значної допомоги та медичного обслуговування</i>	<i>50</i>	<i>Потребує знаходження в ліжку більше 50 % денного часу</i>	<i>3</i>
<i>Інвалід, потребує спеціальної допомоги, в т.ч. медичної</i>	<i>40</i>		
<i>Тяжка інвалідність, показана госпіталізація, але смерть не передбачається</i>	<i>30</i>	<i>Не здатен себе обслуговувати, прикутий до ліжка</i>	<i>4</i>
<i>Тяжкий пацієнт. Необхідно активне лікування та госпіталізація</i>	<i>20</i>		
<i>Смерть</i>	<i>0</i>		

Патоморфологія

Рекомендується, щоб звіт про патоморфологічне дослідження містив 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 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 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 мезоректальної ексцизії в рамках патоморфологічного дослідження повинна бути оцінена її повнота (мезоректальна фасція повинна бути оглянута на предмет дефектів).

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.

Екстранодальні пухлинні депозити – обмежені скупчення пухлинної тканини в мезоректальній або периколічній клітковині які знаходяться в зоні регіонарного лімфовідтоку та не містять резидуальної лімфоїдної тканини, щоб дозволило класифікувати їх як лімфатичні вузли з метастазами.

Оцінка лімфатичних вузлів. На разі 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 [1] 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.

Дані патоморфологічного стадіювання отримують в результаті аналізу хірургічного зразка. Деякі відомості, які мають бути детально описані у гістопатологічному висновку при раку прямої кишки, включають: 1) загальний опис пухлини та зразка; 2) ступінь диференціювання; 3) глибина проникнення і поширення на прилеглі структури (T); 4) кількість оцінюваних регіонарних лімфовузлів; 5) кількість уражених регіонарних лімфовузлів (N); 6) наявність віддалених метастазів в інші органи або ділянки, включно з нерегіонарними лімфовузлами (M); 7) стан проксимального, дистального, циркулярного (радіального) та брижового країв¹¹⁶⁻¹²⁰; 8) ефект неоад'ювантного лікування^{121,122}; 9) лімфоваскулярна інвазія (ЛВІ)¹²³; 10) периневральна інвазія (ПНІ)¹²⁴⁻¹²⁶ та 11) кількість пухлинних депозитів.¹²⁷⁻¹³¹

Коментар робочої групи

У виборі методики первинного патоморфологічного дослідження, під час якого виконується орієнтація та маркування післяопераційного органоконструксу, 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>).

Краї резекції

Восьме видання посібника AJCC зі стадіювання раку містить пропозицію для хірургів робити розмітку області зразка з найглибшим проникненням пухлини, щоб патолог міг безпосередньо оцінити стан країв резекції.¹¹³

Циркулярний край або циркулярний край резекції (ЦКР) є важливим патоморфологічним показником при патоморфологічному стадіюванні раку прямої кишки.¹³² Радіальний край для видалених сегментів ободової кишки, які повністю вкриті перитонізованою (серозною) оболонкою, також називають перитонеальним краєм. ЦКР дуже важливий у сегментах ободової

або прямої кишки, які або не вкриті або лише частково вкриті очеревиною.¹³² ЦКР — це найближчий радіальний край між найглибшим проникненням пухлини та краєм видаленої м'якої тканини навколо прямої кишки (тобто, заочеревинної або підочеревинної сторони пухлини) або від краю лімфовузла, який слід вимірювати в міліметрах (мм). ЦКР визначають шляхом оцінки зовнішньої окружності ректального та мезоректального зразка, що часто вимагає маркування зовнішніх поверхонь та нарізання зразка ніби «хлібними скибками».¹³³ Група експертів визначає уражений чи загрозливий ЦКР як пухлину, що знаходиться в межах 1 мм від краю резекції.^{118,120,134,135} Це визначення дещо відрізняється від рекомендацій консенсусної зустрічі від 2016 р. Європейського товариства шлунково-кишкової та абдомінальної радіології (ESGAR), оскільки ESGAR вважає мезоректальну фасцію «ураженою», коли відстань між мезоректальною фасцією та пухлиною становить ≤ 1 мм, тоді як у їх шаблон «загрозливі/уражені» вказано як ≤ 2 мм.¹³⁶

Точна патоморфологічна оцінка ЦКР зразків видаленої пухлини прямої кишки має вирішальне значення, оскільки було встановлено, що ЦКР є надійним предиктором як місцевого рецидиву, так і ЗВ,^{132,134,137,138} в тому числі і для пацієнтів, які проходять неоад'ювантну терапію,^{119,139} і є важливим аспектом при прийнятті рішення щодо післяопераційного лікування. Крім того, у ретроспективному дослідженні за участю понад 17 000 пацієнтів з раком прямої кишки було виявлено, що ЦКР є кращим предиктором місцевого рецидиву для пацієнтів, які проходять хірургічне втручання в якості початкової терапії, ніж для тих, хто отримував передопераційну терапію.¹¹⁹

Якщо встановлення позитивного статусу ЦКР ґрунтується виключно на інтранодальній пухлині, це слід зазначити; у деяких дослідженнях позитивний інтранодальний ЦКР асоціювався з нижчими показниками рецидиву, ніж позитивний ЦКР при прямому поширенні пухлини. Додаткові компоненти патоморфологічної оцінки хірургічного зразка після тотальної мезоректумектомії (ТМЕ) описані нижче в розділі «Хірургічні підходи».

Лімфатичні вузли

AJCC та CAP рекомендують оцінку 12 лімфовузлів для точного визначення КРР на ранній стадії.^{113,132,140} Кількість лімфовузлів, які можна вилучити, залежить від віку і статі пацієнта, а також від ступеня поширення пухлини або її локалізації.¹⁴¹ У літературі немає консенсусу щодо мінімальної кількості лімфовузлів, необхідних для точного визначення раку прямої кишки на ранній стадії.¹⁴² У більшості з цих досліджень, присвячених як раку прямої кишки, так і раку ободової кишки, початковим лікуванням була хірургічна операція. У двох дослідженнях, що обмежувались лише раком прямої кишки, повідомлялось про 14 і >10 лімфовузлів як мінімальну кількість для точного визначення стадії II раку прямої кишки.^{143,144} Останній аналіз даних пацієнтів з раком прямої кишки стадії I або II, отриманих з бази даних SEER, виявив, що ЗВ зростає зі збільшенням кількості вилучених лімфовузлів.¹⁴⁵ Крім того, середня кількість лімфовузлів, вилучених у пацієнтів з раком прямої кишки, які отримували неоад'ювантну терапію, значно менша, ніж кількість лімфовузлів у пацієнтів, які перенесли хірургічну операцію окремо (13 проти 19, $P < 0,05$; 7 проти 10, $P \leq 0,0001$).¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ Дійсно, вилучення меншої кількості лімфовузлів може бути маркером вищого показника відповіді пухлини та кращого прогнозу після неоад'ювантного лікування.^{149,150}

Повідомляється про результати досліджень оцінки сигнального вузла для мікрометастазів шляхом забарвлення гематоксиліном та еозином з метою виявлення невеликих вогнищ пухлинних клітин та ідентифікації окремих пухлинних антигенів за допомогою імуногістохімічного аналізу.^{151,152} Хоча результати деяких з цих досліджень виглядають багатообіцяючими, у визначенні «справжньої» клінічно значущої метастатичної карциноми немає згоди. Деякі дослідження вважали окремі клітини, виявлені за допомогою імуногістохімії або забарвлення гематоксиліном та еозином, так звані ізольовані пухлинні клітини (ІПК),

мікрометастазами.^{152,153} Крім того, результати одного дослідження показали, що після неoad'ювантної променевої терапії з приводу раку прямої кишки чутливість до процедури сигнального лімфовузла становила лише 40%.¹⁵⁴ Крім того, в недавньому дослідженні, в якому взяли участь 156 пацієнтів з раком ободової кишки і 44 пацієнтів з раком прямої кишки, це «ультрастадіювання» лімфовузлів змінило стадію лише для 1% пацієнтів.¹⁵⁵ Інші відзначили, що мікрометастази, виявлені у пацієнтів без ураження лімфовузлів, не були предиктором результату.¹⁵⁶ І навпаки, нещодавній мета-аналіз показав, що наявність мікрометастазів підвищує ймовірність рецидиву захворювання, тоді як наявність ППК — ні.¹⁵⁷

Припускається також, що оцінка регіонарних лімфовузлів на наявність ППК може бути корисною. У одному дослідженні з участю 312 послідовних пацієнтів із захворюванням pN0 було виявлено, що позитивний результат забарвлення цитокератином зумовлює підвищення ризику рецидиву.¹⁵⁸ Рецидив спостерігався у 14% пацієнтів з позитивними вузлами порівняно з 4,7% з негативними вузлами (ВР 3,00; 95%-ний ДІ 1,23–7,32; $P=0,013$). Нещодавній систематичний огляд і мета-аналіз дійшли подібного висновку, виявивши зниження виживаності у пацієнтів із захворюванням pN0 з пухлинними клітинами в регіонарних лімфовузлах, виявленими шляхом імуногістохімії або полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскриптазою (ЗТ-ПЛР).¹⁵⁹ У 8-му виданні посібника AJCC зі стадіювання раку зазначено, що мікрометастази визначено як кластери від 10 до 20 пухлинних клітин або масу пухлини діаметром $\geq 0,2$ мм, при цьому рекомендується розглядати ці мікрометастази як стандартне ураження лімфовузлів.¹¹³

Відповідь на лікування

Останні Настанови CAP вимагають, щоб гістопатологічний висновок містив коментарі щодо ефекту неoad'ювантної терапії.¹⁴⁰ Відповідь пухлини слід оцінювати за шкалою від 0 (повна відповідь — відсутність життєздатних ракових клітин) до 3 (слабка відповідь — мінімальна загибель пухлини або відсутність загибелі; обширний залишковий рак).^{121,122,140,160}

Перинеуральна інвазія

За результатами кількох досліджень наявність ПНІ асоціюється зі значно гіршим прогнозом.^{124-126,161-163} Наприклад, один ретроспективний аналіз даних 269 послідовних пацієнтів, які перенесли резекцію колоректальних пухлин в одній установі, виявив у 4 рази більшу 5-річну виживаність у пацієнтів без ПНІ порівняно з пацієнтами, чії пухлини поширились на сусідні нервові структури.¹²⁵ За результатами багатофакторного аналізу даних пацієнтів з раком прямої кишки стадії II, 5-річна безрецидивна виживаність (БРВ) у пацієнтів з ПНІ була значно гіршою порівняно з пацієнтами без ПНІ (29% проти 82%; $P=0,0005$).¹²⁶ Подібні результати спостерігались у пацієнтів із захворюванням стадії III.¹²⁴ У мета-аналізі, який включав 58 досліджень та 22 900 пацієнтів, також було виявлено, що ПНІ асоціюється з гіршими 5-річними показниками ЗВ (відносний ризик [ВР] 2,09; 95%-ний ДІ 1,68–2,61) та ВБОЗ (ВР 2,35; 95%-ний ДІ 1,66–3,31).¹⁶² Тому ПНІ включено як фактор високого ризику системного рецидиву.

Пухлинні депозити

Пухлинні депозити або сателітні лімфовузли, — це нерівні дискретні пухлинні відкладення в клітковині навколо прямої кишки, які знаходяться далеко від переднього краю пухлини і не мають ознак залишкової тканини лімфовузлів, але знаходяться в межах лімфодренажу первинної пухлини. Вони не вважаються лімфовузлами, заміненими пухлиною. Вважається, що більшість цих пухлинних депозитів пов'язані з ЛВІ, а іноді з ПНІ. Кількість пухлинних депозитів слід вказати у гістопатологічному висновку, оскільки було виявлено, що вони зумовлюють зниження БРВ та ЗВ.^{127-131,163} Багатофакторний аналіз виживаності в одному дослідженні показав, що у пацієнтів з пухлинами pN0 без сателітних лімфовузлів 5-річна виживаність становить 91,5% порівняно з 37,0% у пацієнтів з пухлинами pN0 і наявністю сателітних вузлів. ($P<0,0001$).¹³¹ У іншому ретроспективному дослідженні було виявлено подібну різницю у показниках 5-річної ЗВ (80,3% проти 34,9% відповідно; $P<0,001$).¹⁶⁴ Зв'язок пухлинних депозитів зі зниженням

виживаності також спостерігається у пацієнтів з раком прямої кишки, які перенесли неoad'ювантну хіміопроменеу терапію.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Пухлинні депозити класифікуються як pN1c.¹¹³

Клінічна картина та лікування неметастатичного захворювання

Лікування поліпів з малігнізацією

Перш ніж прийняти рішення про хірургічну резекцію ендоскопічно операбельного аденоматозного поліпа або ворсинчастої аденоми, лікарі повинні виконати патогістологічне дослідження¹⁶⁸ і проконсультуватись з пацієнтом. Злоякісний поліп прямої кишки визначають як поліп з раком, який проникає через м'язовий шар слизової оболонки і в підслизову оболонку (pT1).¹⁶⁹ І навпаки, поліпи, класифіковані як карцинома in situ (pTis), не проникають у підслизову оболонку, тому не здатні прогресувати до регіональних вузлових метастазів.¹³² Група експертів рекомендує розмітку місця малігнізованого поліпа під час колоноскопії або протягом 2 тижнів, якщо хірург вважає це необхідним. Усі пацієнти зі малігнізованим поліпом під час встановлення діагнозу мають пройти тестування на MMR або MSI.

Пацієнти з поліпами на ніжці або поліпами на широкій основі (аденомами) не потребують додаткової хірургічної операції за умови повної резекції поліпа і наявності сприятливих гістологічних ознак.^{168,170} Такі ознаки включають ураження 1-го чи 2-го ступеня без інвазії у кровоносні та лімфатичні судини та з негативним краєм резекції.¹⁶⁸ Для пацієнтів із повністю видаленим поліпом на широкій основі (pT1) зі сприятливими гістологічними ознаками та чіткими краями 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. Також див. розділ «Ендоскопічно видалені малігнізовані поліпи» у *Принципах патологічного огляду* в алгоритмі.

Радикальна хірургія також є підходящим варіантом для цих пацієнтів. Радикальна хірургія також рекомендується пацієнтам з поліпами з несприятливими гістологічними ознаками або коли зразок фрагментований або краї неможливо оцінити.

Пацієнтам з поліпами, які мають ці характеристики, перед операцією рекомендується повне обстеження, оскільки в цій ситуації більш імовірно поширене захворювання (див. розділ «Клінічна оцінка/стадіювання під час лікування локалізованого раку прямої кишки»). Несприятливими гістологічними ознаками аденом є ступінь 3 або 4, ангиолімфатична інвазія або позитивний край резекції. У таких випадках ризик ураження лімфовузлів зростає. Слід зазначити, що на даний момент не існує консенсусу щодо визначення того, що є позитивним краєм резекції. Позитивний край ендоскопічно видаленого поліпа визначається як наявність пухлини в межах 1–2 мм від розрізаного краю або наявність пухлинних клітин у межах діатермії розрізаного краю.^{168,171-173} Крім того, у кількох дослідженнях було встановлено, що брунькування пухлини є несприятливою гістологічною ознакою, пов'язаною з небажаним результатом, і може виключити поліпектомію як належний варіант лікування ендоскопічно видалених малігнізованих поліпів.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷

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.

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. Більше 4 ділянок росту пухлини у вигляді поодиноких клітин та/або дрібних груп – tumor budding (Bd) 2-3.⁸⁴⁸

Радикальна хірургічна операція являє собою трансанальну локальну ексцизію (у відповідних випадках) або трансабдомінальну резекцію. У пацієнтів із несприятливими патоморфологічними ознаками слід розглянути можливість трансабдомінальної резекції з метою включення лімфаденектомії. Усі пацієнти, у яких малігнізовані поліпи було видалено шляхом трансанальної локальної ексцизії або трансабдомінальної резекції, мають пройти тотальну колоноскопію для виключення інших синхронних поліпів та перебувати під наглядом, як описано у Настановах.

Інтервали спостереження для пацієнтів після ендоскопічного видалення поліпів прямої кишки в залежності від групи ризику зазначені в таблиці 10:

Таблиця 10. Оптимальні інтервали спостереження пацієнтів після видалення аденоматозних поліпів^{849*}

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) без дисплазії, 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.

Лікування локалізованого раку прямої кишки

Рак прямої кишки — це злоякісне ураження прямої кишки, що лежить нижче віртуальної лінії від мису крижової кістки до верхнього краю симфізу, що визначається на МРТ (див. рис. 1). Пряма кишка закінчується на верхній межі функціонального анального каналу, що визначається як пальпована верхня межа анального сфінктера і пуборектальних м'язів аноректального кільця.

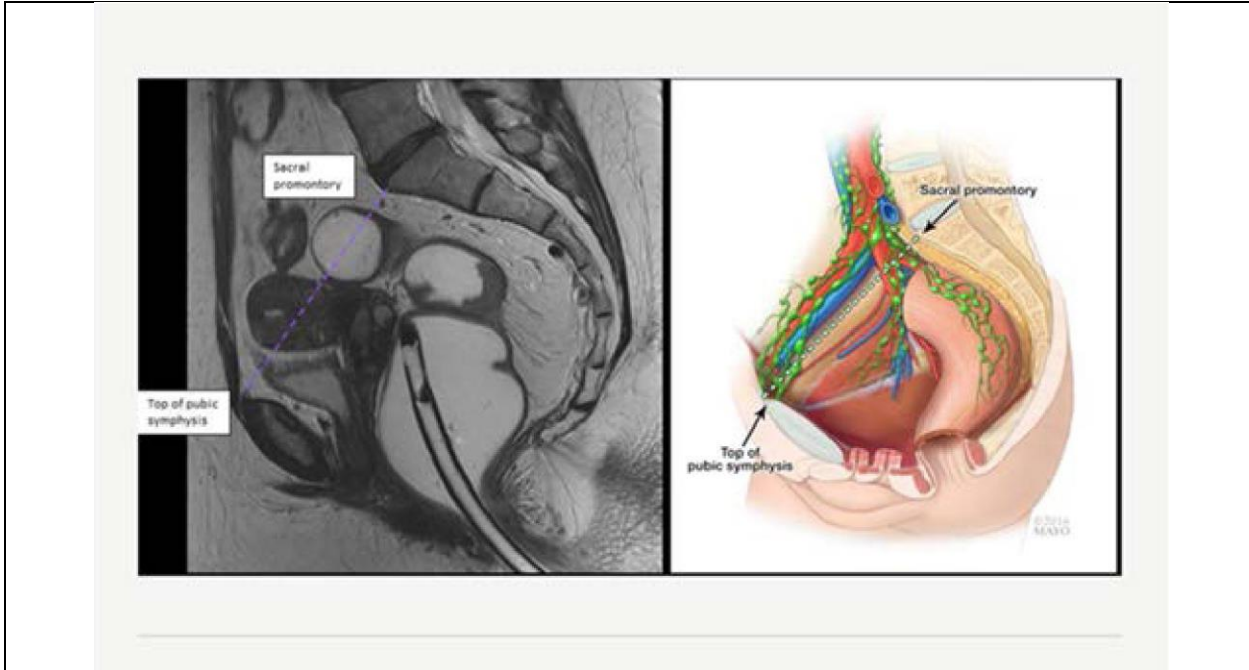


Рис. 1. «Пряма кишка» — це частина товстої кишки, розташована нижче вхідного отвору таза (уявної лінії, проведеної від мису крижової кістки до верхнього краю лобкового симфізу), що визначається на МРТ органів малого таза.

- Верхньоампулярний прямої кишки: над перехідною складкою очеревини
- Середньоампулярний відділ прямої кишки: на перехідній складці очеревини
- Нижньоампулярний відділ прямої кишки: нижче перехідної складки очеревини

Підготовка оптимального плану лікування для окремого пацієнта з раком прямої кишки є складним процесом. На додаток до рішень, що стосуються операції з приводу раку прямої кишки (тобто радикальної або паліативної), необхідно також враховувати ймовірні функціональні результати лікування, включно з імовірністю підтримки або відновлення нормальної функції кишечника/утримування кишкового вмісту та збереження сечостатевої функції.

Зокрема, для пацієнтів з дистальним раком прямої кишки одночасне досягнення цілей лікування та мінімальний вплив на якість життя може бути складним.¹⁷⁸ Крім того, у пацієнтів з раком прямої кишки ризик рецидиву у порожнині малого таза вищий, ніж у пацієнтів з раком ободової кишки, а місцево рецидивуючий рак прямої кишки асоціюється з поганим прогнозом.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Рекомендується ретельний відбір пацієнтів для конкретних варіантів лікування та використання послідовної комбінованої терапії, що поєднує хіміопроменеву терапію, хіміотерапію та хірургічне втручання для більшості пацієнтів.¹⁸²

Клінічна оцінка/стадіювання

Початкове клінічне обстеження пацієнтів з раком прямої кишки надає важливу передопераційну інформацію про клінічну стадію захворювання. Оскільки клінічна стадія використовується для прийняття рішення щодо вибору початкового лікування, включно з хірургічною операцією (радикальною чи паліативною), і необхідності у передопераційній хіміопроменевій терапії, наслідки заниження або завищення стадії раку прямої кишки можуть

бути істотними. Виходячи з цього, рекомендується оцінка з боку багатoproфільної групи, включно з формальною хірургічною оцінкою. За необхідності обговорення ризиків безпліддя та консультування щодо збереження фертильності слід провести до початку лікування.

Пацієнти з раком прямої кишки, що є кандидатами для радикальної операції, потребують повної процедури стадіювання, яка включає тотальну колоноскопію для оцінки синхронних уражень або інших патологічних станів ободової кишки та прямої кишки. Також можна розглянути можливість проктоскопії. Пацієнти з раком прямої кишки також потребують повного фізикального огляду, включно з аналізом на раково-ембріональний антиген (PEA) та оцінкою функціонального статусу для визначення операційного ризику.

Клінічне стадіювання також ґрунтується на гістопатологічному дослідженні зразка, отриманого за допомогою біопсії або локальної ексцизії (наприклад, видалених поліпів). Зразки ураження, отримані за допомогою ендоскопічної біопсії, мають бути піддані ретельному патологічному огляду на ознаки інвазії у м'язовий шар слизової оболонки. Якщо передбачається видалення прямої кишки, рекомендується рання консультація фахівця з ентеростомії для передопераційної розмітки місця та з метою навчання пацієнта. Усі пацієнти з раком прямої кишки мають пройти тестування на MMR або MSI під час встановлення діагнозу.

Візуалізація також відіграє важливу роль у передопераційній оцінці, як для оцінки первинної пухлини, так і для оцінки наявності віддалених метастазів. Передопераційна візуалізація раку прямої кишки включає КТ грудної клітки/черевної порожнини та МРТ таза або КТ грудної клітки та МРТ черевної порожнини/таза, як описано нижче.

Передопераційна візуалізація органів малого таза при раку прямої кишки

Доступність раку прямої кишки для оцінки за допомогою МРТ таза з контрастом надає можливість передопераційної оцінки глибини проникнення пухлини та наявності локальних метастазів у лімфовузли.^{183,184} МРТ таза має здатність надавати точні зображення структур м'яких тканин у брижі прямої кишки, включно з мезоректальною фасцією, щоб надати інформацію, корисну для прогнозування ЦКР перед радикальною хірургічною операцією.¹⁸⁵⁻¹⁹⁰ На МРТ ЦКР вимірюється на найближчій відстані пухлини до мезоректальної фасції.

Група експертів вважає ЦКР чітким, коли пухлина знаходиться на відстані більше 1 мм від мезоректальної фасції та піднімальних м'язів, без інвазії у міжсфінктерну площину. І навпаки, уражений чи загрозливий ЦКР знаходиться в межах 1 мм від мезоректальної фасції; або, для пухлин нижньої третини прямої кишки, від піднімального м'яза.¹³⁵ Опубліковані 5-річні результати спостереження у дослідженні MERCURY показують, що МРТ з високою роздільною здатністю може точно оцінити ЦКР перед операцією, диференціюючи пацієнтів із захворюваннями низького та високого ризику.¹⁹¹ У пацієнтів з чітким ЦКР (на МРТ) 5-річна ЗВ становила 62,2% порівняно з 42,2% у пацієнтів з ураженням ЦКР (на МРТ) (ВР 1,97; 95%-ний ДІ 1,27–3,04; $P < 0,01$). Передопераційна МРТ також передбачила ВБОЗ (ВР 1,65; 95%-ний ДІ 1,01–2,69; $P < 0,05$) та місцевий рецидив (ВР 3,50; 95%-ний ДІ 1,53–8,00; $P < 0,05$). Також було виявлено точність МРТ у прогнозуванні стадії Т та N.¹⁹² ESGAR розробило консенсусні настанови зі стандартизованої візуалізації раку прямої кишки за допомогою МРТ.¹³⁶

Було проведено лише обмежену кількість досліджень із застосуванням КТ з метою визначення Т-стадії, і на даний момент вона не вважається оптимальним методом визначення ступеня проникнення пухлини.^{185,188,193} Крім того, КТ має погану чутливість у прогнозуванні стану ЦКР.¹⁹⁴ Крім того, КТ має меншу чутливість і специфічність у прогнозуванні ураження лімфовузлів, ніж МРТ (55% та 74 для КТ%; 66% та 76% для МРТ).¹⁹³ Тому КТ органів малого таза не рекомендується для ректального стадіювання.

Результати мета-аналізу 2004 р. показали, що ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУД) та МРТ мають схожу чутливість та специфічність у оцінці лімфовузлів (67% та 78% для ЕУД; 66% та 76% для МРТ).¹⁹³ Однак останні дані свідчать про те, що ЕУД не має достатньої

точності у визначенні стадії раку прямої кишки.¹⁹⁵ Крім того, ЕУД не може повністю відобразити високі або об'ємні пухлини прямої кишки, а також області за межами безпосередньої зони первинної пухлини (наприклад, пухлинні депозити, судинну інвазію).¹⁸⁵ Іншим недоліком ЕУД є високий ступінь залежності від оператора.¹⁹³ На даний момент група експертів рекомендує використовувати ЕУД для оцінки органів малого таза, якщо МРТ протипоказана (наприклад, через наявність кардіостимулятора), або його можна розглядати як альтернативу для поверхневих уражень.

Передопераційна візуалізація віддалених метастазів

Додаткову інформацію щодо виникнення віддалених метастазів слід отримати до операції за допомогою візуалізації грудної клітки та черевної порожнини. Візуалізацію грудної клітки слід виконувати за допомогою КТ, тоді як для черевної порожнини можна використовувати КТ або МРТ. Метастази в легені зустрічаються приблизно у 4–9% пацієнтів з раком ободової кишки і прямої кишки,¹⁹⁶⁻¹⁹⁸ а у дослідженнях було виявлено, що 20–34% пацієнтів з КРР мають синхронні метастази в печінку.^{199,200}

Група експертів досягла консенсусу щодо того, що ПЕТ не показана для передопераційного стадіювання раку прямої кишки. ПЕТ/КТ не замінює діагностичну КТ з контрастом. ПЕТ/КТ має використовуватись лише для оцінки неоднозначних результатів КТ з контрастом або у пацієнтів із серйозними протипоказаннями до в/в введення контрастної речовини.

Повторне стадіювання/оцінка відповіді пухлини

Повторне стадіювання після неоад'ювантного лікування проводиться для виявлення віддалених метастазів, які можуть змінити стратегію лікування, для планування хірургічного підходу та все частіше для визначення того, чи можна уникнути додаткової терапії або резекції для окремих пацієнтів (див. нижче *Нехірургічний підхід динамічного спостереження для пацієнтів, які досягли клінічної повної відповіді та Передопераційна хіміотерапія без хіміопроменевої терапії*). МРТ, КТ та ЕУД використовуються для повторного стадіювання після неоад'ювантного лікування, але точність цих методів у визначенні Т-стадії та ураження лімфовузлів обмежена.²⁰¹⁻²⁰⁹ Як і при початковому стадіюванні, група експертів рекомендує МРТ таза для повторного стадіювання з візуалізацією грудної клітки та черевної порожнини з метою оцінки віддаленого захворювання. Було встановлено, що КТ черевної порожнини/таза виявляє операбельні метастази в печінці у 2,2% (95%-ний ДІ 0,8%–5,1%) пацієнтів під час повторного стадіювання, з хибнопозитивними результатами, які можуть спричинити непотрібне лікування у 1,3% пацієнтів (95%-ний ДІ 0,3%–3,9%).²¹⁰ У цьому дослідженні використання для повторного стадіювання КТ черевної порожнини/таза залишалось на розсуд лікаря, при цьому не було відзначено різниці у виживаності без рецидиву (ВБР) у тих, хто пройшов КТ черевної порожнини/таза до резекції, порівняно з тими, хто ні.

Вдосконалені функціональні методи МРТ (наприклад, МРТ з динамічною контрастною серією, дифузійно-зважена МРТ) дозволяють вимірювати мікроциркуляцію, проникність судин і насичення тканини клітинами, отже, можуть бути корисними для визначення відповіді на неоад'ювантне лікування та повторного стадіювання раку прямої кишки.^{208,211-213} Наразі триває дослідження методу ФДГ ПЕТ/КТ на предмет його здатності точно визначати відповідь на неоад'ювантне лікування.^{212,214}

Наразі, група експертів рекомендує КТ грудної клітки, КТ або МРТ черевної порожнини, а також МРТ таза для повторного стадіювання. Оцінка ефекту неоад'ювантного лікування проводиться згідно критеріїв RECIST (таблиця 5).⁸³⁸

Таблиця 5. Відповідь на терапію у пацієнтів з РОК згідно з критеріями RECIST

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 локалізованим раком (I – III стадії) прямої кишки у вигляді таблиці.

Схема та обсяг стандартного лікування пацієнтів з локалізованим раком (I – III стадії) прямої кишки

Стадії захворювання	Обсяг стандартного лікування
0 ($T_{is}, N_0 M_0$) I ($T_{1sm1-2} N_0 M_0$)	Хірургічне лікування (трансанальні оперативні втручання, трансанальна ендоскопічна мікрохірургія, ендоскопічна резекція слизової оболонки, ендоскопічна підслизова дисекція)
I ($T_{1-2} N_0 M_0$)*	Хірургічне лікування
IIA ($T_3 N_0 M_0$) IIB ($T_4 N_0 M_0^{**}$)	1. Неоад'ювантна променева терапія 2. Хірургічне лікування
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. Неоад'ювантна променева терапія (або променева терапія паралельно із хіміотерапією у разі місцево-поширених пухлин) 2. Хірургічне лікування 3. Ад'ювантна хіміотерапія – 6 місяців

Примітка*: З метою проведення сфінктерозберігаючої операції можливе виконання неоад'ювантної променевої терапії при нижньоампулярній локалізації пухлини із ступенем поширеності $T_2 N_0$.

Примітка:** Променева терапія паралельно із хіміотерапією у разі місцево-поширених пухлин

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

Хірургічні підходи

Для лікування первинного раку прямої кишки використовуються різноманітні методи хірургічного втручання, вибір яких залежить від локалізації та поширення захворювання.^{215,216} Ці методи включають місцеві процедури, такі як поліпектомія, трансанальна локальна ексцизія та трансанальна ендоскопічна мікрохірургія (ТЕМ), а також більш інвазивні процедури, що включають трансабдомінальну резекцію (наприклад, низьку передню резекцію (НПР), проктектомію з ТМЕ та колоанальним анастомозом, черевно-промежину екстирпацію (ЧПЕ) прямої кишки).^{215,216}

Трансанальна локальна ексцизія

Трансанальна локальна ексцизія підходить лише для окремих видів раку на ранніх стадіях T1, N0. Невеликі (<3 см), високо- чи помірно диференційовані пухлини, які знаходяться в межах 8 см від анального краю і обмежуються <30% окружності прямої кишки, і для яких немає доказів, що доступ до ураження лімфовузлів може бути отриманий шляхом трансанальної локальної ексцизії з негативними краями.²¹⁷ Крім того, має бути можливою ексцизія на всю товщину стінки прямої кишки.

ТЕМ може полегшити ексцизію невеликих пухлин через задній прохід, коли ураження можна належним чином ідентифікувати в прямій кишці. ТЕМ може бути технічно можливою для більш проксимальних уражень. Хоча дані обмежені, мета-аналіз 2015 р. показав, що ТЕМ може досягти кращих онкологічних результатів у порівнянні з трансанальною локальною ексцизією.²¹⁸ У невеликому проспективному сліпому рандомізованому випробуванні порівнювали лапароскопічну хірургію з лапароскопією в поєднанні з ТЕМ у 60 пацієнтів з раком прямої кишки.²¹⁹ У групі ТЕМ час операції та перебування в стаціонарі був коротшим, при цьому після спостереження, медіана якого становила 28 місяців, у жодній з груп не спостерігалось місцевих або віддалених рецидивів.

Як трансанальна локальна ексцизія, так і ТЕМ включають ексцизію всієї товщі стінки, що виконується перпендикулярно через стінку кишки у клітковині навколо прямої кишки. Потрібні негативні (>3 мм) глибокі краї та краї слизової оболонки, при цьому слід уникати фрагментації пухлини.

Зразок, отриманий у результаті локальної ексцизії, повинен бути орієнтований та закріплений затискачами перед фіксацією та доставлений хірургом до патолога, щоб полегшити орієнтовану гістопатологічну оцінку зразка. Якщо патологоанатомічний огляд виявляє такі негативні ознаки, як позитивні краї, ЛВІ, низька диференціація або інвазія в нижню третину підслизової оболонки (рівень sm3),^{220,221} рекомендується більш радикальна резекція.

Дані щодо довгострокових результатів у пацієнтів, включно з ризиком місцевого рецидиву, для пацієнтів, які проходять локальну ексцизію пухлин T2, обмежені.²²² Результати багатоцентрового відкритого нерандомізованого дослідження фази II у одній групі свідчать про те, що хіміопроменева терапія за схемою CAPEOX з подальшою локальною ексцизією може бути безпечною альтернативою трансабдомінальній резекції у пацієнтів з дистальним раком прямої кишки T2N0.²²³ Мета-аналіз також свідчить про те, що цей підхід до неоад'ювантної хіміопроменевої терапії з подальшою локальною ексцизією може бути безпечною та ефективною альтернативою для пацієнтів з раком прямої кишки будь-якої T-стадії та будь-якої N-стадії, які відмовляються від трансабдомінальної резекції або не підходять для неї.²²⁴ Необхідне проведення подальших досліджень в цій галузі.

Переваги локальної процедури включають меншу частоту ускладнень (наприклад, як при сфінктерзбірегаючій операції) та смертність і швидке післяопераційне відновлення.^{178,222} Обмеженням локальної ексцизії є відсутність патоморфологічного стадіювання ураження лімфовузлів. Крім того, певні дані вказують на те, що мікрометасти у лімфовузлах часто зустрічаються при ранніх ураженнях прямої кишки і навряд чи їх можна визначити за допомогою

ендоректального ультразвукового дослідження.²²⁵ Ці спостереження можуть лежати в основі висновків про те, що у пацієнтів, які перенесли локальну ексцизію, частота місцевих рецидивів є вищою ніж у тих, хто переніс радикальну резекцію.^{222,226,227} У ретроспективному дослідженні за участю 282 пацієнтів, які перенесли трансанальну локальну ексцизію або радикальну резекцію з приводу раку прямої кишки T1 у період з 1985 по 2004 рр., відповідні показники місцевого рецидиву становили 13,2% та 2,7% для обох груп ($P=0,001$).²²⁷ У схожому ретроспективному дослідженні 2 124 пацієнтів показник місцевого рецидиву становив 12,5% і 6,9% у пацієнтів, які перенесли локальну ексцизію, порівняно зі стандартною резекцією відповідно ($P=0,003$).²²² Зовсім нещодавно аналіз >164 000 осіб з Національної бази даних раку з видаленим інвазивним неметастатичним раком прямої кишки, діагностованим у період з 1998 по 2010 рр., показав, що позитивні краї частіше спостерігаються після локальної ексцизії порівняно з трансабдомінальною ексцизією як при T1, так і при T2 (95% проти 76% у групі поєднання T1/T2; $P < 0,001$).²²⁸ У групі з раком T1, N0 у групі локальної ексцизії також було відзначено невелике, але значне зниження ЗВ. Слід зазначити, що обмежені дані свідчать про те, що ТЕМ дозволяє досягти кращих онкологічних результатів у пацієнтів із раком прямої кишки стадії I порівняно з радикальною резекцією,^{226,229} хоча не в усіх дослідженнях спостерігались подібні результати.²³⁰

Тому дуже важливий ретельний відбір пацієнтів для локальної ексцизії раку прямої кишки T1, N0, а також ретельний аналіз зразка резекції з подальшою трансабдомінальною резекцією у пацієнтів, у яких виявлено захворювання T2 або високоризикові особливості, описані вище.

Трансабдомінальна резекція

Пацієнтам з раком прямої кишки, які не відповідають вимогам до місцевого хірургічного втручання, слід призначити трансабдомінальну резекцію. Слід віддавати перевагу органозберігаючим процедурам, які підтримують функцію сфінктера, але це можливо не у всіх випадках. Передопераційна хіміопроменева терапія може призвести до зменшення розміру пухлини та зменшення її поширення (див. нижче розділ «*Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія з приводу операбельного неметастатичного захворювання*»); збереження сфінктера можливе у тих випадках, коли початкове поширення пухлини не є підставою для такої операції, а вплив на пухлину зростає завдяки неоад'ювантному лікуванню.

Оперуючий хірург повинен виконати ригідну ректороманоскопію перед виконанням оперативного лікування.⁸³⁹ Після неоад'ювантної променевої терапії СОД більше 30 Гр хірургічне лікування можливе не раніше 5 та не пізніше 12 тижнів.⁸⁴⁰ При виконанні оперативного втручання слід дотримуватись оптимального дистального, проксимального та циркулярного краю резекції. Всі види резекцій та екстирпацій прямої кишки мають супроводжуватись тотальною мезоректумектомією.⁸³⁹ Виконання парціальної мезоректумектомії можливе при локалізації пухлини у верхньоампулярному відділі прямої кишки із нижнім полюсом вище або на рівні перехідної складки очеревини. Для виконання адекватної тотальної мезоректумектомії необхідною умовою є повна мобілізація прямої кишки до рівня діафрагми малого тазу. Оптимальною величиною дистального краю резекції є 4-5 см від дистального краю пухлини. Якщо нижній полюс пухлини знаходиться на відстані <5 см від анального краю, оптимальний рівень дистального краю може складати 1-2 см за умови підтвердження чистоти краю на заморожених зрізах.

Лімфаденектомія.^{843,844} Лімфатичні вузли в зоні відходження товстокишкових артерій (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. При наявності невиданих метастатично уражених лімфатичних вузлів оперативне втручання слід розглядати як R2 – резекцію.

Лапароскопічний доступ.^{841,842} Рекомендованими показаннями для виконання лапароскопічних або лапароскопічно-асистованих резекцій ободової кишки є відсутність місцевого поширення первинної пухлини та достатній досвід хірурга.

Показаннями до застосування лапароскопічного оперативного доступу під час хірургічного лікування раку прямої кишки є наступні: достатній досвід виконання лапароскопічної тотальної мезоректумектомії; відсутність місцевого поширення первинної пухлини та/або негативний радіологічний циркулярний край; неускладнений перебіг захворювання (відсутність гострої кишкової непрохідності, перфорації пухлини, гострої кровотечі та ін.).

При трансабдомінальній резекції рекомендується застосування TME. TME передбачає видалення брижі прямої кишки єдиним блоком, включно із залученими судинними та лімфатичними структурами, жировою тканиною та мезоректальною фасцією як «пакет видалення пухлини», шляхом гострої дисекції і призначена для збереження вегетативних нервів.^{178,216,231} На зони лімфодренажу пухлин прямої кишки впливає їх локалізація у прямій кишці. Більш дистальні пухлини характеризуються як висхідним, так і бічним лімфодренажем, тоді як імовірність лише висхідного мезоректального дренажу значно зростає для більш проксимальних пухлин.²³² Підхід TME призначений для радикального видалення ділянок лімфодренажу пухлин, розташованих вище рівня м'язів-леваторів.²³³ Група експертів не рекомендує розширення лімфодисекції за межі області резекції (наприклад, на клубові лімфатичні вузли), якщо ці лімфовузли не викликають клінічної підозри. У випадках, коли анальна функція не порушена і дистальний кліренс є достатнім, TME може супроводжуватись подальшим створенням колонального анастомозу. Для уражень середньо- та верхньоампулярних відділів прямої кишки методом вибору є НПР, розширена на 4–5 см нижче дистального краю пухлини за допомогою TME, з подальшим створенням колоректального анастомозу. Якщо створення анастомозу неможливе, потрібна колостома. Для полегшення належної лімфаденектомії та підвищення ймовірності досягнення негативних циркулярних країв рекомендується розширена TME.

Черевно-промежину екстирпацію з TME слід виконувати, коли пухлина безпосередньо вражає анальний сфінктер або м'язи-леватори. Проведення ЧПЕ також необхідне у випадках, коли резекція пухлини з негативним краєм може призвести до втрати функції анального сфінктера та нетримання калу. Черевно-промежинна екстирпація передбачає резекцію ректосигмоїдного відділу, прямої кишки та заднього проходу єдиним блоком, а також брижі прямої кишки (TME) та перианальних м'яких тканин, що вимагає створення колостоми.²³⁴ У дослідженні NSABP R-04 у пацієнтів, які перенесли ЧПЕ, повідомлялось про погіршення показників візуалізації, загострення проблем із сечовипусканням та зниження сексуального задоволення через 1 рік після операції, ніж у тих, хто переніс операцію зі збереженням сфінктера.²³⁵ Екстралеваторна ЧПЕ має певні переваги в порівнянні зі стандартною ЧПЕ, включно з нижчими показниками інтраопераційної перфорації, ураження ЦКР та місцевого рецидиву, хоча між дослідженнями спостерігаються певні суперечності.^{236,237}

Патоморфологи відіграють ключову роль в оцінці хірургічного зразка, включно з макроскопічною оцінкою як його зовнішнього вигляду/повноти, так і ЦКР.^{238,239} Група експертів визначає уражений чи загрозливий ЦКР як пухлину, що знаходиться в межах 1 мм від краю резекції (див. вище *Патогістологічне дослідження*).^{118,120,134,135} Детальний опис процедури оцінки мезоректальних зразків, було надано в Голландському дослідженні раку прямої кишки, і ці настанови схвалені групою експертів NCCN.¹¹⁸

Нещодавні ретроспективні порівняння результатів ЧПЕ або НПР при раку прямої кишки показали, що у пацієнтів, які перенесли ЧПЕ, показники місцевого контролю та ЗВ є гіршими.^{240,241} Чи можна пояснити ці відмінності лише хірургічною процедурою, характеристиками пацієнта та пухлини, чи певною комбінацією цих факторів, наразі незрозуміло. Проте результати недавнього ретроспективного дослідження за участю 3633 пацієнтів з пухлинами прямої кишки Т3–4, включених до 5 великих європейських досліджень, свідчать про

зв'язок між самою процедурою ЧПЕ та підвищеним ризиком рецидиву та смерті.²⁴⁰ Слід зазначити, що показники якості життя пацієнтів з постійною колостомою чи без неї досить порівнянні.^{242,243}

Лапароскопічна резекція

В останні роки з'являється все більше даних рандомізованих досліджень, що оцінюють використання лапароскопічної хірургії у лікуванні пацієнтів з раком прямої кишки.²⁴⁴⁻²⁴⁷ У одному великому проспективному багатоцентровому дослідженні, яке включало 4405 пацієнтів з раком прямої кишки, але не було рандомізоване, не було виявлено відмінностей у показниках рецидиву чи виживаності, хоча ускладнення та інші показники якості вказували на користь лапароскопічного підходу.²⁴⁸ У випробуванні фази III COLOR II, потужність якого дозволяла оцінити неменшу ефективність, пацієнти з локалізованим раком прямої кишки були рандомізовані для проходження лапароскопічної або відкритої операції.

Були досягнуті короткострокові вторинні кінцеві точки: у пацієнтів у групі лапароскопії були досягнуті такі переваги, як менша крововтрата, скорочення часу перебування в стаціонарі, прискорене відновлення функції кишечника, але час операції був довшим.²⁴⁹ Між групами не було виявлено відмінностей у повноті резекції, відсотку пацієнтів з позитивним ЦКР, захворюваності або смертності. Первина кінцева точка, 3-річний показник локорегіонарного рецидиву, була однаковою в обох групах (5,0%), при цьому не було відзначено статистично значущих відмінностей у показниках ВБР та ЗВ.²⁴⁴

У дослідженні CLASICC, у якому порівнювали лапароскопічну резекцію та відкриту резекцію, майже у половини з 794 пацієнтів був діагностований рак прямої кишки.²⁵⁰ В обох групах пацієнтів з раком ободової або прямої кишки не було виявлено значущих відмінностей у показниках місцевого рецидиву, ВБОЗ або ЗВ. 5-річні результати спостереження у випробуванні CLASICC показують, що відсутність різниці у ВБР або ЗВ зберігалась у пацієнтів з раком прямої кишки, незважаючи на тенденцію до збільшення 5-річної ЗВ після лапароскопічної операції (52,9% та 60,3% для відкритої та лапароскопічної операції відповідно; $P=0,132$).²⁵¹

У дослідженні COREAN пацієнти з раком середньо- та нижньоампулярних відділів прямої кишки стадії II або III були рандомізовані для проходження відкритої або лапароскопічної резекції, при цьому для лапароскопічного підходу було відзначено короткострокові переваги.²⁵² Результати обох груп не розрізнялись з точки зору первинної кінцевої точки, 3-річної ВБР - 72,5% (95%-ний ДІ 65,0–78,6) для відкритої операції та 79,2% (95%-ний ДІ 72,3–84,6) для лапароскопічної операції.²⁴⁵ Були описані фактори, які можуть сплутати висновки рандомізованих досліджень, що порівнюють відкриту хірургію з лапароскопічною операцією при КРР,²⁵³ а про довгострокові результати лапароскопічної ректальної хірургії не повідомлялось.

У двох інших дослідженнях, ACOSOG Z6051 та ALaCaRT, повідомлялись патоморфологічні результати.^{246,247} У дослідженні Z6051 первинною кінцевою точкою була комбінація ЦКР >1 мм, негативного дистального краю та повноти ТМЕ.²⁴⁶ Між групами не спостерігалось істотних відмінностей за цими трьома показниками або з точки зору успішної резекції. Наприклад, повну або майже повну ТМЕ було досягнуто у 92,1% (95%-ний ДІ 88,7–95,5) у групі лапароскопічної резекції та 95,1% (95%-ний ДІ 92,2–97,9) у групі відкритої резекції, причому різниця становила -3,0 (95%-ний ДІ -7,4–1,5; $P=0,20$). Однак у цих початкових результатах критерії неменшої ефективності лапароскопічного підходу не дотримувались. Результати спостереження, отримані у дослідженні Z6051, вказують на подібні показники 2-річної ВБР у групі лапароскопічної резекції (79,5%) та у групі відкритої резекції (83,2%).²⁵⁴ Також було виявлено, що у групах лапароскопічної та відкритої резекції частота локорегіонарного та віддаленого рецидиву була подібною (4,6% проти 4,5% для локорегіонарного рецидиву та 14,6% проти 16,7% для віддаленого рецидиву). У дослідженні ALaCaRT первинною кінцевою точкою також була комбінація показників якості резекції.²⁴⁷ Успішну резекцію було виконано у 82% пацієнтів групи

лапароскопічної резекції та у 89% пацієнтів групи відкритої резекції, причому різниця становила -7,0% (95%-ний ДІ -12,4% до нескінченності). Негативний ЦКР був досягнутий у 93% та 97% відповідно (різниця ризиків -3,7%; 95%-ний ДІ -7,6%–0,1%; $P=0,06$). Результати спостереження, отримані у дослідженні ALaCaRT, вказують на подібні показники рецидиву, ВБР та ЗВ у групах лапароскопічної та відкритої резекції через 2 роки.²⁵⁵ 2-річні показники локорегіонарного рецидиву становили 5,4% та 3,1%, 2-річні показники ВБР — 80% та 82%, а 2-річні показники ЗВ — 94% та 93% для лапароскопічної резекції та відкритої резекції відповідно. Як і в дослідженні Z6051, у початковому звіті ALaCaRT критерії неменшої ефективності лапароскопічного підходу не були досягнуті, але після тривалого спостереження за онкологічними результатами було встановлено відсутність суттєвої різниці між методами. Аналіз результатів >18000 осіб з раком прямої кишки, які перенесли НППР, виявив подібні онкологічні результати для відкритої або лапароскопічної резекції.²⁵⁶ Крім того, попередні огляди та мета-аналізи стабільно вказували на те, що лапароскопічний підхід є безпечним та здійсненним,^{245,257-270} навіть незважаючи на те, що мета-аналіз, опублікований у 2017 році, показав, що ризик неповної мезоректальної ексцизії у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну резекцію, був значно вищим порівняно з тими, хто переніс відкриту резекцію.²⁷¹

У кількох дослідженнях також порівнювали результати роботизованої резекції та стандартної лапароскопічної резекції.²⁷²⁻²⁷⁶ Зазвичай між підходами спостерігаються зіставні результати щодо переведення в операбельний стан для відкритої резекції, якості ТМЕ, післяопераційних ускладнень та якості життя.

На завершення слід зазначити, що за даними деяких досліджень лапароскопія асоціюється з подібними короткостроковими та довгостроковими результатами в порівнянні з відкритою операцією,^{244,245} у той час, як у інших дослідженнях було встановлено, що лапароскопічний підхід зумовлює вищі показники позитивного ЦКР і неповної ТМЕ.^{246,247} Група експертів визначила принципи, згідно з якими можна розглядати малоінвазивну резекцію раку прямої кишки: можливість проведення процедури може розглянути досвідчений хірург, при цьому вона має включати ретельне обстеження черевної порожнини і повинна обмежуватись пухлинами меншого ризику, як зазначено у Настановах. Міжнародна група експертів встановила технічні специфікації проведення лапароскопічної ТМЕ.²⁷⁷

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

Основні види оперативних втручань у пацієнтів з раком прямої кишки

Види операцій		Стадії	Особливості використання
<i>Основний перелік оперативних втручань</i>	<i>Трансанальне висічення пухлини (відкритий спосіб, трансанальна ендоскопічна мікрохірургія, трансанальна мініінвазивна хірургія)</i>	<i>In situ – IA (SM1)</i>	<i>За наявності достатнього матеріально-технічного забезпечення перевага надається трансанальним ендоскопічним оперативним (ТЕО) втручанням або трансанальній ендоскопічній мікрохірургії (ТЕМ)</i>
	<i>Передня резекція прямої кишки із тотальною або парціальною мезоректумектомією</i>	<i>I-IV</i>	<i>У разі локалізації пухлини у верхньоампулярному відділі прямої кишки.</i>

Види операцій		Стадії	Особливості використання
	<i>Низька передня резекція прямої кишки із тотальною мезоректумектомією</i>	<i>I-IV</i>	<i>У разі локалізації пухлини у середньо- або нижньоампулярному відділі прямої кишки</i>
	<i>Операція Гартмана (обструктивна резекція прямої кишки)</i>	<i>II-IV</i>	<i>У разі гострої кишкової непрохідності та/або перитоніту за неможливості виконання первинно-відновної операції</i>
	<i>Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки</i>	<i>II-IV</i>	<i>У разі поширення первинної пухлини на зубчасту лінію, анальний канал, або за наявності інвазії пухлини у структури діафрагми тазу (внутрішній та/або зовнішній анальний сфінктер, леватори)</i>
	<i>Накладання колостоми</i>	<i>III-IV</i>	<i>За неможливості виконання радикальної або паліативної операції та наявності симптомів кишкової непрохідності. Як перший етап неоад'ювантного лікування для пацієнтів із місцево-поширеними формами РПК перед проведенням променевої або хіміопроменевої терапії.</i>
<i>Додатковий перелік втручань</i>	<i>Парціальна мезоректумектомія</i>	<i>I-IV</i>	<i>За наявності достатнього матеріально-технічного забезпечення переважно лапароскопічним доступом</i>
	<i>Тотальна мезоректумектомія</i>	<i>I-IV</i>	<i>У разі локалізації пухлини в верхньоампулярному відділі прямої кишки та за умови дистального відступу не менше 2 см кишкової стінки та 5 см мезоректальної клітковини</i>
	<i>Низька передня резекція прямої кишки</i>	<i>I-IV</i>	<i>Досягається лише при мобілізації прямої кишки до рівня діафрагми малого тазу; Якість тотальної мезоректумектомії оцінюється макро- та мікроскопічно</i>
	<i>Низька передня резекція прямої кишки</i>	<i>I-IV</i>	<i>При достатньому матеріально-технічному забезпеченні реконструкція проводиться шляхом застосування циркулярних живлячих апаратів</i>

<i>Види операцій</i>	<i>Стадії</i>	<i>Особливості використання</i>
	<i>Інтерсфінктерна резекція прямої кишки</i>	<i>Супроводжується формуванням превентивної ілео- або колостоми терміном не менш ніж на 2 місяці, інформацію щодо яких наведені у пам'ятці для пацієнтів, що мають колостому або ілеостому відповідно додатку 3 до цього УКПМД, або без формуванням ілео- або колостоми</i>

Неоад'ювантна та ад'ювантна терапія з приводу операбельного неметастатичного раку прямої кишки

Неоад'ювантна/ад'ювантна терапія з приводу раку прямої кишки стадії II (T3–4, захворювання без ураження лімфовузлів з проникненням пухлини через м'язову стінку) або стадії III (захворювання з ураженням лімфовузлів без віддалених метастазів) зазвичай включає локорегіонарне лікування через відносно високий ризик локорегіонарного рецидиву. Цей ризик пов'язаний з близьким розташуванням прямої кишки до тазових структур та органів, відсутністю серозної оболонки, що оточує пряму кишку, і технічними труднощами, пов'язаними з отриманням широких хірургічних країв при резекції. І навпаки, ад'ювантне лікування раку ободової кишки більше зосереджується на попередженні віддалених метастазів, оскільки це захворювання характеризується меншою частотою місцевих рецидивів.

Хоча променева терапія (ПТ) асоціюється зі зниженням частоти місцевого рецидиву раку прямої кишки, вона також асоціюється з підвищеною частотою токсичних ефектів (наприклад, ураження, індукованого опроміненням, гематологічних токсичних ефектів) порівняно з хірургічною операцією.^{133,278,279} Було висунуто припущення, що деяких пацієнтів із захворюванням з нижчим ризиком місцевого рецидиву (наприклад, з проксимальним раком прямої кишки на стадіях T3, N0, M0, що характеризується чіткими краями та сприятливими прогностичними характеристиками) можна належним чином лікувати за допомогою хірургічного втручання та ад'ювантної хіміотерапії.^{133,280,281} Однак 22% із 188 пацієнтів, у яких клінічну стадію раку прямої кишки T3, N0 було визначено за допомогою УЗД або МРТ і які згодом отримали передопераційну хіміопроменеву терапію, мали уражені лімфовузли після патологічного огляду хірургічних зразків у ретроспективному багатоцентровому дослідженні,²⁸² що свідчить про те, що у багатьох пацієнтів стадіювання було проведено неналежним чином і вони можуть отримати користь від хіміопроменевої терапії. Тому Настанови рекомендують передопераційне лікування для пацієнтів із захворюванням T3, N0.

Комбінована терапія, що складається з хірургічної операції, одночасної хіміотерапії на основі фторпіримідину з іонізуючим опроміненням органів малого таза (хіміопроменевої терапії) та хіміотерапії, рекомендується для більшості пацієнтів з раком прямої кишки стадії II або III. З кожним роком періопераційна ПТ все частіше використовується у лікуванні пацієнтів із раком прямої кишки стадії II/III. Поточні Настанови рекомендують декілька можливих послідовностей терапії залежно від прогнозованого стану ЦКР та відповіді на початкову терапію. Загальна тривалість періопераційної терапії, включно з хіміопроменевою терапією та хіміотерапією, не повинна перевищувати 6 місяців.

Передопераційне та післяопераційне опромінення

У кількох дослідженнях також порівнювали передопераційне та післяопераційне застосування ПТ з приводу раку прямої кишки стадії II/III.^{283,284} У великому проспективному рандомізованому дослідженні, проведеному Німецькою групою з вивчення раку прямої кишки (випробуванні CAO/ARO/AIO-94), порівнювали передопераційну та післяопераційну хіміопроменеву терапію у лікуванні раку прямої кишки стадії II/III.²⁸³ За результатами цього

дослідження передопераційна терапія асоціюється зі значним зниженням частоти місцевого рецидиву (6% проти 13%; $P=0,006$) та токсичних ефектів, пов'язаних з лікуванням (27% проти 40%; $P=0,001$), хоча ЗВ була однаковою в обох групах. Пізніше було опубліковано результати довгострокового спостереження у рамках цього дослідження.²⁸⁵ Поліпшення місцевого контролю зберігалось, при цьому 10-річна кумулятивна частота місцевих рецидивів становила 7,1% та 10,1% у передопераційній та післяопераційній групі лікування відповідно ($P=0,048$). 10-річний показник ЗВ знову був схожим в обох групах (59,6% та 59,9% відповідно; $P=0,85$), як і показники ВБР та виникнення віддалених метастазів.

Слід зазначити, що за результатами нещодавнього аналізу даних 4724 пацієнтів з раком прямої кишки T3, N0, отриманих з бази даних SEER, опромінення після резекції призводить до значного зниження ризику смерті від раку порівняно з операцією без опромінення (ВР 0,69; 95%-ний ДІ 0,58–0,82; $P<0,001$), тоді як опромінення без резекції — ні (ВР 0,86; 95%-ний ДІ 0,72–1,04; $P=0,13$).²⁸⁶ Інший огляд бази даних SEER показав, що збільшення виживаності при онкозахворюваннях, досягнуте після ад'ювантної ПТ, розрізняється після стратифікації ризику для проаналізованих пацієнтів (пацієнти із захворюванням високого ризику отримали користь від ад'ювантної ПТ, а пацієнти із захворюванням низького ризику — ні).²⁸⁷

Передбачувані переваги передопераційного опромінення, на відміну від післяопераційного опромінення, пов'язані як з відповіддю пухлини, так і зі збереженням нормальної тканини.^{283,284,288} Перш за все, зменшення об'єму пухлини може полегшити резекцію та збільшити ймовірність проведення сфінктерзберігаючої процедури. Хоча деякі дослідження вказують на те, що передопераційне опромінення або хіміопроменева терапія призводить до підвищення частоти збереження сфінктера у пацієнтів з раком прямої кишки,^{283,284} цей висновок не підтверджується результатами двох мета-аналізів рандомізованих випробувань, що включали передопераційну хіміопроменеву терапію для лікування раку прямої кишки.^{289,290} По-друге, опромінення тканин, які раніше не були оперовані, отже, краще насичені киснем, може призвести до підвищення чутливості до ПТ. По-третє, передопераційне опромінення може запобігти виникненню індукованого опроміненням ураження тонкої кишки, затиснутої у тазовій порожнині післяопераційними спайками. Нарешті, передопераційне опромінення, яке охоплює структури, що підлягають резекції, збільшує ймовірність виконання анастомозу зі здоровою ободовою кишкою (тобто анастомоз не зазнає впливу ПТ, оскільки опромінену тканину буде видалено).

Одним з недоліків передопераційної ПТ є можливість надмірного лікування пухлин на ранніх стадіях, які не потребують ад'ювантного опромінення.^{283,291} Вдосконалення процедури передопераційного стадіювання за допомогою МРТ таза дозволило точніше визначення стадії, але ризик переоцінки стадії захворювання не був усунутий.²⁸² У випробуванні фази II QuickSilver було досліджено питання, чи можуть певні пацієнти, відібрані за сприятливим прогнозом на МРТ, уникнути хіміопроменевої терапії шляхом заміни на початкову операцію.²⁹² Серед 82 пацієнтів, які були визнані кандидатами на початкову операцію, лише у 4,9% було виявлено позитивний ЦКР після операції, що демонструє доцільність цього підходу. Однак для впровадження цього підходу в клінічну практику потрібно більше даних.

Зважаючи ці переваги та недоліки, група експертів рекомендує передопераційну хіміопроменеву терапію для пацієнтів з раком прямої кишки стадії II/III. Післяопераційна хіміопроменева терапія рекомендується, коли стадія раку прямої кишки стадії I зростає до стадії II або III після патологічного огляду хірургічного зразка.

Одночасна хіміотерапія з променевою терапією

У низці рандомізованих досліджень оцінювали ефективність додавання супутньої хіміотерапії до опромінення до операції після клінічної оцінки/визначення клінічної стадії (наприклад, T3–4 шляхом ЕУД) або після операції після патоморфологічного стадіювання раку прямої кишки (стадія pT3 та/або N1–2).²⁹³ Передбачувані переваги додавання хіміотерапії до

передопераційної або післяопераційної ПТ включають місцеву сенсibilізацію ПТ та системний контроль захворювання (тобто ерадикацію мікрометастазів). Передопераційна хіміопроменева терапія також може підвищити показники повної патоморфологічної відповіді та збереження сфінктера.

У дослідженні пацієнтів із раком прямої кишки Т3–4 без ознак віддалених метастазів, які були радомізовані для отримання передопераційної ПТ окремо або передопераційної одночасної хіміопроменевої терапії за схемою 5-ФУ/ЛВ, у обох групах не спостерігалось різниці в показниках ЗВ або збереження сфінктера, хоча пацієнти, які отримували хіміопроменеву терапію, значно частіше досягали повної патоморфологічної відповіді (11,4% проти 3,6%; $P < 0,05$) і частіше зазнавали токсичних ефектів 3/4-го ступеня (14,6% проти 2,7%; $P < 0,05$), при цьому рідше зазнавали місцевого рецидиву захворювання (8,1% проти 16,5%; $P < 0,05$).²⁹³

Попередні результати дослідження фази III, яке включало оцінку додавання хіміотерапії до передопераційної ПТ у пацієнтів з операбельним раком прямої кишки Т3–4, підтвердили, що застосування схеми хіміотерапії 5-ФУ/лейковорин (ЛВ) посилило протипухлинний ефект ПТ, коли два підходи використовувались одночасно.²⁹⁴ Значне зменшення розміру пухлини, стадії pTN, лімфатичної інвазії, судинної інвазії та частоти ПНІ спостерігалось при застосуванні комбінованої терапії порівняно з використанням ПТ та хірургічним втручанням без хіміотерапії.²⁹⁴ Однак пізніші результати цього випробування, яке включало 4 групи лікування (передопераційна ПТ, передопераційна хіміопроменева терапія, передопераційна ПТ плюс післяопераційна хіміотерапія та передопераційна хіміопроменева терапія плюс післяопераційна хіміотерапія), вказують на те, що відсутність значних відмінностей у ЗВ не асоціювалась з додаванням хіміотерапії на основі 5-ФУ до або після операції.²⁹⁵

Висновки цих досліджень були підтверджені в систематичному огляді 2009 року, який включав чотири РКД.²⁹⁶ Крім того, у нещодавньому кокранівському огляді шести РКД було встановлено, що хіміотерапія, додана до передопераційного опромінення у пацієнтів з місцево поширеним раком прямої кишки стадії III, знижує ризик місцевого рецидиву, але не впливає на ЗВ, 30-денну смертність, збереження сфінктера та частоту пізніх токсичних ефектів.²⁹⁷ Подібним чином, окремий кокранівський огляд операбельного захворювання стадії II та III виявив, що додавання хіміотерапії до передопераційного опромінення посилює патоморфологічну відповідь і покращує місцевий контроль, але не впливає на ВБР або ЗВ.²⁹⁸ Автори іншого нещодавнього мета-аналізу п'яти РКД, у якому порівнювали неoad'ювантну хіміопроменеву терапію з неoad'ювантною променевою терапією, дійшли схожих висновків.²⁷⁹

Що стосується типу хіміотерапії, яка застосовується одночасно з ПТ, еквівалентність болісного 5-ФУ/ЛВ та інфузійного 5-ФУ у складі супутньої хіміопроменевої терапії з приводу раку прямої кишки підтверджується результатами випробування фази III (медіана спостереження 5,7 років), які вказують на подібні показники ЗВ та ВБР, коли застосування 5-ФУ або болісного 5-ФУ плюс ЛВ призначали одночасно з післяопераційною ПТ, хоча частота гематологічних токсичних ефектів була вищою у групі пацієнтів, які отримували болісний 5-ФУ.²⁹⁹ З іншого боку, результати попереднього випробування Північно-центральної групи лікування раку (NCCTG) показали, що післяопераційне застосування інфузійного 5-ФУ під час опромінення органів малого таза асоціювалось з більш тривалою ЗВ порівняно з болісним 5-ФУ.³⁰⁰ Більшість пацієнтів у цьому дослідженні мали ураження лімфовузлів. Група експертів вважає схему болісний 5-ФУ/ЛВ/ПТ варіантом лікування для пацієнтів, які погано переносять капецитабін або інфузійний 5-ФУ (обидва є оптимальним варіантом хіміопроменевої терапії).

Останні дослідження показують, що капецитабін еквівалентний 5-ФУ в періопераційній хіміопроменевій терапії.^{301,302} У рандомізованому випробуванні NSABP R-04 порівнювали передопераційне застосування інфузійного 5-ФУ з чи без оксаліплатину з капецитабіном з чи без оксаліплатину у 1608 пацієнтів з раком прямої кишки стадії II або III.^{302,303} При застосуванні цих схем не було відзначено відмінностей у показниках локорегіонарних явищ, ВБР, ЗВ,

патоморфологічної повної відповіді, сфінктерзберігаючої хірургічної операції або зниженні хірургічної стадії, тоді як додавання оксаліплатину асоціювалось із зростанням токсичності.

Подібним чином, у рандомізованому випробуванні фази III, у якому 401 пацієнт з раком прямої кишки стадії II або III отримував хіміопроменеву терапію на основі схеми капецитабін–5-ФУ до та після операції, було відзначено, що ефективність капецитабіну була не нижчою за ту 5-ФУ з точки зору 5-річної ЗВ (75,7% для капецитабіну проти 66,6% для 5-ФУ; $P=0,0004$), при цьому для капецитабіну спостерігалась гранична значущість щодо переваги ($P=0,053$).³⁰¹ Крім того, у цьому випробуванні застосування капецитабіну асоціювалось із значним збільшенням 3-річної ВБР (75,2% проти 66,6%; $P=0,034$).³⁰¹

Завдяки цим дослідженням капецитабін, що призначається одночасно з ПТ, зазначено в Настановах як прийнятну альтернативу інфузійному 5-ФУ у тих пацієнтів, які здатні самостійно приймати пероральні хіміопрепарати.

Додавання оксаліплатину

У спробах покращити результати, досягнуті при застосуванні неоад'ювантних схем 5-ФУ/ПТ або капецитабін/ПТ, у кількох великих рандомізованих випробуваннях фази III (ACCORD 12, STAR-01, R-04, CAO/ARO/AIO-04 та FOWARC) вивчали додавання оксаліплатину до лікування. У запланованому проміжному звіті про відповідь первинної пухлини в дослідженні STAR-01 небажані явища 3-го та 4-го ступеня частіше виникали у пацієнтів, які отримували інфузійний 5-ФУ/оксаліплатин/ПТ, ніж у тих, хто отримував інфузійний 5-ФУ/ПТ (24% проти 8%, $P<0,001$), тоді як між групами дослідження не було відзначено різниці в повній патоморфологічній відповіді (16% повної патоморфологічної відповіді в обох групах).³⁰⁴ Нещодавно опубліковані результати випробування NSABP R-04 також підтвердили, що додавання оксаліплатину не покращує клінічні результати, включно з кінцевими точками, такими як локорегіонарні явища, ВБР, ЗВ, повна патоморфологічна відповідь, сфінктерзберігаюча операція та хірургічне зниження стадії пухлини, при цьому збільшуючи токсичність.^{302,303} Необхідне подальше спостереження за учасниками цих випробувань, щоб визначити наявність різниці між показниками місцевого рецидиву та ВБР у динаміці. У майбутньому буде надано інформацію про первинну кінцеву точку ЗВ у випробуванні STAR-01.

Подібні результати спостерігались у випробуванні ACCORD 12/0405-Prodige 2, у якому схему капецитабін/ПТ (45 Гр) порівнювали зі схемою CAPEOX/ПТ (50 Гр), а первинною кінцевою точкою була повна патоморфологічна відповідь.³⁰⁵ Показники повної патоморфологічної відповіді були схожими і становили 19,2% та 13,9% ($P=0,09$) у групі оксаліплатину та контрольній групі відповідно. Хоча у пацієнтів, які отримували оксаліплатин і опромінення у вищих дозах у випробуванні ACCORD 12, показник мінімальної залишкової хвороби на момент операції був підвищеним (39,4% проти 28,9%, $P=0,008$), це не призвело до покращення показників місцевого рецидиву, ВБР або ЗВ через 3 роки. Після довгострокового спостереження результати не змінились.³⁰⁶

Було опубліковано результати німецького дослідження CAO/ARO/AIO-04.^{307,308} У цьому дослідженні також оцінювали додавання оксаліплатину до схеми лікування фторурацилом. На відміну від досліджень STAR-01, R-04 та ACCORD 12 в групі оксаліплатину було відзначено вищий показник повної патоморфологічної відповіді (17% проти 13%, $P=0,038$)³⁰⁸, але цей результат може бути пов'язаний з відмінностями в графіку застосування фторурацилу в різних групах.³⁰⁹ Первинна кінцева точка цього випробування, 3-річна ВБР, становила 75,9% (95%-ний ДІ 72,4%–79,5%) в групі оксаліплатину порівняно з 71,2% (95%-ний ДІ 67,6%–74,9%) у контрольній групі ($P=0,03$).³⁰⁷ Слід зазначити, що у випробуванні AIO-04 оксаліплатин також додавали до ад'ювантної терапії, але не в інших випробуваннях, тому перехресні порівняння між дослідженнями обмежені.

Згідно з висновками дослідження CAO/ARO/AIO-04, ранні результати китайського багатоцентрового відкритого випробування фази III FOWARC, у якому пацієнти з місцево поширеним раком прямої кишки були рандомізовані для отримання неоад'ювантного лікування, що складалось зі схеми інфузійний 5-ФУ/ЛВ-ПТ, схеми FOLFOX-RT або FOLFOX, вказували на те, що при застосуванні схеми FOLFOX-RT показники повної патоморфологічної відповіді та зниження стадії є вищими, ніж при застосуванні інших схем.³¹⁰ Однак остаточні результати випробування FOWARC не показали істотного збільшення 3-річної ВБР, частоти місцевого рецидиву або ЗВ при застосуванні схеми FOLFOX з чи без ПТ порівняно із застосуванням схеми 5-ФУ/ЛВ-ПТ.³¹¹

У іншому рандомізованому багатоцентровому дослідженні фази III вивчали додавання оксаліплатину під час одночасної хіміопроменевої терапії капецитабіном для ад'ювантного лікування захворювання патоморфологічної стадії II/III.³¹² Проміжний аналіз не показав суттєвої різниці у показниках 3-річної ВБР, ЗВ, місцевого рецидиву або віддалених метастазів зі збільшенням частоти гострих токсичних ефектів 3/4-го ступеня у групі CAPEOX-RT. Виходячи з наявних даних, наразі додавання оксаліплатину до неоад'ювантної хіміопроменевої терапії не рекомендується.

Додавання таргетних та імунних препаратів

У рандомізованому дослідженні фази II EXPERT-C оцінювали показник відповіді на додавання цетуксимабу до променевої терапії у 165 пацієнтів.³¹³ Пацієнти контрольної групи отримували схему CAPEOX, потім капецитабін/ПТ, потім проходили хірургічну операцію з подальшим застосуванням схеми CAPEOX. Пацієнти, рандомізовані до групи цетуксимабу, отримували ту саму терапію цетуксимабом щотижня протягом усіх фаз. Значне збільшення ЗВ спостерігалось у пацієнтів з пухлинами з мутаціями екзону 2/3 гена *KRAS* дикого типу, які отримували цетуксимаб (ВР 0,27; 95%-ний ДІ 0,07–0,99; $P=0,034$). Однак первинна кінцева точка показника відповіді не була досягнута, а у інших випробуваннях фази II не було визначено очевидної користі додавання цетуксимабу в таких умовах.^{314,315} Подальша оцінка застосування цієї схеми є виправданою.

У рандомізованому багатоцентровому дослідженні фази II SAKK 41/07 оцінювали додавання панітумумабу до передопераційної хіміотерапії на основі капецитабіну у пацієнтів з місцево поширеним раком прямої кишки з геном *KRAS* дикого типу.³¹⁶ Первинною кінцевою точкою була патоморфологічна майже повна відповідь плюс повна відповідь пухлини, яка виникла у 53% (95%-ний ДІ 36%–69%) пацієнтів у групі панітумумабу проти 32% (95%-ний ДІ 16%–52%) у контрольній групі. У пацієнтів, які отримували панітумумаб, токсичні ефекти 3-го ступеня виникали з вищою частотою.

У іншому дослідженні фази II RaP Study/STAR-03 також оцінювали потенційний вплив панітумумабу в складі неоад'ювантної хіміопроменевої терапії у пацієнтів з раком середнього чи нижнього відділів прямої кишки cT3, N0 або cT2–3, N1–2, з *KRAS* дикого типу з прогнозованим негативним ЦКР.³¹⁷ Усі пацієнти отримували панітумумаб у складі хіміопроменевої терапії з подальшою резекцією та ад'ювантною схемою FOLFOX. Первинна кінцева точка, повна патоморфологічна відповідь, спостерігалась у 10,9% (95%-ний ДІ 4,7–17,1) учасників, що не відповідало заданому рівню 16%.

У дослідженні фази II за участю 57 пацієнтів з операбельним раком прямої кишки T3/T4 оцінювали передопераційне лікування капецитабіном, оксаліплатином, бевацизумабом і ПТ з подальшою хірургічною операцією через 8 тижнів та ад'ювантним застосуванням схеми FOLFOX/бевацизумаб.³¹⁸ 5-річний показник ЗВ становив 80%, а 5-річний показник БРВ — 81%. Однак первинна кінцева точка, повна патоморфологічна відповідь, не була досягнута, спостерігались значні токсичні ефекти, а прихильність до ад'ювантної терапії була низькою. У інших рандомізованих випробуваннях, у яких також оцінювали використання таргетних

препаратів (наприклад, бевацизумабу, зів-афліберсепту) у рамках неоад'ювантної терапії локалізованого раку прямої кишки, було зроблено змішані висновки.³¹⁹⁻³²⁴

На даний момент група експертів не схвалює застосування бевацизумабу, цетуксимабу, панітумумабу, іринотекану або оксаліплатину з одночасною променевою терапією з приводу раку прямої кишки.

Коментар робочої групи: Члени робочої групи вважають за доцільне надати інформацію щодо можливого використання інгібітора PD-1/PDL-1 (нембролізумаб) для лікування пацієнтів з метастатичним раком прямої кишки з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR), що підтверджено валідованим тестом.

Джерело: NCCN 6.2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf

Індукційна хіміотерапія і тотальна неоад'ювантна терапія

Кілька досліджень перевірили корисність курсу неоад'ювантної хіміотерапії, що передувала хіміопроменевої терапії та резекції.³²⁵⁻³³⁰ Цей підхід називають тотальною неоад'ювантною терапією (ТНТ). В іспанському рандомізованому випробуванні фази II GCR-3 пацієнти були рандомізовані для отримання схеми CAPEOX до хіміопроменевої терапії чи після операції.^{327,331} Спостерігались подібні показники повної патоморфологічної відповіді, а індукційна хіміотерапія виявилась менш токсичною і краще переносилась. У іншому випробуванні фази II пацієнти були рандомізовані для отримання хіміопроменевої терапії та проходження операції з чи без індукційної терапії за схемою FOLFOX.³²⁹ Не було відзначено відмінностей між клінічними результатами, але в групі, яка отримувала індукційну терапію, показники токсичних ефектів були вищими. У дослідженні фази II AVACROSS оцінювали безпеку та ефективність додавання бевацизумабу до індукційної терапії за схемою CAPEOX перед хіміопроменевою терапією за схемою капецитабін/бевацизумаб та хірургічною операцією.³³⁰ Схема добре переносилась, а показник повної патоморфологічної відповіді становив 36%. В об'єднаному аналізі двох досліджень фази II, EXPERT та EXPERT-C, оцінювали безпеку та ефективність неоад'ювантної хіміотерапії з подальшою хіміопроменевою терапією та хірургічною операцією.³³² Серед 269 пацієнтів, які були включені, 91,1% завершили хіміотерапію, 88,1% завершили хіміопроменеву терапію, а 89,2% перенесли радикальну операцію. П'ятирічні показники ВБР та ЗВ становили 66,4% та 73,3% відповідно.

Одноцентровий ретроспективний когортний аналіз пацієнтів з раком прямої кишки Т3/4 або з ураженням лімфовузлів порівнював результати після або: 1) традиційного підходу неоад'ювантної хіміопроменевої терапії з наступною резекцією із запланованою ад'ювантною хіміотерапією (n=320) або 2) підходу ТНТ з індукційною хіміотерапією з наступною хіміотерапією перед резекцією (n=308). Пацієнти в групі ТНТ отримували більший відсоток від запланованої дози хіміотерапії, ніж пацієнти в групі ад'ювантної хіміотерапії. Показник повної відповіді становив 36% та 21% у групах ТНТ та ад'ювантної хіміотерапії відповідно.

У кількох дослідженнях вивчали використання схеми FOLFOXIRI як неоад'ювантної хіміотерапії з приводу місцево поширеного раку прямої кишки. У проспективному дослідженні FORTUNE фази II у одній групі вивчали використання схеми FOLFOXIRI як початкової терапії для пацієнтів з раком прямої кишки стадії II або III.³³³ Після початкової хіміотерапії пацієнти або пройшли хірургічну операцію, або отримували ПТ/хіміопроменеву терапію з подальшою операцією, залежно від відповіді на початкову схему FOLFOXIRI. Серед 103 пацієнтів, які завершили неоад'ювантну терапію, показники пПВ та зниження стадії пухлин становили 20,4% та 42,7% відповідно. В іншому дослідженні фази II, у якому взяли участь пацієнти з раком прямої кишки з ураженням лімфовузлів cT4 або T3 високого ризику, досліджували застосування індукційної терапії за схемою FOLFOXIRI плюс бевацизумаб з подальшою хіміопроменевою

терапією на основі капецитабіну з бевацизумабом.³²⁰ Хірургічну операцію проводили через 8 тижнів після завершення хіміопроменевої терапії. Серед 49 залучених пацієнтів 44 завершили операцію, а 2-річний показник ВБР становив 80%. У той час як група експертів NCCN рекомендує індукційну хіміотерапію за схемою FOLFOXIRI як варіант лікування раку прямої кишки Т4 з ураженням лімфовузлів, додавання таргетних препаратів (таких як бевацизумаб) наразі не рекомендується в цьому випадку.

Невідомо, чи краще почати з хіміотерапії з наступним призначенням хіміопроменевої терапії, чи навпаки, якщо дотримуватись підходу ТНТ. Попередні результати випробування фази II органозбереження при аденокарциномі прямої кишки (OPRA) (NCT02008656) свідчать про те, що початок лікування хіміопроменевою терапією може збільшити виживаність без колостоми, але через незбалансований дизайн дослідження результати відкриті для інтерпретації.^{334,335} У рандомізованому дослідженні фази II CAO/ARO/AIO-12 також розглядали це питання, порівнюючи підходи ТНТ із застосуванням індукційної хіміотерапії за схемою FOLFOX з подальшою хіміотерапією за схемою 5-ФУ/оксаліплатин або хіміопроменевої терапії з подальшою консолідаційною хіміотерапією.³³⁶ У цьому дослідженні повідомлялось, що первинна хіміопроменева терапія призвела до досягнення вищих показників завершення хіміопроменевої терапії, але нижчих показників завершення хіміотерапії порівняно з первинною хіміотерапією. Повна патоморфологічна регресія спостерігалась у 17% пацієнтів, які отримували первинну хіміотерапію, та 25% тих, хто отримував первинну хіміопроменеву терапію. Потрібне більш тривале спостереження, щоб визначити, чи призведуть ці відмінності у відповіді до покращення онкологічних результатів.

Можливі переваги застосування хіміотерапії передусім включають ранню профілактику або ерадикацію мікрометастазів, високі показники повної патоморфологічної відповіді, мінімізацію часу потреби пацієнтів у ілеостомі, полегшення резекції та покращення переносимості та швидкості завершення хіміотерапії.

Передопераційна хіміотерапія без хіміопроменевої терапії

У невеликому одноцентровому пілотному дослідженні фази II пацієнти з раком прямої кишки стадії II або III отримували індукційну хіміотерапію за схемою FOLFOX/бевацизумаб з подальшою хіміопроменевою терапією лише для пацієнтів зі стабільним або прогресуючим захворюванням та резекцією для всіх пацієнтів.³³⁷ Усі 32 учасники пройшли резекцію R0, а 4-річна ВБР становила 84% (95%-ний ДІ 67%–94%). У іншому дослідженні фази II, яке включало 60 пацієнтів з раком прямої кишки стадії II/III (окрім cT4b) з 8 установ, оцінювали частоту резекції R0 після застосування схеми FOLFOX плюс бевацизумаб або цетуксимаб.³³⁸ Резекцію R0 було досягнуто у 98,3% учасників, а показник повної патоморфологічної відповіді становив 16,7%.

У іншому дослідженні фази III FOWARC, описаному вище, в якому порівнювали неoad'ювантну терапію з опроміненням чи без нього (без додаткової терапії для пацієнтів зі стабільним або прогресуючим захворюванням), було встановлено, що неoad'ювантна схема FOLFOX без опромінення зумовлює нижчий показник повної патоморфологічної відповіді, ніж схема, що включає опромінення (6,6% проти 14,0% у групі схеми 5-ФУ-ПТ та 27,5% у групі схеми FOLFOX-ПТ).³¹⁰ Показник зниження стадії пухлини в групі схеми FOLFOX був подібним до того в групі схеми 5-ФУ-ПТ, але нижчим, ніж у групі схеми FOLFOX-ПТ (35,5% проти 37,1% для схеми 5-ФУ-ПТ та 56,4% для схеми FOLFOX-ПТ). Однак остаточні результати дослідження FOWARC не показали суттєвого покращення показників ВБР, місцевого рецидиву або ЗВ для схеми FOLFOX з чи без ПТ порівняно зі схемою 5-ФУ/ЛВ-ПТ.³¹¹ Трирічні показники ВБР становили 72,9%, 77,2% та 73,5% ($P=0,709$), 3-річні показники місцевого рецидиву після резекції — 8,0%, 7,0% та 8,3% ($P=0,873$), а 3-річні показники ЗВ — 91,3%, 89,1% та 90,7% ($P=0,971$) для схем 5-ФУ/ЛВ-ПТ, FOLFOX-ПТ та FOLFOX без ПТ відповідно.

Систематичний огляд 2015 року виявив одне рандомізоване випробування фази III, шість випробувань фази II в одній групі та одне ретроспективне дослідження серії випадків, які оцінювали ефективність неоад'ювантної хіміотерапії (без хіміопроменевої терапії) та хірургічної операції у пацієнтів з місцево поширеним раком прямої кишки.³³⁹ Діапазони показників резекції R0 та повної патоморфологічної відповіді становили від 90% до 100% і від 4% до 33% відповідно.

У триваючому випробуванні N1048/C81001/Z6092 PROSPECT, яке проводить Альянс клінічних випробувань в онкології, також розглядається питання про те, чи ефективна хіміотерапія окремо у лікуванні раку верхнього відділу прямої кишки стадії II або III у пацієнтів із щонайменше 20%-ною регресією пухлини після неоад'ювантного лікування.

Такий підхід може позбавити пацієнтів від ефектів, пов'язаних із опроміненням, але група експертів вважає, що на даний момент він має експериментальний характер для більшості пацієнтів із раком прямої кишки стадії II/III. Єдиним винятком є рекомендація групи експертів щодо монотерапії за схемою FOLFOX або CAPEOX як варіанту для пухлин pT3, N0, M0 з негативними краями високо в прямій кишці або на ректосигмовидному переході. Однак цей підхід доцільний лише для цієї невеликої групи пухлин, характеристики яких більше схожі на характеристики пухлин ободової кишки, і тому вони можуть розглядатися як такі.

Технічні аспекти променевої терапії

Кілька полів ПТ повинні включати пухлину або ложе пухлини з краєм від 2 до 5 см, мезоректум, пресакральні лімфовузли та внутрішні клубові лімфовузли. Зовнішні клубові лімфовузли також мають бути включені при пухлинах T4, що вражають передні структури; також можна зважити включення пахових вузлів для пухлин, що вражають дистальний анальний канал. Рекомендовані дози опромінення зазвичай становлять від 45 до 50 Гр у 25–28 фракціях для органів малого таза з використанням трьох або чотирьох полів. Заохочується використання методів локалізації та інші методи для мінімізації опромінення об'єму тонкої кишки. Онкологічна група променевої терапії створила контурні атласи здорових органів малого таза для жінок і чоловіків (доступні онлайн на сторінці <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases.aspx>).³⁴⁰ ПТ з модульованою інтенсивністю (ПТМІ) або стереотаксичну ПТ (СПТ) слід використовувати тільки в умовах клінічного випробування, в унікальних клінічних ситуаціях, таких як повторне опромінення пацієнтів з рецидивуючим захворюванням, які раніше отримували лікування, та локалізовані олігометастази, або у випадках унікальних анатомічних особливостей, коли ПТМІ/СПТ полегшує доставку рекомендованих цільових об'ємів з дотриманням прийнятних обмежень дози та об'єму нормальної тканини.³⁴¹

Велике значення має координація передопераційної хіміопроменевої терапії та хірургічної операції. Хоча було встановлено, що триваліші інтервали між завершенням хіміопроменевої терапії та операцією пов'язані з підвищенням показника повної патоморфологічної відповіді,³⁴²⁻³⁴⁷ незрозуміло, чи пов'язані такі більші інтервали з клінічною користю. Результати одного аналізу NCDВ свідчать про те, що інтервал >8 тижнів асоціюється зі збільшенням шансів повної патоморфологічної повної відповіді,³⁴⁸ тоді як в інших подібних аналізах дійшли висновку, що інтервал >56 або 60 днів (8–8,5 тижнів) пов'язаний з більш високими показниками позитивних країв, нижчими показниками збереження сфінктера та/або меншою виживаністю.^{349,350}

У багатоцентровому рандомізованому відкритому контрольованому випробуванні фази III GRECCAR6 у паралельних групах пацієнти з раком прямої кишки стадії II/III, які отримували хіміопроменеву терапію, були рандомізовані для оцінки 7-тижневого чи 11-тижневого інтервалу між лікуванням та хірургічною операцією.³⁵¹ Показник повної патоморфологічної відповіді не відрізнявся між групами (15,0% проти 17,4%; $P=0,60$), але у групі 11-тижневого інтервалу показники захворюваності (44,5% проти 32%; $P=0,04$), медичних ускладнень (32,8% проти 19,2%; $P=0,01$) та повної мезоректальної резекції (78,7% проти 90%; $P=0,02$) були гіршими. Частота

неспроможності анастомозу і середня тривалість перебування в стаціонарі були подібними в обох групах.

На основі цих даних група експертів рекомендує інтервал від 5 до 12 тижнів після завершення всього курсу 5,5-тижневої хіміопроменевої терапії до хірургічної резекції для пацієнтів, які отримували передопераційну хіміопроменеву терапію, щоб дозволити пацієнту відновитись від токсичних ефектів, пов'язаних з хіміопроменевою терапією.

Інтенсивне опромінення крупними фракціями

У кількох європейських дослідженнях вивчали ефективність короткого курсу передопераційної ЛТ (25 Гр протягом 5 днів) без поєднання з хіміотерапією для лікування раку прямої кишки. Результати шведського дослідження раку прямої кишки, що оцінювало використання короткострокової, крупнофракційної ПТ, яку застосовували перед хірургічною операцією з приводу операбельного раку прямої кишки, вказали на збільшення виживаності та зниження частоти місцевого рецидиву при застосуванні цього підходу в порівнянні з хірургічною операцією окремо.³⁵² Однак подальше дослідження, опубліковане в 2005 році, показало, що у пацієнтів, які отримали короткострокову, крупнофракційну передопераційну ПТ, підвищився ВР, післяопераційної госпіталізації через кишкову непрохідність та інші шлунково-кишкові ускладнення.³⁵³ У низці інших досліджень, у яких також досліджували ефективність передопераційної короткочасної крупнофракційної ПТ у пацієнтів з раком прямої кишки стадії Т1–3, було виявлено, що ЗВ не зазнала значного впливу, незважаючи на покращення місцевого контролю захворювання.³⁵⁴⁻³⁵⁶ У новішому багатоцентровому рандомізованому дослідженні за участю 1 350 пацієнтів з раком прямої кишки порівнювали 1) короткострокову крупнофракційну передопераційну ПТ та відсутність післяопераційного лікування з 2) відсутністю передопераційної ПТ та післяопераційним підходом, який включав хіміопроменеву терапію у окремих пацієнтів (тобто тих із позитивним ЦКР після резекції) і відсутністю ПТ у пацієнтів без ознак залишкової хвороби після операції.³⁵⁷ Результати показали, що пацієнти в групі передопераційної ПТ мали значно нижчі показники місцевого рецидиву та 6%-не абсолютне покращення 3-річної ВБР ($P=0,03$), хоча між групами дослідження не спостерігалось різниці в показнику ЗВ.^{357,358}

Повідомлялось про довгострокове (12-річне) спостереження у одному з випробувань короткострокової крупнофракційної ПТ (голландське дослідження ТМЕ³⁵⁵).³⁵⁹ Аналіз показав, що 10-річна виживаність значно зростає у пацієнтів із захворюванням стадії III та негативним ЦКР у групі ПТ плюс хірургічна операція порівняно з групою, яка перенесла хірургічну операцію окремо (50% проти 40%; $P=0,032$).³⁵⁹ Однак це тривале спостереження показало, що показники вторинних злоякісних новоутворень та інших причин смерті, не пов'язаної з раком прямої кишки, були вищими в групі ПТ, ніж у контрольній групі (14% проти 9% для вторинних злоякісних новоутворень), що зводить нанівець будь-яку перевагу з точки зору виживаності у підпопуляції із захворюванням без ураження лімфовузлів.

У декількох дослідженнях порівнювали крупнофракційну ПТ та класичну хіміопроменеву терапію. В одному польському рандомізованому дослідженні за участю 312 пацієнтів безпосередньо порівнювали передопераційну короткострокову крупнофракційну ПТ та більш стандартну передопераційну довгострокову класичну хіміопроменеву терапію і не виявили відмінностей у показниках місцевого рецидиву чи виживаності.³⁶⁰ Подібним чином, дослідження в Австралії/Новій Зеландії (дослідження Trans-Tasman Radiation Oncology Group [TROG] 01.04), яке рандомізувало 326 пацієнтів для короткострокової крупнофракційну ПТ або довгострокової класичної хіміопроменевої терапії, не виявило відмінностей у показниках місцевого рецидиву та ЗВ.³⁶¹ Крім того, показники пізньої токсичності, віддаленого рецидиву та ВБР істотно не відрізнялись між групами. Пацієнти в групі довгострокової терапії частіше мали серйозні небажані явища (наприклад, частота радіаційного дерматиту 0% проти 5,6%; $P=0,003$), у той час

як пацієнти у групі короткострокової крупнофракційної терапії частіше мали постійну стому (38,0% проти 29,8%; $P=0,13$).³⁶² Однак між групами не було виявлено загальної різниці в якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.³⁶³ Нарешті, у випробуванні порівнювали короткострокову ПТ з довгостроковою хіміопроменевою терапією з відкладеною операцією в обох групах.³⁶⁴ Незважаючи на те, що група довгострокової терапії зазнала більшого зменшення розмірів пухлини та зниження її стадії порівняно з короткостроковим крупнофракційним лікуванням, не було відзначено жодних відмінностей у частоті резекції R0 або післяопераційній захворюваності. У групі довгострокової терапії 3-річний показник ВБП був вищим, ніж у групі короткострокової терапії (75% проти 59%; $P=0,022$), за відсутності різниці в ЗВ.³⁶⁵

У рандомізованому дослідженні фази III Polish II пацієнти з раком прямої кишки cT3/cT4 були рандомізовані для отримання передопераційного короткострокового опромінення з подальшою схемою FOLFOX4 або передопераційної довгострокової хіміопроменевої терапії за схемою болюсний 5-ФУ/ЛВ та оксаліплатин.³⁶⁶ Серед 515 пацієнтів, дані які підлягали аналізу, у групі короткострокової ПТ передопераційна гостра токсичність лікування була нижчою ($P=0,006$). Між групами не спостерігалось жодних відмінностей у місцевій ефективності або 3-річний ВБР хоча у групі короткострокової терапії 3-річна ЗВ була вищою (73% проти 65%, $P=0,046$). Однак довгострокові результати цього дослідження не вказували на відмінності в 8-річний ЗВ (49% для обох груп).³⁶⁷ Частота пізніх ускладнень також був однаковою в обох групах.

У рандомізованому випробуванні RAPIDO оцінювали використання передопераційної короткострокової крупнофракційної ПТ (5 x 5 Гр) з подальшим отриманням 6 циклів схеми CAPEOX або 9 циклів схеми FOLFOX4 порівняно з довгостроковою хіміопроменевою терапією на основі капецитабіну (25–28 x 2,0–1,8 Гр) перед резекцією у пацієнтів з раком прямої кишки клінічної стадії T3 або T4. Ранні результати 901 пацієнта, які підлягали оцінці, вказали на високий відсоток пацієнтів, які отримали щонайменше 75% призначеної хіміотерапії (84% для короткострокового лікування порівняно з 57% у групі довгострокового лікування).³⁶⁸ Незважаючи на те, що під час передопераційної терапії спостерігалась серйозна токсичність, між обома групами не було відзначено значних відмінностей у частоті хірургічних процедур або післяопераційних ускладнень. Більш детальний аналіз випробування RAPIDO показав, що у 920 рандомізованих пацієнтів показник повної патоморфологічної відповіді становив 27,7% у групі короткострокової терапії порівняно з 13,8% у групі довгострокової терапії (ВШ 2,40; $P<0,001$).³⁶⁹ Первинна кінцева точка, 3-річний показник неефективності лікування, був нижчим у групі короткострокової терапії, ніж у групі довгострокової терапії (23,7% проти 30,4%; ВР 0,76 [0,60–0,96]; $P=0,02$). Імовірність віддалених метастазів і локорегіонарного рецидиву також була нижчою для короткострокової ПТ порівняно з довгостроковою ПТ. Загальний стан здоров'я, якість життя та показник синдрому НПР були порівнянними в обох групах лікування.

Систематичний огляд 2014 року виявив 16 досліджень (РКД, випробувань фази II та ретроспективних досліджень), які вивчали інтервал між короткостроковою ПТ та резекцією раку прямої кишки.³⁷⁰ Нижчі показники тяжкої гострої постпроменевої токсичності, але вищі показники незначних післяопераційних ускладнень спостерігались в групі негайної хірургічної операції (інтервал від 1 до 2 тижнів) порівняно з групою відкладеної операції (інтервал від 5 до 13 тижнів). У групі відкладеної операції показники пПВ були значно вищими без відмінностей у показниках збереження сфінктера та резекції R0.

Загалом, виявляється, що короткострокова ПТ забезпечує ефективний місцевий контроль і таку саму ЗВ, що й більш стандартні схеми ПТ, тому розглядається як підходящий варіант для пацієнтів з місцево поширеним раком прямої кишки. При розгляді короткострокової ПТ рекомендується виконати багатопрофільну оцінку, включно з обговоренням необхідності зниження стадії та можливості розвитку довгострокових токсичних ефектів.

Коментар робочої групи:

Членами робочої групи було узагальнено інформацію щодо променевої терапії у пацієнтів з раком прямої кишки. Дані наведено в таблиці.

Особливості променевої терапії у пацієнтів з раком прямої кишки

Вид лікування	Загальна доза, фракціонування та зони опромінення	Особливості використання
Доопераційна променева терапія (первинно резектабельний РПК)	Короткий курс: СВД – 25 Гр разова вогнищева доза (далі – РВД) – 5 Гр	Короткий курс проводиться протягом 1-го тижня перед оперативним втручанням, яке здійснюється через 72 години після завершення променевої терапії.
Доопераційна променева терапія (місцево-поширений РПК)	Тривалий курс: СВД – 45-50,4 Гр РВД – 1,8-2,0 Гр	Оперативне втручання проводиться через 6-8 тижнів після завершення променевої терапії.
Доопераційна променева терапія (первинно резектабельний РПК)	Короткий курс: СВД – 25 Гр РВД – 5 Гр	Оперативне втручання проводиться через 6-8 тижнів після завершення променевої терапії.
Променева терапія в схемах хіміопроменевого лікування (у випадку місцево-поширеного РПК)	Неоад'ювантна хіміопроменева терапія: СВД 50,4 Гр РВД 1,8 Гр СВД – 25 Гр РВД – 5 Гр	Застосовується у разі місцево-поширених та/або нерезектабельних пухлинах на фоні монокіміотерапії пероральними фторпіримідинами (при СВД 50,4 Гр, РВД 1,8 Гр) та з можливим використанням поліхіміотерапії у режимі індукції чи консолідації

Відповідь на неоад'ювантне лікування

В середньому 50%–60% пацієнтів після неоад'ювантної терапії досягають зниження стадії пухлини, причому близько 20% пацієнтів мають повну патоморфологічну відповідь.³⁷¹⁻³⁷⁷ Останні дослідження показали, що відповідь на неоад'ювантне лікування корелює з довгостроковими результатами у пацієнтів з раком прямої кишки. У проспективному когортному випробуванні MERCURY стан 111 пацієнтів оцінювали за допомогою МРТ та патоморфологічного стадіювання.³⁷⁸ При багатофакторному аналізі ступінь регресії пухлини, оцінений на МРТ, значною мірою асоціювався з ЗВ та ВБП. У пацієнтів з поганою регресією пухлини 5-річний показник виживаності становив 27% проти 72% у пацієнтів з хорошою регресією пухлини ($P=0,001$), а показники ВБП становили 31% проти 64% ($P=0,007$). Подібним чином, у випробуванні CAO/ARO/AIO-94 у пацієнтів з повною патологічною регресією 10-річна сукупна частота віддалених метастазів та ВБП становили 10,5% та 89,5% відповідно, тоді як у пацієнтів із поганою регресією відповідні показники становили 39,6% та 63%.³⁷⁹ Недавній ретроспективний огляд 725 пацієнтів з раком прямої кишки виявив подібні результати.³⁷⁵ У цьому дослідженні патоморфологічна відповідь на неоад'ювантне лікування корелювала з довгостроковими результатами. У пацієнтів із повною, помірною та слабкою відповіддю 5-річні показники ВБП становили 90,5%, 78,7% та 58,5% відповідно ($P<0,001$). Показники віддалених метастазів та місцевого рецидиву також корелювали з рівнем відповіді. У інших дослідженнях також спостерігався прогностичний ефект відповіді на неоад'ювантне лікування.^{380,381}

На додаток до її прогностичної цінності, певні початкові докази вказують на предиктивну цінність відповіді на неоад'ювантне лікування. Аналіз підгруп у випробуванні EORTC 22921 показав, що пацієнти зі стадією, зниженою до урТ0–2, мали більшу ймовірність отримати користь від ад'ювантної хіміотерапії, ніж пацієнти зі стадією урТ3–4.³⁷¹ Подібні результати були отримані з іншого ретроспективного огляду.³⁸² Хоча проспективні дані для прогнозування користі ад'ювантної терапії у пацієнтів із зниженням стадії пухлини або повною патоморфологічною відповіддю відсутні, група експертів вважає, що для таких пацієнтів слід розглянути можливість ад'ювантної хіміотерапії.

Нехірургічний підхід динамічного спостереження для пацієнтів, які досягли повної клініко-радіологічної регресії

З вдосконаленням методів передопераційного лікування та візуалізації було висунуто припущення, що пацієнти з клінічною повною відповіддю на хіміопроменеву терапію можуть позбутись хірургічних ускладнень. У 2004 році Nabr-Gama et al³⁸³ ретроспективно порівняли результати 71 пацієнта, які перебували під спостереженням без операції після досягнення повної клінічної відповіді (27% пацієнтів), з результатами 22 пацієнтів (8%), які мали клінічну неповну відповідь, але патоморфологічну повну відповідь після ТМЕ. Показники ЗВ та ВБР через 5 років становили 100% та 92% відповідно в групі без операції порівняно з 88% та 83% відповідно в групі резекції.

Однак в інших дослідженнях не було досягнуто настільки вражаючих результатів, і багато клініцистів скептично поставились до цього підходу.³⁸⁴

Останнє проспективне дослідження включало більш ретельну оцінку відповіді на лікування та використовувало дуже суворі критерії для відбору 21 із 192 пацієнтів (11%) з клінічною повною відповіддю, які потім перебували під ретельним спостереженням і яких порівнювали з 20 пацієнтами з патоморфологічною повною відповіддю після резекції.³⁸⁵ Лише в одного пацієнта в групі без операції розвинувся місцевий рецидив після спостереження, медіана якого становила 25 місяців; цей пацієнт переніс успішну операцію. Між групами не спостерігалось статистичних відмінностей у довгострокових результатах. Показники загальної імовірності для 2-річних показників ВБР та ЗВ становили 89% (95%-ний ДІ 43%–98%) і 100% відповідно у групі динамічного спостереження та 93% (95%-ний ДІ 59%–99%) і 91% (95%-ний ДІ 59%–99%) у групі резекції відповідно. Короткострокові функціональні результати, однак, були кращими в групі динамічного спостереження, з кращими показниками функції кишечника та меншим нетриманням, а 10 пацієнтів уникнули постійної колостоми.

Інші нерандомізовані проспективні дослідження надали додаткові докази того, що нехірургічний підхід може потребувати подальшого вивчення.^{386–389} Наприклад, в одному дослідженні 49% пацієнтів досягли клінічної повної відповіді після хіміопроменевої терапії на основі 5-ФУ, при цьому виявилось, що суворий нагляд за цими пацієнтами з резекцією рецидивів за можливості, зумовив показник 5-річного ВБР 69%, який збільшився до 94% після проведеної резекції.³⁸⁷ Ретроспективний аналіз серії випадків порівнював пацієнтів, які погодились на стратегію динамічного спостереження після досягнення клінічної повної відповіді на неоад'ювантну терапію, з тими, хто переніс операцію після неоад'ювантної терапії і у яких було виявлено повну патоморфологічну відповідь при резекції.³⁹⁰ У цьому дослідженні було встановлено, що стратегія динамічного спостереження зумовлює відмінне збереження прямої кишки та контролю пухлин тазової порожнини.

Однак гірша виживаність та вища частота віддаленого прогресування пухлини були відзначені у пацієнтів у групі динамічного спостереження з місцевим повторним ростом порівняно з пацієнтами без спостереження.

Було опубліковано кілька систематичних оглядів щодо нехірургічного підходу.³⁹¹⁻³⁹³ Усі вони вказують, що цей підхід безпечний при проведенні резекції у пацієнтів із повторним ростом пухлини, але дані дуже обмежені.

Незважаючи на вражаючі результати проспективних випробувань, багато хто досі вважає, що необхідне триваліше спостереження, більший розмір вибірки та проведення додаткових ретельних спостережних досліджень, перш ніж впровадити динамічне спостереження як стандартну процедуру для пацієнтів з клінічною повною відповіддю.³⁹⁴ Крім того, останні дослідження показали, що ані ФДГ-ПЕТ, ані МРТ чи КТ не можуть точно визначити патоморфологічну повну відповідь, що ускладнює підбір пацієнтів, яким підійде нехірургічний підхід.^{201-209,395} Крім того, у підгрупі пацієнтів з патоморфологічною повною відповіддю все ще спостерігаються метастази в лімфовузлах.³⁹⁶ Беручи до уваги ці застереження, група експертів вважає, що нехірургічний підхід до лікування може бути розглянутий у центрах з досвідченими багатопрофільними групами після ретельного обговорення з пацієнтами імовірних ризиків.

У США використання нехірургічного лікування раку прямої кишки постійно зростає, що, ймовірно, означає як раннє застосування підходу, описаного тут, так і розбіжності при виконанні належної резекції раку прямої кишки.³⁹⁷ Аналіз NCDB у період з 2004 по 2008 рр. розглядав усіх пацієнтів з раком прямої кишки клінічної стадії II/III, які отримували лише неoad'ювантну хіміопроменеву терапію (для яких операція «не була частиною запланованого першого курсу лікування») або неoad'ювантну хіміопроменеву терапію плюс резекція.³⁹⁸ Дані щодо клінічної відповіді на неoad'ювантну терапію відсутні. Хоча пацієнти в цьому дослідженні представляють популяцію, відмінну від тієї у випробуваннях, обговорюваних вище, слід зазначити, що у пацієнтів групи нехірургічного підходу показник ЗВ був нижчим (ВР 1,90; 95%-ний ДІ 1,75–2,04).

Ці результати підкреслюють важливість ретельного відбору пацієнтів, пильного нагляду та резекції рецидивів для тих, хто обирає підхід динамічного спостереження.

Ад'ювантна хіміотерапія

Ад'ювантна хіміотерапія рекомендується усім пацієнтам з раком прямої кишки стадії II/III після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії та хірургічної операції, якщо вони не отримували неoad'ювантну хіміотерапію незалежно від результатів патогістологічного дослідження, однак у кількох дослідженнях оцінювали ефект ад'ювантної хіміотерапії у пацієнтів з раком прямої кишки, і її роль точно не визначена.^{399,400} Додавання ад'ювантної хіміотерапії за схемою 5-ФУ до передопераційної хіміопроменевої терапії не призвело до підвищення частоти місцевого рецидиву у випробуванні 22921 групи EORTC з променевої терапії.²⁹⁵ Однак у цьому дослідженні спостерігалось збільшення показника ВБР (ВР 0,87; 95%-ний ДІ 0,72–1,04; $P=0,13$) у пацієнтів, які отримували ад'ювантну хіміотерапію ($\pm$ ПТ) після передопераційної ПТ ($\pm$ хіміотерапія на основі 5-ФУ).²⁹⁵ Довгострокові результати дослідження 22921 підтвердили, що ад'ювантна хіміотерапія за схемою 5-ФУ не призвела до збільшення ЗВ, а різниця в ВБР була менш вираженою, ніж після попереднього аналізу (ВР 0,91; 95%-ний ДІ 0,77–1,08; $P=0,29$).⁴⁰¹ Обмеження цього випробування включають той факт, що лише 43% учасників отримали повний курс ад'ювантної хіміотерапії. Інші випробування не продемонстрували збільшення показників ЗВ або ВБП при застосуванні ад'ювантної монотерапії фторпіримідином у цьому випадку.^{402,403}

У інших дослідженнях для ад'ювантної терапії досліджували використання більш сучасних препаратів. Випробування фази III ECOG E3201 було розроблено для дослідження ефекту додавання оксаліплатину (FOLFOX) до ад'ювантної хіміотерапії або іринотекану (FOLFIRI) на основі 5-ФУ/ЛВ, яку призначають пацієнтам з раком прямої кишки стадії II/III після передопераційної або післяопераційної хіміопроменевої терапії. Це дослідження було замінено альтернативним випробуванням бевацизумабу, але результати перших 165 пацієнтів показують, що ад'ювантну схему FOLFOX можна безпечно використовувати у цій групі пацієнтів.⁴⁰⁴ У відкритому випробуванні фази II ADORE 321 пацієнт з видаленим раком прямої кишки, який

отримав неоад'ювантну терапію, був рандомізований для отримання ад'ювантної терапії за схемою 5-ФУ/ЛВ або FOLFOX.⁴⁰⁵ У групі схеми FOLFOX 3-річний показник ВБР становив 71,6% проти 62,9% (ВР 0,66; 95%-ний ДІ 0,43–0,99; $P=0,047$). Довгостроковий аналіз підтвердив ці результати: 6-річний показник ВБР становив 68,2% у групі схеми FOLFOX та 56,8% у групі схеми 5-ФУ/ЛВ (ВР 0,63; 95%-ний ДІ 0,43–0,93; $P=0,018$).⁴⁰⁶ У випробуванні CAO/ARO/AIO-04 було виявлено збільшення 3-річної ВБР коли оксаліплатин додавали до 5-ФУ у рамках як неоад'ювантного, так і ад'ювантного лікування (75,9% проти 71,2%; $P=0,03$).³⁰⁷

У дослідженні, в якому пацієнти, які отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію і досягли повної патоморфологічної відповіді, знаходились під спостереженням без отримання додаткової ад'ювантної хіміотерапії, 5-річні показники ВБР та ЗВ становили 96% і 100% відповідно.⁴⁰⁷ Крім того, мета-аналіз 4 рандомізованих випробувань (1 196 пацієнтів) дійшов висновку, що ад'ювантна хіміотерапія на основі фторурацилу (5-ФУ/ЛВ, капецитабін або CAPEOX) після передопераційної терапії та хірургічної операції не призводить до збільшення ЗВ, ВБР або частоти віддалених метастазів у пацієнтів з раком прямої кишки стадії II або III.⁴⁰⁸ Однак останні дослідження, які виявили збільшення ВБР при додаванні ад'ювантної терапії на основі оксаліплатину, не були включені в це дослідження, а інші мета-аналізи дійшли протилежного висновку.^{409,410} Систематичний огляд, опублікований у 2017 році, виявив 8 випробувань фази III та I рандомізоване випробування фази II, у яких порівнювали ад'ювантну хіміотерапію зі спостереженням у пацієнтів з неметастатичним раком прямої кишки, які отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію.⁴¹¹ Автори повідомляють, що ці дані недостатньо надійні, щоб обґрунтовувати рутинне застосування ад'ювантної терапії у цій популяції.

Більшість досліджень баз даних також не виявили значної користі ад'ювантної хіміотерапії в цьому випадку.⁴¹²⁻⁴¹⁴ Однак два аналогічних аналізи, для яких використовувались дані NCDB у період з 2006 по 2013 рр. або з 2006 по 2012 рр. і розглядалися лише пацієнти, які досягли повної патоморфологічної відповіді після неоад'ювантної хіміопроменевої терапії ($n=2\ 891$; $n=2\ 764$), виявили значне збільшення ЗВ при застосування ад'ювантної хіміотерапії.^{415,416}

Аналіз бази даних NCCN з колоректального раку показав, що серед 2 073 пацієнтів з раком прямої кишки стадії II/III, які отримували неоад'ювантну хіміотерапію, 203 пацієнти (9,8%) не отримували жодної ад'ювантної хіміотерапії, як рекомендується у цих Настановах.⁴¹⁷ Багатофакторний аналіз показав, що повна патоморфологічна відповідь, інфекція, відсутність закриття ілеостоми/колостоми, вік, низький функціональний статус та отримання допомоги у межах програми Medicaid чи неплатоспроможність асоціювались з неотриманням ад'ювантної хіміотерапії. Дані бази даних SEER показали, що ще менша кількість пацієнтів у загальній популяції отримують ад'ювантну терапію (61,5%) у цьому випадку.⁴¹⁸ Патоморфологічна стадія, вік та післяопераційні повторні госпіталізації асоціювались зі зниженою імовірністю отримання ад'ювантного лікування. Інші аналізи бази даних показують, що у цьому випадку ад'ювантна хіміотерапія використовується у 74–92% пацієнтів.^{412,413}

У рандомізованому дослідженні фази III дослідницької групи ECOG-ACRIN (E5204) порівнювали схему FOLFOX окремо зі схемою FOLFOX у комбінації з бевацизумабом як ад'ювантне лікування для пацієнтів з раком прямої кишки стадії II або III, які вже отримували неоад'ювантну хіміопроменеву терапію і перенесли радикальну резекцію.⁴¹⁹ Хоча дослідження було припинено через низький показник набору, між двома групами з 355 зареєстрованих пацієнтів не було помічено різниці в 5-річній ЗВ або 5-річній ВБР. Однак у групі, яка отримувала бевацизумаб, частота раннього припинення терапії та виключення пацієнта з дослідження була вищою.

Хоча наразі бракує остаточних даних про користь ад'ювантної терапії у пацієнтів з раком прямої кишки стадії II/III, група експертів рекомендує її використання. Вибір схеми лікування залежить від початкової клінічної стадії та прогнозованого статусу ЦКР, при цьому схеми FOLFOX або CAPEOX є оптимальними варіантами або варіантами лише для пацієнтів із високим

ризиком, при цьому 5-ФУ/ЛВ та капецитабін є додатковими варіантами у певних випадках. Наприклад, ці менш інтенсивні варіанти ад'ювантної хіміотерапії можуть бути особливо підходящими для пацієнтів, які дали відповідь на неoad'ювантне лікування 5-ФУ або капецитабіном.

Терміни та тривалість ад'ювантної терапії

Систематичний огляд і мета-аналіз (2011 р.) 10 досліджень, в яких взяли участь понад 15 000 пацієнтів з раком ободової кишки або прямої кишки, розглядали вплив термінів ад'ювантної терапії після резекції первинної пухлини.⁴²⁰ Результати цього аналізу показали, що кожна затримка хіміотерапії на 4 тижні призводить до зниження ЗВ на 14%, що вказує на необхідність призначення ад'ювантної терапії, якщо пацієнт буде знаходитися у відповідному стані з медичної точки зору. Ці результати узгоджуються з іншими подібними аналізами.⁴²¹ Оптимальна тривалість ад'ювантного лікування при раку прямої кишки досі невідома.^{422,423} У випробуванні MOSAIC пацієнти з раком ободової кишки стадії II/III отримали 6-місячний курс ад'ювантного застосування схеми FOLFOX.⁴²⁴ Застосування коротшого курсу ад'ювантної схеми FOLFOX при раку прямої кишки (тобто 4 місяці) є обґрунтованим, якщо проводиться передопераційна хіміопроменева терапія.

Коментар робочої групи:

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

Режими хіміотерапії, що застосовуються у схемах хіміопроменевого або тотального неoad'ювантного лікування

Режим хіміотерапії	Дозування	Особливості застосування
Фторурацил Кальцію фолінат	500 мг/м ² в/в болюсно впродовж 4-х днів 20 мг/м ² в/в болюсно впродовж 4-х днів	Цикл лікування – два курси, на 1 та 5 тижні променевої терапії
Капецитабін	800-1000 мг/м ² добу за два прийоми 1-14 днів	Цикл лікування 21 день, два курси. Пероральний прийом на фоні проведення курсу променевої терапії.

Пероральні фторпіримідини є альтернативою схем на основі інфузії фторурацилу у пацієнтів, яким неможливе парентеральне введення.

Схеми ад'ювантної хіміотерапії РПК

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
Схеми ад'ювантної хіміотерапії РПК 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	Інтервал між циклами 2 тижні.

Основний перелік схем медикаментозного лікування	Схема медикаментозного лікування та дозування препаратів	Особливості використання
	Фторурацил 400 мг/м ² в/в болісно в 1+2-й дні з послідовним Фторурацил 600 мг/м ² в/в 22-годинна інфузія в 1+2-й дні	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 болісно 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
Примітка.* пероральні фторпіримідини є альтернативою схемам на основі інфузії фторурацилу у пацієнтів, яким неможливе парентеральне введення фторурацилу.		
Схеми ад'ювантної хіміотерапії, що застосовуються для пацієнтів із II стадією РПК при наявності факторів несприятливого прогнозу та при III стадії РПК		
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 Фторурацил 600 мг/м ² в/в 22-годинна інфузія 1+2-й дні	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців.
mFOLFOX6	Кальцію фолінат 400 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-й день. Фторурацил 2400 мг/м ² 46-48 - годинна інфузія, 1+2-й дні	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 4-6 місяців.
Капецитабін	Капецитабін 1250 мг/м ² перорально двічі на добу з 1-го по 14-й день 21-денного циклу. Наступний курс починають на 22 добу.	Інтервал між циклами 3 тижні. Курс лікування – 6 циклів.
CAPOX/XELOX	Оксаліплатин 130 мг/м ² в/в 2-годинна інфузія в 1-й день Капецитабін 1000 мг/м ² перорально двічі на добу з 1-го по 14-й день. Наступний курс починають на 22 добу	Інтервал між циклами 3 тижні. Курс лікування – 6 циклів
FLOX	Фторурацил 500 мг/м ² в/в болісно щотижнево 1-6 тижні Кальцію фолінат 500 мг/м ² щотижнево 1-6 тижні Оксаліплатин 85 мг/м ² в/в на 1, 3 та 5 тиждів	Інтервал між циклами 2 тижні. Курс лікування – 3 цикли

Схеми хіміотерапії, що застосовуються у пацієнтів з метастатичним РПК

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 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)	Інтервал між циклами 2 тижні. 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

Мультигенні аналізи

Було розроблено декілька мультигенних аналізів для надання прогностичної та предиктивної інформації, яка має допомогти у прийнятті рішень щодо призначення ад'ювантної терапії пацієнтам з раком ободової кишки стадії II або III (див. повне обговорення у Настановах NCCN з раку ободової кишки).⁴²⁵

Серед мультигенних аналізів, що використовуються при раку ободової кишки, вирізняється аналіз Oncotype DX, який дозволяє кількісне визначення експресії семи генів ризику рецидиву та п'яти референсних генів як прогностичного класифікатора низької, середньої або високої ймовірності рецидиву.⁴²⁶ Результати клінічної валідації у пацієнтів з раком ободової кишки стадії II та III у випробуваннях QUASAR та National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-07 вказують на те, що показники рецидиву прогнозують рецидиви, ВБП та ЗВ при раку ободової кишки стадії II та III, але не мають предиктивної цінності щодо користі ад'ювантної терапії.⁴²⁷ Для груп низького, середнього та високого ризику рецидиву 3-річний показник рецидиву становив 12%, 18% та 22% відповідно. Подібні результати спостерігались в інших проспективних дослідженнях.^{428,429}

Нещодавнє проспективне валідаційне дослідження оцінювало цей аналіз для передбачення ризику рецидиву у пацієнтів з раком прямої кишки стадії II та III.⁴³⁰ Для пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання без неoad'ювантної терапії в голландському дослідженні TME, показник рецидиву був предиктором рецидиву, віддаленого рецидиву та виживаності при раку прямої кишки. У пацієнтів з раком прямої кишки стадії II 5-річний показник рецидиву становив 11%, 27% та 43% для груп з низьким, середнім та високим ризиком рецидиву відповідно.

Група експертів вважає, що інформація з цього тесту може додатково визначати ризик рецидиву порівняно з іншими факторами ризику, але вони ставлять під сумнів додану вартість. Крім того, немає доказів прогностичної цінності будь-якого з доступних мультигенних аналізів з точки зору потенційної користі хіміотерапії у пацієнтів з раком ободової або прямої кишки. Група експертів вважає, що даних, щоб рекомендувати використання мультигенних аналізів для визначення необхідності ад'ювантної терапії для пацієнтів із KPP, недостатньо.

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 лейковорину. Застосування леволейковорину слід розглядати лише в умовах нестачі ЛВ, оскільки леволейковорин значно дорожчий, ніж ЛВ.

Іншим варіантом для лікарів 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 (за даними кількох досліджень). У дослідженні QUASAR застосування ЛВ у дозі 175 мг асоціювалось зі схожими показниками виживаності та 3-річного рецидиву, що і при застосуванні дози 25 мг разом з болюсним 5-ФУ в якості ад'ювантної терапії для пацієнтів після резекції R0 з приводу KPP.⁴³¹ У іншому дослідженні не спостерігалось різниці в частоті відповіді або виживаності у пацієнтів з мKPP, які отримували болюсний 5-ФУ з високодозовим (500 мг/м²) або низькодозовим ЛВ (20 мг/м²).⁴³²

Крім того, клініка Мейо та NCCTG встановили відсутність терапевтичної різниці між застосуванням високодозового (200 мг/м²) або низькодозового (2 мг/м²) ЛВ з болюсним 5-ФУ в лікуванні поширеного KPP, хоча у групах лікування дози 5-ФУ відрізнялись.⁴³³ Нарешті, якщо жоден з перерахованих вище варіантів недоступний, можна розглянути можливість лікування без ЛВ. Для пацієнтів, які переносять таку терапію без токсичних ефектів 2-го ступеня чи вище, можна розглянути помірне підвищення дози 5-ФУ (у діапазоні 10%).

Рекомендації NCCN щодо неметастатичного раку прямої кишки

Рекомендації для пацієнтів з ураженням T1 та T2

Методи лікування уражень T1 без ураження лімфовузлів можуть включати трансабдомінальну резекцію або трансанальну локальну ексцизію (див. вище розділ «Хірургічні підходи»). Якщо патогістологічне дослідження після локальної ексцизії не виявляє високоризикових особливостей, додаткове лікування не потрібне. Якщо, однак, патогістологічне дослідження після локальної ексцизії виявляє низькодиференційовану гістологію, позитивні краї, інвазію в нижню третину підслизової оболонки (рівень у sm3) або LVI, або якщо стадію пухлини знижено до pT2, потрібне додаткове лікування. Варіанти включають таке: 1) трансабдомінальна резекція (оптимально) з подальшою ад'ювантною терапією на основі патоморфологічної стадії (див. нижче *Рекомендації щодо ад'ювантного лікування раку прямої кишки cT1–2 N0*); або 2) хіміопроменева терапія. Для пацієнтів, які перенесли трансанальну локальну ексцизію, а потім отримували хіміопроменеву терапію, варіанти наступного етапу лікування залежать від наявності ознак залишкової хвороби. За відсутності ознак захворювання можна розглянути спостереження

або хіміотерапію без резекції. Якщо присутні ознаки захворювання, слід виконати трансабдомінальну резекцію з ад'ювантною хіміотерапією чи без неї. Варіанти хіміотерапії перелічено в Настановах. Результати мета-аналізу свідчать про те, що трансанальна локальна ексцизія з подальшою хіміопроменевою терапією без трансабдомінальної резекції зумовлює вищі показники місцевого рецидиву, ніж трансанальна локальна ексцизія з подальшою трансабдомінальною резекцією.⁴³⁴ Рекомендується ретельний нагляд за пацієнтами, які відмовились від трансабдомінальної резекції в таких умовах.

Лікування пухлин T2 без ураження лімфовузлів передбачає трансабдомінальну резекцію, оскільки після локальної ексцизії окремо показники місцевого рецидиву для уражень T2 варіювались від 11% до 45%.^{178,435,436} Після трансабдомінальної резекції пацієнти з раком прямої кишки клінічної стадії T1–2 N0 мають отримувати ад'ювантну терапію на основі патоморфологічної стадії (див. нижче *Рекомендації щодо ад'ювантного лікування раку прямої кишки cT1–2 N0*) Для всіх пацієнтів з локорегіонарним раком прямої кишки група експертів рекомендує періопераційну терапію загальною тривалістю приблизно 6 місяців.

Рекомендації щодо ад'ювантного лікування раку прямої кишки cT1–2 N0

Пацієнти, які перенесли трансабдомінальну резекцію раку прямої кишки стадії cT1–2, отримують подальше лікування на основі патоморфологічної стадії, як детально описано в Настановах. Пацієнти з пухлинами стадії pT1–2, N0, M0 не потребують подальшого лікування. Якщо патологічний огляд виявляє pT3, N0, M0, одним з варіантів є хіміопроменева терапія з подальшою хіміотерапією. Для цих пацієнтів можна розглянути можливість спостереження, якщо пухлина є високо- чи помірнодиференційованою карциномою, що проникає менше ніж на 2 мм у брижу прямої кишки, не має ураження лімфатичних або венозних судин, і розташована у верхньому відділі прямої кишки.⁴³⁷ Нарешті, хіміотерапія за схемою FOLFOX або CAPEOX окремо є варіантом для проксимальних пухлин з негативними краями.

Пацієнтам із ураженням лімфовузлів та/або захворюванням pT4, які перенесли резекцію, можна призначити хіміотерапію та хіміопроменеву терапію за «сендвіч-схемою», що складається з хіміотерапії з подальшою супутньою хіміопроменевою терапією з наступною додатковою хіміотерапією.^{281,299,300} В якості альтернативного варіанту хіміопроменева терапія може бути початковою терапією з наступною хіміотерапією.

Група експертів рекомендує періопераційну терапію загальною тривалістю приблизно 6 місяців.

Рекомендації для пацієнтів з будь-якими ураженнями T3, N із неуразеним ЦКР (на МРТ) або з ураженнями T1–2, N1–2

Для пацієнтів з клінічною стадією T3, будь-яким N, для яких передбачено чіткі краї на МРТ, варіанти лікування ті самі, що і для пацієнтів з клінічною стадією T1–2, N1–2. Обговорення прогнозування статусу ЦКР на МРТ наведено вище (див. *Передопераційна візуалізація органів малого таза при раку прямої кишки*).

Першим варіантом для цих пацієнтів є хіміопроменева терапія або короткострокова ПТ з подальшою трансабдомінальною резекцією та ад'ювантною хіміотерапією на основі початкової клінічної стадії; конкретні варіанти перелічено в Настановах. Якщо використовується довгострокова хіміопроменева терапія, перед резекцією слід розглянути можливість повторного стадіювання. Якщо використовується короткострокова ПТ, операцію слід виконати протягом 1 тижня або відкласти на 6–8 тижнів.

У тих пацієнтів, які досягли повної клінічної відповіді на початкову хіміопроменеву терапію або короткострокову ПТ без ознак залишкової хвороби за даними пальцевого ректального дослідження, МРТ прямої кишки та прямої ендоскопічної оцінки, можна розглянути можливість динамічного спостереження без операції у центрах з досвідченими багатопрофільним групами. Ступінь, до якого ризик місцевої та/або віддаленої невдачі може підвищитись порівняно зі

стандартною хірургічною резекцією, поки не охарактеризовано належним чином. Рішення щодо нехірургічного лікування мають передбачати ретельне обговорення з пацієнтом його готовності до ризику. Дані у підтримку цього підходу обговорюються вище, у розділі «Нехірургічний підхід динамічного спостереження для пацієнтів, які досягли клінічної повної відповіді».

Іншим варіантом послідовності лікування в цій популяції є використання підходу ТНТ, починаючи з хіміотерапії з подальшою хіміопроменевою терапією або короткостроковою ПТ, з наступним повторним стадіюванням та трансабдомінальною резекцією. В якості альтернативи, підхід ТНТ може розпочатись з короткострокової ПТ з наступною хіміотерапією протягом 12–16 тижнів, за якою слідують повторне стадіювання та трансабдомінальна резекція.

Слабка клінічна відповідь не обов'язково означає неоперабельність, і коли розглядається можливість резекції, виконання експлоративної операції є доцільним. Трансабдомінальну резекцію слід проводити через 5–12 тижнів після завершення неoad'ювантної терапії. Група експертів рекомендує, щоб тривалість періопераційної хіміотерапії, включно з хіміотерапією та хіміопроменевою терапією або короткостроковою ПТ, дорівнювала приблизно 6 місяців. Якщо після початкового лікування резекція протипоказана, пацієнти мають отримувати системну терапію з приводу поширеного захворювання (див. обговорення у розділі «Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання» у Настановах NCCN з раку ободової кишки). У цій ситуації схема FOLFOXIRI не рекомендується.

Рекомендації для пацієнтів з будь-якими ураженнями T3, N з ураженням чи загрозливим ЦКР (на МРТ), з будь-якими ураженнями T4, N, з місцево неоперабельним захворюванням або пацієнтів, неоперабельних з медичної точки зору

Пацієнти цієї групи можуть почати лікування з хіміопроменевої терапії з повторним стадіюванням через 6 тижнів після завершення лікування. Якщо МРТ таза виявляє уражений ЦКР або масивну залишкову хворобу, рекомендації включають 12–16 тижнів хіміотерапії, повторне стадіювання, трансабдомінальну резекцію та додаткову хіміотерапію. Цей підхід оцінювали у невеликому дослідженні за участю 45 пацієнтів.⁴³⁸ 22% пацієнтів зрештою перенесли резекцію R0, при цьому 3-річний показник ВБП та 5-річний показник ЗВ у всій популяції становили 30% (95%-ний ДІ 15.0–46.0) та 44,0% (95%-ний ДІ 26.0–61.0) відповідно.

Якщо за результатами МРТ після початкової хіміопроменевої терапії очікується позитивний ЦКР, рекомендуються трансабдомінальна резекція та ад'ювантна хіміотерапія. В якості альтернативи можна розглянути нехірургічний підхід динамічного спостереження, описаний вище, для пацієнтів з будь-якими ураженнями клінічної стадії T3, N з чітким ЦКР (на МРТ) або ураженнями T1–2, N1–2.

В якості альтернативи для цих пацієнтів можна використати підхід ТНТ. В рамках цього підходу після 12–16 тижнів хіміотерапії слідують хіміопроменева терапія, повторне стадіювання та трансабдомінальна резекція.

В якості альтернативи, підхід ТНТ може розпочатись з короткострокової ПТ з наступною хіміотерапією протягом 12–16 тижнів, за якою слідують повторне стадіювання та трансабдомінальна резекція. Якщо використовується підхід ТНТ, резекцію слід виконувати лише за відсутності чітких протипоказань. Слабка клінічна відповідь не обов'язково означає неоперабельність, і виконання експлоративної операції зазвичай є доцільним. Трансабдомінальну резекцію слід проводити через 5–12 тижнів після завершення неoad'ювантної терапії. Група експертів рекомендує, щоб тривалість періопераційної хіміотерапії, включно з хіміотерапією та хіміопроменевою терапією, дорівнювала приблизно 6 місяців. Якщо після початкового лікування резекція протипоказана, пацієнти мають отримувати системну терапію з приводу поширеного захворювання (див. обговорення у розділі «Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання» у Настановах NCCN з раку ободової кишки).

При неоперабельному раку можуть знадобитись дози вище 54 Гр; дозу ПТ для тонкої кишки слід обмежити до 45 Гр. Можна розглянути можливість інтраопераційної ПТ (ІОПТ),⁴³⁹⁻⁴⁴³ що передбачає безпосередній вплив ПТ на пухлини під час хірургічної операції при видаленні нормальних структур з області лікування, як додаткового буста для полегшення резекції у пацієнтів з раком Т4 або рецидивуючим раком або у разі дуже близьких або позитивних країв. За відсутності доступу до ІОПТ можна розглянути можливість ДПТ у дозі 10–20 Гр та/або брахітерапії до обмеженого об'єму.

Лікування метастатичного захворювання

Приблизно у 50–60% пацієнтів з діагнозом КРР розвиваються колоректальні метастази,⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁶ і 80–90% цих пацієнтів мають неоперабельне метастатичне захворювання печінки.^{200,445,447-449} Метастатичне захворювання найчастіше розвивається метакронно після лікування локорегіонарного КРР, причому печінка є найбільш частим місцем ураження.⁴⁵⁰ Однак у 20–34% пацієнтів з КРР спостерігаються синхронні метастази в печінці.^{199,200} Деякі дані вказують на те, що синхронне метастатичне захворювання печінки пов'язане з більш поширеним захворюванням і гіршим прогнозом, ніж метастатичне захворювання печінки, яке розвивається метакронно. У ретроспективному дослідженні 155 пацієнтів, які перенесли резекцію печінки з приводу колоректальних метастазів у печінку, пацієнти з синхронними метастазами в печінку мали більше місць ураження печінки ($P=0,008$) і більше білобарних метастазів ($P=0,016$), ніж пацієнти з діагностованими метакронними метастазами в печінку.⁴⁵¹

За оцінками, більше половини пацієнтів, які померли від КРР, мають метастази в печінку під час розтину, причому причиною смерті більшості пацієнтів є метастатичне захворювання печінки.⁴⁵² Огляд звітів розтину пацієнтів, які померли від КРР, показав, що печінка була єдиним місцем метастатичного захворювання у однієї третини пацієнтів.⁴⁴⁹ Крім того, у кількох дослідженнях у пацієнтів з метастатичним захворюванням печінки, які не перенесли хірургічну операцію, 5-річна виживаність була низькою.^{445,453} Деякі клініко- фактори, такі як наявність позапечінкових метастазів, наявність більше трьох вогнищ та період без захворювання менше 12 місяців, асоціюються з поганим прогнозом у пацієнтів з КРР.^{199,454-458}

Інші групи, включно з ESMO, створили рекомендації з лікування мКРР.⁴⁵⁹ Рекомендації NCCN обговорюються нижче.

Коментар робочої групи:

Основні схеми таргетної та імунної терапії метастатичного РПК наведені нижче.

Схеми таргетної та імунної терапії метастатичного РПК

Лікарський засіб	Дозування та спосіб введення	Особливості використання
Основний перелік лікарських засобів таргетної терапії		
Анти-VEGF терапія		
Бевацизумаб	5 мг/кг чи 10 мг/кг в/в інфузія 1 раз на 2 тижні або 7,5 мг/кг чи 15 мг/кг в/в 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 інфузія протягом 2 годин 1 раз на 3 тижні	
Основний перелік лікарських засобів імунної терапії		
Інгібітори PD-1/PDL-1		

<i>Лікарський засіб</i>	<i>Дозування та спосіб введення</i>	<i>Особливості використання</i>
<i>Пембролізумаб</i>	<i>2 мг/кг кожні 3 тижні або 200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів</i>	<i>Потребує визначення статусу MSI та/або MMR</i>

У деяких пацієнтів можна розглянути можливість повторної резекції печінки при метакронному метастатичному ураженні.

Хірургічне лікування колоректальних метастазів

Дослідження окремих пацієнтів, які перенесли операцію з видалення колоректальних метастазів у печінку, показали, що в цій популяції лікування можливе і має бути метою для значної кількості цих пацієнтів.^{445,460} За даними повідомлень 5-річний показник ВБР становить приблизно 20% у пацієнтів, які перенесли резекцію метастазів у печінку,^{455,458} а у нещодавньому мета-аналіз медіана 5-річної виживаності дорівнювала 38%.⁴⁶¹ Крім того, ретроспективні аналізи та мета-аналізи показали, що у пацієнтів з поодинокими метастазами в печінку 5-річний показник ЗВ після резекції становить 71%.⁴⁶²⁻⁴⁶⁴ Таким чином, рішення, що стосуються придатності або потенційної придатності пацієнта, і подальший вибір для метастатичної колоректальної хірургії є критичними етапами в лікуванні метастатичного колоректального ураження печінки.⁴⁶⁵ (обговорюється нижче у розділі «Визначення операбельного стану»).

Колоректальне метастатичне захворювання іноді виникає в легенях.⁴⁴⁴ Більшість рекомендацій з лікування метастатичного колоректального ураження печінки також стосуються лікування колоректальних метастазів у легені.⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁸ У серії з 378 пацієнтів, які перенесли резекцію легеневого метастазу, 3-річні показники БРВ та ЗВ постановили 28% та 78% відповідно.⁴⁶⁸ Комбіновану резекцію легень та печінки при операбельному метастатичному захворюванні виконують у поодиноких випадках,^{467,469-473} і аналіз пацієнтів, яким було проведено резекцію печінки з подальшою резекцією легені, показав позитивні результати.⁴⁷⁴

Дані, що обґрунтовують резекцію позапечінкових метастазів у пацієнтів з мКРР, обмежені. У недавньому ретроспективному аналізі пацієнтів, які одночасно перенесли повну резекцію печінкових та позапечінкових уражень, 5-річна виживаність була нижчою, ніж у пацієнтів без позапечінкових уражень, причому практично у всіх пацієнтів, які перенесли резекцію позапечінкових метастазів, стався рецидив захворювання.^{475,476} Однак нещодавній міжнародний аналіз 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 26 місяців, що свідчить про те, що одночасна резекція може принести значну користь добре відібраним пацієнтам (тобто тим з меншою загальною кількістю метастазів).⁴⁷³ У недавньому систематичному огляді також був зроблений висновок, що ретельно відібрані пацієнти можуть отримати користь від цього підходу.⁴⁷⁷

Останні дані свідчать про те, що хірургічне лікування рецидивуючого ураження, обмеженого лише печінкою, може бути безпечним.⁴⁷⁸ Однак у ретроспективному аналізі було виявлено, що 5-річна виживаність зменшується з кожною наступною радикальною операцією, а наявність позапечінкових уражень під час операції незалежно асоціюється з поганим прогнозом.⁴⁷⁹⁻⁴⁸²

У нещодавньому ретроспективному аналізі 43 пацієнтів, які перенесли повторну гепатектомію з приводу рецидиву захворювання, 5-річні показники ЗВ та ВБП становили 73% та 22% відповідно.⁴⁷⁹ Недавній мета-аналіз 27 досліджень, що включали >7 200 пацієнтів, показав, що пацієнти з більшими безрецидивними періодами, пацієнти, чий рецидив був поодиноким,

меншими або унілобарними, а також пацієнти без позапечінкових уражень, отримали більше користі від повторної гепатектомії.⁴⁸³ Експерти досягли консенсусу щодо того, що у ретельно відібраних пацієнтів можна розглянути можливість повторної резекції метастазів у печінку чи легені.^{467,484,485}

Для пацієнтів з операбельною первинною пухлиною прямої кишки та операбельними синхронними метастазами лікування може включати поетапну чи одночасну резекцію, як обговорюється нижче у розділі *«Рекомендації щодо лікування операбельних синхронних метастазів»*. Пацієнтам з неоперабельними метастазами та інтактною первинною пухлиною без гострої кишкової непрохідності, рідко показана паліативна резекція первинного ураження, а системна хіміотерапія є кращим початковим заходом (обговорюється нижче у розділі *«Рекомендації щодо лікування операбельних синхронних метастазів»*).⁴⁸⁶

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 радіоемболізації 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 позалегеневі 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 операбельними метастазами є хірургічна резекція. Історично абляція під візуалізаційним контролем використовується для нехірургічних пацієнтів,⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹ але також показана у разі невеликих метастазів, які можна видалити з краями, у поєднанні з хірургічним втручанням або окремо, за умови лікування всіх видимих уражень.⁴⁹⁰ СПТ (також відома як стереотаксична абляційна променева терапія (САПТ)) є розумним варіантом для пацієнтів, яким не підходить резекція або абляція, що обговорюється в наступних параграфах.^{448,491,492} Однак багато пацієнтів не є кандидатами на хірургічне втручання та/або мають захворювання, яке не можна видалити з чіткими краями⁴⁸⁸ 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 катетерного лікування.⁴⁹³⁻⁴⁹⁵

За результатами мета-аналізу 90 досліджень був зроблений 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 неоперабельними колоректальними метастазами у печінку.⁴⁹⁶ Місцеві методи лікування більш детально описані нижче. Точна роль неекстирпативних місцевих методів лікування у лікуванні колоректальних метастазів залишається предметом дискусій.

Інфузія у печінкову артерію

Варіантом є розміщення печінкового артеріального порту або імплантованого насоса під час хірургічної операції з метою резекції печінки з подальшою інфузією хіміотерапевтичних препаратів, спрямованої на метастази в печінку через печінкову артерію (тобто ПВАХ) (категорія 2В). У рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів, які перенесли резекцію печінки, було встановлено, що ефективність застосування флоксуридину з дексаметазоном шляхом ПВАХ та внутрішньовенне введення 5-ФУ з чи без ЛВ перевершує ефективність аналогічної схеми системної хіміотерапії окремо з точки зору 2-річної виживаності без захворювання печінки.^{449,497} Метою дослідження не була перевірка довгострокової виживаності, але спостерігалась тенденція (незначуща) в бік покращення довгострокового результату в групі пацієнтів, які отримували ПВАХ під час подальшого спостереження.^{449,498} У кількох інших клінічних випробуваннях спостерігалось значне покращення відповіді або часу до прогресування ураження печінки, коли ПВАХ порівнювали із системною хіміотерапією, хоча у більшості з них не було відзначено збільшення виживаності при застосуванні ПВАХ.⁴⁴⁹ Результати деяких досліджень також свідчать про те, що ПВАХ може бути корисною для переведення пацієнтів з неоперабельного стану в операбельний.⁴⁹⁹⁻⁵⁰¹

Деякі невизначеності щодо відбору пацієнтів для передопераційної хіміотерапії також поширюються на застосування ПВАХ.⁴⁶⁰ Обмеження щодо використання ПВАХ включають потенційний токсичний вплив на жовчовивідні шляхи⁴⁴⁹ та необхідність спеціального технічного досвіду. Консенсус експертів полягає в тому, що виконання ПВАХ слід розглядати в окремих випадках і лише в установах з великим досвідом як хірургічних, так і медичних онкологічних аспектів процедури.

Коментар робочої групи: На момент розробки клінічної настанови лікарський засіб флоксуридин в Україні не зареєстрований.

Катетерна емболічна терапія

Транспечінкова артеріальна хіміоемболізація

TAXE включає катетеризацію печінкової артерії для місцевої хіміотерапії з наступною оклюзією артерії.⁴⁹⁴ У рандомізованому випробуванні, в якому оцінювали метод артеріальної доставки мікросфер, що виділяють іринотекан (DEBIRI), було відзначено збільшення ЗВ (22 місяців порівняно з 15 місяцями; $P=0,031$) при застосуванні методу DEBIRI порівняно з системним застосуванням схеми FOLFIRI.⁵⁰² У мета-аналізі 2013 року, що виявив 5 спостережних досліджень і одне рандомізоване випробування, був зроблений висновок, що, хоча метод DEBIRI є безпечним та ефективним для пацієнтів з неоперабельними колоректальними метастазами в печінку, необхідне проведення додаткових досліджень.⁵⁰³ В одному з останніх випробувань 30 пацієнтів з колоректальними метастазами в печінку отримували схему FOLFOX/бевацизумаб, а 30 пацієнтів — схему FOLFOX/бевацизумаб/DEBIRI.⁵⁰⁴ Застосування методу DEBIRI призвело до покращення первинної кінцевої точки, тобто показника відповіді (78% проти 54% через 2 місяців; $P=0,02$).

Були також досліджені мікросфери, що виділяють доксорубіцин; найнадійніші дані, що підтверджують їх ефективність, отримані з кількох випробувань фази II у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою.⁵⁰⁵⁻⁵¹⁰ У систематичному огляді 2013 року був зроблений висновок, що дані недостатньо переконливі, щоб рекомендувати TAXE для лікування колоректальних метастазів у печінку, за винятком застосування в умовах клінічних випробувань.⁵¹¹

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 печінкою мКРР після прогресування при отриманні початкової терапії (2,1 проти 4,5 місяців; $P=0,03$).⁵¹² Вплив на первинну кінцеву точку, час до прогресування захворювання печінки, був більше вираженим (2,1 проти 5,5 місяців; $P=0,003$).

Лікування метастазів у печінку за допомогою радіоемболізації з використанням скляних мікросфер на основі ітрію-90 у проспективному багатоцентровому дослідженні фази II зумовило медіану ВБП 2,9 місяців у пацієнтів із первинними пухлинами прямої кишки, рефрактерними до стандартного лікування.⁵¹³ При рефрактерному захворюванні рівень PEA ≥ 90 і ЛВІ на момент початкової резекції були негативними прогностичними факторами ЗВ.⁵¹⁴ Додаткові фактори ризику включають об'єм пухлини і трансформацію печінки під впливом захворювання, а також рівні альбуміну та білірубіну, функціональний статус і наявність позапечінкових захворювань як на скляних,⁵¹⁵ так і смоляних⁵¹⁶ мікросферах. Повідомлялось про декілька великих серій випадків радіоемболізації з використанням ітрію-90 у пацієнтів з рефрактерними неоперабельними колоректальними метастазами у печінку, у яких цей метод виявився безпечним і мав певну клінічну користь.^{515,517,518}

Були опубліковані результати рандомізованого контрольованого випробування фази III SIRFLOX (смоляні мікросфери на основі ітрію-90 зі схемою FOLFOX $\pm$ бевацизумаб проти схеми FOLFOX $\pm$ бевацизумаб).⁵¹⁹ У випробуванні 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 схеми FOLFOX $\pm$ бевацизумаб ВБП становила 10,2 місяців проти 10,7 місяців у групі схеми FOLFOX/ітрій-90 (ВР 0,93; 95%-ний ДІ 0,77–1,12; $P=0,43$), у групі лікування спостерігалось подовження ВБП

(20,5 місяців для групи схеми FOLFOX/ітрій-90 проти 12,6 місяців для групи хіміотерапії окремо; ВР 0,69; 95%-ний ДІ 0,55–0,90; $P=0,002$).

Дослідження FOXFIRE та FOXFIREGlobal мали той самий дизайн, що і випробування SIRFLOX, і їх метою був збір усіх даних і оцінка онкологічних результатів у більшій когорті.⁵²⁰ 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, яка перенесла радіоемболізацію, при цьому не було відзначено відмінностей у ЗВ та ВБП. Неочікувано виявилось, що при застосуванні радіоемболізації та хіміотерапії зростає виживаність порівняно з хіміотерапією окремо у підгрупі пацієнтів з правостороннім первинним ураженням (ВР 0,67; 95%-ний ДІ 0,48–0,92). Ці дані обґрунтовують необхідність у проведенні подальших досліджень для виявлення значення радіоемболізації на більш ранніх стадіях захворювання у пацієнтів з правостороннім первинним ураженням.

У той час як дуже мало даних свідчить про будь-який вплив на виживаність пацієнтів, а дані, що підтверджують її ефективність, обмежені, токсичність радіоемболізації відносно низька.^{519,521-523} Експерти досягли консенсусу, що 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.

Абляція пухлини

Резекція є стандартним методом місцевого лікування операбельного метастатичного захворювання. Однак для пацієнтів з олігометастазами в печінку чи легені також можна розглянути можливість абляції пухлини, особливо для пацієнтів, для яких резекція може бути неоптимальною.^{524,525} Абляційні методи включають радіочастотну абляцію (РЧА),^{488,526} мікрохвильову (МХ) абляцію, кріоабляцію та електрокоагуляцію (необоротну електропорацію).⁵²⁷ Численні дані вказують на те, що РЧА є підходящим варіантом лікування для нехірургічних пацієнтів та у разі рецидиву захворювання після гепатектомії з невеликими метастазами в печінку, які можна видалити з чіткими краями.^{488,526,528-530}

У невеликій кількості попередніх ретроспективних досліджень порівнювали РЧА та резекцію у лікуванні метастазів у печінку або легені.^{463,531-534} Більшість із цих досліджень підтвердили, що РЧА відносно поступається резекції з точки зору частоти місцевого рецидиву та 5-річної ЗВ.^{524,531} Залишається незрозумілим, чи різниця в результатах, що спостерігаються у пацієнтів з метастазами у печінку, які перенесли РЧА, порівняно з резекцією окремо, пов'язана з похибкою відбору пацієнтів, відсутністю оцінки лікування на основі здатності досягти країв, технологічними обмеженнями РЧА або комбінацією цих факторів.⁵³³

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 RFA.⁵³⁵ Спочатку не було відзначено різниці в ЗВ, але через 3 роки ВБП у групі РЧА збільшилась (27,6% проти 10,6%; ВР 0,63; 95%-ний ДІ 0,42–0,95; $P=0,025$). Подальший аналіз після тривалого спостереження тієї самої популяції в цьому рандомізованому контрольованому випробуванні фази II показав збільшення виживаності в групі комбінованої терапії (ВР 0,58; 95%-ний ДІ 0,38–0,88, $P=0,01$), при цьому 3-, 5- та 8-річні показники ЗВ становлять 56,9%, 43,1% та 35,9% в групі комбінованої терапії та 55,2%, 30,3% та 8,9% в групі хіміотерапії окремо.⁴⁹⁰ У цьому дослідженні було відзначено збільшення довгострокової виживаності у пацієнтів, які пройшли РЧА на додачу до хіміотерапії, порівняно з тими, хто отримував хіміотерапію окремо.

Останнім часом надходить все більше даних про використання абляційних методів, окрім РЧА.^{525,536-543} Однак при порівнянні РЧА з МХ абляцією результати були подібними без локального прогресування метастазів, які були видалені з краями більше 10 мм (A0), і з відносно кращим контролем периваскулярних пухлин за допомогою МХ абляції ($P=0,021$).⁵⁴³ Подібним

чином, у 2 нещодавніх дослідженнях та у аналітичній записці групи експертів зазначається, що абляція може забезпечити прийнятні онкологічні результати для окремих пацієнтів з невеликими метастазами в печінку, які можна видалити з достатніми краями.⁴⁸⁷⁻⁴⁸⁹ Подібним чином, систематичний огляд 2018 року підтвердив, що МХ абляція забезпечує онкологічні результати, подібні до тих резекції.⁵⁴⁴ В останніх публікаціях вказано, що створення краю особливо важливе для RAS-мутантних метастазів.⁵⁴⁵⁻⁵⁴⁷

Резекцію чи абляцію (окремо чи в поєднанні з резекцією) слід зарезервувати для пацієнтів з метастатичним захворюванням, яке повністю піддається місцевій терапії з достатніми краями.

Використання хірургічної операції, абляції або комбінації обох методів з метою менш ніж повної ерадикації усіх відомих локалізацій захворювання не рекомендується, крім як в рамках клінічного дослідження.

Опромінення, направлене на печінку або легені

Місцева променева терапія включає радіоемболізацію артерій мікросферами^{514,515,548-556} та стереотаксичну (з 3D-плануванням) дистанційну ПТ (ДПТ).⁵⁵⁷

В умовах клінічного випробування або у дуже відібраних випадках, при обмеженій кількості метастазів у печінку або легені чи при появі симптомів, можна розглянути можливість ДПТ до місця метастазування. Її слід доставляти з використанням 3D-планування і не застосовувати на місці хірургічної резекції. Можливі методи включають променеву терапію з 3-D конформним плануванням (CRT), СПТ,^{448,491,492,558} та променеву терапію з модульованою інтенсивністю (ПТМІ), при яких використовується автоматизоване інверсне планування лікування для фокусування опромінення на ділянці пухлини та потенційного зниження токсичного впливу на здорові тканини.⁵⁵⁹⁻⁵⁶³

Карциноматоз очеревини

Приблизно 17% пацієнтів з мКРР мають карциноматоз очеревини, а у 2% очеревина є єдиною ділянкою метастазування. Пацієнти з метастазами в очеревину зазвичай мають коротші показники ВБП та ЗВ, ніж пацієнти без ураження очеревини.^{115,564} Метою лікування більшості метастазів в черевну порожнину/очеревину є полегшення симптомів, а не одужання пацієнта, і в першу чергу воно складається з системної терапії (див. розділ «Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання» у Настановах NCCN з раку ободової кишки) з паліативною хірургічною операцією або стентуванням (лише при ураженні верхнього відділу прямої кишки) за наявності непрохідності або при підозрі на виникнення непрохідності.⁵⁶⁵⁻⁵⁶⁷ Група експертів попереджає, що застосування бевацизумабу у пацієнтів зі стентами ободової кишки або прямої кишки пов'язане з можливим підвищенням ризику перфорації кишечника.^{568,569}

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer Version 3.2021

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.⁸⁵⁰⁻⁸⁵⁸ 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.⁸⁶⁰ 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.⁸⁶¹ 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).⁸⁶²

Були опубліковані інші зауваження до дослідження Verwaal.⁸⁶² 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.^{851,855,863,864} 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.⁸⁵⁵ На момент публікації медіана часу ЗВ у пацієнтів з псевдоміксомомою 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 псевдоміксомомою очеревини внаслідок муцинозної карциноми апендиксу, яким проводили операцію циторедукції та ГПХ.⁸⁵¹ Процедура ГПХ не призводила до покращення ЗВ у цьому дослідженні, тоді як циторедукція призводила до покращення результатів. Таким чином, для пацієнтів з псевдоміксомомою очеревини вибір оптимального лікування все ще залишається невиясненим.⁸⁶⁵

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.⁸⁶⁶ 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.⁸⁶⁷ Результати ретроспективного когортного дослідження також свідчать про те, що тепло може не впливати на результати процедури.⁸⁵² Крім того, в рандомізованому дослідженні порівнювали системну терапію за допомогою 5-ФУ/оксаліплатину з циторедуктивною хірургічною операцією та внутрішньоочеревинним введенням 5-ФУ без нагрівання.⁸⁶⁸ Незважаючи на те, що лікування було припинене передчасно внаслідок поганого набору пацієнтів, аналіз показав, що поєднання циторедуктивного хірургічного втручання плюс ГПХ 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%.⁸⁵⁹ Крім того, рецидиви

після процедури є дуже поширеними.⁸⁵² Хоча, як повідомляється, ризики зменшуються з часом (тобто недавно проведені дослідження повідомляють про смертність 1–5% в центрах передового досвіду^{856,862}), переваги підходу не були остаточно продемонстровані, а застосування ГПХ залишається дуже суперечливим.⁸⁷⁰⁻⁸⁷³

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.⁸⁷⁴ 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.⁸⁷⁵ 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.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer Version 2.2021

Визначення операбельного стану

Консенсус групи експертів полягає в тому, що пацієнти з діагностованим потенційно операбельним мКРР мають пройти первинне обстеження багатопрофільною групою, включно з консультацією хірурга (тобто досвідченого хірурга з питань печінкових захворювань у випадках, що включають метастази в печінку) для оцінки придатності для хірургічної операції. Критеріями для визначення придатності пацієнта для резекції метастатичного захворювання є ймовірність досягнення повної резекції усіх очевидних ознак захворювань з негативними хірургічними краями та збереженням належного резерву печінки.⁵⁷⁰⁻⁵⁷³ Якщо поперечна волюметрична візуалізація показує недостатній розмір залишкової частини печінки, можна виконати передопераційну емболізацію ворітної вени ураженої печінки для розширення майбутнього залишку печінки.⁵⁷⁴ Слід зазначити, що сам по собі розмір рідко є протипоказанням до резекції пухлини. Операбельний стан кардинально відрізняється від кінцевих точок, які зосереджені більше на паліативних заходах. Натомість, операбельний стан як кінцева точка зосереджується на можливості виконання радикального хірургічного втручання.⁵⁷⁵ Не слід проводити резекцію, поки повне видалення всієї відомої пухлини не буде реально можливе (резекція R0), оскільки було встановлено, що неповна резекція або циторедукція (резекція R1/R2) не має користі.^{446,570}

Значення ПЕТ/КТ у визначенні операбельного стану пацієнтів з мКРР обговорюється нижче у розділі «Рекомендації щодо лікування з приводу метакронних метастазів».

Переведення в операбельний стан

Більшість пацієнтів з метастатичним колоректальним захворюванням мають неоперабельне захворювання. Однак для тих, у кого неоперабельне захворювання обмежене печінкою, яке через ураження критичних структур не може бути видалене, поки не буде досягнуто регресії, у дуже обраних випадках все частіше розглядається передопераційна хіміотерапія, щоб зменшити розмір колоректальних метастазів та перевести захворювання в операбельний стан.

Пацієнти з великою кількістю метастатичних вогнищ у печінці або легенях навряд чи досягнуть резекції R0 просто на основі сприятливої відповіді на хіміотерапію, оскільки ймовірність повної ерадикації метастазів лише за допомогою хіміотерапії низька. Слід вважати, що такі пацієнти мають неоперабельне захворювання, яке не піддається конверсійній терапії. Однак у поодиноких випадках стан пацієнтів зі значною відповіддю на конверсійну хіміотерапію може бути переведений з неоперабельного стану в операбельний.⁵²⁴

Для такого переведення можна використовувати будь-яку активну системну схему для лікування метастазів, оскільки мета полягає не в тому, щоб знищити мікрометастази, а в тому, щоб отримати оптимальну регресію видимих метастазів. Слід пам'ятати про те, що хіміотерапевтичні схеми на основі іринотекану та оксаліплатину можуть спричинити стеатогепатит печінки та синусоїдальне ураження печінки відповідно.⁵⁷⁶⁻⁵⁸⁰ У дослідженнях ураження печінки, пов'язане з хіміотерапією (включно з синусоїдальною дилатацією печінки та стеатогепатитом), асоціювалось з підвищенням показників захворюваності та ускладнень після гепатектомії з приводу колоректальних метастазів у печінку.^{576,577,580,581} Тому, щоб обмежити розвиток гепатотоксичних ефектів, рекомендується виконати хірургічну операцію якомога швидше після того, як стан пацієнта стане операбельним. Нижче обговорюються деякі з випробувань, у яких було розглянуто різні схеми конверсійної терапії.

У дослідженні Pozzo et al повідомлялось, що хіміотерапія іринотеканом у поєднанні зі схемою 5-ФУ/ЛВ дозволила значній частині (32,5%) пацієнтів із первинно неоперабельними метастазами в печінку пройти резекцію печінки.⁵⁷² Медіана часу до прогресування становила 14,3 місяця, при цьому через 19 місяців (медіана спостереження) всі ці пацієнти були живі. У дослідженні фази II, проведеному NCCTG,⁴⁴⁷ 42 пацієнти з неоперабельними метастазами у печінку, отримували схему FOLFOX. Двадцять п'ять пацієнтів (60%) досягли зменшення розміру пухлини, а 17 пацієнтів (40%; 68% респондентів) змогли пройти резекцію після періоду, медіана якого дорівнювала 6 місяців хіміотерапії.

В іншому дослідженні 1104 пацієнти з початково неоперабельним колоректальним захворюванням печінки отримували хіміотерапію, яка включала оксаліплатин у більшості випадків, а 138 пацієнтів (12,5%), у яких було відзначено «належну відповідь», пройшли вторинну резекцію печінки.⁴⁵⁴ У цих 138 пацієнтів 5-річний показник ВБОЗ становив 22%. Крім того, результати ретроспективного аналізу 795 пацієнтів з мКРР, які раніше не отримували лікування, включених до рандомізованого дослідження фази III Intergroup N9741, в якому оцінювали ефективність схем хіміотерапії, що переважно містять оксаліплатин, показали, що 24 пацієнта (3,3%; 2 з 24 пацієнтів мали метастази) після лікування змогли пройти радикальну резекцію.⁵⁸² У цій групі медіана ЗВ становила 42,4 місяця.

Крім того, схему FOLFOXIRI першої лінії (інфузійний 5-ФУ, ЛВ, оксаліплатин, іринотекан) порівнювали зі схемою FOLFIRI (інфузійний 5-ФУ, ЛВ, іринотекан) у двох рандомізованих клінічних випробуваннях у пацієнтів з неоперабельним захворюванням.^{583,584} В обох дослідженнях застосування схеми FOLFOXIRI призвело до збільшення показника вторинної резекції R0: 6% проти 15%, $P=0,033$ у випробуванні Північно-Західної онкологічної групи (GONO)⁵⁸³ та 4% проти 10%, $P=0,08$ у випробуванні комітету зі шлунково-кишкових захворювань Гретької дослідницької онкологічної групи (HORG).⁵⁸⁴ У спостережній фазі дослідження GONO

5-річна виживаність була вищою в групі, яка отримувала схему FOLFOXIRI (15% проти 8%), з медіаною ЗВ 23,4 проти 16,7 місяців ($P=0,026$).⁵⁸⁵

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 перетворення неоперабельного захворювання на операбельне. Наприклад, у випробуванні фази II CELIM пацієнти були рандомізовані для отримання цетуксимабу зі схемою FOLFOX6 або FOLFIRI.⁵⁸⁶ За даними ретроспективного аналізу у пацієнтів з екзоном 2 гена *KRAS* дикого типу в обох групах лікування комбінована операбельність зросла з 32% до 60% після хіміотерапії з додаванням цетуксимабу ($P<0,0001$). Остаточний аналіз цього дослідження показав, що медіана ЗВ усієї когорти становила 35,7 місяців (95%-ний ДІ 27,2–44,2 місяців) за відсутності різниці між групами.⁵⁸⁷ В іншому нещодавньому РКВ порівнювали хіміотерапію (mFOLFOX6 або FOLFIRI) плюс цетуксимаб із хіміотерапією окремо у пацієнтів з неоперабельним КРР з метастазами у печінку.⁵⁸⁸ Первинною кінцевою точкою була частота переведення в операбельний стан, підтверджений оцінкою з боку багатопрофільної групи. Після оцінки було визначено, що радикальна резекція печінки підходить 20 із 70 пацієнтів (29%) у групі цетуксимабу та 9 із 68 пацієнтів (13%) у контрольній групі. Частота резекції R0 становила 25,7% у групі цетуксимабу та 7,4% у контрольній групі ($P<0,01$). Крім того, хірургічна операція збільшила середній час виживаності порівняно з особами, які перенесли резекцію, в обох групах, при цьому у пацієнтів, які отримували цетуксимаб, виживаність зросла (46,4 проти 25,7 місяців; $P=0,007$ для групи цетуксимабу та 36,0 проти 19,6 місяців; $P=0,016$ для контрольної групи).

У рандомізованому випробуванні фази II VOLFI порівнювали ефективність і безпеку схеми mFOLFOXIRI в комбінації з панітумумабом та FOLFOXIRI окремо у пацієнтів з переважно неоперабельним мКРР з *RAS* дикого типу.⁵⁸⁹ У когорті з неоперабельними потенційно змінюваними метастазами 75% остаточно перетворились на операбельні за допомогою схеми FOLFOXIRI + панітумумаб порівняно з 36,4% при застосуванні схеми FOLFOXIRI окремо. ЧЗВ також зросла при застосуванні комбінації порівняно із застосуванням схеми FOLFOXIRI окремо, тоді як ВБП була подібною в обох групах лікування, а щодо ЗВ спостерігалась тенденція на користь комбінованої схеми. У недавньому мета-аналізі 4 РКВ був зроблений висновок, що додавання цетуксимабу або панітумумабу до хіміотерапії значно збільшило частоту відповіді, частоту резекції R0 (11%–18%; ВР 1,59; $P=0,04$) та ВБП, але не ЗВ у пацієнтів з пухлинами, що містять екзон 2 гена *KRAS* дикого типу.⁵⁹⁰ У рандомізованому дослідженні фази III TRIPLETE будуть порівнювати схему mFOLFOXIRI плюс панітумумаб зі схемою mFOLFOX6 плюс панітумумаб як початковою терапією для пацієнтів з неоперабельним мКРР з *RAS* та *BRAF* дикого типу.⁵⁹¹

Також вивчалось значення бевацизумабу у пацієнтів з неоперабельним мКРР, чий стан може бути переведено у операбельний зі зменшенням розміру пухлини. Певні дані свідчать про те, що бевацизумаб помірно покращує показник відповіді на схемі лікування на основі іринотекану.⁵⁹² Отже, коли для переведення неоперабельного захворювання у операбельний стан обирають схему на основі іринотекану, використання бевацизумабу виглядає доречним. З іншого боку, результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування, у якому використовували схеми CAPEOX або FOLFOX з бевацизумабом чи без нього, не вказували на переваги з точки зору показника відповіді або регресії пухлини при додаванні бевацизумабу, як було визначено дослідниками і незалежною радіологічною наглядовою комісією.⁵⁹³ Тому аргументи на користь використання бевацизумабу разом зі схемами на основі оксаліплатину з метою «переведення в операбельний стан» не є переконливими. Однак, оскільки наперед невідомо, чи буде досягнуто операбельний стан, використання бевацизумабу разом зі схемами на основі оксаліплатину у цьому випадку є прийнятним.

При плануванні хіміотерапії для пацієнтів з початково неоперабельним захворюванням група експертів рекомендує запланувати повторне хірургічне обстеження через 2 місяці після початку хіміотерапії, а ті пацієнти, які продовжують отримувати хіміотерапію, мають проходити повторне хірургічне обстеження кожні 2 місяці.^{580,594-596} Повідомлені ризики, пов'язані з хіміотерапією, включають можливість розвитку синусоїдальної дилатації печінки, стеатозу або стеатогепатиту.^{576,581,597} Тому, щоб обмежити розвиток гепатотоксичних ефектів, рекомендується виконати хірургічну операцію якомога швидше після того, як стан пацієнта стане операбельним.

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

Періопераційне застосування хіміотерапії рекомендується для більшості пацієнтів, які проходять резекцію печінки або легень, з метою підвищення ймовірності ерадикації залишкового мікроскопічного захворювання. У 2018 році група експертів переглянула свої рекомендації щодо лікування синхронних метастазів у печінку та/або легені, віддавши перевагу в лікуванні цих пацієнтів підходу ТНТ. Неоад'ювантна та/або ад'ювантна терапія все ще може бути розглянута для пацієнтів з операбельними метакронними метастазами. Мета-аналіз виявив три рандомізованих клінічних випробування, в яких порівнювали хірургічну операцію окремо з хірургічною операцією плюс системна терапія у 642 пацієнтів з колоректальними метастазами в печінку, які підлягали оцінці.⁵⁹⁸ Зведений аналіз вказав на користь хіміотерапії з точки зору ВБП (зведене ВР 0,75; ДІ 0,62–0,91; $P=0,003$) та ВБОЗ (зведене ВР 0,71; ДІ 0,58–0,88; $P=0,001$), але не з точки зору ЗВ (зведене ВР 0,74; ДІ 0,53–1,05; $P=0,088$). Інший мета-аналіз, опублікований у 2015 році, об'єднав дані 1896 пацієнтів із 10 досліджень, а також виявив, що періопераційна хіміотерапія покращує ВБОЗ (ВР 0,81; 95%-ний ДІ 0,72–0,91; $P=0,0007$), але не ЗВ (ВР 0,88; 95%-ний ДІ 0,77–1,01; $P=0,07$) у пацієнтів з операбельними колоректальними метастазами в печінку.⁵⁹⁹ Додаткові нещодавні мета-аналізи також не виявили статистично значущої переваги з точки зору ЗВ при додаванні ад'ювантної хіміотерапії при операбельному мКРР.⁶⁰⁰⁻⁶⁰²

Вибір схеми хіміотерапії в періопераційному періоді залежить від кількох факторів, включно з хіміотерапією в анамнезі пацієнта, синхронним чи метакронним статусом захворювання, а також показником відповіді та проблемами безпеки/токсичності, пов'язаними зі схемами, як зазначено у Настановах. Застосування біопрепаратів не рекомендується для періопераційного лікування метастатичного захворювання, за винятком початкової терапії неоперабельних пацієнтів, статус яких може стати операбельним.

Хоча користь періопераційної хіміотерапії для пацієнтів з метастазами у печінку не повністю підтверджено у рандомізованих клінічних випробуваннях, у недавньому дослідженні фази III EORTC (EORTC 40983), у якому оцінювали використання періопераційної схеми FOLFOX (6 циклів до та 6 циклів після хірургічної операції) у пацієнтів з початково операбельними метастазами у печінку, абсолютне збільшення 3-річної ВБП становило 8,1% ($P=0,041$) та 9,2% ($P=0,025$) в усіх придатних пацієнтів та всіх пацієнтів, які перенесли резекцію відповідно, коли хіміотерапію в поєднанні з хірургічною операцією порівнювали з хірургічною операцією окремо.⁶⁰³

Частковий показник відповіді після передопераційного застосування схеми FOLFOX становил 40%, а післяопераційна смертність була $<1\%$ в обох групах лікування. Однак між групами не було виявлено різниці в ЗВ, можливо, тому, що терапія другої лінії була призначена 77% пацієнтів у групі хірургічної операції окремо та 59% пацієнтів у групі хіміотерапії.⁶⁰⁴ Крім того, у багатоцентровому дослідженні фази II, яке вивчало доцільність та ефективність передопераційної схеми mFOLFOX6 для пацієнтів з операбельними метастазами в печінку, було відзначено доцільність цього підходу.⁶⁰⁵ Трирічні показники ЗВ та ВБП становили 81,9% та 47,4% відповідно.

Оптимальна послідовність системної терапії та резекції залишається невідомою. Пацієнти з операбельним захворюванням спочатку можуть пройти резекцію, а потім отримати післяопераційну ад'ювантну хіміотерапію. В якості альтернативи може використовуватись періопераційна (неoad'ювантна плюс післяопераційна) системна терапія.^{600,606}

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» для резекції через можливість прогресування захворювання або досягнення повної відповіді, що ускладнює визначення ділянок для резекції.^{449,607,608} Насправді, результати останніх досліджень пацієнтів з КРР, які отримували передопераційну терапію, показали, що життєздатний рак все ще був присутній у більшості початкових місць метастазів, коли було виконано патологічне дослідження ділянок, незважаючи на досягнення повної відповіді, підтвердженої даними КТ.⁶⁰⁸⁻⁶¹⁰ Тому під час передопераційної системної терапії необхідно часто проводити обстеження і підтримувати тісний зв'язок між хіміотерапевтами, радіологами, хірургами та пацієнтами для розробки стратегії лікування, яка дозволить оптимізацію впливу передопераційної схеми та вибір належного часу проведення хірургічної операції.⁵⁷⁶

Інші зареєстровані ризики, пов'язані з передопераційною терапією, включають можливість розвитку стеатогепатиту печінки та синусоїдального ураження печінки при застосуванні схем хіміотерапії на основі іринотекану та оксалиплатину відповідно.⁵⁷⁶⁻⁵⁸⁰ Щоб зменшити розвиток гепатотоксичності, слід обмежити період неoad'ювантної терапії 2–3 місяцями, а пацієнти мають перебувати під ретельним спостереженням з боку багатопрофільної групи.

Слід зазначити, що деякі підходи до лікування пацієнтів з раком прямої кишки та операбельними синхронними метастазами у легені або печінку відрізняються від підходів для пацієнтів з раком ободової кишки подібної стадії. Зокрема, початкові варіанти лікування синхронного операбельного раку прямої кишки включають передопераційну хіміопроменеу терапію, спрямовану на лікування первинної пухлини, передопераційну схему хіміотерапії для лікування метастатичного захворювання, а також хірургічний підхід (тобто поетапну чи синхронну резекцію метастазів і ураження прямої кишки). Перевагою початкової хіміопроменевої терапії є можливе зниження ризику недостатності органів малого таза після операції, в той час як недоліком є те, що передопераційна ПТ органів малого таза може знизити переносимість системних ад'ювантних схем, що містять бевацизумаб, у такий спосіб обмежуючи подальше лікування системного захворювання. Дані для прийняття рішення щодо вибору оптимального підходу до лікування у цій групі пацієнтів дуже обмежені.

Періопераційне застосування бевацизумабу при операбельному метастатичному захворюванні

Ефективність бевацизумабу в комбінації зі схемами FOLFOX та FOLFIRI у лікуванні неоперабельного метастатичного захворювання (див. розділ «Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання») зумовила дослідження його використання в комбінації з цими схемами для передопераційної терапії. Однак безпеку застосування бевацизумабу до або після операції в комбінації зі схемами на основі 5-ФУ не було належним чином оцінено.

Ретроспективна оцінка даних двох рандомізованих клінічних випробувань за участю 1132 пацієнтів, які отримували хіміотерапію з бевацизумабом чи без нього як початкову терапію з приводу мКРР, показала, що частота ускладнень загоєння ран була підвищена для групи пацієнтів, які перенесли серйозну хірургічну процедуру під час отримання схеми на основі бевацизумабу, порівняно з групою, яка отримувала хіміотерапію окремо під час серйозної хірургічної операції (13% проти 3,4% відповідно; $P=0,28$).⁶¹¹ Однак, коли хіміотерапію плюс

бевацизумаб або хіміотерапію окремо застосовували до хірургічної операції, частота ускладнень загоєння ран в будь-якій групі пацієнтів була низькою (1,3% проти 0,5%; $P=0,63$). У рандомізованому випробуванні фази III HERATICA, яке було припинено передчасно через низький набір учасників, у пацієнтів, які отримували схему CAPEOX плюс бевацизумаб, глобальні показники якості життя були вищими, ніж у тих, хто отримував схему CAPEOX окремо після резекції метастазів у печінку, але щодо первинної кінцевої точки, тобто ВБОЗ, не вдалось зробити жодних висновків.⁶¹²

Мета-аналіз РКВ, опублікований у 2011 році, виявив, що додавання бевацизумабу до хіміотерапії зумовлює збільшення смертності, пов'язаної з лікуванням, ніж хіміотерапія окремо (ВР 1,33; 95%-ний ДІ 1,02–1,73; $P=0,04$), при цьому найпоширенішими причинами смерті були крововилив (23,5%), нейтропенія (12,2%) та перфорація шлунково-кишкового тракту (7,1%).⁶¹³ Однак у пацієнтів, які отримували бевацизумаб разом із хіміотерапією, частота венозної тромбоемболії не зросла порівняно з пацієнтами, які отримували хіміотерапію окремо.⁶¹⁴ 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 досить низький.⁶¹⁵ Ризик інсульту та інших артеріальних ускладнень підвищується у пацієнтів, які отримують бевацизумаб, особливо у пацієнтів віком 65 років і старше. Перфорація шлунково-кишкового тракту є рідкісним, але важливим побічним ефектом терапії бевацизумабом у пацієнтів з КРР.^{611,616} Розширена попередня абдомінальна операція, наприклад перітонеумектомія, може спричинити у пацієнтів перфорацію шлунково-кишкового тракту. FDA нещодавно схвалило маркування, що попереджає про ризик некротичного фасциті, іноді смертельного, який зазвичай виникає на тлі ускладнень загоєння ран, перфорації шлунково-кишкового тракту або утворення фістули після застосування бевацизумабу.⁶¹⁷

Група експертів рекомендує не використовувати бевацизумаб як неoad'ювантне лікування пацієнтів з операбельним метастатичним раком прямої кишки. Для пацієнтів, які отримують бевацизумаб з приводу неоперабельного захворювання і стан яких стає операбельним, група експертів рекомендує щонайменше 6-тижневий інтервал (що відповідає двом періодам напіввиведення препарату)⁶¹⁷ між останньою дозою бевацизумабу та хірургічною операцією. Повторне застосування бевацизумабу слід відкласти щонайменше на 6–8 тижнів після операції.

Періопераційне застосування цетуксимабу та панітумумабу при операбельному метастатичному захворюванні

Випробування New EPOC, яке було припинено передчасно, оскільки воно відповідало визначеним протоколом критеріям недоцільності, виявило відсутність користі цетуксимабу для періопераційної хіміотерапії з приводу метастазів (>85% отримували схему FOLFOX або CAPEOX; пацієнти, які раніше отримували оксаліплатин, отримували схему FOLFIRI).⁶¹⁸ Справді, на тлі менш ніж половини очікуваних явищ, в групі цетуксимабу ВБП була значно нижчою (14,8 проти 24,2 місяців; ВР 1,50; 95%-ний ДІ 1,00–2,25; $P<0,048$). Таким чином, група експертів не рекомендує панітумумаб та цетуксимаб для неoad'ювантної терапії. Група експертів також зазначає, що цетуксимаб та панітумумаб слід з обережністю призначати пацієнтам з неоперабельним захворюванням, яке потенційно може бути переведено в операбельний стан.

Коментар робочої групи: Останній абзац стосується, згідно результатів дослідження New EPOC, хворих з первинно операбельними метастатичними вогнищами у печінці, та не стосується хворих, що потребують конверсійної терапії, для яких додання інгібіторів EGFR є доцільним.

Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання

Сучасна стратегія ведення лікування дисемінованого мКРР включає різні активні препарати, як у комбінації, так і у вигляді монотерапії. Вибір терапії ґрунтується на врахуванні цілей терапії, типу та часу попередньої терапії, мутаційного профілю пухлини та різних профілів токсичності лікарських засобів, що входять до складу схеми лікування.

Хоча конкретні схеми, наведені в Настановах, призначають відповідно до того, чи вони показані для початкової терапії, терапії після першого прогресування чи терапії після другого прогресування, важливо пояснити, що ці рекомендації представляють собою континуум лікування і що ці лінії лікування скоріше розмиті, а не дискретні.⁶¹⁹ Наприклад, якщо оксаліплатин призначають у складі схеми початкового лікування, але припиняють через 12 тижнів або раніше через 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, що характеризується як стабілізація або прогресування; і 2) плани коригування терапії для пацієнтів, які зазнають певних токсичних ефектів. 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, а також потенціал хірургічного лікування та функціональний статус пацієнта.

Застосування підходу континууму лікування у веденні пацієнтів з метастатичним раком прямої кишки відбувається так само, як і у пацієнтів з метастатичним раком ободової кишки. Див. обговорення різних варіантів системного лікування у розділі «Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання» у Настановах NCCN з раку ободової кишки. Нижче обговорюється значення біомаркерів для вибору лікування в умовах поширених та метастатичних захворювань.

Біомаркери для системної терапії

Оскільки значення таргетної терапії для лікування поширеного КРР або КРР стає все більш помітним, група експертів NCCN розширила свої рекомендації щодо тестування на біомаркери.

Наразі для пацієнтів з мКРР рекомендується визначення статусу мутацій генів *KRAS/NRAS* та *BRAF* пухлини, а також ампліфікації *HER2* та статусу *MSI/MMR* (якщо це не було зроблено раніше). Тестування може стосуватись окремих генів або проводитись у складі панелі секвенування наступного покоління (NGS), хоча рекомендації щодо конкретної методології відсутні. Панелі NGS мають перевагу в тому, що вони можуть уловлювати 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*

Повідомлялось, що *EGFR* надмірно експресується у 49–82% колоректальних пухлин.⁶²⁰⁻⁶²³ Тестування *EGFR* клітин колоректальної пухлини не має доведеної прогностичної цінності для визначення ймовірності відповіді на цетуксимаб або панітумумаб. Дані дослідження BOND показали, що інтенсивність імуногістохімічного забарвлення *EGFR* в клітинах колоректальної пухлини не корелює з показником відповіді на цетуксимаб.⁶²⁴ Подібний висновок був зроблений щодо панітумумабу.⁶²⁵ Тому планове тестування *EGFR* не рекомендується, а його результат не має бути підставою для призначення чи відміни цетуксимабу чи панітумумабу.

У численних літературних джерелах було зазначено, що пухлини з мутацією в кодоні 12 або 13 екзону 2 гена *KRAS* по суті нечутливі до терапії цетуксимабом або панітумумабом.⁶²⁶⁻⁶³⁵

Останні дані показують, що мутації в гені *KRAS* за межами екзону 2 і мутації в гені *NRAS* також є предикторами відсутності користі від застосування цетуксимабу та панітумумабу.^{636,637}

Група експертів настійно рекомендує генотипування пухлинної тканини (первинної пухлини чи метастазів) на *RAS* (*KRAS/NRAS*) для всіх пацієнтів з мКРР. Пацієнтам з відомими мутаціями гена *KRAS* або *NRAS* не слід призначати цетуксимаб або панітумумаб, окремо чи в комбінації з іншими протипухлинними засобами, оскільки вони практично не забезпечують користі, при цьому спричиняють значну токсичність і дорого коштують.

Американська спілка клінічної онкології випустила оновлений попередній клінічний висновок щодо розширеного тестування на *RAS* для пацієнтів з мКРР, що узгоджується з рекомендаціями групи експертів NCCN.⁶³⁸ Настанови щодо молекулярних біомаркерів при КРР, розроблене ASCP, CAP, AMP та ASCO, також рекомендують тестування на *RAS* відповідно до рекомендацій NCCN.²⁸

Наразі рекомендація щодо тестування *RAS* не має на меті призначити оптимальну схему лікування першої лінії. Навпаки, раннє встановлення статусу *RAS* є доречним для планування континууму лікування, щоб інформація могла бути отримана незалежно від часу, а пацієнт і лікар могли обговорити наслідки наявності мутації *RAS*, коли все ще доступні інші варіанти лікування. Слід зазначити, що, оскільки інгібітори EGFR не застосовуються для лікування захворювання стадії I, II або III, *RAS*-генотипування КРР на цих ранніх стадіях не рекомендується.

Мутації гена *KRAS* є ранніми подіями у формуванні КРР, отже існує дуже тісна кореляція між статусом мутації в первинній пухлині та метастазами.^{639,640} З цієї причини генотипування *RAS* можна проводити на архівних зразках первинної пухлини або метастазу. За відсутності архівного зразка первинної пухлини або метастазу не слід отримувати свіжі зразки біопсії виключно з метою генотипування *RAS*.

Група експертів рекомендує виконувати тестування генів *KRAS*, *NRAS* та *BRAF* лише в лабораторіях, що відповідають вимогам CLIA (Поправки до закону щодо вдосконалення клінічних лабораторій від 1988 р.) і сертифіковані для виконання дуже складних молекулярних патологічних тестів.⁶⁴¹ Рекомендації щодо конкретної методології відсутні.⁶⁴² Ці три гени можна перевірити окремо або під час секвенування NGS.

Приблизно 40% випадків КРР характеризуються мутаціями в кодонах 12 і 13 в екзоні 2 кодуєчій області гена *KRAS*.^{626,643} У численних літературних джерелах було зазначено, що ці мутації екзону 2 гена *KRAS* є предикторами відсутності відповіді на цетуксимаб або панітумумаб,⁶²⁶⁻⁶³⁵ а у маркуванні цетуксимабу та панітумумабу, що відповідає вимогам FDA, зокрема вказано, що ці препарати не рекомендуються для лікування КРР, що характеризується цими мутаціями.^{644,645} Результати щодо прогностичної цінності мутацій гена *KRAS* неоднозначні. У випробуванні Alliance N0147 у пацієнтів з мутаціями екзону 2 гена *KRAS*, показник БРВ був вищим, ніж у пацієнтів без таких мутацій.⁶⁴⁶ Однак у цей час тест не рекомендується проводити з прогностичних причин.

У ретроспективному дослідженні De Roock et al⁶⁴⁷ підтвердили можливість того, що мутації кодону 13 (G13D) у гені *KRAS* можуть не бути абсолютним предиктором відсутності відповіді. У іншому ретроспективному дослідженні спостерігались подібні результати.⁶⁴⁸ Однак під час останнього ретроспективного аналізу 3 рандомізованих контрольованих випробувань фази III був зроблений висновок, що пацієнти з мутаціями гена *KRAS* G13D навряд чи дадуть відповідь на панітумумаб.⁶⁴⁹ У проспективному випробуванні фази II у одній групі оцінювали користь монотерапії цетуксимабом у 12 пацієнтів з рефрактерним мКРР, чиї пухлини містили мутації гена *KRAS* G13D.⁶⁵⁰ Первинна кінцева точка, 4-місячний показник виживаності без прогресування, не була досягнута (25%), при цьому спостерігалась відсутність відповіді. За попередніми результатами фази II AGITG у рамках випробування ICECREAM також не було відзначено користь монотерапії цетуксимабом у пацієнтів з мутаціями гена *KRAS* G13D.⁶⁵¹ Проте повідомлялось про часткову відповідь після лікування за схемою іринотекан плюс цетуксимаб у

9% пацієнтів із захворюванням, рефрактерним до іринотекану. Мета-аналіз восьми РКВ дійшов того самого висновку: що пухлини з мутаціями гена *KRAS* G13D не дають більш виражену відповідь на інгібітори EGFR, ніж пухлини з іншими мутаціями гена *KRAS*.⁶⁵² Група експертів вважає, що пацієнтів з будь-якою відомою мутацією гена *KRAS*, включно з G13D, не слід лікувати цетуксимабом або панітумумабом.

У дослідженні AGITG MAX 10% пацієнтів з мутаціями екзону 2 гена *KRAS* дикого типу мали мутації у екзонах 3 чи 4 гена *KRAS* або у екзонах 2, 3 та 4 гена *NRAS*.⁶⁵³ У випробуванні PRIME було виявлено, що 17% з 641 пацієнтів без мутацій екзону 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 випробування PRIME показав зниження показників ВБП (БР 1,31; 95%-ний ДІ 1,07–1,60; $P=0,008$) та ЗВ (БР 1,21; 95%-ний ДІ 1,01–1,45; $P=0,04$) у пацієнтів з будь-якою мутацією гена *KRAS* або *NRAS*, які отримували панітумумаб плюс схема FOLFOX, порівняно з тими, хто отримував схему FOLFOX окремо.⁶³⁶ Ці результати вказують на те, що панітумумаб не приносить користі пацієнтам з мутаціями гена *KRAS* або *NRAS* і навіть може мати шкідливий вплив на цих пацієнтів.

Було опубліковано оновлений аналіз випробування FIRE-3.⁶⁵⁴ Коли було враховано всі мутації *RAS* (*KRAS/NRAS*), показник ВБП значно знизився у пацієнтів з *RAS*-мутантними пухлинами, які отримували схему FOLFIRI плюс цетуксимаб, порівняно з пацієнтами з *RAS*-мутантними пухлинами, які отримували схему FOLFIRI плюс бевацизумаб (6,1 місяців проти 12,2 місяців; $P=0,004$). З іншого боку, серед пацієнтів з пухлинами з *RAS* дикого типу не спостерігалось різниці в ВБП залежно від схеми (10,4 місяців проти 10,2 місяців; $P=0,54$). Цей результат вказує на те, що цетуксимаб імовірно буде мати шкідливий вплив на пацієнтів з мутацією *RAS*.

Показання FDA для панітумумабу було оновлено, щоб зазначити, що панітумумаб у комбінації з хіміотерапією на основі оксаліплатину не показаний для лікування пацієнтів із захворюванням з мутаціями гена *KRAS* або *NRAS*.⁶⁴⁴ Група експертів NCCN з питань раку ободової кишки/раку прямої кишки вважає, що статус мутації гена *RAS* слід визначити при діагностуванні захворювання стадії IV. Пацієнтам з будь-якою відомою мутацією гена *RAS* не слід призначати цетуксимаб або панітумумаб.

Мутації гена BRAF V600E

Хоча мутації гена *RAS* вказують на відсутність відповіді на інгібітори EGFR, численні пухлини з *RAS* дикого типу все ще не дають відповідь на ці препарати. Таким чином, дослідження розглядали фактори, що знаходяться нижче *RAS*, як можливі додаткові біомаркери, що передбачають відповідь на цетуксимаб або панітумумаб. Майже 5%–9% колоректальних пухлин характеризуються специфічною мутацією у гені *BRAF* (V600E).^{655,656} З практичною метою мутації *BRAF* обмежені пухлинами, які не мають мутацій екзону 2 гена *KRAS*.^{655–657} Активація білкового продукту немутованого гена *BRAF* відбувається нижче активованого білка *KRAS* на шляху EGFR. Вважається, що мутований білковий продукт *BRAF* є конститутивно активним,^{658–660} тому, ймовірно, обходить інгібування EGFR під впливом цетуксимабу чи панітумумабу.

Обмежені дані незапланованого ретроспективного аналізу підгрупи пацієнтів з мКРР, які отримували лікування 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.^{656,661} Запланований підгруповий аналіз випробування PRIME також виявив, що мутації в гені *BRAF* вказують на поганий прогноз, але не передбачають користь від додавання панітумумабу до схеми FOLFOX у лікуванні першої лінії з приводу мКРР.⁶³⁶ 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 для лікування першої лінії.⁶⁵⁷

Ретроспективні дані щодо наступних ліній терапії свідчать про те, що мутований ген *BRAF* є маркером резистентності до анти-EGFR терапії в умовах лікування не першої лінії з приводу метастатичного захворювання.⁶⁶²⁻⁶⁶⁴ У ретроспективному дослідженні 773 зразків первинної пухлини, отриманих у пацієнтів із захворюванням, що не дає відповідь на хіміотерапію, 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%; $P=0,0012$).⁶⁶⁵ Крім того, дані багатоцентрового рандомізованого контрольованого випробування PICCOLO узгоджуються з цим висновком, вказуючи на шкідливий вплив додавання панітумумабу до іринотекану в умовах лікування не першої лінії у невеликій підгрупі пацієнтів з мутаціями *BRAF*.⁶⁶⁶

Мета-аналіз, опублікований у 2015 році, виявив 9 досліджень фази III та I дослідження фази II, які порівнювали цетуксимаб або панітумумаб зі стандартною терапією або найкращою підтримуючою допомогою, у яких взяли участь 463 пацієнтів з метастатичними колоректальними пухлинами з мутаціями *BRAF* (для лікування першої лінії, лікування другої лінії або для лікування рефрактерного захворювання).⁶⁶⁷ Додавання інгібітору EGFR не збільшило ВБП (ВР 0,88; 95%-ний ДІ 0,67–1,14; $P=0,33$), ЗВ (ВР 0,91; 95%-ний ДІ 0,62–1,34; $P=0,63$) або ЧЗВ (ВР 1,31; 95%-ний ДІ 0,83–2,08, $P=0,25$) порівняно з контрольними групами. Подібним чином, інший мета-аналіз 7 РКВ виявив, що цетуксимаб і панітумумаб не збільшували ВБП (ВР 0,86; 95%-ний ДІ 0,61–1,21) або ЗВ (ВР 0,97; 95%-ний ДІ 0,67–1,41) у пацієнтів з мутаціями *BRAF*.⁶⁶⁸

Мутації в гені *BRAF* є надійним прогностичним маркером.^{643,656,657,669-672} У проспективному аналізі тканин пацієнтів з раком ободової кишки стадій II та III, включених до випробування PETACC-3, було встановлено, що мутація *BRAF* є предиктором ЗВ у пацієнтів з низьким рівнем MSI (MSI-L) або стабільними мікросателітами (MSS) (ВР 2,2; 95%-ний ДІ 1,4–3,4; $P=0,0003$).⁶⁴³ Також у оновленому аналізі випробування CRYSTAL було виявлено, що пацієнти з метастатичними колоректальними пухлинами, які є носіями мутації *BRAF*, мають гірший прогноз, ніж пацієнти з геном дикого типу.⁶⁵⁶ Крім того, мутація гена *BRAF* була предиктором ЗВ у випробуванні AGITG MAX, при цьому ВР становило 0,49 (ДІ 0,33–0,73; $P=0,001$).⁶⁷⁰ У випробуванні COIN ЗВ у пацієнтів з мутаціями гена *BRAF* становила 8,8 місяців, у той час як у пацієнтів з мутаціями екзону 2 гена *KRAS* та пухлинами з екзоном 2 гена *KRAS* дикого типу показники ЗВ становили 14,4 місяців та 20,1 місяців відповідно.⁶⁵⁷ До того ж, вторинний аналіз випробувань N0147 і C-08 виявив, що мутації *BRAF* значною мірою пов'язані з гіршою виживаністю після рецидиву видаленого раку ободової кишки стадії III, зокрема у випадку первинних пухлин, розташованих у дистальних відділах ободової кишки.⁶⁷³ Результати нещодавнього систематичного огляду та мета-аналізу 21 дослідження, які включали 9 885 пацієнтів, свідчать про те, що мутація гена *BRAF* може супроводжувати специфічні клініко-патологічні високоризикові характеристики.⁶⁷⁴

Зокрема, був відзначений зв'язок між мутацією гена *BRAF* та проксимальною локалізацією пухлини (ВШ 5,22; 95%-ний ДІ 3,80–7,17; $P<0,001$), пухлинами T4 (ВШ 1,76; 95%-ний ДІ 1,16–2,66; $P=0,007$) та низьким ступенем диференціювання (ВШ 3,82; 95%-ний ДІ 2,71–5,36; $P<0,001$).

Група експертів вважає, що дані все частіше свідчать про малоймовірність того, що пацієнти з мутацією гена *BRAF* V600E дадуть відповідь на панітумумаб або цетуксимаб у вигляді монотерапії або в комбінації з цитотоксичною хіміотерапією, якщо це лікування не буде частиною схеми інгібіторів *BRAF* (таких як енкорafenіб плюс цетуксимаб або панітумумаб).⁶⁷⁵⁻

⁶⁷⁷ Група експертів рекомендує генотипування *BRAF* пухлинної тканини (первинної пухлини або метастазів⁶⁷⁸) при діагностиці стадії IV захворювання. Тестування на статус мутації *BRAF* V600E виконують на зразках тканини, зафіксованих у формаліні і залитих парафіном, використовуючи ампліфікацію ПЛР або аналіз секвенування ДНК. Алель-специфічна ПЛР є іншим прийнятним методом для виявлення цієї мутації, крім того, статус *BRAF* можна визначити за допомогою NGS.

Ампліфікація/надмірна експресія HER2

HER2 є членом того самого сімейства рецепторів сигнальної кінази, що й EGFR, і став успішною мішенню у лікуванні раку молочної залози як при поширеному захворюванні, так і для ад'ювантної терапії. Ампліфікація/надмірна експресія HER2 рідко відбувається при КРР (приблизно 3% у цілому), при цьому при пухлинах з *RAS/BRAF* дикого типу поширеність є вищою (5%–14%).⁶⁷⁹⁻⁶⁸¹ Спеціальні молекулярні діагностичні методи були запропоновані для тестування на HER2 при КРР,⁶⁸² а HER2-таргетні препарати тепер рекомендуються як варіанти подальшої терапії у пацієнтів з пухлинами з надмірною експресією HER2.^{680,683} З огляду на це Настанови NCCN рекомендують проводити тестування на ампліфікацію HER2 для пацієнтів з мКРР. Якщо вже відомо, що пухлина має мутацію гена *KRAS/NRAS* або *BRAF*, тестування на HER2 не потрібне.

Оскільки HER2-таргетні препарати поки залишаються експериментальним методом, заохочується участь пацієнтів у клінічних випробуваннях.

Наявні дані не підтверджують прогностичну цінність надмірної експресії HER2.⁶⁸⁴ 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.^{679,685} Наприклад, у когорті з 97 пацієнтів з мКРР з геном *RAS/BRAF* дикого типу медіана ВБП при застосуванні терапії першої лінії без інгібітора EGFR була однаковою незалежно від статусу HER2.⁶⁷⁹ Однак при терапії другої лінії інгібітором EGFR показник ВБП був достовірно коротшим у тих з ампліфікацією HER2 порівняно з тими без ампліфікації HER2 (2,9 місяців проти 8,1 місяця; ВР 5,0; $P < 0,0001$).

Статус dMMR/MSI-H

У клінічних випробуваннях відсоток колоректальних пухлин стадії IV, що характеризуються високим рівнем MSI (MSI-H) (дефіцитом MMR [dMMR]), коливається від 3,5% до 5,0% і становив 6,5% у Дослідженні стану здоров'я медсестер та Контрольному дослідженні стану здоров'я медичних працівників.⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁸ Пухлини з dMMR містять тисячі мутацій, які кодують мутантні білки, які можуть бути розпізнані імунною системою як мішені. Однак ліганди програмованої загибелі клітин, PD-L1 та PD-L2, на пухлинних клітинах можуть пригнічувати імунну відповідь шляхом зв'язування з рецептором запрограмованої загибелі клітин 1 (PD-1) на Т-ефекторних клітинах. Ця система розвинулась для захисту організму хазяїна від неконтрольованої імунної відповіді. Багато пухлин активізують PD-L1, у такий спосіб ухиляючись від імунної системи.⁶⁸⁹ 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 призначення інгібіторів контрольних точок з приводу захворювання з dMMR/MSI-H.⁶⁹⁰⁻⁶⁹² Настанови NCCN рекомендують універсальне тестування на MMR або MSI для всіх пацієнтів з раком ободової або прямої кишки в особистому анамнезі.

На додаток до свого значення як прогностичного маркера для використання імунотерапії при поширеному КРР, статус MMR/MSI також може допомогти ідентифікувати людей із синдромом Лінча. (див. вище *Синдром Лінча*).

Злиття генів NTRK

Три гени *NTRK* кодують білки тропоміозин-рецепторної кінази (TRK). Експресія TRK в основному відбувається в нервовій системі, де ці кінази допомагають регулювати біль, сприйняття руху/положення, апетит і пам'ять. Злиття гена *NTRK* призводить до надмірної експресії злитих білків TRK, що зумовлює постійну активність низхідного сигнального шляху.⁶⁹³ За оцінками останніх досліджень приблизно у 0,2–1% випадках КРР присутнє злиття гена *NTRK*.^{694,695} У дослідженні 2 314 зразків КРР, з яких 0,35% мали злиття гена *NTRK*, було виявлено, що випадки злиття гена *NTRK* обмежені пухлинами з генами *KRAS*, *NRAS* та *BRAF* дикого типу. Крім того, більшість пухлин КРР зі злиттям гена *NTRK* також мали dMMR.⁶⁹⁶ Ці результати

обґрунтовують обмеження тестування на злиття гена *NTRK* пацієнтами, які мають гени *KRAS*, *NRAS* та *BRAF* дикого типу. Інгібітори TRK є варіантами лікування пацієнтів з мКРР, позитивним за злиттям гена *NTRK*.^{693,697,698}

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon cancer Version 3.2021

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.⁸⁷⁶ 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.⁸⁷⁷ 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.⁸⁷⁸ 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.⁸⁷⁸ 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.^{879,880} 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.⁸⁸¹⁻⁸⁸⁴ 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.⁸⁸⁵ Цим пацієнтам можуть знизити дозу або запропонувати нефторпіримідинові схеми, хоча невідомо, чи кожен із цих пацієнтів перебуває у групі ризику.⁸⁸⁶ 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.⁸⁸⁶⁻⁸⁸⁷ 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%).⁸⁸⁷ 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.⁸⁸⁷ 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 DYPD обов'язково пов'язані з цим ризиком, загальне генотипування DYPD 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 оксаліплатином. 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-C⁸⁸⁸ та поступається схемі FOLFOX у міжгруповому дослідженні⁸⁸⁹) у будь-який момент континууму терапії. 5-ФУ в комбінації з іринотеканом або оксаліплатином слід застосовувати у вигляді інфузійної двотижневої схеми⁸⁹⁵ або ж можна застосовувати капецитабін із оксаліплатином.⁸⁹⁰

Голландське дослідження CAIRO показало багатообіцяючі результати щодо застосування капецитабіну/іринотекану (CapeIRI) в рамках терапії першої лінії при мКРР.⁸⁹¹ 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.⁸⁹² 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).⁸⁹³ 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.⁸⁹⁴ В аналогічному дослідженні за ініціативи іспанської групи були виявлені подібні результати у 77 пацієнтів.⁸⁹⁵ 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.⁸⁹⁴ 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.⁸⁹⁶ 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.⁸⁹⁷ 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.⁸⁹⁸⁻⁹⁰² 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.^{903,904} 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.⁹⁰³ Подібні результати спостерігалися у дослідженні CAIRO2 з додаванням цетуксимабу до схеми, що включає капецитабін, оксаліплатин та бевацизумаб.⁹⁰⁴ 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.⁹⁰⁵ 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.⁹⁰⁶

Додавання бевацизумабу слід розглядати як варіант, коли в якості стартової терапії обрано схему FOLFOX,⁹⁰⁷ 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»)⁹⁰⁸⁻⁹⁰⁹ 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 когортного реєстрового аналізу даних, отриманих від понад 2000 пацієнтів, підтверджують рівноцінність цих комбінацій.⁹¹⁰

Застосування оксаліплатину пов'язане зі збільшенням частоти виникнення периферичної сенсорної нейропатії.⁹¹¹ 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.⁹¹² 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.⁹¹³ Недавно проведений мета-аналіз РКД також дозволив дійти висновку, що періодичне проведення системної терапії не погіршує ЗВ порівняно з безперервним лікуванням.⁹¹⁴ 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

оксалиплатину, не повинні продовжувати подальшу терапію оксалиплатиною 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 оксалиплатину після 6 циклів за схемою FOLFOX для запобігання або зменшення нейротоксичності з продовженням застосування 5-ФУ/ЛВ і подальшим повторним введенням у схему оксалиплатину 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.⁹¹⁵ 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 ($P=0,046$).⁹¹⁵

У дослідженні CONCEPT також вивчали інтермітуючий підхід до застосування оксалиплатину у пацієнтів з прогресуючм КРР та виявили, що він зменшує прояви гострої периферичної сенсорної нейропатії ($P=0,037$) порівняно з безперервним застосуванням оксалиплатину.⁹¹⁶ Додавання перерв у терапії оксалиплатиною 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 оксалиплатиною.⁹¹⁷⁻⁹²⁴ 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.⁹²⁵ Тому група експертів рекомендує не застосовувати з цією метою інфузії кальцію/магнію.

CAPEOX в якості терапії першої лінії

Комбінацію капецитабіну та оксалиплатину, відому як CAPEOX або XELOX, вивчали в якості активної терапії першої лінії у пацієнтів з мКРР.⁹²⁶⁻⁹³¹ У рандомізованому дослідженні фази III, в якому порівнювали CAPEOX та FOLFOX у 2 034 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.⁹²⁶ Мета-аналіз даних РКД також вказав на те, що схеми CAPEOX та FOLFOX мали подібну користь у пацієнтів з мКРР.^{931,932}

Застосування оксалиплатину пов'язане зі збільшенням частоти виникнення периферичної сенсорної нейропатії (див. вище FOLFOX).⁹³³ Слід розглянути можливість припинення прийому оксалиплатину 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.⁹³⁴ Пацієнти, які мають прояви нейротоксичності при застосуванні оксалиплатину, не повинні отримувати подальшу терапію оксалиплатиною до тих пір, поки прояви нейротоксичності майже повністю не регресують. Група експертів не рекомендує використовувати інфузію кальцію/магнію для запобігання нейротоксичності, пов'язаної з оксалиплатиною.⁹²⁵

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;⁹³⁵ 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;⁹¹⁶ та 3) у пацієнтів Північної Америки частота виникнення ПР при застосуванні певних доз капецитабіну може бути вищою, ніж у пацієнтів з інших країн.⁹³⁵ Ці токсичні впливи можуть призводити до потреби коригування дози капецитабіну.⁹³²⁻⁹³⁵ 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).⁹³⁶

Додавання бевацизумабу може бути варіантом лікування, якщо в якості стартової терапії було обрано схему CAPEOX. 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 недавно проведеного когортного реєстрового аналізу даних, отриманих від понад 2000 пацієнтів, підтверджують рівноцінність цих комбінацій.⁹¹⁰

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.⁹³⁷ 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.⁹³⁸ 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.⁹³⁹ 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.^{940,941} 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,⁹⁴¹⁻⁹⁴³ хоча тяжка токсичність, спричинена іринотеканом, не виникає в усіх пацієнтів із цими поліморфізмами.⁹⁴³ Результати дослідження дозування та фармакокінетики свідчать про те, що дозування іринотекану має бути індивідуально підібраним залежно від генотипу UGT1A1.⁹⁴⁴ 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.⁹⁴⁰ Було представлено практичний підхід до визначення алелей UGT 1A1*28 для пацієнтів, які отримують іринотекан,⁹⁴³ 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.⁹⁴⁵ Дослідження III фази в Японії також продемонструвало, що схема FOLFIRI плюс бевацизумаб не є менш ефективною за схему mFOLFOX6 плюс бевацизумаб щодо показника ВБП.⁹⁴⁶ 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»).

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.⁹⁴⁹⁻⁹⁵¹ 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.⁹⁵²

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.⁹⁵³ 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.^{954,955} 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,⁹⁵⁴ 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; $P=0,337$).⁹⁵⁵ 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),⁹⁵⁴ 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.⁹⁵⁶ 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.⁹⁵⁷ 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).⁹⁵⁸

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.⁹⁵⁹ Первинна кінцева точка медіанної ВБП 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.^{960,961}

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.⁹⁶² 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.^{963,964} 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 ($P=0,008$).⁹⁵⁰ 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.⁹⁵¹ 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.⁹⁶⁵ Додавання бевацизумабу до схем, що містять оксалиплатин, 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; $P=0,077$).⁹⁶⁵ 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.⁹⁶⁵ 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.⁹⁶⁵

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).⁹⁶⁶ 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.

Проспективне 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.⁹⁶⁷ 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).⁹⁶⁸ Декілька мета-аналізів продемонстрували користь застосування бевацизумабу в терапії першої лінії з приводу мКРР.^{969–976} 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; $P<0,00001$).⁹⁷⁷ 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 KPP IV стадії, яка була встановлена у період між 2002 та 2007 роками (ВР 0,85; 95% ДІ 0,78–0,93).⁹⁷⁸ 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,^{979,980} 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.⁹⁸¹ 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 стадій⁹⁸² 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%).⁹⁸³ Однак у пацієнтів, які отримували бевацизумаб разом із хіміотерапією, частота венозної тромбоемболії не зросла порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію.⁹⁸⁴ 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.⁹⁸⁵ 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 KPP.⁹⁸⁶ Обширні інтраабдомінальні хірургічні втручання в анамнезі, такі як перитонеальний стріпінг, можуть сприяти перфорації ШКТ. У невеликій вибірці пацієнтів з прогресуючим раком яєчників спостерігався неприпустимо високий показник перфорації ШКТ під час лікування бевацизумабом.⁹⁸⁷ 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.⁹⁶⁰

Застосування бевацизумабу може перешкоджати загоєнню ран.⁹⁸⁶ Ретроспективна оцінка даних двох рандомізованих досліджень за участю 1 132 пацієнтів, які отримували хіміотерапію з бевацизумабом або без нього в якості стартової терапії при мKPP, 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; $P=0,28$).⁹⁸⁶ 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).⁹⁸⁸ 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.⁹⁸⁹ Група експертів рекомендує дотримання інтервалу не менше 6 тижнів (що відповідає двом періодам напіввиведення препарату)⁹⁸² 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.⁹⁹⁰

Незважаючи на те, що цей мета-аналіз був розкритикований,^{991,992} результати підтверджуються нещодавно отриманими результатами дослідження NSABP Protocol C-08. До цього випробування були включені пацієнти з KPP 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.⁹⁹³ 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.⁹⁹⁴

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.⁹⁹⁵ 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.⁹⁹³ На підставі клінічних випадків та невеликого дослідження, застосування панітумумабу є доцільним у пацієнтів, у яких виникли серйозні інфузійні реакції на цетуксимаб.⁹⁹⁶⁻⁹⁹⁸ 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.⁹⁹⁹⁻¹⁰⁰² Нещодавно створена робоча група NCCN розглядала питання лікування дерматологічних та інших токсичних явищ, пов'язаних з інгібіторами EGFR.¹⁰⁰³ Цетуксимаб та панітумумаб також асоціюються з ризиком розвитку венозної тромбоемболії та інших серйозних ПР.^{1004,1005}

На підставі результатів випробувань PACCE та CAIRO2 експертна група наполегливо рекомендує не застосовувати бевацизумаб одночасно з цетуксимабом або панітумумабом (див. вище Бевацизумаб). 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.¹⁰⁰⁶⁻¹⁰¹⁴ 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.¹⁰⁰⁷ 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 ВВП 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.¹⁰⁰¹ 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; $P=0,04$).¹⁰⁰⁵ 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.¹⁰¹⁴ 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.⁹⁹⁶⁻⁹⁹⁹ 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 пухлинами¹⁰⁰⁶ 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,¹⁰⁰⁶⁻¹⁰⁰⁹ 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; $P=0,02$).¹⁰¹⁵ 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.¹⁰¹⁵ 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.¹⁰¹⁶ 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).¹⁰¹⁷

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.^{1017,1018}

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. Хоча дані, що підтверджують статистично достовірну користь за частотою об'єктивної відповіді та ВБП 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; $P=39$).¹⁰¹⁹

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 ВБП (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. Однак пошукові аналізи дослідження COIN свідчать про користь додавання цетуксимабу у пацієнтів, які отримували терапію за схемою FOLFOX замість CAPEOX.

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 ВБП у цій популяції пацієнтів у рамках рандомізованого дослідження фази III NORDIC VII за ініціативи Скандинавської групи з біомодуляції колоректального раку.¹⁰²⁰

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 ВБП (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.¹⁰²¹ 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).¹⁰²² Справді, на тлі того, що в пацієнтів із групи, де застосовували цетуксимаб, виникло менш ніж половина очікуваних явищ, ВБП 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; $P=0,036$).¹⁰²³ 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 або схемою FOLFIRI 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.¹⁰²⁴ 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).¹⁰²⁴

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.¹⁰²⁵

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.^{1026,1027} 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. 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.¹⁰²⁸ 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; $P=0,029$).¹⁰²⁹ Незважаючи на те, що ці дані є цікавими, зробити остаточні висновки стає на заваді невеликий розмір вибірки та обмеження аналізу підгруп.¹⁰³⁰

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.^{1031,1032}

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.¹⁰³³ 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.¹⁰³⁴ 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.¹⁰³⁵ 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 РПК

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 цитуксимабу.
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 KPP, резистентним до 5-ФУ.¹⁰³⁶

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 терапією¹⁰³⁷ або інфузійним введенням 5-ФУ/ЛВ.¹⁰³⁸ У дослідженні Rougier та співавт.¹⁰³⁸ 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.¹⁰³⁷ 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.¹⁰³⁹ 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.¹⁰⁴⁰

У мета-аналізі рандомізованих досліджень було доведено, що додавання таргетного препарату після лікування препаратами першої лінії покращує результати, але також підвищує токсичність.¹⁰⁴¹ 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.¹⁰⁴² 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. 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.¹⁰⁴³ 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 2.¹⁰⁴⁴ 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.¹⁰⁴⁴ 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.¹⁰⁴⁵ 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.⁹⁹⁹ Ці результати були підтверджені в кінцевих результатах дослідження Study 181.¹⁰¹⁸ Крім того, повторний аналіз дослідження STEPP показав, що користь від комбінації спостерігалась в учасників без мутацій

гена RAS.¹⁰⁴⁶ 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. 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.¹⁰⁴⁷

Цетуксимаб вивчали в якості монотерапії,^{1048,1049} а також в комбінації з іринотеканом¹⁰⁴⁷ 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.¹⁰⁵⁰ 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).^{1050вв}

У ретроспективному аналізі підгрупи пацієнтів з відомим статусом пухлини KRAS екзона 2, які отримували монотерапію цетуксимабом у якості терапії другої лінії,¹⁰⁵¹ було продемонстровано, що користь застосування цетуксимабу в порівнянні з найкращою підтримувальною терапією була більш значною у пацієнтів з пухлинами дикого типу KRAS екзона 2.¹⁰⁵² 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.¹⁰⁵²

У рандомізованому, багатоцентровому, відкритому дослідженні ASPЕCCT фази III порівнювали монотерапію цетуксимабом із монотерапією панітумумабом в умовах метастазів, рефрактерних до хіміотерапії.¹⁰⁵³ 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 ASPЕCCT 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).¹⁰⁵⁴

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.¹⁰⁵⁵ 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.¹⁰⁵⁶ 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 2.¹⁰⁵⁷

Подібні результати були отримані у рандомізованому дослідженні ВЕВУР 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; $P=0,001$).¹⁰⁵⁸ 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.¹⁰⁵⁹ Не було виявлено жодної різниці між показниками ВБП 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.¹⁰⁶⁰ 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).¹⁰⁶¹

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 рамуцизумабу (див. нижче), враховуючи токсичність та/або вартість.¹⁰⁶² Крім призначення другої лінії терапії, бевацизумаб можна комбінувати з трифлуридин-типірацилом [див. нижче інформацію про трифлуридин-типірацил (TAS-102)].

Зів-афліберсепт

Зів-афліберсепт – це рекомбінантний білок, який містить частину рецепторів до VEGF-1 і 2 людини, приєднаних до частини Fc людського IgG1.¹⁰⁶³ 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; $P=0,003$).¹⁰⁶⁴ 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.¹⁰⁶⁵

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.¹⁰⁶² 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.¹⁰⁶⁶ 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.¹⁰⁶²

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.¹⁰⁶⁷ 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.¹⁰⁶⁸ Первинна кінцева точка ЗВ у популяції пацієнтів, яким була призначена терапія (ITT) 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.¹⁰⁶⁹

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. 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.¹⁰²⁶

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.^{1070,1071} 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%).¹⁰⁷⁰

Згодом у рандомізованій групі дослідження BEACON також повідомлялося про обнадійливі результати, включаючи позитивний вплив на показники ЗВ.¹⁰⁷¹ Для цієї частини дослідження 665 пацієнтів були рандомізовані для отримання або трикомпонентної терапії, двокомпонентної терапії енкарафенібом 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.¹⁰⁷² 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 енкарафенібу та цетуксимабу або панітумумабу.

Існують дані про застосування цетуксимабу або панітумумабу у комбінації з іринотеканом та вемурафенібом¹⁰⁷³ або дабрафенібу плюс траметиніб¹⁰⁷⁴ для мКРР із мутацією V600E BRAF. Однак, враховуючи вищенаведені дані та/або нижчу токсичність двокомпонентної терапії із застосуванням енкарафенібу, експертна група проголосувала за невиключення 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 (T-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.¹⁰⁷⁵ 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 HER2.¹⁰⁷⁶ 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 II.¹⁰⁵⁵ 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).¹⁰⁵⁵

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.¹⁰⁷⁷ 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, іпілііумаб 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.

У дослідженні фази II 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.¹⁰⁷⁸ 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 рMMR-позитивним КРР 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 КРР та становили 2,2 та 5,0 місяців у групі з рMMR-позитивним КРР 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 мКРР, у яких застосовували

принаймні одну терапію нижчої лінії.¹⁰⁷⁹ 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-1,¹⁰⁸⁰ яке вивчали в комбінації з іпілілумабом або без нього у пацієнтів з мКРР у мультикогортному дослідженні CheckMate-142.¹⁰⁸¹ Одна когорта цього дослідження включала 74 пацієнтів з dMMR- позитивним КРР, 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.¹⁰⁸² Інша когорта пацієнтів дослідження CheckMate-142 включала 119 пацієнтів з dMMR-позитивним КРР, 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.¹⁰⁸¹ 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.¹⁰⁸³

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.¹⁰⁸⁴

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.¹⁰⁸³ 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 КРР 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 іпілілумаб або достарлімаб-gxly як варіанти лікування наступної лінії у пацієнтів з метастатичним dMMR/MSI-H-позитивним КРР. 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.¹⁰⁸⁵ Найбільш поширені імуноопосередковані побічні реакції стосуються шкіри, печінки, нирок, травного тракту, легень та ендокринної системи.¹⁰⁸⁴⁻¹⁰⁸⁸ 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.^{1089,1090}

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

В недавніх проведених дослідженнях було виявлено, що у приблизно від 0,2% до 1% KPP відбувається злиття генів NTRK. 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.^{1091,1092}

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 гена NTRK, в тому числі у чотирьох пацієнтів із раком товстої кишки.¹⁰⁹⁰ Для всієї популяції ЗЧВ становило 75% (95% ДІ 61–85%) за результатами незалежної експертизи та 80% (95% ДІ 67–90%) за оцінкою дослідника, хоча в інструкції з медичного застосування вказано, що ЗЧВ для саме пухлин товстої кишки становить 25%.¹⁰⁹³ Було встановлено, що ларотректиніб має добру переносимість, оскільки більшість (93%) ПР мають ступінь тяжкості 1 або 2, а більш ніж у 5% пацієнтів не спостерігалася жодних ПР 3 або 4 ступеня тяжкості. Подальший аналіз цих трьох досліджень включав 159 пацієнтів, вісім – із раком товстої кишки, і як наслідок повідомлялося про схожі з попереднім аналізом результати.¹⁰⁹⁴ 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%).¹⁰⁹⁵ 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.¹⁰⁹⁴ 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%) спостерігалася 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, енкарафеніб, ларотректиніб та фам-трастузумаб в Україні не зареєстровані.

Регорафеніб

Регорафеніб – це низькомолекулярний інгібітор великої кількості кіназ (включаючи рецептори VEGF, рецептори фактора росту фіброblastів [FGF], рецептори фактора росту тромбоцитів [PDGF], BRAF, KIT та RET), які беруть участь у різних процесах, включаючи ріст пухлини та ангиогенез.¹⁰⁹⁶ 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.¹⁰⁹⁷ 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.¹⁰⁹⁸ 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/десквамация (6%).¹⁰⁹⁸ Тяжкий та смертельний токсичний вплив на печінку спостерігався у 0,3% з 1 100 пацієнтів, які отримували регорафеніб у рамках всіх досліджень.¹⁰⁹⁷ 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.¹⁰⁹⁹ 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.¹¹⁰⁰ 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.¹¹⁰¹ В проспективному спостережному дослідженні CORRELATE оцінювали безпеку та ефективність регорафенібу у 1 037 пацієнтів з мКРР в умовах реальної клінічної практики.¹¹⁰² 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.¹¹⁰³ 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 регорафенібу.

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 в пацієнтів з КРР були обіцяючими.^{1104,1105}

Результати подвійного сліпого, рандомізованого, контрольованого міжнародного дослідження фази III RECURSE були опубліковані в 2015 році,¹¹⁰⁶ згодом після цього FDA було схвалено трифлуридин-типірацил.¹¹⁰⁸ У 800 пацієнтів з мКРР, у яких захворювання прогресувало впродовж щонайменше двох попередніх схем лікування, були рандомізовані у співвідношенні 2:1 у групі 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; $P < 0,001$).¹¹⁰⁸ 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.¹¹⁰⁶ У післяреєстраційному спостережному дослідженні не було виявлено жодних неочікуваних сигналів безпеки,¹¹⁰⁷ а аналіз підгруп дослідження RECURSE повідомив про подібну ефективність та безпеку незалежно від віку, географічного походження або статусу мутації KRAS.¹¹⁰⁹

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.¹¹¹⁰ 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.¹¹¹¹ 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; $P < 0,001$).¹¹¹²

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 регорафеніб; 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.¹¹¹³ 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).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer Version 2.2021

Рекомендації щодо лікування з приводу операбельних синхронних метастазів

Якщо пацієнти мають КРР та синхронні метастази лише в печінку чи лише у легені, експертна група рекомендує підхід ТНТ з вибором передопераційної терапії на основі прогнозованого статусу ЦКР за допомогою МРТ. Метою первинного системного лікування є рання ерадикація мікрометастазів, у той час як метою короткострокової ПТ або довгострокової хіміопроменевої терапії є місцевий контроль захворювання перед хірургічною операцією/місцевою терапією. Пацієнти з прогнозованим чітким ЦКР мають отримувати хіміотерапію, як описано в Настановах, з наступною короткостроковою ПТ або довгостроковою хіміопроменевою терапією. Пацієнти з прогнозованим ураженням ЦКР можуть отримувати 1) хіміотерапію з наступною довгостроковою хіміопроменевою терапією або 2) короткострокову ПТ або довгострокову хіміопроменевою терапію з наступною хіміотерапією.

Як і в інших випадках, загальна тривалість періопераційної терапії не повинна перевищувати 6 місяців. Перед резекцією слід виконати повторне стадіювання.

У різних установах-членах NCCN існують відмінності у виборі підходу неoad'ювантної терапії з приводу операбельних синхронних метастазів. Стандартна практика в деяких установах полягає в тому, щоб почати з хіміотерапії, а потім стратифікувати подальше лікування на основі ступеня метастатичного захворювання та відповіді на початкову терапію. Якщо ризик віддаленої невдачі вважається найбільшою проблемою, наступним курсом лікування буде резекція. Якщо місцева невдача є більш імовірною, то перед хірургічною операцією буде призначено ПТ.

Резекцію первинної пухлини та печінки можна виконати одночасно з неoad'ювантним лікуванням або після нього.⁶⁹⁹⁻⁷⁰⁶ Історично, при поетапному підході зазвичай спочатку видаляли первинну пухлину. Однак підхід до резекції печінки перед резекцією первинної пухлини в даний час добре прийнятий. Крім того, нові дані свідчать про те, що хіміотерапія з подальшою резекцією метастазів у печінку перед резекцією первинної пухлини може бути ефективним підходом у деяких пацієнтів, хоча необхідне проведення додаткових досліджень.⁷⁰⁷⁻⁷⁰⁹ Крім того, у цьому випадку варіантом лікування є неoad'ювантне короткочасне опромінення первинних пухлин прямої кишки Т1–Т3.⁷¹⁰ Місцеві абляційні процедури можна розглянути замість або на додаток до резекції у випадках олігометастазів у печінку чи легені (див. вище *Місцева терапія метастазів*), але зазвичай перевагу віддають резекції.

Якщо пацієнт отримує короткострокову ПТ, операцію слід виконати протягом 1 тижня або відкласти на 6–8 тижнів. Для інших пацієнтів хірургічне втручання/місцеву терапію слід проводити через 5–12 тижнів після завершення лікування. Група експертів визнає, що деякі пацієнти не можуть бути кандидатами на хіміотерапію або опромінення. У таких випадках вибір варіанту лікування має ґрунтуватись на думці лікаря.

Рекомендації щодо лікування з приводу неоперабельних синхронних метастазів

У спробі перевести стан пацієнтів в операбельний, пацієнти з неоперабельними синхронними метастазами лише в печінку або в легені або ті, хто не підходить для операції з медичної точки зору, мають отримувати інтенсивну системну терапію з приводу прогресуючого або метастатичного захворювання (див. вище *Визначення операбельного стану та Переведення в операбельний стан*). Для пацієнтів, стан яких можна перевести в операбельний, слід розглянути схеми хіміотерапії з високим показником відповіді.⁷¹¹ Ці пацієнти мають проходити повторну оцінку на можливість резекції через 2 місяці хіміотерапії та кожні 2 місяці після цього під час

проходження такої терапії. Пацієнти, стан яких став операбельним, мають отримувати короткострокову ПТ (оптимально) або довгострокову хіміопроменеву терапію з наступною негайною або відкладеною поетапною або синхронною резекцією та/або місцевою терапією метастазів та резекцією ураження прямої кишки. Пацієнти, які залишаються неоперабельними після початкової системної терапії, повинні перейти до системної терапії другої лінії з приводу прогресуючого або метастатичного захворювання. Перед терапією другої лінії може бути призначена паліативна ПТ або хіміопроменева терапія, якщо під час лікування першої лінії відбулось прогресування первинної пухлини.

Результати недавнього дослідження свідчать про те, що резекція первинної пухлини при неоперабельних колоректальних метастазах може певною мірою збільшити ЗВ та ВБП.⁷¹² Інші ретроспективні аналізи також вказували на потенційну користь.^{713,714} Однак у проспективному багатоцентровому випробуванні фази II NSABP C-10 було встановлено, що пацієнти з безсимптомною первинною пухлиною ободової кишки та неоперабельним метастатичним захворюванням, які отримували схему mFOLFOX6 з бевацизумабом, мали прийнятний рівень захворюваності без первинної резекції первинної пухлини.⁷¹⁵ Медіана ЗВ становила 19,9 місяців. Слід зазначити, що симптоматичне поліпшення первинної пухлини часто спостерігається при системній хіміотерапії першої лінії навіть протягом перших 1–2 тижнів. Крім того, в цих обставинах ускладнення, пов'язані з первинним ураженням, є рідкісними,⁴⁸⁶ а його видалення затримує початок системної хіміотерапії. Дійсно, у нещодавньому систематичному огляді був зроблений висновок, що резекція первинної пухлини не зменшує ускладнення і не збільшує ЗВ.⁷¹⁶ Однак у іншому систематичному огляді було зроблено висновок, що, хоча дані не є надійними, резекція первинної пухлини може забезпечити збільшення виживаності.⁷¹⁷ Інший систематичний огляд та мета-аналіз визначили 5 досліджень, у яких порівнювали відкриту та лапароскопічну паліативну колектомію в цій ситуації.⁷¹⁸ Застосування лапароскопічного підходу призвело до скорочення тривалості перебування в стаціонарі ($P < 0,001$), зниження частоти післяопераційних ускладнень ($P = 0,01$) та зменшення очікуваної крововтрати ($P < 0,01$). Загалом група експертів вважає, що ризики операції переважають можливі переваги цього підходу. Тому рутинна паліативна резекція синхронного первинного ураження не рекомендується. У разі обструктивних уражень можна розглянути можливість стентування або резекції.

Наявність інтактної первинної пухлини не є протипоказанням до призначення бевацизумабу. Ризик перфорації шлунково-кишкового тракту при застосуванні бевацизумабу не зменшується при видаленні первинної пухлини, оскільки перфорація товстої кишки загалом і, зокрема, перфорація первинного ураження трапляються рідко (див. обговорення у розділі «Системна терапія з приводу поширеного або метастатичного захворювання» у Настановах NCCN з раку ободової кишки).

Рекомендації щодо лікування з приводу метакхронних метастазів

У ретроспективному аналізі було виявлено, що у 735 пацієнтів з раком прямої кишки стадії II/III, які отримували передопераційну хіміопроменеву терапію з подальшою ТМЕ, 5-річні показники рецидивів у печінці та легенях становили 6,3% та 10,2% відповідно.⁷¹⁹ Резекція рецидивуючих метастазів лише у печінку та лише у легені зумовила порівнянну виживаність (5,3 років та 5,1 рік відповідно; $P = 0,39$).

При реєстрації метакхронного потенційно операбельного метастатичного захворювання за допомогою спеціальної КТ або МРТ з контрастом, у деяких випадках, якщо можливе хірургічне лікування захворювання M1, слід розглянути можливість оцінки ступеня поширення захворювання за допомогою ПЕТ/КТ. ПЕТ/КТ використовується на цьому етапі для швидкої характеристики ступеня поширення метастатичного захворювання і виявлення можливих місць позапечінкового захворювання, які можуть перешкодити проведенню хірургічної операції.^{720,721} У недавньому рандомізованому клінічному випробуванні за участю пацієнтів з операбельними

метахронними метастазами також оцінювали роль ПЕТ/КТ у лікуванні потенційно виліковного захворювання.⁷²² Хоча виконання ПЕТ/КТ не мало впливу на виживаність, після ПЕТ/КТ 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, 1,5% пацієнтів перенесли обширнішу резекцію печінки, а у 3,4% — додаткову органзберігаючу операцію. Ще 8,4% пацієнтів у групі ПЕТ/КТ мали хибнопозитивні результати, багато з яких були встановлені за допомогою біопсії або додаткової візуалізації. Мета-аналіз 18 досліджень, в яких взяли участь 1 059 пацієнтів з колоректальними метастазами в печінку, показав, що результати ПЕТ або ПЕТ/КТ змінили лікування у 24% пацієнтів.⁷²³

Як і при інших станах, при яких діагностується захворювання стадії IV, слід виконати аналіз генотипу *RAS* та *BRAF* у пухлині (метастазів або первинної пухлини) (див. вище *Періопераційне застосування цетуксимабу та панітумумабу при операбельному метастатичному захворюванні: статус KRAS, NRAS та BRAF*). Рекомендується тісне спілкування між членами багатопрофільної групи, включно з попередньою оцінкою з боку хірурга, який має досвід резекції гепатобіліарних або легеневих метастазів.

Лікування метахронного метастатичного захворювання відрізняється від лікування синхронного захворювання також завдяки оцінці анамнезу хіміотерапії пацієнта та відсутності трансабдомінальної резекції. Пацієнтів з операбельним захворюванням класифікують залежно від попереднього отримання хіміотерапії. Для пацієнтів з операбельним метастатичним захворюванням лікування полягає в резекції після 6 місяців періопераційної хіміотерапії (до або після операції або їх комбінації), з вибором схем на основі попередньої терапії. Місцеві абляційні процедури можна розглянути замість або на додаток до резекції у випадках олігометастазів у печінку чи легені (див. вище *Місцева терапія метастазів*), але перевагу віддають резекції.

Для пацієнтів без отримання хіміотерапії в анамнезі перевага надається схемі FOLFOX або CAPEOX, при цьому капецитабін та 5-ФУ/ЛВ є додатковими варіантами категорії 2В. У певних випадках при операбельному метахронному захворюванні періопераційна хіміотерапія не рекомендується. Зокрема, пацієнти, які раніше перенесли попередню хіміотерапію та первинну резекцію, можуть перебувати під спостереженням або отримувати активну схему лікування поширеного захворювання (категорія 2В для застосування біопрепаратів у цих умовах). За умови попереднього отримання терапії на основі оксаліплатину, слід віддати перевагу спостереженню.

Пацієнти, у яких за допомогою поперечної візуалізації виявлено неоперабельне захворювання (включно з тими, стан яких можна перевести в операбельний), мають отримувати схему активної системної терапії на основі попередньої хіміотерапії (див. розділ «*Системна терапія другої лінії або подальша терапія*» у розділі Обговорення) Настанов NCCN з раку ободової кишки. У випадку метастазів лише у печінку ПВАХ із системним 5-ФУ/ЛВ (категорія 2В) чи без нього є прийнятним варіантом у 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 кількох останніх років багато уваги приділяється питанню, які кінцеві точки є найбільш підходящими для клінічних випробувань при поширеному КРР.⁷²⁴ Якість життя — це показник, який рідко вимірюється, але має безсумнівне клінічне значення.⁷²⁵ Хоча 3В також має очевидне клінічне значення, вона часто не використовується, оскільки для її оцінки необхідні велика кількість пацієнтів і тривалі періоди спостереження.⁷²⁵ ВБП часто використовується як сурогат, але її кореляція з 3В у кращому випадку непослідовна, особливо при призначенні наступних ліній терапії.⁷²⁵⁻⁷²⁷ GRUPO Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD)

нещодавно запропонувало окремі аспекти дизайну клінічних випробувань, які будуть включені в дослідження, у яких ВБП використовують як кінцеву точку.⁷²⁸

У нещодавньому дослідженні, в якому були об'єднані дані окремих пацієнтів з трьох РКВ, були перевірені кінцеві точки, які враховують наступні лінії терапії: тривалість контролю захворювання, яка є сумою значень тривалості ВБП для кожного активного препарату, і час до невдачі стратегії, що включає інтервали між курсами лікування та припиненням, коли заплановані лінії лікування припиняються (через смерть, прогресування або призначення нового препарату).⁷²⁶ 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.^{729,730} Подальша оцінка цих та інших сурогатних кінцевих точок є виправданою.

Нагляд після лікування

Після радикальної операції та ад'ювантної хіміотерапії (у разі її застосування) розпочинається нагляд за пацієнтами з КРР після лікування для оцінки можливих терапевтичних ускладнень, виявлення рецидиву, який потенційно піддається резекції та лікуванню, та виявлення нових метастазів новоутворень на преінвазивній стадії. Аналіз даних 20 898 пацієнтів з раком ободової кишки, включених до 18 великих рандомізованих випробувань для отримання ад'ювантної терапії, показав, що 80% рецидивів відбуваються протягом перших 3 років після хірургічної резекції первинної пухлини,⁷³¹ а нещодавнє дослідження показало, що 95% рецидивів розвиваються у перші 5 років.⁷³²

Переваги більш інтенсивного спостереження за пацієнтами після лікування захворювання стадії II та/або стадії III були проспективно підтверджені в кількох попередніх дослідженнях⁷³³⁻⁷³⁵ та у численних мета-аналізах РКВ, розроблених для порівняння низькоінтенсивних та високоінтенсивних програм нагляду.⁷³⁶⁻⁷⁴⁰ У підсумковому аналізі міжгрупового випробування 0114, у якому порівнювали схему болісний 5-ФУ та схему болісний 5-ФУ/ЛВ у пацієнтів з хірургічно операбельним раком прямої кишки, через 5 років частота місцевого рецидиву продовжувала зростати.²⁸¹

Крім того, у популяційному звіті зазначено, що довгострокова виживаність можлива у пацієнтів, які отримують лікування з приводу місцевого рецидиву раку прямої кишки (загальний 5-річний відносний показник виживаності 15,6%), що обґрунтовує більш інтенсивне спостереження після лікування для цих пацієнтів.⁷⁴¹

Результати нещодавнього РКВ за участю 1 202 пацієнтів із захворюванням стадії I–III вказують на те, що інтенсивний нагляд за допомогою методів візуалізації або скринінг РЕА зумовлюють збільшення частоти радикальної хірургічної операції в порівнянні з групою мінімального спостереження, яка проходила тестування лише у разі появи симптомів, але у групі поєднання тестування РЕА та КТ не було відзначено жодної переваги (2,3 % у групі мінімального спостереження, 6,7% у групі РЕА, 8 % у групі КТ та 6,6 % у групі РЕА плюс КТ).⁷⁴² У цьому дослідженні не спостерігалось жодної користі з точки зору смертності при застосуванні регулярного моніторингу за допомогою тестування РЕА, КТ або обох у порівнянні з мінімальним спостереженням (показник смерті 18,2% проти 15,9%; різниця 2,3%; 95%-ний ДІ -2,6%–7,1 %). Автори дійшли висновку, що будь-яка стратегія нагляду навряд чи забезпечить значне збільшення виживаності порівняно з підходом, заснованим на симптомах.⁷⁴² У рандомізованому випробуванні COLOFOL за участю 2 509 пацієнтів з КРР стадії II або III оцінювали контрольне тестування за допомогою КТ грудної клітки та черевної порожнини та скринінг РЕА, порівнюючи підхід частого нагляду (КТ та тестування РЕА через 6, 12, 18, 24 та 36 місяців після хірургічної операції) до нечастого підходу (КТ та тестування РЕА через 12 та 36 місяців після хірургічної операції).⁷⁴³ У цьому випробуванні не було виявлено суттєвої різниці між двома підходами до скринінгу в 5-річному показнику загальної смертності або смертності від КРР.

У дослідженні SEAwatch порівнювали стандартне спостереження з вимірюванням рівня РЕА кожні 2 місяці та з проведенням візуалізації при виявленні 2 поспіль випадків підвищення рівня РЕА, у 3 223 пацієнтів, які отримували лікування не з приводу мКРР у 11 лікарнях Нідерландів.⁷⁴⁴ Впровадження протоколу інтенсивного нагляду за рівнем РЕА дозволило виявити більше загальних рецидивів і рецидивів, для яких існують радикальніші варіанти лікування, ніж стандартне спостереження, при цьому час до виявлення рецидиву захворювання був коротшим. Однак не було відзначено збільшення ЗВ або виживаності при онкозахворюваннях.⁷⁴⁵ У іншому рандомізованому випробуванні за участю 1 228 пацієнтів було виявлено, що більш інтенсивне спостереження призводить до більш раннього виявлення рецидивів, ніж менш інтенсивна програма (рідше колоноскопія та УЗД печінки та відсутність щорічної рентгенографії грудної клітки), але також не вплинуло на ЗВ.⁷⁴⁶

У рандомізованому дослідженні фази III PRODIGE 13 порівнювали 5-річну ЗВ після інтенсивного радіологічного моніторингу (УЗД черевної порожнини, КТ грудної клітки/черевної порожнини/таза і тестування РЕА) та програми меншої інтенсивності (УЗД черевної порожнини та рентгенографія грудної клітки) у пацієнтів з видаленою пухлиною ободової або прямої кишки стадії II або III.⁷⁴⁷ Результати мета-аналізу підтверджують висновок про те, що більш інтенсивний нагляд за пацієнтами, які перенесли резекцію КРР, призводить до більш раннього виявлення рецидивів за відсутності впливу на виживаність.^{737,738}

Пацієнти, які перенесли резекцію мКРР, можуть пройти подальшу радикальну резекцію з приводу рецидивуючого захворювання (див. вище *Хірургічне лікування колоректальних метастазів*), тому після лікування мають перебувати під наглядом. Ретроспективний аналіз 952 пацієнтів, які перенесли резекцію у Меморіальному онкологічному центрі Слоана–Кеттерінга, показав, що 27% пацієнтів з рецидивуючим захворюванням перенесли радикальну резекцію і що 25% цих пацієнтів (6% рецидивів; 4% початкової популяції) не мали ознак захворювання протягом ≥ 36 місяців.⁷⁴⁸

Вибір оптимальних стратегій спостереження за пацієнтами після потенційно радикальної операції з приводу КРР залишається предметом суперечок, і рекомендації комісії ґрунтуються в основному на консенсусі. Група експертів схвалює спостереження як засіб виявлення пацієнтів, які потенційно можуть одужати від метастатичного захворювання за допомогою хірургічної резекції.

Рекомендації групи експертів щодо спостереження після лікування стосуються пацієнтів, які пройшли успішне лікування (тобто без відомої залишкової хвороби) і розділені на три групи: 1) ті, хто переніс лише трансанальну локальну ексцизію; 2) пацієнти із захворюванням стадії I, які пройшли повне хірургічне стадіювання; 3) пацієнти із захворюванням стадії II–IV.

Для всіх трьох груп колоноскопія рекомендується приблизно через 1 рік після резекції (або приблизно через 3–6 місяців після резекції, якщо її не виконують перед хірургічною операцією через обструкційне ураження). Повторна колоноскопія зазвичай рекомендується через 3 роки, а потім кожні 5 років, якщо контрольна колоноскопія не вказує на поширену аденому (ворсинчастий поліп, поліп діаметром >1 см або виражена дисплазія), у цьому випадку колоноскопію слід повторити через 1 рік.⁷⁴⁹ Більш часте проведення колоноскопії може бути показане пацієнтам з КРР у віці до 50 років.⁷⁴⁹ Наглядова колоноскопія в першу чергу спрямована на виявлення та видалення метакронних поліпів, оскільки дані свідчать про те, що пацієнти з КРР в анамнезі піддаються підвищеному ризику розвитку іншого типу раку,⁷⁵⁰ особливо в перші 2 роки після резекції. Використання колоноскопії після лікування не покращує виживаність через раннє виявлення рецидиву початкового КРР.⁷⁴⁹

Проктоскопія за допомогою ЕУД або МРТ рекомендується для оцінки ректального анастомозу на наявність місцевого рецидиву у пацієнтів, які перенесли трансанальну локальну ексцизію окремо. Проктоскопія не рекомендується іншим пацієнтам, оскільки ізольовані місцеві рецидиви у цих пацієнтів рідко виявляються і рідко піддаються лікуванню. Дійсно, в

одноцентровому дослідженні у 112 пацієнтів, які перенесли ТМЕ з приводу раку прямої кишки, відбувся лише один місцевий рецидив, який був виявлений не шляхом ректального огляду, а за допомогою тестування РЕА та оцінки симптомів.⁷⁵¹ У цих 112 пацієнтів було виконано 20 аноскопій, 44 проктоскопій та 495 гнучких ректороманоскопій.

Для групи стадії II–IV збір медичного анамнезу і виконання фізикального огляду рекомендуються кожні 3–6 місяців протягом 2 років, а потім кожні 6 місяців протягом всього 5 років; а проведення тестування РЕА (також див. нижче *Контроль підвищеного рівня РЕА*) рекомендується на вихідному рівні та кожні 3–6 місяців протягом 2 років,⁷⁵² а потім кожні 6 місяців протягом всього 5 років для пацієнтів із захворюванням стадії III та пацієнтів із захворюванням стадії II, якщо лікар визначає, що пацієнт є потенційним кандидатом на агресивну радикальну операцію.^{736,752,753} КТ грудної клітки, черевної порожнини і таза рекомендується кожні 3–6 місяців протягом 2 років, а потім кожні 6–12 місяців протягом всього 5 років.^{736,754} Проведення КТ рекомендується для моніторингу наявності потенційно операбельних метастатичних уражень, насамперед у легенях та печінці. Тому КТ зазвичай не рекомендується пацієнтам, які не є кандидатами на потенційно радикальну резекцію метастазів у печінку або легені. Нещодавній аналіз пацієнтів, які перенесли резекцію або абляцію колоректальних метастазів у печінку виявив, що частота наглядової візуалізації не корелює з часом до другої процедури або медіаною тривалості виживаності.⁷⁵⁵ Пацієнти, які проходили візуалізацію один раз на рік, прожили в середньому 54 місяці порівняно з 43 місяцями для тих, хто проходив цю процедуру 3–4 рази на рік ($P=0,08$), що свідчить про те, що для цієї популяції достатньо щорічного проходження візуалізації.

Рекомендується застосовувати плановий моніторинг РЕА та планову КТ не більше 5 років. Крім того, не рекомендується використовувати ПЕТ/КТ для моніторингу рецидиву захворювання.^{754,756} При КТ для процедури ПЕТ/КТ зазвичай не використовується контрастна речовина, отже така КТ не має ідеальної якості для рутинного нагляду.

Комітет Американської спілки клінічної онкології з розробки практичних настанов схвалив 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).^{757,758} Ці Настанови лише незначною мірою відрізняються від рекомендацій щодо нагляду в цих Настановах NCCN з раку прямої кишки. У той час як ASCO/CCO рекомендує КТ черевної порожнини та грудної клітки щорічно протягом 3 років, група експертів NCCN рекомендує візуалізацію раз на півроку чи раз на рік протягом 5 років (категорія 2B для візуалізації, частішої за щорічну). Група експертів ґрунтує свою рекомендацію на тому факті, що приблизно 10% рецидивів захворювання відбуваються через 3 роки.^{732,759} Американське товариство колоректальних хірургів також опублікувало Настанови щодо нагляду, які також дуже схожі на рекомендації NCCN щодо нагляду.⁷⁶⁰

Єдиним винятком є включення інтенсивного нагляду за пацієнтами з раком ободової кишки або раком прямої кишки стадії I, які перенесли резекцію, якщо лікар вважає, що пацієнт піддається підвищеному ризику рецидиву.

Усі пацієнти з раком прямої кишки мають отримати консультації щодо сімейного анамнезу. Що стосується пацієнтів з підозрюваним синдромом Лінча, САП та ослабленим САП, див. Настанови NCCN з оцінки генетичного/сімейного високого ризику: колоректальний рак.

Контроль підвищеного рівня РЕА

Контроль підвищеного рівня РЕА після резекції має включати колоноскопію, КТ грудної клітки, черевної порожнини і таза, фізикальний огляд та ПЕТ/КТ. Якщо результати візуалізації є нормальними при зростанні рівня РЕА, рекомендується повторювати КТ кожні 3 місяці, поки не буде виявлено захворювання або рівень РЕА не стабілізується чи знизиться.

У недавньому ретроспективному аналізі медичних карт, проведеному в Меморіальному онкологічному центрі Слоана–Кеттерінга, приблизно половина випадків підвищення рівня РЕА після резекції R0 локорегіонарного КРР були хибнопозитивними результатами, причому більшість з них являли собою окремі високі показники або повторні показники в діапазоні від 5 до 15 нг/мл.⁷⁶¹ У цьому дослідженні хибнопозитивні результати >15 нг/мл були рідкісними, і всі результати >35 нг/мл являли собою справжні позитивні результати. Після систематичного огляду та мета-аналізу розраховані сукупна чутливість і специфічність тестування РЕА при граничному значенні 10 нг/мл дорівнювали 68% (95%-ний ДІ 53%–79%) і 97% (95%-ний ДІ 90%–99%) відповідно.^{762,763} Протягом перших 2 років після резекції граничне значення рівня РЕА 10 нг/мл забезпечило виявлення 20 рецидивів, пропуск 10 рецидивів і отримання 29 хибнопозитивних результатів.

Можливість ПЕТ/КТ можна розглянути у випадку підвищення рівня РЕА з негативними знімками КТ належної якості. Систематичний огляд і мета-аналіз виявили 11 досліджень (510 пацієнтів), які оцінювали використання ПЕТ/КТ в цьому випадку.⁷⁶⁴ Об'єднані розрахункові значення чутливості та специфічності для виявлення рецидиву пухлини становили 94,1% (95%-ний ДІ 89,4–97,1%) та 77,2% (95%-ний ДІ 66,4–85,9) відповідно. Аналіз результатів 88 пацієнтів, які отримували лікування КРР під наглядом і які мали нормальні або неоднозначні результати стандартної візуалізації з підвищеним рівнем РЕА, показав, що ПЕТ/КТ має чутливість 88% і специфічність 88% для виявлення рецидивів.⁷⁶⁵

Група експертів не рекомендує виконання так званої «сліпої» лапаротомії чи лапароскопії з контролем рівня РЕА у пацієнтів, результат тестування РЕА яких є негативним,⁷⁶⁶ як і скінтиграфії з використанням радіомічених антитіл до РЕА.

Лікування місцево рецидивуючого захворювання

Місцево рецидивуючий рак прямої кишки характеризується розвитком ізольованого тазового/анастомозного рецидиву. У одноцентровому дослідженні Yu et al повідомили про низькі показники 5-річного місцевого рецидиву (тобто 5-річний показник локорегіонарного контролю становив 91%) у пацієнтів з раком прямої кишки, які перенесли хірургічну операцію та отримували ПТ або хіміопроменеву терапію, причому 49% рецидивів виникли в нижньому відділі таза та пресакральній області, а ще 14% — в середньому та верхньому відділах таза.⁷⁶⁷ У нещодавньому одноцентровому ретроспективному аналізі 735 пацієнтів з раком прямої кишки стадії II/III, які отримували передопераційну хіміопроменеву терапію з подальшою ТМЕ, частота локорегіонарного рецидиву через 5 років становила 4,6%, при цьому медіана виникнення становила 24,7 місяців.⁷¹⁹

Група експертів рекомендує, щоб пацієнтам з неоперабельними ураженнями призначали хіміотерапію з опроміненням або без нього відповідно до їхньої здатності переносити терапію. Циторедукція, яка призводить до макроскопічного залишкового раку, не рекомендується. Потенційно операбельний ізольований тазовий/анастомозний рецидив слід лікувати за допомогою передопераційної хіміопроменевої терапії з наступною резекцією (оптимально, щоб раніше пацієнтів не отримував хіміопроменеву терапію) або резекцією з подальшою ад'ювантною хіміопроменевою терапією. За умови безпечної доставки разом з резекцією можна розглянути можливість ІОПТ або брахітерапії.^{441,768-770}

У ретроспективному дослідженні було виявлено, що повторна резекція не призводить до покращення виживаності у пацієнтів з ізольованим локорегіонарним рецидивом (3,6 років для операції проти 3,2 років для відсутності операції; $P=0,353$).⁷¹⁹ Попередні дослідження показали, що пацієнти з рецидивом захворювання в ділянці анастомозу мають більшу ймовірність вилікуватись після повторної резекції, ніж пацієнти з ізольованим рецидивом у тазовій порожнині.^{771,772} У дослідженні 43 послідовних пацієнтів з поширеним рецидивом КРР у тазовій порожнині, які раніше не отримали ПТ, 5-тижневе лікування за схемою 5-ФУ шляхом інфузії

одночасно з ПТ дозволило більшості пацієнтів (77%) пройти повторну радикальну резекцію.⁷⁷² Дослідження пацієнтів, які раніше пройшли опромінення органів малого таза, показують, що повторне опромінення може бути ефективним і супроводжується прийнятними показниками токсичності.⁷⁷³⁻⁷⁷⁵ В одному такому дослідженні 48 пацієнтів з рецидивуючим раком прямої кишки та опроміненням органів малого таза в анамнезі 3-річна частота пізніх токсичних ефектів 3-4-го ступеня становила 35%, а 36% лікованих пацієнтів були здатні пройти операцію після опромінення.⁷⁷³ Для повторного опромінення можна використовувати ПТМІ.

Подальший нагляд

Група експертів рекомендує задокументувати поради для пацієнтів, які перенесли лікування, та передачу відповідальності за ведення таких пацієнтів лікуючому лікарю.⁷⁷⁶ Онколог і лікуючий лікар повинні мати визначені обов'язки у веденні пацієнта, який пройшов лікування, при цьому пацієнта слід поінформувати про ці обов'язки. План ведення пацієнтів має включати загальну інформацію про отримане лікування, включно з хірургічними операціями, променевою терапією та хіміотерапією. Потрібно описати можливий очікуваний час до зникнення гострих токсичних ефектів, довгострокові наслідки та можливі пізні наслідки лікування. Нарешті план ведення має містити рекомендації щодо нагляду та здорового способу життя.

Рекомендуються профілактичні заходи щодо здоров'я, такі як та імунізація, раннє виявлення захворювання шляхом періодичного скринінгу іншого типу первинного раку (такого як рак молочної залози, рак шийки матки або рак передміхурової залози), а також відповідна стандартна медична допомога і моніторинг (див. Настанови NCCN з виживання). Необхідно застосовувати додатковий моніторинг стану здоров'я відповідно до показань під наглядом лікуючого лікаря. Пацієнтам, які перенесли лікування, рекомендується підтримувати терапевтичні відносини з лікуючим лікарем протягом усього життя.⁷⁷⁷

Інші рекомендації включають моніторинг пізніх наслідків раку прямої кишки або лікування раку прямої кишки, таких як зміни функції кишечника (наприклад, у пацієнтів зі стомою).⁷⁷⁸⁻⁷⁸³ Після резекції та/або опромінення органів малого таза часто виникає уrogenітальна дисфункція.^{778,784-786} Для пацієнтів слід провести скринінг на сексуальну дисфункцію, еректильну дисфункцію, диспареунію, сухість піхви, а також нетримання сечі, частоту сечовипускання та позиви до сечовипускання. Можна розглянути можливість направлення до уролога та гінеколога при персистуючих симптомах. Інші довгострокові проблеми, спільні для тих, хто переніс КРР, включають периферичну нейропатію, індуковану оксаліплатином, втомлюваність, безсоння, когнітивну дисфункцію та емоційний або соціальний стрес.⁷⁸⁷⁻⁷⁹² Було описано конкретні заходи для усунення побічних ефектів КРР,⁷⁹³ а також опубліковано плани ведення пацієнтів з КРР, які перенесли лікування.⁷⁹⁴

Настанови NCCN з виживання надають рекомендації щодо скринінгу, оцінки та лікування поширених наслідків раку та лікування раку, щоб допомогти медичним працівникам, які працюють з особами, які перенесли лікування раку в дорослому віці, у період після лікування, в тому числі в спеціалізованих центрах для таких пацієнтів і клініках первинної допомоги. Ці Настанови включають багато тем, потенційно актуальних для тих, хто переніс КРР, зокрема тривожність, депресію та дистрес, когнітивну дисфункцію, втомлюваність, біль, сексуальну дисфункцію, здоровий спосіб життя та імунізацію. 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 наглядом за рецидивами, скринінгом наступних первинних злоякісних новоутворень, лікуванням фізичних та психосоціальних наслідків раку та його лікування, а також пропагандою здорового способу життя.⁷⁷⁷

Здоровий спосіб життя для пацієнтів, які перенесли лікування КРР

Певні дані вказують на те, що деякі характеристики способу життя, такі як відмова від куріння, підтримка здорового ІМТ, регулярні фізичні вправи і зміни в раціоні харчування, асоціюються із покращенням результатів та якості життя після лікування КРР. У проспективному спостережному дослідженні пацієнтів з раком ободової кишки стадії ІІІ, які брали участь у дослідженні ад'ювантної хіміотерапії CALGB 89803, було встановлено, що ВБР безпосередньо пов'язана з обсягом фізичної активності пацієнтів.⁷⁹⁵ Крім того, нещодавнє дослідження великої когорти чоловіків, які отримували лікування з приводу КРР стадії від І до ІІІ, показало зв'язок між підвищеною фізичною активністю та нижчими показниками смертності від КРР та загальної смертності.⁷⁹⁶ Останні дані підтверджують висновок, що фізична активність покращує результати. У когорті з понад 2 000 пацієнтів, які перенесли лікування не з приводу мКРР, у осіб, чиє дозволення частіше було активним, показник смертності був нижчим, ніж у тих, хто проводив відпочинок у положенні сидячи.⁷⁹⁷ Крім того, останні дані свідчать про те, що фізична активність як до, так і після постановки діагнозу знижує смертність від КРР. У жінок, залучених до дослідження Ініціативи з охорони здоров'я жінок, у яких згодом розвинувся КРР, було виявлено нижчі показники смерті від КРР (ВР 0,68; 95%-ний ДІ 0,41–1,13) та смерті з будь-яких причин (ВР 0,63; 95%-ний ДІ 0,42–0,96), якщо вони повідомляли про високий рівень фізичної активності.⁷⁹⁸ Подібні результати спостерігались в інших дослідженнях і в останніх мета-аналізах проспективних досліджень.⁷⁹⁹⁻⁸⁰²

У ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів з раком ободової кишки стадії ІІ та ІІІ, включених до випробувань NSABP у період з 1989 до 1994 рр., було відзначено, що пацієнти з ІМТ 35 кг/м² чи більше піддаються вищому ризику рецидиву захворювання чи смерті.⁸⁰³ Останні аналізи підтверджують підвищений ризик рецидиву та смерті у пацієнтів з ожирінням.⁸⁸ Дані з бази даних ACCENT також вказують на те, що ІМТ перед постановкою діагнозу має прогностичний вплив на результати у пацієнтів із КРР стадії ІІ/ІІІ, які отримують ад'ювантну терапію.⁸⁰⁴ Однак нещодавній аналіз учасників дослідження Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, у яких згодом розвинувся не мКРР, виявив, що ожиріння перед постановкою діагнозу, а не ожиріння після постановки діагнозу, асоціюється з вищими показниками смерті з будь-яких причин та смерті від КРР.⁸⁰⁵ У мета-аналізі проспективних когортних досліджень було встановлено, що ожиріння перед постановкою діагнозу асоціюється зі збільшенням показників смерті від КРР та смерті з будь-яких причин.⁸⁰⁶ Інші аналізи підтверджують підвищений ризик рецидиву та смерті у пацієнтів з ожирінням.^{88,807-810}

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 — ні.⁸¹¹ Крім того, результати одного ретроспективного спостережного дослідження когорти з 3 408 пацієнтів з видаленим КРР стадії І-ІІІ свідчать про те, що зв'язок між смертністю та ІМТ може мати U-подібну форму з найнижчою смертністю для пацієнтів з ІМТ 28 кг/м.²⁸¹² Проте було запропоновано кілька можливих пояснень цього так званого «парадоксу ожиріння».⁸¹³ Загалом група експертів вважає, що пацієнтів, які перенесли лікування КРР, слід заохочувати до досягнення та підтримки здорової маси тіла (див. Настанови NCCN з виживання).

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 очищеного зерна та концентрованих солодошів, асоціювався із покращенням результату з точки зору рецидиву раку чи смерті.⁸¹⁴ 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 І, ІІ або ІІІ.⁹⁴ Недавній аналіз дослідження CALGB 89803 показав, що вищий рівень глікемічного навантаження також пов'язаний із підвищеним ризиком

рецидиву та смерті у пацієнтів із захворюванням стадії III.⁸¹⁵ 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 стадії III.⁸¹⁶ Зв'язок між споживанням червоного і обробленого м'яса та смертю у тих, хто переніс лікування з приводу мКРР, додатково підтверджується недавніми даними дослідження Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, в якому пацієнти, які перенесли лікування, які стабільно споживала багато такого м'яса, піддавались вищому ризику смерті від КРР, ніж ті особи з низьким споживанням (ВР 1,79; 95%-ний ДІ 1,11–2,89).⁹⁰

Обговорення характеристик способу життя, які можуть бути пов'язані зі зниженням ризику рецидиву КРР, наприклад, тих, рекомендованих ACS,⁸¹⁷ також забезпечує «можливість навчання» для зміцнення загального стану здоров'я та можливість спонукати пацієнтів робити вибір і зміни, сумісні зі здоровим способом життя. Крім того, нещодавне випробування показало, що телефонний тренінг з питань ведення здорового способу життя мав позитивний вплив на фізичну активність, раціон харчування та ІМТ у тих, хто переніс лікування КРР, що свідчить про те, що ці особи можуть бути готові змінити спосіб життя.⁸¹⁸

Тому пацієнтів, які перенесли лікування КРР, слід заохочувати підтримувати здорову масу тіла протягом усього життя; вести фізично активний спосіб життя (не менше 30 хвилин активності помірної інтенсивності в більшість днів тижня); дотримуватись здорового раціону харчування 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 кинути курити.⁸¹⁹ 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.⁸²⁰

Вторинна хіміопрофілактика для пацієнтів, які перенесли лікування КРР

Обмежені дані свідчать про зв'язок між застосуванням статинів після діагностування колоректального раку та збільшенням виживаності.^{111,821,822} Мета-аналіз, який включав 4 дослідження, виявив, що після постановки діагнозу використання статинів збільшує ЗВ (ВР 0,76; 95%-ний ДІ 0,68–0,85; $P < 0,001$) та виживаність при конкретному типі раку (ВР 0,70; 95%-ний ДІ 0,60–0,81; $P < 0,001$).⁸²¹

Численні дані вказують на те, що терапія низькими дозами аспірину після діагностування КРР знижує ризик рецидиву та смерті.^{823–829} Наприклад, у популяційному спостережному ретроспективному когортному дослідженні за участі 23162 пацієнтів з КРР у Норвегії виявило, що прийом аспірину після постановки діагнозу пов'язаний зі збільшенням виживаності при КРР (ВР 0,85; 95%-ний ДІ 0,79–0,92) та ЗВ (ВР 0,95; 95%-ний ДІ 0,90–1,01).⁸²³ Деякі дані свідчать про те, що пухлинні мутації в гені *PIK3CA* можуть бути предиктором відповіді на аспірин, хоча ці дані дещо суперечливі, до того ж запропоновано й інші прогностичні маркери.^{825,830–835} Крім того, мета-аналіз 15 РКВ показав, що, хоча ефективність неаспіринових НПЗП була вищою у запобіганні рецидиву, застосування низькогодозового аспірину було безпечнішим і тому мало більш сприятливе співвідношення користь-ризик.⁸³⁶

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.⁸³⁷

Резюме

Група NCCN з раку прямої кишки вважає, що для лікування пацієнтів з раком прямої кишки необхідне залучення багатопрофільної групи, включно із фахівцями з гастроентерології, медичної онкології, хірургічної онкології, променевої онкології та рентгенології. Велике значення має належна патоморфологічна оцінка видалених лімфовузлів. Трансанальна локальна ексцизія може

бути варіантом лікування для пацієнтів з пухлинами дуже ранньої стадії без ураження лімфовузлів, що було підтверджено за допомогою ендоректального УЗД або ендоректальної МРТ або МРТ таза, які відповідають ретельно визначеним критеріям. Трансабдомінальна резекція підходить для інших уражень прямої кишки. Періопераційна хіміопроменева терапія та хіміотерапія є оптимальними варіантами для більшості пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим захворюванням Т3–4 та/або ураженням регіонарних лімфовузлів.

Рекомендована програма нагляду для пацієнтів після лікування раку прямої кишки включає серійний аналіз РЕА, а також періодичні КТ грудної клітки, черевної порожнини і таза, а також періодичне обстеження за допомогою колоноскопії.

Для пацієнтів з рецидивуючим локалізованим захворюванням слід розглянути можливість резекції із застосуванням хіміотерапії та опромінення. Якщо резекція неможлива, призначають хіміотерапію з опроміненням чи без нього.

Для пацієнта з метастазами у печінку або легені слід розглянути можливість хірургічної резекції, якщо він чи вона є кандидатом на хірургічне втручання і якщо можна досягти повної резекції (R0). Періопераційна хіміотерапія та хіміопроменева терапія використовуються при синхронних метастазах, а періопераційна хіміотерапія — при метакронних.

Рекомендації для пацієнтів із дисемінованим неоперабельним метастатичним захворюванням представляють 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. Рекомендовані варіанти системної терапії з приводу поширеного чи метастатичного захворювання залежать від таких факторів, як придатність пацієнта для інтенсивної терапії, статус біомаркерів пухлини, а також вибір початкової терапії для пацієнтів із прогресуючим захворюванням.

Література

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 R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61:212-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685461>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed June 23, 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, Martines 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. 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>.

22. 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>.

23. 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>.

24. 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>.

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. 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>.

27. Ladabaum U, Wang G, Terdiman J, et al. Strategies to identify the Lynch syndrome among patients with colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:69-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768580>.

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 JJ, 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. 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>.

33. 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>.

34. 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>.

35. 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>.

36. 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>.

37. 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>.

38. 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>.

39. 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>.

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. 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>.

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. 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>.

48. 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>.

49. 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>.

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. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448792>.

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. 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>.

55. 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>.

56. 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>.

57. 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>.

58. 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>.

59. 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>.

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. 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>.

62. 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>.

63. 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>.

64. 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>.

65. 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>.

66. 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>.

67. 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>.

68. 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>.

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>.

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>.

70. 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>.

71. 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>.

72. 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>.

73. 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>.

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. 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>.
76. Zhu B, Sun Y, Qi L, et al. Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies. «Сейв зе Чілдрен Інтернешнл» (SCI) Rep 2015;5:8797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25739376>.
78. 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>.
79. 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>.
80. 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>.
81. 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>.
82. Friis S, Poulsen AH, Sorensen HT, et al. Aspirin and other non-steroidal 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>.
83. 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>.
84. 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>.
85. 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>.
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. 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>.
88. 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>.
89. 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>.
90. 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>.
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. 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>.
95. 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>.
96. 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>.
97. 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>.
98. 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>.
99. 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>.
100. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27159666>.
101. 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>.
102. 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>.
103. 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>.
104. Cardel M, Jensen SM, Pottegard A, et al. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: a population-based case-control study. *Cancer Med* 2014;3:1458-1466. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091592>.
105. 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>.
106. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy 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. 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>.
108. 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>.
109. 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>.
110. Mei ZB, Zhang ZJ, Liu CY, et al. Survival benefits of metformin for colorectal cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e91818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647047>.
111. 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>.

112. 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>.

113. Amin MB, Greene FL, Edge S, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). New York: Springer; 2017.

114. Huang B, Mo S, Zhu L, et al. The survival and clinicopathological differences between patients with stage IIIA and stage II rectal cancer: An analysis of 12,036 patients in the SEER database. *Oncotarget* 2016;7:79787-79796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27806332>.

115. 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>.

116. 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>.

117. 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>.

118. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>.

119. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182672>.

120. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872058>.

121. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1851-1857. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16132481>.

122. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246976>.

123. 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>.

124. 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>.

125. 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>.

126. 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>.

127. 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>.

128. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007;51:141-149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17532768>.

129. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic 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>.

130. 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>.

131. 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>.
132. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:318-324. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16519558>.
133. Lai LL, Fuller CD, Kachnic LA, Thomas CR, Jr. Can pelvic radiotherapy be omitted in select patients with rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:S70-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178292>.
134. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006;8:800-807. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032329>.
135. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *Bmj* 2006;333:779. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16984925/>.
136. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2018;28:1465-1475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043428>.
137. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7915774>.
138. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:745-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199310>.
139. Hwang MR, Park JW, Park S, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1345-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24468928>.
140. Tang L, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American Pathologists 2016. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution%20Folders/WebContent/pdf/cp-colon-16protocol-3400.pdf>.
141. 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>.
142. 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>.
143. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-845. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9678368>.
144. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134208>.
145. Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg* 2012;204:843-847; discussion 847-848. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981183>.
146. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667963>.
147. Han J, Noh GT, Yeo SA, et al. The number of retrieved lymph nodes needed for accurate staging differs based on the presence of preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27661032>.
148. Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node

retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822961>.

149. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013;20:3398-3406. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812804>.

150. Kim HJ, Jo JS, Lee SY, et al. Low lymph node retrieval after preoperative chemoradiation for rectal cancer is associated with improved prognosis in patients with a good tumor response. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2075-2081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25395150>.

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. 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>.

153. 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>.

154. Braat AE, Oosterhuis JW, Moll FC, et al. Sentinel node detection after preoperative short-course radiotherapy in rectal carcinoma is not reliable. *Br J Surg* 2005;92:1533-1538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16231281>.

155. Wiese D, Sirop S, Yestrepky B, et al. Ultrastaging of sentinel lymph nodes (SLNs) vs. non-SLNs in colorectal cancer--do we need both? *Am J Surg* 2010;199:354-358; discussion 358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20226909>.

156. 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>.

157. Sloothak 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>.

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. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47:141-146. Available at:

161. 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>.

162. 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>.

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. Yagi R, Shimada Y, Kameyama H, et al. Clinical significance of extramural tumor deposits in the lateral pelvic lymph node area in low rectal cancer: a retrospective study at two institutions. *Ann Surg Oncol* 2016;23:552-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27393567>.

165. Gopal P, Lu P, Ayers GD, et al. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. *Mod Pathol* 2014;27:1281-1287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434897>.

166. Zhang LN, Xiao WW, Xi SY, et al. Tumor deposits: markers of poor prognosis in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Oncotarget* 2015;7:6335-6344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695441>.
167. Lord AC, Graham Martínez C, D'Souza N, et al. The significance of tumour deposits in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019;122:1-8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593786/>.
168. 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>.
169. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010.
170. Yoshii S, Nojima M, Nosho 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>.
171. 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>.
172. 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>.
173. 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>.
174. 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>.
175. 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>.
176. 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>.
177. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, et al. Systematic review and meta-analysis 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>.
178. Baxter NN, Garcia-Aguilar J. Organ preservation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1014-1020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350952>.
179. Rajput A, Bullard Dunn K. Surgical management of rectal cancer. *Semin Oncol* 2007;34:241-249. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560986>.
180. Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-1175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793645>.
181. Wiig JN, Larsen SG, Giercksky KE. Operative treatment of locally recurrent rectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005;165:136-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15865028>.
182. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015;29:755-773. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25609317>.
183. Bartram C, Brown G. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:827-839. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12481733>.
184. Zhang G, Cai YZ, Xu GH. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2016;59:789-799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27384098>.
185. Balyasnikova S, Brown G. Optimal imaging strategies for rectal cancer staging and ongoing

management. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27255100>.

186. Battersby NJ, How P, Moran B, et al. Prospective validation of a low rectal cancer magnetic resonance imaging staging system and development of a local recurrence risk stratification model: The MERCURY II Study. *Ann Surg* 2016;263:751-760. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822672>.

187. Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 2004;232:335-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286305>.

188. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* 2007;17:379-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008990>.

189. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-268. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16152740>.

190. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, et al. Effectiveness of MRI for the assessment of mesorectal fascia involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg* 2014;31:123-134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942675>.

191. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014;32:34-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276776>.

192. Faletti R, Gatti M, Arezzo A, et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging: comparison with pathological staging. *Minerva Chir* 2018;73:13-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28497665>.

193. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273331>.

194. Wolberink SV, Beets-Tan RG, de Haas-Kock DF, et al. Conventional CT for the prediction of an involved circumferential resection margin in primary rectal cancer. *Dig Dis* 2007;25:80-85. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17384512>.

195. Ashraf S, Hompes R, Slater A, et al. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14:821-826. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21920011>.

196. 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>.

197. 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>.

198. 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>.

199. 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>.

200. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-770. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103261>.

201. de Jong EA, Ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: a metaanalysis. *Surgery* 2016;159:688-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26619929>.

202. Dickman R, Kundel Y, Levy-Drummer R, et al. Restaging locally advanced rectal cancer by different imaging modalities after preoperative chemoradiation: a comparative study. *Radiat Oncol* 2013;8:278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286200>.

203. Guillem JG, Ruby JA, Leibold T, et al. Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced

rectal cancer: a prospective study. *Ann Surg* 2013;258:289-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187748>.

204. Hanly AM, Ryan EM, Rogers AC, et al. Multicenter Evaluation of Rectal cancer ReImaging pOst Neoadjuvant (MERRION) therapy. *Ann Surg* 2014;259:723-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744576>.

205. Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, et al. Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy? *Int J Colorectal Dis* 2012;27:613-621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22080392>.

206. Memon S, Lynch AC, Bressel M, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI and endorectal ultrasound in the restaging and response assessment of rectal cancer following neoadjuvant therapy. *Colorectal Dis* 2015;17:748-761. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891148>.

207. Ryan JE, Warrier SK, Lynch AC, Heriot AG. Assessing pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2015;17:849-861. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260213>.

208. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013;269:101-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23801777>.

209. Zhao RS, Wang H, Zhou ZY, et al. Restaging of locally advanced rectal cancer with magnetic resonance imaging and endoluminal ultrasound after preoperative chemoradiotherapy: a systemic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:388-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24509465>.

210. Park HJ, Jang JK, Park SH, et al. Restaging abdominopelvic computed tomography before surgery after preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol* 2018;4:259-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29181529>.

211. Hotker AM, Garcia-Aguilar J, Gollub MJ. Multiparametric MRI of rectal cancer in the assessment of response to therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2014;57:790-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807605>.

212. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, Haustermans K. The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;113:158-165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483833>.

213. Lambregts DM, Rao SX, Sassen S, et al. MRI and diffusion-weighted MRI molumentry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study. *Ann Surg* 2015;262:1034-1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211270>.

214. Memon S, Lynch AC, Akhurst T, et al. Systematic review of FDG-PET prediction of complete pathological response and survival in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3598-3607. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24802909>.

215. Guillem JG, Cohen AM. Current issues in colorectal cancer surgery. *Semin Oncol* 1999;26:505-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528898>.

216. Lindsetmo RO, Joh YG, Delaney CP. Surgical treatment for rectal cancer: an international perspective on what the medical gastroenterologist needs to know. *World J Gastroenterol* 2008;14:3281-3289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528924>.

217. Willett CG, Compton CC, Shellito PC, Efird JT. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 1994;73:2716-2720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8194011>.

218. Clancy C, Burke JP, Albert MR, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:254-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585086>.

219. Chen Y, Guo R, Xie J, et al. Laparoscopy combined with transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer: A prospective, single-blinded,

- randomized clinical trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015;25:399-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429049>.
220. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11852333>.
221. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:998-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239233>.
222. You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified?: a nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007;245:726-733. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457165>.
223. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1537-1546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474521>.
224. Shaikh I, Askari A, Ouru S, et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:19-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25367179>.
225. Landmann RG, Wong WD, Hoepfl J, et al. Limitations of early rectal cancer nodal staging may explain failure after local excision. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1520-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674104>.
226. Kidane B, Chadi SA, Kanters S, et al. Local resection compared with radical resection in the treatment of T1N0M0 rectal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2015;58:122-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489704>.
227. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404055>.
228. Stitzenberg KB, Sanoff HK, Penn DC, et al. Practice patterns and long-term survival for early-stage rectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4276-4282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166526>.
229. Sajid MS, Farag S, Leung P, et al. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16:2-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330432>.
230. Lu JY, Lin GL, Qiu HZ, et al. Comparison of transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in the treatment of T1 rectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505895>.
231. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6751457>.
232. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJH. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:911-918. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978516>.
233. Schlag PM. Surgical sphincter preservation in rectal cancer. *Oncologist* 1996;1:288-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388006>.
234. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973104>.
235. Russell MM, Ganz PA, Lopa S, et al. Comparative effectiveness of sphincter-sparing surgery versus abdominoperineal resection in rectal cancer: patient-reported outcomes in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized trial R-04. *Ann Surg* 2015;261:144-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24670844>.
236. Huang A, Zhao H, Ling T, et al. Oncological superiority of extralevator abdominoperineal resection over conventional abdominoperineal resection: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:321-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385025>.
237. Negoï I, Hostiuç S, Paun S, et al. Extralevator vs conventional abdominoperineal resection for rectal cancer-A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2016;212:511-526. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317475>.

238. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919228>.

239. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol* 2007;60:849-855. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046842>.

240. den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128956>.

241. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17661309>.

242. Digennaro R, Tondo M, Cuccia F, et al. Coloanal anastomosis or abdominoperineal resection for very low rectal cancer: what will benefit, the surgeon's pride or the patient's quality of life? *Int J Colorectal Dis* 2013;28:949-957. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274737>.

243. Pachler J, Wille-Jorgensen P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235607>.

244. Bonjer HJ, Deijen CL, Abis GA, et al. A randomized trial of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1324-1332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25830422>.

245. Jeong SY, Park JW, Nam BH, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:767-774. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837215>.

246. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes: the ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1346-1355. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441179>.

247. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer: the ALaCaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1356-1363. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26441180>.

248. Lujan J, Valero G, Biondo S, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: results of a prospective multicentre analysis of 4,970 patients. *Surg Endosc* 2013;27:295-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736289>.

249. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:210-218. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395398>.

250. 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>.

251. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, et al. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:1638-1645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20629110>.

252. Kang SB, Park JW, Jeong SY, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:637-645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610322>.

253. 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>.

254. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, et al. Disease-free survival and local recurrence for laparoscopic resection compared with open resection of stage II to III rectal cancer: Follow-up results of the ACOSOG Z6051 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2019;269:589-595. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080730/>.

255. Stevenson ARL, Solomon MJ, Brown CSB, et al. Disease-free Survival and Local Recurrence After Laparoscopic-assisted Resection or Open Resection for Rectal Cancer: The Australasian Laparoscopic Cancer of

- the Rectum Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* 2019;269:596-602. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247332/>.
256. Nussbaum DP, Speicher PJ, Ganapathi AM, et al. Laparoscopic versus open low anterior resection for rectal cancer: results from the National Cancer Data Base. *J Gastrointest Surg* 2014;19:124-131; discussion 131-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091847>.
257. Araujo SE, da Silva eSousa AH, Jr., de Campos FG, et al. Conventional approach x laparoscopic abdominoperineal resection for rectal cancer treatment after neoadjuvant chemoradiation: results of a prospective randomized trial. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58:133-140. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12894309>.
258. Gopall J, Shen XF, Cheng Y. Current status of laparoscopic total mesorectal excision. *Am J Surg* 2012;203:230-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22269656>.
259. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD003432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425886>.
260. 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>.
261. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis* 2012;14:e277-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330061>.
262. Xiong B, Ma L, Zhang C. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for middle and low rectal cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012;22:674-684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22881123>.
263. Ahmad NZ, Racheva G, Elmusharaf H. A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies comparing laparoscopic and open abdominoperineal resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:269-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958456>.
264. Arezzo A, Passera R, Scozzari G, et al. Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013;27:1485-1502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183871>.
265. Jiang JB, Jiang K, Dai Y, et al. Laparoscopic versus open surgery for mid-low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short-and long-term outcomes. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1497-1512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26040854>.
266. 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>.
267. Ng SS, Lee JF, Yiu RY, et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014;259:139-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598381>.
268. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD005200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24737031>.
269. Zhang FW, Zhou ZY, Wang HL, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9985-9996. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520140>.
271. Zhao D, Li Y, Wang S, Huang Z. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of 3-year follow-up outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:805-811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847617>.
272. Martinez-Perez A, Carra MC, Brunetti F, de'Angelis N. Pathologic outcomes of laparoscopic vs open mesorectal excision for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2017;152:e165665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28196217>.
273. Huang YM, Huang YJ, Wei PL. Outcomes of robotic versus laparoscopic surgery for mid and low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation therapy and the effect of learning curve. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984767>.

274. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: The ROLARR randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1569-1580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067426>.
275. Kim MJ, Park SC, Park JW, et al. Robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: A phase II open label prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2018;267:243-251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549014>.
276. Li X, Wang T, Yao L, et al. The safety and effectiveness of robot-assisted versus laparoscopic TME in patients with rectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723798>.
277. Prete FP, Pezzolla A, Prete F, et al. Robotic versus laparoscopic minimally invasive surgery for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28984644>.
278. Miskovic D, Foster J, Agha A, et al. Standardization of laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a structured international expert consensus. *Ann Surg* 2015;261:716-722. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072446>.
279. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135487>.
279. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4169-4182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002536>.
280. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067027>.
281. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919230>.
282. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368-373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202411>.
283. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496622>.
284. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9747819>.
285. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:1926-1933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529255>.
286. Peng LC, Milsom J, Garrett K, et al. Surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer. *Cancer Epidemiol* 2014;38:73-78. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24491755>.
287. Huang YX, Lin YZ, Li JL, et al. Role of postoperative radiotherapy in pT3N0 rectal cancer: A risk-stratification system based on population analyses. *Cancer Med* 2019;8:1024-1033. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30714683/>.
288. Kachnic LA. Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer? *Semin Oncol* 2006;33:S64-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17178291>.
289. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16730086>.
290. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002102. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443515>.

291. Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer--when, why, and how? *N Engl J Med* 2004;351:1790-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15496630>.

292. Kennedy ED, Simunovic M, Jhaveri K, et al. Safety and Feasibility of Using Magnetic Resonance Imaging Criteria to Identify Patients With "Good Prognosis" Rectal Cancer Eligible for Primary Surgery: The Phase 2 Nonrandomized QuickSilver Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30973610>.

293. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-4625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008704>.

294. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-5627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009958>.

295. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971718>.

296. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160264>.

297. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235660>.

298. De Caluwe L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006041. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23450565>.

299. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24:3542-3547. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877719>.

300. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041415>.

301. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22503032>.

302. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799484>.

303. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26374429>.

304. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773-2780. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606427>.

305. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558-4565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23109696>.

306. Azria D, Doyen J, Jarlier M, et al. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer. *Ann Oncol* 2017;28:2436-2442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961836>.

307. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:979-989. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26189067>.

308. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:679-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627104>.
309. Glynne-Jones R. Rectal cancer--the times they are a-changing. *Lancet Oncol* 2012;13:651-653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22627103>.
310. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3300-3307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27480145>.
311. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:3223-3233. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31557064/>.
312. Feng YR, Zhu Y, Liu LY, et al. Interim analysis of postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone for pathological stage II and III rectal cancer: a randomized multicenter phase III trial. *Oncotarget* 2016;7:25576-25584. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014909>.
313. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:1620-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473163>.
314. Eisterer W, De Vries A, Ofner D, et al. Preoperative treatment with capecitabine, cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer--a phase II clinical trial. *Anticancer Res* 2014;34:6767-6773. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368289>.
315. Kripp M, Horisberger K, Mai S, et al. Does the addition of cetuximab to radiochemotherapy improve outcome of patients with locally advanced rectal cancer? Long-term results from phase II trials. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:273489. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25861256>.
316. Helbling D, Bodoky G, Gautschi O, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 2013;24:718-725. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139259>.
317. Pinto C, Di Bisceglie M, Di Fabio F, et al. Phase II study of preoperative treatment with external radiotherapy plus panitumumab in low-risk, locally advanced rectal cancer (RaP Study/STAR-03). *Oncologist* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523646>.
318. Landry JC, Feng Y, Prabhu RS, et al. Phase II trial of preoperative radiation with concurrent capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab followed by surgery and postoperative 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX), and bevacizumab in patients with locally advanced rectal cancer: 5-year clinical outcomes ECOG-ACRIN Cancer Research Group E3204. *Oncologist* 2015;20:615-616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25926352>.
319. Borg C, Manton G, Boudghène F, et al. Efficacy and Safety of Two Neoadjuvant Strategies With Bevacizumab in MRI-Defined Locally Advanced T3 Resectable Rectal Cancer: Final Results of a Randomized, Noncomparative Phase 2 INOVA Study. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:200-208.e201. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311761/>.
320. Masi G, Vivaldi C, Fornaro L, et al. Total neoadjuvant approach with FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by chemoradiotherapy plus bevacizumab in locally advanced rectal cancer: the TRUST trial. *Eur J Cancer* 2019;110:32-41. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739838/>.
321. Maeda K, Shibutani M, Otani H, et al. Neoadjuvant Radiotherapy with Capecitabine Plus Bevacizumab for Locally Advanced Lower Rectal Cancer: Results of a Single-institute Phase II Study. *Anticancer Res* 2018;38:4193-4197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970549/>.
322. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:45-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840771>.
323. Fernández-Martos C, Pericay C, Losa F, et al. Effect of Aflibercept Plus Modified FOLFOX6 Induction Chemotherapy Before Standard Chemoradiotherapy and Surgery in Patients With High-Risk Rectal

Adenocarcinoma: The GEMCAD 1402 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1566-1573. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31465088/>.

324. Bendell JC, Thompson D, Hemphill BM, et al. A Phase 2 Study of 5-Fluorouracil (5-FU), Ziv-Aflibercept, and Radiation for the Preoperative and Adjuvant Treatment of Patients with Stage II/III Rectal Cancer. *Cancer Invest* 2017;35:535-540. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28792245/>.

325. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717570>.

326. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446339>.

327. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28:859-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065174>.

328. Perez K, Safran H, Sikov W, et al. Complete neoadjuvant treatment for rectal cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE study. *Am J Clin Oncol* 2014;40:283-287. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25374145>.

329. Marechal R, Vos B, Polus M, et al. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2012;23:1525-1530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039087>.

330. Nogue M, Salud A, Vicente P, et al. Addition of bevacizumab to XELOX induction therapy plus concomitant capecitabine-based chemoradiotherapy in magnetic resonance imaging-defined poor-prognosis locally advanced rectal cancer: the AVACROSS study. *Oncologist* 2011;16:614-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467148>.

331. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial dagger. *Ann Oncol* 2015;26:1722-1728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25957330>.

332. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, et al. PAN-EX: a pooled analysis of two trials of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in MRI-defined, locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1557-1565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217542>.

333. Zhang J, Huang M, Cai Y, et al. Neoadjuvant Chemotherapy With mFOLFOXIRI Without Routine Use of Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019;18:238-244. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378655/>.

334. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer* 2015;15:767. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26497495/>.

335. Garcia-Aguilar J, Patil S, Kim JK, et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:4008-4008. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008.

336. Fokas E, Allgauer M, Polat B, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;Jco1900308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31150315>.

337. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32:513-518. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419115>.

338. Hasegawa S, Goto S, Matsumoto T, et al. A multicenter phase 2 study on the feasibility and efficacy of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3587-3595. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28685354>.

339. Jalil O, Claydon L, Arulampalam T. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219-236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26133151>.
333. Gay HA, Barthold HJ, O'Meara E, et al. Pelvic normal tissue contouring guidelines for radiation therapy: a radiation therapy oncology group consensus panel atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e353-362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22483697>.
340. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037023/>.
341. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561302>.
342. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-1188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18234443>.
343. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:279-286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991488>.
344. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263:458-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263329>.
345. Sloothak DA, Geijsen DE, van Leersum NJ, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536485>.
347. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, et al. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-2667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389322>.
348. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg* 2015;221:430-440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26206642>.
349. Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, et al. Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2016;23:877-887. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514119>.
350. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Optimal timing to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2016;222:367-374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897480>.
351. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432930>.
352. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997;336:980-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091798>.
353. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:8697-8705. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314629>.
354. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11547717>.
355. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968156>.
356. Siegel R, Burock S, Wernecke KD, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin

Cancer Society. BMC Cancer 2009;9:50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200365>.

357. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet 2009;373:811-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269519>.

358. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. J Clin Oncol 2010;28:4233-4239. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585099>.

359. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol 2011;12:575-582. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596621>.

360. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg 2006;93:1215-1223. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983741>.

361. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol 2012;30:3827-3833. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008301>.

362. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, et al. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). Ann Surg 2017;265:882-888. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27631775>.

363. McLachlan SA, Fisher RJ, Zalcborg J, et al. The impact on health-related quality of life in the first 12 months: A randomised comparison of preoperative short-course radiation versus long-course chemoradiation for T3 rectal cancer (Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04). Eur J Cancer 2016;55:15-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771873>.

364. Latkauskas T, Pauzas H, Gineikiene I, et al. Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. Colorectal Dis 2012;14:294-298. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899712>.

365. Latkauskas T, Pauzas H, Kairevice L, et al. Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial. BMC Cancer 2016;16:927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903247>.

366. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol 2016;27:834-842. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884592>.

367. Cisel B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation vs. 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: Long-term results of the randomized Polish II study. Ann Oncol 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31192355>.

368. van der Valk MJM, Marijnen CAM, van Etten B, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer - Results of the international randomized RAPIDO-trial. Radiother Oncol 2020;147:75-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240909>.

369. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial [abstract]. J Clin Oncol 2020;38. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/185464/abstract>.

370. Bujko K, Partycki M, Pietrzak L. Neoadjuvant radiotherapy (5 x 5 Gy): immediate versus delayed surgery. Recent Results Cancer Res 2014;203:171-187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25103005>.

371. Collette L, Bosset J-F, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:4379-4386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906203>.

372. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29:219-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16755173>.
373. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007;109:1750-1755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387743>.
373. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1284-1292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16758130>.
374. Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1770-1776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493423>.
375. Silberfein EJ, Kattepogu KM, Hu CY, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2863-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552409>.
376. Smith KD, Tan D, Das P, et al. Clinical significance of acellular mucin in rectal adenocarcinoma patients with a pathologic complete response to preoperative chemoradiation. *Ann Surg* 2010;251:261-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864936>.
377. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3753-3760. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876084>.
378. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1554-1562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24752056>.
379. Fokas E, Strobel P, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor and individual-level surrogate for disease-free survival in rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29206996>.
381. Karagkounis G, Thai L, Mace AG, et al. prognostic implications of pathological response to neoadjuvant chemoradiation in pathologic stage III rectal cancer. *Ann Surg* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29465458>.
382. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319280>.
383. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711-717; discussion 717-718. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383798>.
384. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J. Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified? *Dis Colon Rectum* 2008;51:10-19; discussion 19-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043968>.
385. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4633-4640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22067400>.
386. Appelt AL, Ploen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;16:919-927. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26156652>.
387. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:822-828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495589>.
388. Li J, Liu H, Yin J, et al. Wait-and-see or radical surgery for rectal cancer patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a cohort study. *Oncotarget* 2015;6:42354-42361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26472284>.

389. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:174-183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26705854>.
390. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients With a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019:e185896. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30629084>.
391. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:501-513. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28479372>.
392. Sammour T, Price BA, Krause KJ, Chang GJ. Nonoperative management or 'watch and wait' for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: A critical appraisal. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1904-1915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28324284>.
393. Kong JC, Guerra GR, Warriar SK, et al. Outcome and salvage surgery following "watch and wait" for rectal cancer after neoadjuvant therapy: A systematic review. *Dis Colon Rectum* 2017;60:335-345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177997>.
394. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99:897-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539154>.
395. Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF, et al. Pathologic complete response in rectal cancer: can we detect it? Lessons learned from a proposed randomized trial of watch-and-wait treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2016;59:255-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953983>.
396. Tranchart H, Lefevre JH, Svrcek M, et al. What is the incidence of metastatic lymph node involvement after significant pathologic response of primary tumor following neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer? *Ann Surg Oncol* 2013;20:1551-1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188545>.
397. Ellis CT, Samuel CA, Stitzenberg KB. National trends in nonoperative management of rectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:1644-1651. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022115>.
398. Ellis CT, Dusetzina SB, Sanoff H, Stitzenberg KB. Long-term survival after chemoradiotherapy without surgery for rectal adenocarcinoma: A word of caution. *JAMA Oncol* 2017;3:123-125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27768159>.
399. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, et al. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:713-723. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911110>.
400. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10699069>.
401. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15:184-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24440473>.
402. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al. No benefit of adjuvant fluorouracil leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014;113:223-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454175>.
403. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26:696-701. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480874>.
404. Benson AB, Catalan P, Meropol NJ, et al. ECOG E3201: Intergroup randomized phase III study of postoperative irinotecan, 5- fluorouracil (FU), leucovorin (LV) (FOLFIRI) vs oxaliplatin, FU/LV (FOLFOX) vs FU/LV for patients (pts) with stage II/ III rectal cancer receiving either pre or postoperative radiation (RT)/ FU

- [abstract]. J Clin Oncol 2006;24 (June 20 suppl):3526. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.3526.
405. Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:1245-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201358>.
406. Hong YS, Kim SY, Lee JS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2019;37:3111-3123. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31593484/>.
407. Garcia-Albeniz X, Gallego R, Hofheinz RD, et al. Adjuvant therapy sparing in rectal cancer achieving complete response after chemoradiation. World J Gastroenterol 2014;20:15820-15829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400468>.
408. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2015;16:200-207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25589192>.
409. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev 2012;3:CD004078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22419291>.
410. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2015;30:447-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25433820>.
411. Carvalho C, Glynne-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. Lancet Oncol 2017;18:e354-e363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28593861>.
412. Loree JM, Kennecke HF, Lee-Ying RM, et al. Impact of postoperative adjuvant chemotherapy following long-course chemoradiotherapy in stage II rectal cancer. Am J Clin Oncol 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819876>.
413. Hu X, Li YQ, Li QG, et al. Adjuvant chemotherapy seemed not to have survival benefit in rectal cancer patients with ypTis-2N0 after preoperative radiotherapy and surgery from a population-based propensity score analysis. Oncologist 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29674444>.
414. Garlipp B, Ptok H, Benedix F, et al. Adjuvant treatment for resected rectal cancer: impact of standard and intensified postoperative chemotherapy on disease-free survival in patients undergoing preoperative chemoradiation-a propensity score-matched analysis of an observational database. Langenbecks Arch Surg 2016;401:1179-1190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27830368>.
415. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H. Association of adjuvant chemotherapy with overall survival in patients with rectal cancer and pathologic complete response following neoadjuvant chemotherapy and resection. JAMA Oncol 2018:Published online April 19, 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29710272>.
416. Shahab D, Gabriel E, Attwood K, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in locally advanced rectal cancer after achievement of a pathologic complete response to chemoradiation. Clin Colorectal Cancer 2017;16:300-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420585>.
417. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. J Clin Oncol 2013;31:30-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169502>.
418. Haynes AB, You YN, Hu CY, et al. Postoperative chemotherapy use after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data, 1998-2007. Cancer 2014;120:1162-1170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24474245>.
419. Chakravarthy AB, Zhao F, Meropol NJ, et al. Intergroup Randomized Phase III Study of Postoperative Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin Versus Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Leucovorin, and Bevacizumab for Patients with Stage II or III Rectal Cancer Receiving Preoperative Chemoradiation: A Trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E5204). Oncologist 2020;25:e798-e807. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852811/>.

420. 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>.
421. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1049-1055. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138505>.
422. Fakih M. Treating rectal cancer: key issues reconsidered. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1444-1446. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19322952>.
423. Minsky BD, Guillem JG. Multidisciplinary management of resectable rectal cancer. New developments and controversies. *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1430-1437. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086601>.
424. 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>.
425. 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>.
426. 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>.
427. 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>.
428. 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>.
429. 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>.
430. Reimers MS, Kuppen PJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score as a predictor of recurrence risk in stage II and III rectal cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261968>.
431. 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>.
432. 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>.
433. 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>.
434. Borstlap WA, Coeymans TJ, Tanis PJ, et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1-2 rectal cancer requiring adjuvant (chemo)radiotherapy or completion surgery. *Br J Surg* 2016;103:1105-1116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27302385>.
435. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, et al. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000;231:345-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10714627>.
436. Sengupta S, Tjandra JJ. Local excision of rectal cancer: what is the evidence? *Dis Colon Rectum* 2001;44:1345-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11584215>.
437. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167-

173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10211491>.

438. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, et al. Systemic chemotherapy as salvage treatment for locally advanced rectal cancer patients who fail to respond to standard neoadjuvant chemoradiotherapy. *Oncologist* 2017;22:728-736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476941>.

439. Alberda WJ, Verhoef C, Nuyttens JJ, et al. Intraoperative radiation therapy reduces local recurrence rates in patients with microscopically involved circumferential resection margins after resection of locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1032-1040. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661656>.

440. Hahnloser D, Haddock MG, Nelson H. Intraoperative radiotherapy in the multimodality approach to colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:993-1013, ix. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989129>.

441. Hyngstrom JR, Tzeng CW, Beddar S, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced primary and recurrent colorectal cancer: ten-year institutional experience. *J Surg Oncol* 2014;109:652-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510523>.

442. Valentini V, Balducci M, Tortoreto F, et al. Intraoperative radiotherapy: current thinking. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:180-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11884054>.

443. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350946>.

444. 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>.

445. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European 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>.

446. 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>.

447. 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>.

448. 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>.

449. 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>.

450. 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>.

451. 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>.

452. 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>.

453. 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>.

454. 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>.

455. 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>.

456. 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>.

457. 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>.

458. 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, discussion 722-714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>.

459. 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>.

460. 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>.

461. 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>.

462. 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>.

463. 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>.

464. 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>.

465. 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>.

466. 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>.

467. Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol* 2015;11:31-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662325>.

468. 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>.

469. 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>.

470. 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>.

471. 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; discussion 979-980. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11269484>.

472. 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>.

473. 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>.

474. Wiegeling 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>.

475. 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>.

476. 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>.

477. 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>.

478. 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>.

479. 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>.

480. 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>.

481. 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>.

482. Neeff HP, Drogitz 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>.

483. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1036-1048. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24915859>.

484. 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>.

485. 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>.

486. 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>.

487. 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>.

488. 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>.

489. 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>.

490. 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>.

491. 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>.

492. 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>.

493. 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>.
494. 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>.
495. 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>.
496. 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>.
497. 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>.
498. 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>.
499. 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>.
500. Levi FA, Boige V, Hebbar 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>.
501. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long term results and curative potential. *J Surg Oncol* 2018;117:634-643. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29165816>.
502. 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>.
503. 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>.
504. 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>.
505. 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>.
506. Martin RC, Howard J, Tomalty D, et al. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:960-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20661569>.
507. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.
508. 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>.
509. 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>.
510. 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>.

511. 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>.
512. 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>.
513. 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>.
514. 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>.
515. 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>.
516. 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>.
517. 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>.
518. 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>.
519. 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>.
520. 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>.
521. 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>.
522. 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>.
523. 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>.
524. 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>.
525. 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>.
526. 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>.
527. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497813>.

528. 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>.

529. 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>.

530. 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>.

531. 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>.

532. 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>.

533. 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>.

534. 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>.

535. 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>.

536. 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>.

537. 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>.

538. 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>.

539. 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>.

540. 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>.

541. 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>.

542. 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>.

543. 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>.

544. 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>.

545. 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>.

546. 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>.

547. 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>.

548. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010;103:324-331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628388>.

549. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-1720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843249>.

550. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, et al. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:360-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167245>.

551. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1861-1869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906565>.

552. Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005;5:132. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225697>.

553. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19267416>.

554. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1066-1073. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21800231>.

555. Sofocleous CT, Garcia AR, Pandit-Taskar N, et al. Phase I trial of selective internal radiation therapy for chemorefractory colorectal cancer liver metastases progressing after hepatic arterial pump and systemic chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:27-36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24370352>.

556. van Hazel GA, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:4089-4095. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652069>.

557. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-798. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197128>.

558. 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>.

559. 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>.

560. 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?la=en>. Accessed June 23, 2020.

561. 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>.

562. Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer* 2007;6:348-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17311699>.

563. 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>.

564. 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>.

565. 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>.

566. 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>.

567. 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>.

568. 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>.

569. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010;71:560-572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189515>.

570. 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>.

571. 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>.

572. 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>.

573. 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>.

574. 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>.

575. 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>.

576. 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>.

577. 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>.

578. 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>.

579. 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>.

580. 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>.

581. 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>.

582. 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>.

583. 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;25:1670-1676. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470860>.

584. 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>.

585. 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>.

586. 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>.

587. 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>.

588. 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>.

589. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609637/>.

590. Petrelli F, Barni S. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:997-1004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358385>.

591. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018814/>.

592. 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>.

593. 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>.

594. 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>.

595. Pawlik TM, Olin 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>.

Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:2283-2292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12436433>.

596. 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>.

597. 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>.

598. 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>.

599. 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>.

600. 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>.

601. 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>.

602. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22:519-533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811604>.

603. 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>.

604. 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>.

605. Nagayama S, Hasegawa S, Hida K, et al. Multi-institutional phase II study on the feasibility of liver resection following preoperative mFOLFOX6 therapy for resectable liver metastases from colorectal cancers. *Int J Clin Oncol* 2017;22:316-323. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27752787>.

606. 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>.

607. 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>.

608. van Vledder 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>.

609. 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>.

610. 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>.

611. 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>.

612. 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>.

613. 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>.

614. 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>.
615. 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>.
616. 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>.
617. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab). Genentech, Inc.; 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s3321_b1.pdf. Accessed June 23, 2020.
618. 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>.
619. 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>.
620. Antonacopoulou AG, Tsamandas AC, Petsas T, et al. EGFR, HER-2 and COX-2 levels in colorectal cancer. *Histopathology* 2008;53:698-706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19102009>.
621. McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:2258-2264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441262>.
622. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005;16:102-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598946>.
623. Yen LC, Uen YH, Wu DC, et al. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg* 2010;251:254-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010090>.
624. 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>.
625. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, et al. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2205-2213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332321>.
626. 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>.
627. 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>.
628. 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>.
629. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011;154:37-49. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200037>.
630. 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>.
631. 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>.
632. 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>.

633. 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>.

634. 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>.

635. 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>.

636. 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>.

637. 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* 2014;26:13-21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115304>.

638. 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>.

639. 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>.

640. 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>.

641. 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>.

642. 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>.

643. 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>.

644. Package Insert. Vectibix® (Panitumumab). Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125147s2071_b1.pdf. Accessed June 23, 2020.

645. Package Insert. Cetuximab (Erbix®). Branchburg, NJ: ImClone Systems Incorporated; 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125084s2731_b1.pdf. Accessed June 23, 2020.

646. 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>.

647. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-1820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978259>.

648. 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>.

649. 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>.

650. Schirripa M, Loupakakis F, Lonardi S, et al. Phase II study of single-agent cetuximab in KRAS G13D mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015;26:2503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371285>.

651. 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>.

652. 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>.

653. 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>.

654. 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, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-1075. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088940>.

655. 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>.

656. 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>.

657. 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>.

658. 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>.

659. 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>.

660. 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>.

661. 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>.

662. 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>.

663. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-5930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884556>.

664. 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>.

665. 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>.

666. 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>.
667. 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>.
668. 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>.
669. 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>.
670. 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>.
671. 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>.
672. 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>.
673. 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>.
674. 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>.
675. 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>.
676. 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>.
677. Kopetz S, Grothey A, Cutsem EV, et al. BEACON CRC: a randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer [abstract]. *Annals of Oncology* 2019;30:iv137-iv151. Available at: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz183.004>.
678. Santini D, Spoto C, Loupakis 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>.
679. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, et al. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2016;34:3517. Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/168395-176>.
680. 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>.
681. 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>.
682. 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>.

683. 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>.

684. 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>.

685. 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>.

686. 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>.

687. 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>.

688. 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>.

689. 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>.

690. 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>.

691. 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>.

692. 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>.

693. 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>.

694. 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>.

695. 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>.

696. 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>.

697. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105622/>.

698. 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>.

699. 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>.

700. Boostrom SY, Vassiliki LT, Nagorney DM, et al. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1583-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21748454>.

701. 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>.
702. 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>.
703. 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>.
704. 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>.
705. 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>.
706. 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>.
707. 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>.
708. 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>.
709. Lam VW, Laurence JM, Pang T, et al. A systematic review of a liver-first 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>.
710. Yoon HI, Koom WS, Kim TH, et al. Upfront systemic chemotherapy and short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases: outcomes, compliance, and favorable prognostic factors. *PLoS One* 2016;11:e0161475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27536871>.
711. 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>.
712. 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>.
713. 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>.
714. 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>.
715. 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>.
716. 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:CD007566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895981>.
717. 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>.

718. 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>.

719. Ikoma N, You YN, Bednarski BK, et al. Impact of recurrence and salvage surgery on survival after multidisciplinary treatment of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:2631-2638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28657814>.

720. 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>.

721. 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>.

722. 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>.

723. 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>.

724. 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>.

725. 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>.

726. 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>.

727. 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>.

728. 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>.

729. 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>.

730. 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>.

731. 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>.

732. 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>.

733. 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>.

734. 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>.

735. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted 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>.

736. 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>.

737. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016;11:CD002200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27884041>.

738. 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>.

739. 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>.

740. 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>.

741. 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>.

742. 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 facts randomized clinical trial. JAMA 2014;311:263-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430319>.

743. Wille-Jorgensen 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>.

744. 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>.

745. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel ER, et al. Survival analysis of the CEAwatch multicentre clustered randomized trial. Br J Surg 2017;104:1069-1077. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28376235>.

746. 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>.

747. 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>.

748. 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>.

749. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz 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>.

750. Green RJ, Metlay JP, Propert 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>.

751. Martin LA, Gross ME, Mone MC, et al. Routine endoscopic surveillance for local recurrence of rectal

cancer is futile. *Am J Surg* 2015;210:996-1002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26453291>.

752. 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>.

753. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999;26:556-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528904>.

754. 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>.

755. 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>.

756. 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>.

757. 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>.

758. 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/types-of-cancer/256>. Accessed June 23, 2020.

759. 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>.

760. 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>.

761. 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>.

762. 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>.

763. 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>.

764. 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>.

765. Khan K, Athauda A, Aitken K, et al. Survival outcomes in asymptomatic patients with normal conventional imaging but raised carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer following positron emission tomography-computed tomography imaging. *Oncologist* 2016;21:1502-1508. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27742904>.

766. 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>.

767. Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1175-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207667>.

768. Dresen RC, Gosens MJ, Martijn H, et al. Radical resection after IORT-containing multimodality treatment is the most important determinant for outcome in patients treated for locally recurrent rectal cancer. *Ann*

Surg Oncol 2008;15:1937-1947. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18389321>.

769. Kuehne J, Kleisli T, Biernacki P, et al. Use of high-dose-rate brachytherapy in the management of locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum 2003;46:895-899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847362>.

770. Wang JJ, Yuan HS, Li JN, et al. CT-guided radioactive seed implantation for recurrent rectal carcinoma after multiple therapy. Med Oncol 2010;27:421-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415534>.

771. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management.

Semin Oncol 1993;20:506-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8211198>.

772. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, et al. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. Ann Surg 1996;223:177-185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8597512>.

773. Das P, Delclos ME, Skibber JM, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77:60-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695792>.

774. Guren MG, Undseth C, Rekestad BL, et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. Radiother Oncol 2014;113:151-157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613395>.

775. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1129-1139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16414206>.

776. Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition. 2006. Available at: <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309095956>.

777. 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>.

778. 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>.

779. 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>.

780. 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>.

781. 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>.

782. 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>.

783. 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>.

784. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, et al. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. JAMA 2005;294:2587-2593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304072>.

785. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al. Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. Br J Surg 2008;95:1020-1028. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18563786>.

786. Lange MM, Marijnen CA, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. Eur J Cancer 2009;45:1578-1588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19147343>.

787. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C, et al. Health-related quality of life during the 10 years after diagnosis of colorectal cancer: a population-based study. J Clin Oncol 2011;29:3263-3269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768465>.

788. 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>.
789. 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>.
790. 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>.
791. 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>.
792. 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>.
793. Denlinger CS, Barsevick AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:883-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755048>.
794. 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>.
795. 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>.
796. 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>.
797. 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>.
798. 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>.
799. 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>.
800. 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>.
801. 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>.
802. 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>.
803. 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>.
804. 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>.
805. 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>.
806. 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>.

807. 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>.
808. 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>.
809. 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>.
810. 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>.
- Renfro LA, Loupakakis 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>.
811. 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>.
812. 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>.
813. 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>.
814. 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>.
815. 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>.
816. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006;56:254-281; quiz 313-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005596>.
817. 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>.
819. 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>.
820. 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>.
821. 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>.
822. 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>.
823. Bains SJ, Mahic M, Myklebust TA, et al. Aspirin as secondary prevention in patients with colorectal cancer: an unselected population-based study. *J Clin Oncol* 2016;34:2501-2508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247217>.
824. 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>.
825. 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>.

826. 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>.

827. Li P, Wu H, Zhang H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1419-1425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25239119>.

828. McCowan C, Munro AJ, Donnan PT, Steele RJ. Use of aspirin post-diagnosis 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>.

829. 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>.

830. 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>.

831. 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>.

832. 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>.

833. 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>.

834. 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>.

835. 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>.

836. 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>.

837. 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>.

838. 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.

839. Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013;100:1009-1014.

840. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub M, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2022;40:2546-2556

841. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection of stage II or III rectal cancer on pathologic outcomes. The ACOSOG Z6051 randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1346-1355.

842. Stevenson ARL, Solomon MJ, Lumley JW, et al. Effect of laparoscopic-assisted resection vs open resection on pathological outcomes in rectal cancer. The ALacaRT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1356-1363.

843. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JB, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-1796.

844. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1778-1784.

845. Brierley, James D., Mary K. Gospodarowicz, and Christian Wittekind, eds. *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons, 2017
846. 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
847. 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
848. 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
849. Hassan, Cesare, et al. "Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—update 2020." *Endoscopy* 52.08 (2020): 687-700.
850. 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>.
851. 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>.
852. 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>.
853. 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>.
854. 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>.
855. 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>.
856. 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>.
857. 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>.
858. 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>.
859. 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>.
860. 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>.
861. 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>.

862. 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>.
 863. 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>.
 864. 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>.
 865. 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>.
 866. 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>.
 867. 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>.
 868. 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>.
 869. 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>.
 870. 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>.
 871. 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>.
 872. 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>.
 873. 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>.
 874. 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>.
 875. 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>.
 876. 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/>.
 877. 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/>.

878. 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.

879. 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>.

880. 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>.

881. Lee AM, Shi Q, Pavey 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>.

882. 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>.

883. 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>.

884. 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>.

885. 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>.

886. 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>.

887. 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>.

888. 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>.

889. 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>.

890. 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>.

891. 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>.

892. 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>.
893. 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>.
894. 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>.
895. 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>.
896. 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>.
897. Schmiegell 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>.
898. 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>.
899. 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>.
900. 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>.
901. 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>.
902. 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>.
903. 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>.
904. 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>.
905. 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>.
906. 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>.

907. 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>.
908. 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>.
909. 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>.
910. 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>.
911. 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>.
912. 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>.
913. 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>.
914. 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>.
915. 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>.
916. 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>.
917. 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>.
918. 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>.
919. Grothey A, Nikcevich 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>.
920. 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>.
921. Kniijn 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>.
922. 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>.

923. 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>.
924. 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>.
925. 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>.
926. 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>.
927. 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>.
928. 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>.
929. 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>.
930. 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>.
931. 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>.
932. 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>.
933. 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.
934. 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>.
935. 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.
936. 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>.
937. 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>.
938. 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>.
939. 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>.

940. 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.
941. 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>.
942. 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>.
943. 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>.
944. 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>.
945. 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>.
946. 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>.
947. 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>.
948. 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>.
949. 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>.
950. Kabbinnavar 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>.
951. 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>.
952. 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>.
953. 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>.
954. 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>.
955. 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>.
956. 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>.

957. Loupakis 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>.
958. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26338525>.
959. 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/>.
960. 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.
961. 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/>.
962. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. AVASTIN® (bevacizumab) injection, for intravenous use 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125085s336lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
963. Kabbinar 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>.
964. Kabbinar 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>.
965. 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>.
966. 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>.
967. 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>.
968. 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>.
969. 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>.
970. 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>.
971. 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>.
972. Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinar 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>.

973. 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>.
974. 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>.
975. 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>.
976. 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>.
977. 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>.
978. 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>.
979. 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>.
981. 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>.
982. 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>.
983. 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>.
984. 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>.
985. 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>.
986. 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>.
987. 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>.
988. 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>.
989. 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>.
990. 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;206:96-9106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18155574>.
991. 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>.

992. Miles DW. Reply to P. Potemski. *J Clin Oncol* 2011;29:e386. Available at: <http://jco.ascopubs.org/content/29/13/e386.full>.
993. 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>.
994. 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.
995. 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>.
996. 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>.
997. 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>.
999. Heun J, Holen 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>.
1000. Resch G, Schabert-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>.
1001. 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>.
1002. 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>.
1003. 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>.
1004. 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>.
1005. 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>.
1006. 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>.
1007. 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>.
1008. 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>.
1009. 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>.
1010. 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>.

1011. 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>.
1012. 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>.
1013. 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>.
1014. 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>.
1015. 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>.
1016. 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>.
1017. 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>.
1018. 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>.
1019. 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>.
1020. 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>.
1021. 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>.
1022. 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>.
1023. 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>.
1024. 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>.
1025. 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: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32014119>.
1026. 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>.
1027. 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>.
1028. 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>.
1029. O'Neil BH, Venook AP. Trying to understand differing results of FIRE3 and 80405: does the firsttreatment matter more than others? *J Clin Oncol* 2015;33:3686-3688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324365>.
1030. 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>.
1031. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survivaland 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>.
1032. 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>.
1033. Graham CN, Christodouloupoulou 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>.
1034. 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>.
1035. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in MicrosatelliteInstability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264544>.
1036. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instabilityhigh/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.
1037. Lenz H-J, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab (NIVO) + low-dose ipilimumab (IPI) as first-line (1L) therapy in microsatellite instabilityhigh/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.
1038. 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>.
1039. 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>.
1040. 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>.

1041. 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>.
1042. 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>.
1043. 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>.
1044. 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>.
1045. 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>.
1046. 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>.
1047. 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>.
1048. 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>.
1049. 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>.
1050. 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>.
1051. 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>.
1052. 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>.
1053. 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>.
1054. 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>.
1055. 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>.
1056. 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>.

1057. 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>.
1058. 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>.
1059. 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>.
1060. 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>.
1061. 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>.
1062. 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>.
1063. 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. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2014;23:726-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830357>.
1064. 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>.
1065. 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
1066. 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>.
1067. 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>.
1068. 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>.
1069. 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.
1070. 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>.
1071. 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>.

1072. 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>.
1073. 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>.
1074. 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>.
1075. 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.
1076. 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>.
1077. 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>.
1078. 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.
1079. 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.
1080. 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>.
1081. 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>.
1082. U.S. Food & Drug Administration. Package Insert. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s071lbl.pdf. Accessed November 17, 2020.
1083. 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>.
1084. 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>.
1085. 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>.
1086. 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/2020/761223s000lbl.pdf. Accessed August 31, 2021.
1087. 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.
1088. *Oncologist* 2016;21:643-650. Available at: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/21/5/643.short>.

1089. 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>.
1090. 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>.
1091. 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>.
1092. 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>.
1093. 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>.
1094. 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.
1095. 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.
1096. 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>.
1097. 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.
1098. 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>.
1099. 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.
1100. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.
1101. 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>.
1102. 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>.
1103. 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>.
1104. 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>.
1105. 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>.

1106. 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>.
1107. 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>.
1108. 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>.
1109. 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>.
1110. 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.
1111. 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>.
1112. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RECOURSE 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>.
1113. 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/>.
1114. 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/>.
1115. 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>.
1116. 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>.