

Maciej A. Kawecki¹, Piotr Piasecki²

¹Oddział Onkologii Męskiej, Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

²Pracownia Radiologii Zabiegowej, Zakład Radiologii Lekarskiej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Przerzuty raka jelita grubego do wątroby — gdzie są granice możliwości terapeutycznych?

Liver metastases of colorectal cancer — what are the limitations of multimodality treatment?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kawecki MA, Piasecki P. Liver metastases of colorectal cancer — what are the limitations of multimodality treatment? *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 172–176. DOI: 10.5603/OCP.2017.0021.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Maciej Kawecki
 Oddział Onkologii Męskiej
 Klinika Onkologii
 Wojskowy Instytut Medyczny
 ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa
 Tel.: 261 817 106
 e-mail: kawecki.maciek@gmail.com

STRESZCZENIE

Chorzy na raka jelita grubego z przerzutami ograniczonymi do wątroby są grupą o zróżnicowanym rokowaniu, uzależnionym od możliwości radykalnego leczenia zmian przerzutowych. Postępowanie może obejmować zarówno resekcję chirurgiczną, jak i inne metody leczenia miejscowego, uzupełnione w określonych przypadkach o leczenie systemowe. W poniższej pracy przedstawiono przypadek 52-letniego chorego na raka jelita grubego z przerzutami wyjściowo ograniczonymi do wątroby, u którego zastosowano wielodyscyplinarne podejście obejmujące leczenie systemowe oraz leczenie miejscowe, w tym radioembolizację zmian przerzutowych w wątrobie (SIRT), nieanatomiczną resekcję przerzutów do wątroby, termoablację nawrotu w wątrobie oraz resekcję klinową zmiany w płucach. Powyższe leczenie pozwoliło uzyskać długotrwałą kontrolę choroby, jednak wskutek powikłań uniemożliwiło także zastosowanie leczenia systemowego kolejnych linii o udowodnionym korzystnym wpływie na przeżycie całkowite.

Słowa kluczowe: nowotwór jelita grubego, przerzuty, terapia radioizotopowa, chirurgia, chemioterapia

ABSTRACT

The prognosis of patients with liver-only metastases of colorectal cancer varies significantly, depending mostly on technical resectability of metastases. Possible treatment modalities include surgical resection, methods of local ablative treatment, as well as systemic chemotherapy. Hereunder, we present a case of a 52-year-old male patient with colon cancer metastases limited initially to the liver, who underwent multimodality treatment consisting of systemic chemotherapy and several forms of localised treatment: radioembolisation, non-anatomical resection and thermoablation of liver metastases, and wedge resection of lung metastasis. Despite achieving long-lasting control of liver metastases, localised treatment resulted also in chronic thrombocytopaenia, which prevented introduction of optimal subsequent systemic treatment.

Key words: colorectal cancer, metastases, radioisotope therapy, surgery, chemotherapy

Copyright © 2017 Via Medica
 ISSN 2450–1646

Wstęp

Chorzy na raka jelita grubego (CRC, *colorectal cancer*) z przerzutami ograniczonymi do wątroby stanowią grupę o zróżnicowanym rokowaniu, uzależnionym od czynników prognostycznych zależnych od nowotworu oraz

od technicznej możliwości radykalnego leczenia zmian przerzutowych, zwłaszcza resekcji chirurgicznej [1]. Czynniki ryzyka związane z niekorzystnym rokowaniem obejmują między innymi: synchroniczne lub meta-chroniczne występowanie zmian przerzutowych, czas od rozpoznania nowotworu do pojawienia się zmian

przerzutowych, liczbę i wielkość przerzutów oraz ograniczenie (lub nie) rozsiewu choroby do samej wątroby. Narzędzia prognostyczne uwzględniające czynniki rokownicze, takie jak kryteria Fonga [2], pozwalają oszacować potencjalny czas przeżycia wolnego od progresji oraz są pomocne w doborze najlepszych kandydatów do radykalnego leczenia chirurgicznego.

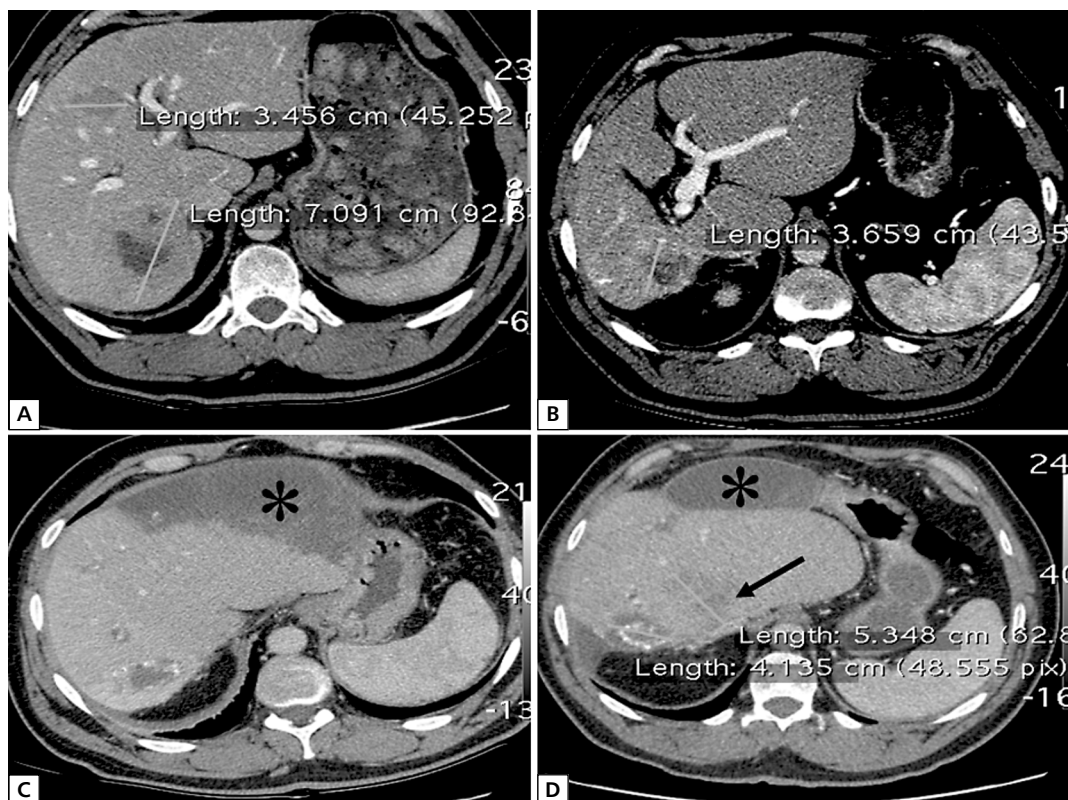
Leczenie chorych ze zmianami wyjściowo resekcyjnymi obejmuje głównie postępowanie chirurgiczne z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia chemioterapii okołoperacyjnej, co umożliwi uzyskanie odsetka 5-letniego przeżycia całkowitego sięgającego prawie 50% [3]. Zastosowanie chemioterapii okołoperacyjnej, głównie schematów FOLFOX lub CAPOX, pozwala wydłużyć czas przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*), co jednak nie przełożyło się w dotychczasowych badaniach na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) [3]. Obecnie dostępne leki ukierunkowane molekularnie nie mają zastosowania w systemowym leczeniu okołoperacyjnym u chorych ze zmianami wyjściowo resekcyjnymi [1]. W wypadku obecności przerzutów jednoznacznie nieresekcyjnych, pozostających poza możliwościami leczenia radykalnego nawet w przypadku uzyskania regresji zmian, postępowaniem z wyboru jest chemioterapia paliatywna, która u wybranych chorych może być uzupełniona o metody leczenia miejscowego. Metody możliwe do zastosowania w takich przypadkach obejmują między innymi: termoablację [falami radiowymi o wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency thermal ablation*) lub mikrofalową] [4], radioterapię stereotaktyczną (SBRT, *stereotactic body radiotherapy*) [5], chemoembolizację [6] oraz radioembolizację (SIRT, *selective internal radiation therapy*) [7]. Znaczenie wymienionych metod jest ograniczone brakiem jednoznacznych dowodów na korzystny efekt takiego postępowania w zakresie OS; w większości dostępnych badań obiektywna korzyść ograniczała się do wydłużenia PFS [8].

Kolejną grupą, wymagającą odmiennego podejścia klinicznego, są chorzy ze zmianami granicznie resekcyjnymi, u których zastosowanie adekwatnego leczenia systemowego, przy potencjalnym udziale metod leczenia miejscowego, może umożliwić radykalne wycięcie zmian. Na chwilę obecną nie ma jednoznacznych danych odnośnie do optymalnego schematu chemioterapii dla chorych ze zmianami granicznie resekcyjnymi, co dotyczy także niejasnej roli leków ukierunkowanych molekularnie w tej grupie chorych. Niemniej, przy uwzględnieniu wyższych odsetków odpowiedzi terapeutycznych po połączeniu chemioterapii z lekami ukierunkowanymi molekularnie oraz korelacji pomiędzy odsetkiem odpowiedzi i możliwością wykonania resekcji R0, sugerowane postępowanie obejmuje zastosowanie dubletu (FOLFOX/FOLFIRI) chemioterapii w skojarzeniu z przeciwciałem blokującym receptor naskórkowego czynnika wzrostu

(EGFR, *epidermal growth factor receptor*) u chorych bez mutacji w rodzinie genów *RAS* [9] oraz tripletu (FOLFOXIRI) lub dubletu (FOLFOX/FOLFIRI) chemioterapii w połączeniu z przeciwciałem wiążącym czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (anty-VEGF, *anti-vascular endothelial growth factor*) u chorych z obecną mutacją w rodzinie genów *RAS* [10]. W praktyce u znacznej części chorych wybór optymalnego postępowania pozostaje dużym wyzwaniem, wymagającym ścisłej współpracy w ramach zespołu wielodyscyplinarnego, w którego skład wchodzi chirurg onkolog (a także, w zależności od sytuacji klinicznej, specjalista chirurgii wątroby i torakochirurg), onkolog kliniczny, radiolog (w tym niekiedy radiolog interwencyjny), radioterapeuta oraz patomorfolog. Postęp w zakresie zarówno leczenia systemowego, jak i metod leczenia miejscowego i regionalnego oraz właściwa współpraca wielodyscyplinarna umożliwiają poprawę rokowania chorych na raka jelita grubego z przerzutami do wątroby. Jednocześnie skomplikowane leczenie wieloetapowe jest obciążone ryzykiem dodatkowych powikłań, które mogą ograniczyć zakres dostępnych możliwości terapeutycznych. Przedstawiony poniżej przypadek jest przykładem osiągnięcia dobrych wyników w zakresie kontroli miejscowej przerzutów raka jelita grubego do wątroby, co jednocześnie zostało okupione działaniami niepożądanymi uniemożliwiającymi zastosowanie w dalszym rzucie optymalnego leczenia systemowego.

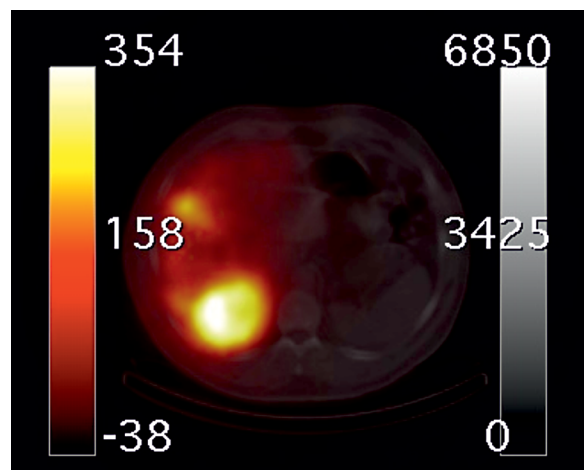
Opis przypadku

U 52-letniego chorego, nieleczonego się wówczas przewlekłe z przyczyn internistycznych, na podstawie wycinków pobranych w kolonoskopii w lipcu 2014 roku rozpoznano raka jelita grubego. Jednocześnie w wykonanym badaniu USG uwidoczono mnogie, synchroniczne przerzuty do wątroby. W badaniu tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej, wykonanym 21.07.2014, opisano obecność 5 zmian o charakterze przerzutów w wątrobie, o wymiarach od 18 do 54 mm. Operację laparoskopowego usunięcia esicy przeprowadzono w dniu 14.08.2014, nie stwierdzając powikłań okołoperacyjnych. W raporcie histologiczno-patologicznym potwierdzono rozpoznanie raka jelita grubego (*adenocarcinoma tubulare G2, pT3 N1b*, bez mutacji w obrębie rodziny genów *RAS*). Wobec zakresu zmian przerzutowych w wątrobie chory został na tym etapie zakwalifikowany jako przypadek nieresekcyjny i w dniu 10.10.2014 rozpoczęto chemioterapię paliatywną (schemat FOLFIRI). Z powodu wystąpienia po pierwszym cyklu neutropenii IV stopnia według skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* oraz sporadycznych epizodów neutropenii III stopnia w trakcie dalszego leczenia chory wymagał redukcji dawek



Rycina 1. Obraz TK pokazujący dynamikę zmian przerzutowych w wątrobie: **A** — przed procedurą radioembolizacji; **B** — 2 miesiące po radioembolizacji; **C** — 4 miesiące po radioembolizacji oraz po resekcji zmiany z lewego płata wątroby (gwiazdką oznaczono krwiak powstały wskutek zabiegu); **D** — 2 lata po zabiegu radioembolizacji (gwiazdką oznaczono zbiornik płynowy po krwiaku, strzałką oznaczono nową zmianę przerzutową)

cytostatyków o 20%, wydłużenia odstępów pomiędzy podaniami leków oraz okresowego wsparcia czynnikami wzrostu kolonii granulocytów. W pierwszej ocenie TK po łącznie 7 cyklach chemioterapii uzyskano zmniejszenie się zmian o 13% [co odpowiadało stabilizacji, SD (*stable disease*) wg RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*)], natomiast w kolejnej ocenie dokonanej po 12 cyklach opisano niewielki wzrost zmian (o 5%), niespełniający kryteriów progresji (ryc. 1A). Na tym etapie skierowano chorego na konsultację do chirurga, który uznał zmiany uwidocznione w wątrobie za granicznie resekcyjne. Wobec umiarkowanej odpowiedzi uzyskanej po chemioterapii według schematu FOLFIRI i obserwowanej toksyczności hematologicznej leczenia możliwości eskalacji leczenia systemowego w celu osiągnięcia resekcyjności były ograniczone. Po konsultacji radiologa interwencyjnego zdecydowano o próbie radioembolizacji (SIRT) zmian w wątrobie. Zabieg wykonano w dniu 09.07.2015, nie przerywając prowadzonego leczenia systemowego (ryc. 2). Nie odnotowano powikłań. W badaniu TK wykonanym 07.09.2015, po zabiegu SIRT i łącznie 18 cyklach chemioterapii FOLFIRI, opisano zmniejszenie się zmian



Rycina 2. Badanie tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów z tomografią komputerową (SPECT/TK) po dowątrobowym podaniu mikrosfer z Y-90 pokazujące akwizycję promieniowania w obrębie zmian przerzutowych w wątrobie

o 19%, co wraz z wynikiem wykonanego w dniu 18.09.2015 badania pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej

z TK (PET-TK) wykluczającym pozawątrobowy rozsiew nowotworu stanowiło podstawę kwalifikacji chorego do dwuetapowej resekcji przerzutów z wątroby (ryc. 1B). Leczenie systemowe przed zabiegiem zakończone w październiku 2015 roku po podaniu łącznie 21 cykli chemioterapii FOLFIRI. W dniu 11.12.2015 wykonano pierwszy etap leczenia chirurgicznego — nieanatomiczną resekcję zmian w obrębie lewego płata wątroby z podwiązaniem prawej gałęzi żyły wątrobowej, co miało na celu uzyskanie kompensacyjnego przerostu lewego płata wątroby. Niestety, zabieg był powikłany wystąpieniem rozległego krwiaka lewego płata wątroby (około 30–40% objętości płata), a podczas dalszej obserwacji nie stwierdzono zjawiska kompensacyjnego przerostu pozostałego miąższu wątroby i odstąpiono od drugiego etapu leczenia chirurgicznego. Badanie TK wykonane 15.01.2016 uwiaryściło dalszą regresję pozostawionych zmian w obrębie prawego płata wątroby o łącznie 31%, co spełniło kryteria częściowej odpowiedzi (PR, *partial response*) według RECIST (ryc. 1C). Wobec uzyskania kontroli nowotworu, uwzględniając wcześniejszą toksyczność chemioterapii, odstąpiono od jej kontynuowania. W wykonanym 31.05.2016 badaniu PET-TK stwierdzono progresję w postaci pojawienia się aktywnego metabolicznie ogniska o wymiarach 10 mm w segmencie 3. płuca lewego. Przeżycie bez progresji (PFS) od wykonania SIRT i od czasu rozpoczęcia chemioterapii FOLFIRI wyniosło, odpowiednio, 10,9 oraz 19,9 miesiąca. Jednocześnie obserwowano dalszą, stopniową regresję przerzutów w wątrobie. Chory, pomimo sugestii wdrożenia leczenia miejscowego zmiany w płucu, zdecydował o dalszej obserwacji. W TK z dnia 16.11.2016 opisano progresję przerzutu w płucu oraz pojawienie się nowego ogniska wielkości 12 mm w wątrobie, co nastąpiło po 16,5 miesiąca od wykonania SIRT. Na tym etapie zaobserwowano po raz pierwszy okresowo występującą małopłytkowość rzędu 100–150 tys./mm³. Mimo propozycji wdrożenia chemioterapii II linii FOLFOX4 z bewacyzumabem chory podjął decyzję o próbie leczenia miejscowego obu zmian ulegających progresji. W dniu 01.02.2017 wykonano termoablację przezskórną pod kontrolą ultrasonografii (USG) zmiany w wątrobie, natomiast w dniu 20.03.2017 resekcję klinową przerzutu do płuca. Niestety, w badaniu TK z dnia 05.04.2017 opisano progresję nowego przerzutu w wątrobie do 51 mm, co wykluczało dalsze możliwości leczenia miejscowego (ryc. 1D). Chory wyraził wówczas zgodę na rozpoczęcie chemioterapii II linii, jednak w badaniach laboratoryjnych stwierdzono przewlekłą małopłytkowość II stopnia CTCAE rzędu 50–100 tys./mm³, bez poprawy po próbie steroidoterapii. Etiopatogeneza małopłytkowości pozostaje nieokreślona, w opinii konsultującego hematologa może wynikać z obecności czynników hamujących trombopoezę pochodzenia nowotworowego, chociaż nie można wykluczyć

sekwestracji płytek spowodowanej zmianami wtórnymi w krążeniu wątrobowym. Obecność małopłytkowości wykluczyła kwalifikację chorego do programu lekowego NFZ z użyciem bewacyzumabu, a w dalszej perspektywie ogranicza zasadniczo możliwość zastosowania inhibitorów EGFR. Od 21.04.2017 chory otrzymuje chemioterapię FOLFOX4 w dawkach zredukowanych o 20% z wydłużeniem odstępów pomiędzy cyklami, co umożliwia prowadzenie leczenia z zachowaniem względnie bezpiecznego poziomu płytek powyżej 50 tys./mm³. W pierwszej ocenie TK po 4 cyklach leczenia opisano stabilizację (SD) według RECIST, z redukcją wymiarów przerzutów, w tym ogniska ulegającego progresji w poprzednich badaniach, o około 6%. Uzyskana stabilizacja stwarza szansę na wydłużenie czasu dotychczasowego, blisko 35-miesięcznego, przeżycia chorego.

Dyskusja

Powyższy przypadek jest dobrym przykładem złożoności i interdyscyplinarności współczesnego leczenia chorych na CRC. Rozwój i upowszechnienie nowych technik leczenia miejscowego, a także możliwość połączenia różnych dostępnych metod mogą przynieść chorym wymierną korzyść, ale skutkują także ryzykiem powikłań komplikujących postępowanie medyczne. Zastosowanie SIRT u opisanego chorego zapewniło długotrwałą kontrolę przerzutów w wątrobie (16,5 miesiąca), mimo znacznie wcześniejszego (po 10,9 miesiąca) stwierdzenia progresji pozawątrobowej. Obserwacja ta jest zbieżna z wynikami badania SIRFLOX [7], w którym połączenie radioembolizacji i leczenia systemowego w porównaniu z samym leczeniem systemowym wydłużyło czas do progresji w obrębie wątroby (odpowiednio, 20,5 vs. 12,6 miesiąca), przy braku wpływu na ogólną medianę PFS (odpowiednio, 10,7 vs. 10,2 miesiąca). Na uwagę zasługuje fakt, że u opisanego chorego żadne z ognisk przerzutowych objętych procedurą SIRT do końca obserwacji (25,2 miesiąca) nie uległo progresji. Wpływ innych metod leczenia miejscowego na losy przedstawionego chorego jest trudniejszy do określenia. Resekcja chirurgiczna, mimo braku możliwości przeprowadzenia pełnej procedury, była zasadna ze względu na możliwość radykalnego usunięcia wszystkich stwierdzonych wówczas przerzutów. Należy przy tym podkreślić fakt możliwej interakcji pomiędzy zabiegiem SIRT, polegającym na embolizacji tętnic wątrobowych mikrosferami pokrytymi Y-90, a zabiegiem podwiązania prawej gałęzi żyły wątrobowej. Modyfikacja zarówno unaczynienia tętniczego, jak i żylnego mogła w konsekwencji doprowadzić do braku kompensacyjnego przerostu wątroby. Skuteczny zabieg termoablacji przezskórnej nowego przerzutu, który pojawił się w trakcie obserwacji, mógł poprawić kontrolę w zakresie wątroby, zwłaszcza przy

uwzględnieniu braku powstawania kolejnych ognisk wewnątrzwątrobowych w toku dalszej obserwacji. Niemniej, zakres wykonanej termoablacji najprawdopodobniej nie objął całości opisywanego w TK przerzutu, który w badaniach kontrolnych ulegał dalszej progresji. Ocena roli i wyboru czasu resekcji przerzutu do płuca także pozostaje niejednoznaczna, jeśli weźmie się pod uwagę mały rozmiar i niewielką dynamikę progresji tego ogniska. Niepożądanym długofalowym efektem powyższych metod leczenia miejscowego i systemowego okazała się przewlekła małopłytkowość. Nie stanowiła ona istotnego problemu ze strony klinicznej, przełożyła się jednak na brak możliwości kwalifikacji chorego do zastosowania leków ukierunkowanych molekularnie, o udowodnionym korzystnym wpływie na przeżycie całkowite (bewacyzumu w II oraz cetuksymabu/panitumumabu w III linii leczenia systemowego). Otwarte pozostaje pytanie, czy korzyści odniesione przez chorego w efekcie leczenia miejscowego przeważają nad stratami wynikającymi z suboptymalnego leczenia systemowego. Obecnie czas przeżycia od chwili rozpoczęcia chemioterapii wynosi 34,3 miesiąca, co istotnie przekracza mediany OS osiągnięte w badaniach klinicznych oceniających schemat FOLFIRI w I linii leczenia (20,6 miesiąca w badaniu GERCOR [11]), ale także obserwowane w przypadku połączenia FOLFIRI z lekami ukierunkowanymi molekularnie (28,7 miesiąca FOLFIRI z cetuksymabem oraz 25 miesięcy FOLFIRI z bewacyzumabem w badaniu FIRE-3 [12]). Podobnie otwartą kwestią pozostaje jakość życia chorego. Kontrola zmian przerzutowych w wątrobie uzyskana za pomocą SIRT skutkowałą trwającą prawie półtora roku przerwą w chemioterapii, bez ryzyka zależnych działań niepożądanych. Przez ten okres chory aktywnie pracował zawodowo i zachował bardzo dobry stan sprawności. Skomplikowane losy opisanego chorego są doskonałym przykładem na to, jak istotna jest współcześnie rola współpracy w ramach zespołów wielodyscyplinarnych zajmujących się leczeniem CRC. Tylko ścisła współpraca może zapewnić wybór stosownego schematu postępowania, łączącego leczenie systemowe i miejscowe u odpowiednich chorych i w odpowiednim czasie. Umożliwia to wykorzystanie w pełni potencjału tkwiącego w kojarzeniu leczenia miejscowego i systemowego oraz przełożenie tego na realną korzyść dla chorych na CRC.

Piśmiennictwo

1. 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(8): 1386–1422, doi: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235), indexed in Pubmed: [27380959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27380959/).
2. Fong Y, Fortner J, Sun R, et al. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Surgery.* 1999; 230(3): 309.
3. 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. *The Lancet Oncology.* 2013; 14(12): 1208–1215, doi: [10.1016/s1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70447-9), indexed in Pubmed: [24120480](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120480/).
4. Ruers T, Punt C, Coevorden FV, 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). *Annals of Oncology.* 2012; 23(10): 2619–2626, doi: [10.1093/annonc/mds053](https://doi.org/10.1093/annonc/mds053), indexed in Pubmed: [22431703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22431703/).
5. Scorsetti M, Arcangeli S, Tozzi A, et al. Is Stereotactic Body Radiation Therapy an Attractive Option for Unresectable Liver Metastases? A Preliminary Report From a Phase 2 Trial. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2013; 86(2): 336–342, doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.12.021](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.021), indexed in Pubmed: [23433800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433800/).
6. 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(4): 1387–1395, indexed in Pubmed: [22493375](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22493375/).
7. 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(15): 1723–1731, doi: [10.1200/JCO.2015.66.1181](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1181), indexed in Pubmed: [26903575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26903575/).
8. Sharma RA, Wasan HS, Van Ha, et al. Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radiotherapy (SIRT) in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl. (suppl.3507)): 3507.
9. Ye LC, Liu TS, Ren Li, 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(16): 1931–1938, doi: [10.1200/JCO.2012.44.8308](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.8308), indexed in Pubmed: [23569301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569301/).
10. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol.* 2015; 26(4): 702–708, doi: [10.1093/annonc/mdu580](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu580), indexed in Pubmed: [25538173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25538173/).
11. Tournigand C, André 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(2): 229–237, doi: [10.1200/JCO.2004.05.113](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.113), indexed in Pubmed: [14657227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657227/).
12. 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(10): 1065–1075, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4), indexed in Pubmed: [25088940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25088940/).