

Акылбекова Г.А., Абдылдаев Т.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА (обзор литературы)

G.A. Akylbekova, T.A. Abdylidaev

MODERN POSSIBILITIES OF CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER (review of literature)

УДК:615/77

В данной статье рассматриваются современные возможности химиотерапии колоректального рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, химиотерапия, общая выживаемость, молекулярно-нацеленная терапия.

This article discusses the modern possibilities of chemotherapy for colorectal cancer

Key words: colorectal cancer, metastases in the liver, chemotherapy, overall survival, molecular-targeted therapy.

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время является наиболее распространенной формой злокачественных опухолей в мире и относится к одной из актуальных проблем современной онкологии. Ежегодно диагностируют около 1,2 миллиона новых случаев колоректального рака (КРР), и каждый год умирают от рака ободочной кишки более 460000 человек [1].

Наибольшая заболеваемость отмечается в Канаде, странах Западной Европы и России. С 1978 года заболеваемость КРР снижается в ряде стран Западной Европы, США, Канаде, в Южной Америке, Африке. Проблема особенно актуальна для индустриально развитых государств, устойчивый тренд к увеличению частоты КРР в последние годы наблюдается в странах Азии (например, в Японии) и Восточной Европы [2,3,4].

В Кыргызстане заболеваемость КРР в 2012 г. составила 2,5 на 100.000 населения, в 2011 г. 1,9 на 100.000 населения соответственно. Наблюдается тенденция к выходу этого заболевания на ведущее место в структуре онкологической заболеваемости. А смертность составила за 2012 г. 1,3 (49,7%) на 100.000 населения, равные показатели с 2010 г. 1,3 случаев на 100.000 населения [5].

Неуклонный рост числа больных КРР обуславливает актуальность исследований, связанных с поиском путей оптимизации алгоритмов комбинированного лечения последних. Несмотря на успехи комбинированных методов лечения, основным методом лечения рака остается хирургический, рассматриваемый как «золотой стандарт» при радикальном лечении, который позволяет надеяться на полное выздоровление. В клинической практике более 100 противоопухолевых цитостатиков, эффективность большинства из них недостаточна. Поэтому вопрос разработки новых эффективных химиопрепаратов и схем остается актуальным [1,6].

Несмотря на то, что хирургическое лечение основной метод лечения злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта, неудовлетворитель-

ные результаты лечения КРР заставляют онкологов разных стран комбинировать хирургический метод с химиотерапией (ХТ). КРР подтверждает актуальность разработки системных подходов к оптимизации алгоритмов лечения, позволяющих не только значительно продлить жизнь этого контингента больных, но и, что не менее важно, существенно улучшить качество их жизни [7].

Современные рекомендации по лечению больных операбельным раком ободочной кишки включают такие подходы: при pT1-2N0M0 хирургическое лечение и дальнейшее наблюдение, при pT3-4N0M0 хирургическое лечение с дальнейшим наблюдением либо с применением ХТ; при pT1-4N1-2M0 хирургическое лечение и проведение адьювантной ХТ. Т любое N1-2M0 адьювантная ХТ обязательна (при отсутствии противопоказаний) [8].

Минимальный объем ХТ при III стадии включает в себя фторпиримидины, которые можно применять в различных вариантах: струйно (режим клиники Мейо, RoswellPark), инфузионно (режимы DeGramont, AIO) или перорально (капецитабин).

Задачами адьювантной ХТ являются увеличение продолжительности без рецидивной выживаемости (БРВ), уменьшение частоты развития рецидивов болезни и, как следствие этого – увеличение продолжительности жизни больных. Для осуществления адьювантной ХТ используют противоопухолевые агенты, высокоактивные при данном виде опухоли. Терапия должна быть длительной (месяцы), что обусловлено гетерогенностью популяции опухолевых клеток и прерывистой вследствие токсичности ХТ.

Во всем мире метастатический КРР являются одним из самых распространенных, и обнаруживаются, как правило, на поздней стадии.

К сожалению, по-прежнему ранее начало заболевания затруднено, но не из-за отсутствия качественной диагностики, а по причине позднего проявления симптомов заболевания. У 35-45% вторичные (мета хронные) метастатические очаги в печени выявляются в последующие годы (преимущественно в первые 3 года, даже на фоне ХТ). Продолжительность жизни пациентов колоректальным раком и метастазами в печень в отсутствие специальной терапии редко достигает 1 года, варьируя от 6 до 18 месяцев. До недавнего времени пациенты, имеющие колоректальные метастазы печени, получали симптоматическое лечение. Единственным методом радикального лечения

является резекция печени. К сожалению, несмотря на появление новых возможностей в лечении колоректальных метастазов печени, лишь 10 - 25% пациентов с метастатическим поражением печени возможно радикальное удаление всех метастазов печени. Проведение ХТ с использованием современных препаратов позволяют существенно увеличить медиану выживаемости и улучшить качество жизни у данных пациентов [9,10, 11].

ХТ служит важным компонентом лечения больных с диссеминированными формами заболевания. Несмотря на достаточный мировой опыт лекарственного лечения диссеминированного КРР, эта проблема остается далекой от решения. Этим во многом объясняется разнообразие подходов к лечению и применяемых комбинаций цитостатиков. В течение многих лет единственными препаратами, активными при этой форме злокачественных опухолей оставались фторпроизводные пиримидина - в первую очередь фторурацил (ФУ). Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью лейковорина (ЛВ) позволила несколько увеличить их противоопухолевую активность. Однако эффективность ХТ не превышала 20-30%, при этом полных регрессий добиться практически не удавалось, а продолжительность частичных регрессий, как правило, не превышала 4 месяцев. В комбинации с ФУ/ЛВ диапазон их эффективности составляет в среднем 50,7%, время до прогрессирования не превышает 7 месяцев, а длительность ремиссии, как правило, не превышает 6-12 месяцев [12].

ФУ не потерял своего значения и в наши дни, оставаясь основой лекарственной терапии КРР. Таким образом, в настоящее время для лечения III стадии КРР рекомендуется адъювантная ХТ в течение 6 мес с использованием режимов ФУ и ЛВ. Для II стадии рака ободочной кишки преимущество адъювантной ХТ пока четко не подтверждено, однако при наличии факторов риска (особенно Т4) многие исследователи проводят адъювантное лечение.

Низкая эффективность ФУ при КРР в режиме монотерапии стимулировала многочисленные попытки модуляции его эффекта. Наиболее выраженный эффект отмечен при использовании ЛВ. В процессе превращения ЛВ образует метаболит 5-формилтетрагидрофолат, который, соединяясь с 5-фтордезоксисуридин монофосфатом и тимидин синтетазой (ТС), образует более стойкий комплекс. Применение комбинации ЛВ (20 или 200 мг/м²) и ФУ (425 или 370 мг/м²) в 1-5-й дни позволило увеличить медиану выживаемости больных с 7,7 мес (при моно терапии ФУ) до 12,0 мес (p<0,01). В настоящее время 5-дневный режим введения ФУ в сочетании с низкими дозами ЛВ широко известен как режим Мауо и до последнего времени оставался «золотым» стандартом терапии КРР [13].

За последние 10 лет в лечении КРР появилось много новых эффективных препаратов, которые начали изучаться также и в адъювантной ХТ после радикальных операций. Это такие препараты из различных групп, как ингибитор топоизомеразы I иринотекан (Кампто); производные платины третьего поколения оксалиплатин (элоксатин); новые фторпиримидины капецитабин (кселода) пероральный селективный опухолеактивируемый препарат. Существует, выраженная потребность в новых методах терапии с повышенной эффективностью и лучшей переносимостью, более удобных для пациентов. Вместе с тем, при метастазах КРР альтернативой названным схемам служит препарат капецитабин, который в организме превращается во ФУ благодаря 3-этапному ферментному каскаду, причем это превращение идет преимущественно в опухолевой ткани.

Причиной создания пероральных форм фторпиримидинов послужило стремление получить препарат, соответствующий по эффективности режиму длительной инфузии ФУ со снижением токсичности и лишенным недостатков в использовании.

Капецитабин — новый высокоэффективный препарат из группы пероральных фторпиримидинов и будучи пероральным препаратом дает возможность лечения, ориентированного на больного и возможного в амбулаторных условиях. Его характерной особенностью, объясняющей высокую эффективность, является преимущественная активация капецитабина в опухоли под влиянием ключевого фермента тимидинфосфорилазы (ТФ). Именно под действием ТФ капецитабин превращается в активный метаболит ФУ. Вероятно, высокий уровень активности ТФ свидетельствует о нецелесообразности применения «классических» фторпиримидинов, в частности, ФУ. В тоже время, сверхэкспрессия ТФ опухолью предполагает исключительно благоприятное соотношение между лечебным и побочными эффектами при назначении предшественников ФУ (капецитабин), которые активируются посредством фосфорилирования [14].

Исследования NSABP C-06 и X-Act доказали, что таблетированные фторпиримидины так же эффективны в адъювантном лечении рака ободочной кишки III стадии, как и комбинация ФУ/ЛВ, при этом токсичность капецитабина ниже. Общий эффект данного препарата в рандомизированном исследовании при сравнении со стандартным режимом ФУ/ЛВ составил 21% против 12%, время до прогрессирования 6,4 месяца против 4,1 месяца (p<0,01) [15,16].

Адъювантная ХТ при III стадии также включает в себя комбинацию оксалиплатина с фторпиримидинами. Наиболее оптимальными являются режимы FOLFOX или XELOX. При развитии симптомов полинейропатии 2-3 ст.

(степень 2: симптомы, ограничивающие работоспособность и физическую активность пациента) показана отмена оксалиплатина и продолжение монотерапии фторпиримидинами. У пациентов старше 75 лет не показано преимущество двойных комбинаций с оксалиплатином по сравнению с монотерапией фтор пиримидинами. Для адьювантной терапии КРР III стадии у больных старше 70 лет используется режим ФУ/ЛВ или капецитабин (монотерапия). А пожилой возраст считается фактором риска плохой переносимости [17].

Оксалиплатин (элоксатин) относится к третьему поколению производных платины. Как и у предшественников (цисплатин, карбоплатин), в основе его механизма действия лежит способность образовывать внутри и межнитевые сшивки ДНК. Токсический профиль оксалиплатина существенно отличается: препарат мало эметогенен, миелотоксичность минимальна, практически лишен нефротоксичности, однако, обладает специфической нейротоксичностью. Последняя проявляется в виде парестезий и дизестезий, которые могут проявляться на холоде («холодовые реакции»). В отличие от цисплатина нейротоксичность носит обратимый характер, исчезая у большинства пациентов через полгода. Оксалиплатин обычно применяется в дозе 130 мг/м² в виде 1,5–2 часовой инфузии 1 раз в 3 нед, нейтрализуется ионами хлора, поэтому вводится на 5% глюкозе [18].

Первым в широкую практику вошел режим FOLFOX4 (Оксалиплатин 85 мг/м² 2-часовая инфузия в 1-й день, ЛВ 200 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсом ФУ 400 мг/м² и 22-часовой инфузией ФУ 600 мг/м². Во второй день повторяется аналогичное введение ЛВ и ФУ. Интервал 14 дней). В исследовании MOSAIC оценили эффективность оксалиплатина в адьювантной терапии КРР II–III стадии (n=2246), сравнив режимы FOLFOX-4 и ФУ/ЛВ (схема DeGramont). Было показано, что добавление оксалиплатина обеспечивает снижение риска рецидива на 23% (p=0,002) и снижение риска смерти на 20%, а окончательные итоги исследования MOSAIC с медианой наблюдения 6 лет подтвердили, что включение оксалиплатина в режим адьювантной ХТ достоверно улучшает общую (ОВ) и без рецидивную выживаемость (БРВ). Данный препарат стал новой ступенью в ХТ диссеминированного КРР, а его комбинация с ФУ и ЛВ является вариантом ХТ первой линии при КРР. Однако до настоящего времени вопрос о доступности данного препарата для больных решается с трудом, главным образом из-за отсутствия данных об экономической эффективности ХТ [19,20].

При рандомизированном сравнении режимов ФУ/ЛВ и FOLFOX4 в качестве первой линии ХТ КРР в группе FOLFOX4 была достигнута статистически значимо большая частота объективных эффектов (51% и 22%) и лучшая БРВ (9,0и 6,2 мес,

p=0,003). Имелась также тенденция к увеличению ОВ, однако, разница не достигла статистической значимости[21].

Исследования показывают, что схема XELOX (пероральный прием капецитабина в комбинации с внутривенным введением Оксалиплатина, т.е. Оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м²/сут в 1-14 дни, с интервалом 3 нед.) в качестве адьювантной терапии КРР ранних стадий является хорошей новостью для пациентов, когда вероятность полного излечения является максимальной. При использовании режима XELOX в качестве 1 линии ХТ у 96 больных с мКРР эффект получен у 55% и стабилизация на срок более 3 месяцев еще у 32% больных. Медиана времени до прогрессирования составила 7,6 мес., медиана выживаемости превысила 16 мес., более 1 года прожили 72% больных [22].

Исследование NO16968 (XELOX) является рандомизированным исследованием III фазы по изучению схемы XELOX по сравнению схемой ФУ/ЛВ в качестве адьювантной терапии больных КРР III стадии, подвергшихся хирургическому лечению, где включено 1886 пациентов и проводилось в 226 клинических центрах 29 стран. Главной целью наблюдения было оценить превосходство XELOX над ФУ/ЛВ в отношении 3 летней БРВ. Результаты исследования показали, что XELOX обеспечивает значительно более высокие показатели БРВ через 3, 4 и 5 лет [23].

Лекарственное лечение больных КРР является одним из важных и сложных разделов клинической онкологии. Одной из главных проблем проведения лекарственного лечения остается отсутствие возможности селективного действия препаратов на опухолевые клетки. Большинство препаратов угнетают клетки костного мозга, вызывая миело депрессию, обладают токсическим действием в отношении гепатоцитов и другими негативными воздействиями на организм. Возникновение не желательных побочных эффектов не только затрудняет проведение химиотерапевтического лечения, но и ухудшает качество жизни пациентов. Это может привести к тяжелому физиологическому и психологическому дискомфорту; к серьезным последствиям, диктующим необходимость снижения интенсивности ХТ, к отказу у больного продолжать начатое лечение или не начинать его во все. Вопрос о качестве жизни во время проведения ХТ и сохранении трудоспособности является весьма актуальным для всех пациентов.

Внедрение в практику мощных цитотоксических и таргетных препаратов вместе с расширением показаний к выполнению хирургических вмешательств позволило в 2 раза повысить выживаемость данной категории больных [24].

В последние годы активно развивается так называемая молекулярно-нацеленная (target) тера-

пия злокачественных опухолей. В ее основе лежит точечное воздействие на определенные клеточные рецепторы или сигнальные пути, передающие информацию в ядро клетки. Наиболее перспективными мишенями представляются рецепторы ростовых факторов – эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которые достаточно часто гиперэкспрессируются в опухолях. В настоящее время три таких препарата зарегистрированы – цетуксимаб, панитумумаб и бевацизумаб. Результатом сочетания применения таргетных препаратов со своей временной диагностикой является продление жизни приговоренных пациентов на месяцы, а иногда – годы. Одним из таких препаратов является бевацизумаб.

Бевацизумаб (BV) – это моноклональные антитела к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейтрализует его. Клетки аденокарциномы толстой кишки продуцируют избыточное количество VEGF, стимулируя формирование новых капилляров, что улучшает доставку в опухоль кислорода и необходимых для ее роста веществ. Введение BV приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая КРП, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы. Добавление данного препарата к ХТ увеличивает период выживания без прогрессирования заболевания, общую частоту ответа на лечение и продолжительность ответа на лечение. При назначении BV (5 мг/кг каждые 2 недели) в комбинации с ФУ и ЛВ в качестве первой линии терапии у пациентов с мКРП значительно увеличивает период выживания без прогрессирования и тенденция к увеличению периода выживания по сравнению с назначением только ХТ ФУ/ЛВ. BV увеличивает время до прогрессирования и продолжительность жизни в комбинации с ХТ первой линии ФУ/ЛВ. Добавление к FOLFOX увеличивает БРВ и ОВ в качестве второй линии терапии [25].

Возможность поддерживающей терапии BV в комбинации с капецитабином оценили в исследовании NCT00623805. Контрольная группа получала режим XELOX+ BV до прогрессирования, больным основной группы после 6 циклов такого же лечения отменяли оксалиплатин и продолжали капецитабин с BV. Медиана ВВП составила 8,3 и 9,9 мес. BV доказал свою эффективность в качестве «поддерживающего» препарата и может использоваться либо самостоятельно, либо в комбинации с фторпиримидинами (ФУ и ЛВ или капецитабином). При прогрессировании болезни целесообразно продолжить этого препарата со сменой режима ХТ.

Отсутствие каких-либо преимуществ той или иной комбинации и гибкий режим дозирования позволяет назвать BV универсальным химиотерапевтическим партнером, который может эффективно использоваться с любым режимом ХТ мКРП. Смена ХТ на основе ФУ, повысило ОВ в сравнении с чисто химиотерапевтическим контролем. BV эффективен и при добавлении ко второй линии химиотерапии мРПК, общая выживаемость – 9,8 мес. (без BV) и 11,2 мес. (с BV). HR=0,82, p=0,006 [26,27,28].

Адьювантная ХТ КРП III стадии по схеме FOLFOX, FLOX, XELOX улучшают показатели БРВ на 7,5%, а 6-летней ОВ на 4,4% по сравнению с адьювантным режимом ФУ/ЛВ. Режимы на основе иринотекана для адьювантной терапии не используются из-за большей токсичности [29].

Несмотря на множество вариантов введения ФУ/ЛВ, до сих пор нет полной ясности о лучшем из них. В связи с появлением пероральных фторпиримидинов можно ожидать, что со временем заменят схемы сФУ/ЛВ. Оксалиплатин с ФУ/ЛВ также является активной комбинацией, однако он не был так тщательно изучен в качестве второй линии, как иринотекан. И хотя эти два препарата активно внедряются в первую линию терапии, до сих пор нет убедительных данных, говорящих о превосходстве их сочетанного применения над последовательным (в качестве второй и третьей линий). Недавно было сообщено об использовании в первой линии комбинации оксалиплатин /ФУ/ЛВ, что позволило у 5% больных с первично нерезектабельными метастазами в печень выполнить их резекцию и достичь длительной выживаемости у трети пациентов [30].

Адьювантная терапия заняла важное место в лечении больных КРП III стадии. Современная доступная лекарственная терапия КРП базируется на использовании трех групп химиопрепаратов (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) и двух биологических препаратов (BV, цетуксимаб), что определяет чрезвычайную актуальность данного лечения.

Благодаря более активному использованию современных режимов ХТ совместно с препаратами таргетного действия, у ряда пациентов КРП можно достичь хороших результатов, и тем самым повысить перспективы на длительную выживаемость.

Применение всего комплекса лечебных мероприятий, существующих в онкологии, позволяет рассчитывать на достижение благоприятных результатов при лечении больных КРП, однако имеется ряд нерешенных вопросов, как, подбор схем ХТ, профилактика и уменьшение выраженности побочных действий проведенной ХТ, а также улучшение качества жизни, тем самым продлевая жизнь, доказывает необходимость дальнейшего изучения данной патологии. В связи с вышесказанным, улучшение результатов лечения с использованием современных схем химиотерапии

является актуальным исследованием и предполагает возможность повышения эффективности лекарственного лечения (включая таргетную терапию) и повысить показатель выживаемости больных КРР.

Список используемой литературы

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2010. С.25.
2. Давыдов М.И., Чисов В.И. и др. Онкология: Национальное руководство // Москва: Геотар-Медиа. 2008, С.1060.
3. Center M.M, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates // *Cancer Epidem Biomark Prev* 2009; 18 (6): 1688–94.
4. Cancer statistics, 2009, A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2009. – Vol. 59. – № 4. – P. 225-249.
5. Соодонбеков Э.Т., Бейшембаев М.И., Айдарбекова А.А., Некоторые проблемы онкологической службы в Кыргызской Республике // *Вестник онкологии Кыргызстана*, 2013г., том 3., С.7-8.
6. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М.:РОИЦ им.Н.Н Блохина РАМН, 2002, С.141-145.
7. Переводчикова Н.И. Новые подходы к терапии колоректального рака. В сб. Новое в терапии колоректального рака. // Под. Ред. проф. Н.И. Переводчиковой. Москва 2007.
8. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Пособие для врачей-онкологов. Москва. 2006, С.128.
9. Алентьев С.А., Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Лазуткин М.В., Молчанов А.А. Хирургическое лечение больных с метастазами колоректального рака в печень с применением химиотерапии // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2010. – № 4. – С.9-17. 2007, с.5.
10. Вашакмадзе ЛА, Трахтенберг АХ, Хомяков ВМ и др. Результаты циторедуктивных операций при колоректальном раке с отдаленными метастазами. // *Рос онкол журн* 2007; 5: 6–8.
11. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. // *JClinOncol*. 2006; 24:4085-4091.
12. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. // М.: КМК, 2006.
13. Poon M.A., O’Connell M.J., Moertel C.G. et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 1407.
14. Fernando N., D.Y., M. Morse et.al. A phase II study of capecitabine and bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer. // *J.Clin.Oncol*.2005.Vol 23, No. 16S, abstr. 3556.
15. Twelves et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. // *N Engl J Med*. June 30, 2005; 352: 2696-704.
16. Wolmark N., Wieand S., Lembersky B., et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-06. // *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22: S.247.
17. Гарин А.М., Значимый прогресс в решении проблемы рака толстой кишки // *Журнал «злокачественные опухоли»*, Москва, 2012г., С.46-48.
18. The validity of full administration of 5-fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin to unresectable or recurrent colorectal cancer / K. Ishibashi, N. Okada, T. Ishiguro [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2008. – Vol. 35. – № 12. – P. 2289-2291.
19. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. // *N. Engl. J. Med*. 350, 2343-2351, 2004.
20. de Gramont A., Boni C., Navarro M. et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years // *Proc. of the Gastrointestinal Cancers Symposium*. – 2005. – Abstr. 167.
21. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. // *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
22. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer / J. Cassidy, S. Clarke, E. Diaz-Rubio [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – № 12. – P. 2006-2012.
23. Salts L., Clarke S., Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/NO16968, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1: Oncology; 25 (18S;Suppl.): 4028.*
24. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer – an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009 / R. Adam, D.G. Haller, G. Poston [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21 – №10. – P. 1093-1096.
25. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
26. Yalcin S, Uslu R, Dane F et al. A randomized, multicenter phase III trial of bevacizumab plus capecitabine as maintenance treatment after initial treatment with bevacizumab plus XELOX in previously untreated metastatic colorectal cancer. // *JCO* 2011; 11(4 suppl): 474.
27. Van Cutsem E, Costa F. Progress in the adjuvant treatment of colon cancer. // *JAMA* 2012;7:2758–60.
28. Andre T, Arnold D, Bannoun J et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: results of randomized phase III intergroup study. // *J Clin Oncol* 2012, 30 (15 S): abstr.CRA 3503.
29. Van Cutsem E., Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial
30. comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan
31. in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. // *J Clin Oncol*
32. 2009;27:3117–25.
33. Adam R., Avisar E., Ariche A. et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal [liver] metastases // *Ann. Surg.Oncol.* – 2001. – Vol. 8, N 4. – P. 347–353.

Рецензент: д.м.н., профессор Аралбаев Р.Т.