

**Barbara Radecka**

Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii im. prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu

# Systemowe leczenie chorych na uogólnionego raka jelita grubego — znaczenie współpracy wielodyscyplinarnej w poprawie przeżycia i optymalnym wykorzystaniu refundowanych w Polsce metod leczenia

Systemic treatment of metastatic colorectal cancer — the importance of multidisciplinary management to survival outcomes and optimal use of treatment methods reimbursed in Poland

## Adres do korespondencji:

Dr n. med. Barbara Radecka  
 Oddział Onkologii Klinicznej,  
 Opolskie Centrum Onkologii  
 im. prof. Tadeusza Koszarowskiego w Opolu  
 e-mail: brad@onkologia.opole.pl

Copyright © 2016 Via Medica  
 ISSN 2450–1646

## STRESZCZENIE

Wyniki leczenia uogólnionego raka jelita grubego (RJG) są niezadowalające, przeżycia 5-letnie w całej populacji wynoszą około 6%. Przez ostatnie blisko 50 lat podstawową metodą leczenia uogólnionego RJG była chemioterapia oparta na fluorouracylu, w ostatnich latach kojarzona z lekami biologicznymi. Leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) miało ograniczone zastosowanie. Nowoczesna strategia opiera się na ocenie chorych w ramach wielodyscyplinarnego zespołu. Uwzględniając czynniki kliniczne, należy zdefiniować cel leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości zastosowania leczenia operacyjnego, szczególnie w przypadku choroby oligometastatycznej. Leki biologiczne (bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab) są refundowane w Polsce tylko w ramach programu lekowego i zapisy tego programu determinują wybory terapeutyczne. Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programu lekowego wymagają od lekarzy kompleksowego i długofalowego planowania leczenia, aby optymalnie wykorzystać dostępne dla chorych leki.

**Słowa kluczowe:** uogólniony rak jelita grubego, leczenie systemowe, zespół wielodyscyplinarny, refundowane metody leczenia

## ABSTRACT

The outcomes of metastatic colorectal cancer (CRC) treatment are unsatisfactory — the 5-year survival rate in the whole population is approximately 6%. For the last nearly fifty years, the primary method of treatment of metastatic CRC has been chemotherapy based on fluorouracil, used in combination with biologics in the recent years. The use of local treatment methods (surgery, radiation therapy) has been limited. The modern strategy is based on the evaluation of patients by a multidisciplinary team. The treatment objective needs to be defined on the basis of clinical factors, with a special focus on the possibility of using surgical treatment, especially for a disease with few metastases. Biologics (bevacizumab, cetuximab and panitumumab) are reimbursed in Poland only as part of a therapeutic programme and the provisions of this programme determine treatment choices. The eligibility criteria for treatment in the therapeutic programme require comprehensive and long-term planning of therapy in order to make an optimal use of the medicines available to the patients.

**Key words:** metastatic colorectal cancer, systemic treatment, multidisciplinary team, reimbursed treatment methods

Onkol. Prak. Klin. Edu. 2016; 2, supl. E: E9–E13

## Wstęp

Uogólniona postać raka jelita grubego (RJG) występuje u około 20–30% chorych w chwili rozpoznania [1]. Dodatkowo u około 35–40% chorych leczonych pierwotnie radykalnie w dalszej obserwacji pojawiają się przerzuty odległe [1, 2]. Przerzuty rozpoznane równocześnie z ogniskiem pierwotnym nazywane są synchronicznymi, natomiast rozpoznane w późniejszym czasie metachronicznymi. Warto jednak podkreślić, że w piśmiennictwie spotyka się różne definicje przerzutów synchronicznych; niektórzy badacze zaliczają do nich również ogniska wtórne zdiagnozowane do 3 lub nawet 6 miesięcy po rozpoznaniu choroby [3]. Wśród przerzutów metachronicznych spotyka się podział na wczesne, czyli rozpoznane przed upływem 12 miesięcy od zdiagnozowania lub operacji ogniska pierwotnego, i późne [3]. Rozsiew synchroniczny charakteryzuje się gorszym rokowaniem [3]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów RJG jest wątroba (15–25%), przy czym u około 1/3 chorych jest to wyłączna lokalizacja rozsiewu [4].

Wyniki leczenia uogólnionego RJG są niezadowalające, przeżycia 5-letnie w całej populacji wynoszą około 6%. Od lat prowadzone są badania oceniające wartość różnych czynników predykcyjnych, co ma na celu lepszy dobór leczenia dla określonych chorych.

Przez ostatnie blisko 50 lat podstawową metodą leczenia uogólnionego RJG była chemioterapia, w ostatnich latach kojarzona z lekami biologicznymi. Leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) miało zastosowanie u nielicznych chorych. Wprowadzenie kolejnych nowych leków pozwoliło wydłużyć kilkakrotnie medianę czasu przeżycia w tej grupie chorych (z 5 miesięcy w przypadku najlepszego leczenia objawowego do ponad 2 lat w przypadku zastosowania skojarzonego leczenia systemowego) [5, 6]. Retrospektywne analizy z ostatnich lat wskazują na zdecydowaną poprawę przeżyć u chorych poddanych operacyjnemu usunięciu przerzutów z wątroby; obecnie tacy chorzy osiągają przeżycie zbliżone do chorych w III stopniu zaawansowania klinicznego [7, 8].

Strategia postępowania u chorych na uogólnionego RJG powinna uwzględniać szereg czynników, jak stan chorych, współistniejące schorzenia, występowanie i rodzaj objawów klinicznych, dynamikę choroby, lokalizację przerzutów i ich potencjalną resekcyjność, liczbę zajętych narządów czy wreszcie podtyp molekularny choroby.

Nowoczesna strategia opiera się na wyjściowej ocenie chorych w ramach wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów, w którym powinni być obecni: chirurg, onkolog kliniczny, radioterapeuta, radiolog oraz ewentualnie inni specjaliści [9]. Uwzględniając czynniki kliniczne, należy zdefiniować cel leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem możliwości zastosowania leczenia operacyjnego, szczególnie w przypadku choroby oligometastatycznej. Niezwykle ważne jest także planowanie sekwencji

leczenia, zarówno w odniesieniu do kojarzenia metod leczenia, jak i planowania kolejnych linii leczenia systemowego. Takie podejście stanowi istotę skoordynowanej i ciągłej opieki onkologicznej oraz pozwala na optymalne wykorzystanie dostępnych metod leczenia u odpowiednio dobranych chorych.

## Ewolucja leczenia systemowego

Historia leczenia systemowego chorych na RJG rozpoczęła się w 1957 roku, wraz z odkryciem 5-fluorouracylu (5-FU) przez Charlesa Heidelberga [10]. Jednak lek zastosowano w tym wskazaniu dopiero w latach 80. XX wieku po przeprowadzeniu serii badań I i II fazy potwierdzających korzyść z biomodulacji 5-FU leukoworyną (LV). W metaanalizie badań II fazy opublikowanej w 1989 roku wykazano, że skojarzenie 5-FU/LV w krótkotrwałym wstrzyknięciu pozwala uzyskać 23% odpowiedzi u chorych na zaawansowanego RJG [11]. W serii badań III fazy i ich metaanalizie stwierdzono, że takie skojarzenie nieznacznie, ale znamienne poprawia przeżycie w porównaniu z wyłącznym leczeniem 5-FU [mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosiła odpowiednio 11,7 i 10,5;  $p = 0,004$ ] [12]. Przed kilkanaście lat takie leczenie było standardem. Wprowadzenie do leczenia zaawansowanego RJG dwóch nowych leków, obu stworzonych w Japonii — irynotekanu (1983) oraz oksaliplatyny (1976), pozwoliło na dalszą poprawę wyników terapii. Przeprowadzono szereg badań III fazy oceniających wartość schematów, w których do stosowanego wcześniej skojarzenia 5-FU/LV, dołączono oksaliplatynę (FOLFOX), irynotekan (FOLFIRI) lub oba leki (FOLFOXIRI) [13–19]. Uzyskano medianę OS zbliżoną do 2 lat. Przedmiotem tych badań była także ocena bezpieczeństwa stosowanych leków. Schematy z irynotekaniem i oksaliplatyną mają porównywalną skuteczność, ale odmienny profil działań niepożądanych, a najlepszy indeks terapeutyczny osiągnięto, stosując schematy kojarzące te leki z 5-FU podawanym w przedłużonych wlewach. Kolejnym krokiem było wprowadzenie leków biologicznych, które działają na dwie podstawowe ścieżki sygnałowe w komórce — ścieżkę naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor* — bewacyzumab, aflibercept, ramucirumab) oraz naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epithelial growth factor receptor* — cetuksymab i panitumumab) [19–24]. Wprowadzono także doustny prolek dla 5-FU — kapecytabinę (stosowaną także w schematach wielolekowych, np. CAPOX), a obecnie wprowadzany jest tipiracyl [25]. Nadal jednak mediana OS przekracza 2 lata jedynie w wybranych grupach chorych, aczkolwiek dane z kontrolowanych badań klinicznych wskazują, że w wybranych grupach chorych jest możliwe uzyskanie przeżycia nawet o medianie 40 miesięcy [25–27].

## Choroba uogólniona

Skoordynowana i ciągła opieka onkologiczna pozwala uzyskać u chorych na uogólnionego RJG przeżycie o medianie zbliżonej do 30 miesięcy. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu 3–4 linii leczenia u chorych pozostających w dobrym stanie sprawności. Wybór postępowania powinien być uwarunkowany przede wszystkim oceną stanu chorego (stopień sprawności, współistniejące przewlekłe schorzenia, funkcja szpiku, nerek, wątroby, uwarunkowania socjoekonomiczne czy wreszcie preferencje chorego) i biologicznymi cechami nowotworu, co ma istotny wpływ na spodziewaną korzyść oraz ewentualne powikłania stosowanego leczenia. Na podstawie takiej oceny w aktualnych zaleceniach *European Society for Medical Oncology* (ESMO) wskazuje się na 2 kategorie chorych: „fit” oraz „unfit”, co można przetłumaczyć jako chorzy w „odpowiednim” lub „średnim” stopniu sprawności [9]. U części chorych, u których występują pojedyncze przerzuty (tzw. choroba oligometastatyczna, omówiona szerzej w dalszej części), jest wskazane pierwotne leczenie operacyjne przerzutów. Większość chorych wymaga jednak na tym etapie leczenia systemowego w różnej sekwencji w stosunku do leczenia chirurgicznego. Część powinna otrzymywać intensywne leczenie w celu zmniejszenia wielkości przerzutów z następowym leczeniem operacyjnym lub w celu szybkiego opanowania objawów choroby. W tej grupie chorych wskazane są schematy FOLFOX/CAPOX lub FOLFIRI, jeśli to możliwe w skojarzeniu z lekami biologicznymi. U wybranych chorych, pozostających w bardzo dobrym stanie sprawności z silną motywacją do leczenia, w celu zmniejszenia wielkości przerzutów możliwe jest zastosowanie schematu FOLFOXIRI, co jednak podnosi znacznie toksyczność leczenia. Pozostali chorzy powinni być leczeni mniej intensywnie (5-FU/LV, kapecytabina), a celem postępowania powinna być jak najdłużej trwająca kontrola choroby [9]. Zalecenia ESMO podejmują również kwestie wydłużonej terapii pierwszej linii. Postępowanie takie może być rozważane u chorych leczonych efektywnie w pierwszej linii i ma na celu zmniejszenie ryzyka progresji. W przeszłości stosowanie chemioterapii opartej na 5-FU i LV do progresji lub nieakceptowanej toksyczności było codzienną praktyką. Zastosowanie schematów z dodatkiem oksaliplatyny ograniczyło możliwość przedłużonego leczenia ze względu na kumulującą się neurotoksyczność. Pojawiła się natomiast koncepcja przerywanego leczenia oksaliplatyną (badanie OPTIMOX-1) lub wszystkimi lekami (OPTIMOX-2 i COIN), które to postępowanie nie pogarsza przeżycia, a wyraźnie poprawia tolerancję leczenia [28–30].

Wybór leczenia drugiej i kolejnych linii zależy od zastosowanych uprzednio terapii. Zalecenia ESMO ponownie rekomendują kojarzenie chemioterapii (innej niż w pierwszej linii) z lekami biologicznymi — u chorych

z prawidłową formą genów *KRAS/NRAS* preferowane jest stosowanie cetuksymabu lub panitumumabu, natomiast u chorych z mutacją w tych genach — bewacyzumabu, afliberceptu czy ramucirumabu.

Należy podkreślić, że zalecenia ESMO, zarówno w odniesieniu do pierwszej, jak i kolejnych linii postępowania, nie mogą być w pełni realizowane w Polsce ze względu na ograniczenia zapisami refundacyjnymi. Leki biologiczne (bewacyzumab, cetuksymab i panitumumab) są refundowane tylko w ramach programu lekowego i zapisy tego programu determinują wybory terapeutyczne. Należy przy tym podkreślić, że kryteria kwalifikacji chorych do leczenia w ramach programu lekowego wymagają od lekarzy kompleksowego i długofalowego planowania leczenia, by optymalnie wykorzystać dostępne dla chorych leki. W polskich warunkach chory, u którego nie przeprowadzono zabiegu resekcji guza pierwotnego, nie może być leczony bewacyzumabem. To powinno skłaniać lekarzy do rozważenia leczenia operacyjnego guza pierwotnego przy braku onkologicznych i ogólnych przeciwwskazań do operacji u każdego chorego pozostającego w dobrym stanie ogólnym i bez przeciwwskazań do terapii antyangiogennej. Warto podkreślić, że postępowanie takie może zmniejszać ryzyko zgonu [31].

Ograniczeniem do leczenia bewacyzumabem mogłoby także być zastosowanie w pierwszej linii chemioterapii z oksaliplatyną.

W miarę wydłużania życia chorych na zaawansowanego RJG coraz częściej można się spotkać z chorymi, którzy po 2–3 liniach leczenia pozostają w dobrym stanie sprawności. U takich chorych można rozważyć ponowne podanie zastosowanej uprzednio chemioterapii. Wyniki badań oceniających korzyść z ponownego leczenia chemioterapią lub lekami biologicznymi są niespójne [32]. Takie postępowanie może być rozważane zależnie od uzyskanej uprzednio odpowiedzi, czasu jej trwania oraz tolerancji leczenia i ustąpienia poważnej toksyczności.

## Choroba oligometastatyczna

U części chorych na uogólnionego raka jelita grubego występują pojedyncze przerzuty w nielicznych lokalizacjach, co pozwala poddać takich chorych radykalnemu leczeniu miejscowemu. Dotyczy to zwykle chorych z przerzutami do narządów mięsaszowych, najczęściej wątroby i/lub płuc. U chorych z pojedynczymi przerzutami w tych lokalizacjach, szczególnie z przerzutami do płuc, rokowanie jest lepsze w porównaniu z chorymi z przerzutami do węzłów chłonnych [33, 34].

U części chorych z pojedynczymi przerzutami można rozważać leczenie miejscowe z pominięciem wstępnego leczenia systemowego. U chorych, u których nie zastosowano przedoperacyjnego leczenia systemowego, można rozważyć uzupełniającą chemioterapię, jednak brakuje

dowodów z badań z randomizacją, aby takie leczenie wpływało na wydłużenie życia chorych [35].

W przypadku stwierdzenia choroby oligometastatycznej można również w pierwszej kolejności rozważyć leczenie systemowe z następowym postępowaniem miejscowym [9]. Odpowiedź guza na wstępną chemioterapię koreluje z wyższym odsetkiem przeprowadzonych resekcji [36]. Zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii w porównaniu z wyłączną resekcją przerzutów do wątroby poprawia medianę czasu wolnego od progresji, chociaż nie poprawia czasu całkowitego przeżycia [37]. Wykazano również, że zwiększa odsetek powikłań pooperacyjnych (głównie niewydolności wątroby oraz infekcji wewnątrzbrzusznych), ale nie zwiększa ryzyka zgonu w okresie okołoperacyjnym [37]. Odsetek powikłań zwiększa się wraz ze wzrostem liczby cykli chemioterapii [38]. Leczenie z zastosowaniem oksaliplatyny może spowodować poszerzenie zatok wątrobowych oraz zwłóknienie okołozatokowe i zamknięcie naczyń żylnych (tzw. zespół *blue liver*), co jednak nie zwiększa ryzyka zgonu [39, 40]. Chemioterapia z irynotekaniem może spowodować wystąpienie lub zaostrzenie wcześniej istniejącego stłuszczenia wątroby i przez to zwiększać ryzyko pooperacyjnej niewydolności wątroby [40, 41]. Chorzy poddani przedoperacyjnej chemioterapii powinni być ściśle monitorowani, a leczenie należy zakończyć w chwili, gdy przerzuty mogą być operowane. Po zabiegu operacyjnym najczęściej proponowana jest chemioterapia według tego samego schematu, a łączny czas leczenia systemowego powinien wynosić około 6 miesięcy. U nielicznych chorych w trakcie takiego leczenia dochodzi do progresji choroby, co jest markerem niekorzystnego rokowania i wskazaniem raczej do chemioterapii drugiej linii niż operacji ratującej [36].

Chorzy z oligometastatyczną postacią choroby powinni być bezwzględnie kwalifikowani do leczenia w ramach zespołu wielodyscyplinarnego, to bowiem warunkuje rozważenie wszystkich dostępnych metod leczenia w przypadku danego chorego oraz zastosowanie optymalnej sekwencji postępowania.

## Podsumowanie

Nowoczesna strategia leczenia uogólnionego RJG poprawia przeżycie. Umiejętność przewidywania kolejnego kroku w leczeniu zaawansowanej choroby może wpłynąć na lepsze wykorzystanie dostępnych terapii i uzyskanie optymalnego efektu leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Mantke R., Schmidt U., Wolff S., Kube R., Lippert H. Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship

to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2012; 38: 259–265.

2. Van der Pool A., Damhuis R., Ijzermans J. i wsp. Trends in incidence, treatment and survival of patients with stage IV colorectal cancer: a population-based series. *Colorectal Dis.* 2012; 14: 56–61.

3. Adam R., de Gramont A., Figueras J. i wsp. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat. Rev.* 2015; 41: 729–741.

4. Manfredi S., Lepage C., Hatem C., Coatmeur O., Faivre J., Bouvier A.M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2006; 244: 254–259.

5. Scheithauer W., Rosen H., Kornek G.V., Sebesta C., Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752–755.

6. Lucas A.S., O'Neil B.H., Goldberg R.M. A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2011; 10: 238–244.

7. Kopetz S., Chang G., Overman M. i wsp. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3677–3683.

8. Morris E., Forman D., Thomas J. i wsp. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br. J. Surg.* 2010; 97: 1110–1118.

9. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. i wsp. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 1386–1422.

10. Heidelberger C., Chaudhuri N.K., Danneberg P. i wsp. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179: 663–666.

11. Poon M.A., O'Connell M.J., Moertel C.G. i wsp. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1407–1418.

12. Thirion P., Michiels S., Pignon J.P. i wsp. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 3766–3775.

13. Saltz L.B., Cox J.V., Blanke C. i wsp. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 905–914.

14. Goldberg R.M., Sargent D.J., Morton R.F. i wsp. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 23–30.

15. Colucci G., Gebbia V., Paoletti G. i wsp. 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.

16. Tournigand C., Andre T., Achille E. i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 229–237.

17. Souglakos J., Androulakis N., Syrigos K. i wsp. 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.

18. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. i wsp. 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.

19. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.

20. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. i wsp. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1539–1544.

21. Van Cutsem E., Kohne C.H., Hitre E. i wsp. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1408–1417.

22. Van Cutsem E., Kohne C.H., Lang I. i wsp. 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.

23. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J. i wsp. 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.
24. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G. i wsp. 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.
  25. Van Cutsem E., Hoff P.M., Harper P. i wsp. 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.
  26. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S. i wsp. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1023–1034.
  27. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. i wsp. 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; 20: 2240–2247.
  28. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. i wsp. 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.
  29. Adams R.A., Meade A.M., Seymour M.T. i wsp. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 642–653.
  30. Chibaudel B., Maindault-Goebel F., Lledo G. i wsp. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5727–5733.
  31. Clancy C., Burke J.P., Barry M. i wsp. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 12: 3900–3908.
  32. Tonini G., Imperatori M., Vincenzi B. i wsp. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J. Experim & Clin. Cancer Res.* 2013; 32: 92.
  33. Khattak M.A., Martin H.L., Beeke C. i wsp. Survival differences in patients with metastatic colorectal cancer and with single site metastatic disease at initial presentation: results from South Australian Clinical Registry for advanced colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer* 2012; 11: 247–254.
  34. Price T.J., Townsend A.R., Beeke C. i wsp. "Watchful waiting" for metastatic colorectal cancer, antediluvian or an option to be considered again? *Asia Paci. J. Clin. Oncol.* 2012; 8: 10–13.
  35. Ychou M., Raoul J.L., Douillard J.Y. i wsp. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann. Oncol.* 2009; 20: 674–680.
  36. Folprecht G., Grothey A., Alberts S. i wsp. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1311–1319.
  37. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B. i wsp. 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.
  38. Karoui M., Penna C., Amin-Hashem M. i wsp. Influence of pre-operative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 2006; 243: 1–7.
  39. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T.M. i wsp. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2007; 94: 274–286.
  40. Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P. i wsp. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2004; 3: 460–466.
  41. Vauthey J.N., Pawlik T.M., Ribero D. i wsp. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2065–2072.