

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О

**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНАТА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ДИЈАГНОЗАТА, ТРЕТМАНОТ И СЛЕДЕЊЕТО НА МЕТАСТАТСКИ
КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО**

Член 1

Со ова упатство се пропишува дијагнозата, третманот и следењето на метастатскиот карциномот на дебелото црево.

Член 2

Начинот на дијагнозата, третманот и следењето на метастатскиот карциномот на дебелото црево е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагноза, третман и следење на метастатскиот карциномот на дебелото црево, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на дијагнозата, третманот и следењето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2884/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ДИЈАГНОЗА, ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ НА МЕТАСТАТСКИ КАРЦИНОМ НА ДЕБЕЛОТО ЦРЕВО

МЗД Упатства
Мај 2010

ИНЦИДЕНЦИЈА

- Во 2006 година се регистрирани 412 900 нови случаи на колоректален карцином (КРК) во Европа. Ова е 12,9% од сите случаи на рак. КРК е одговорен за 217 400 смртни случаи во Европа во 2006 година. Ова претставува 12,2% од сите смртни случаи од рак. Кај 25% присутни се метастази при иницијалната дијагноза и речиси 50% од пациентите со КРК ќе развијат метастази, придонесувајќи за високата смртност од КРК.

ДИЈАГНОЗА

- Клиничкото или биохемиското сомневање за метастатска болест секогаш треба да се потврди со соодветни радиолошки слики [обично компјутеризирана томографија (КТ) или алтернативно магнетна резонанца (МРИ) или ултрасонографија]. Флуороредоксиглукоза-позитрон емисиона томографија (FDG-PET) може да биде корисна во одредувањето на малигните карактеристики на туморските лезии, особено кога се комбинираат со КТ. FDG-PET скен е особено корисен за обележување на степенот на метастатска болест кога метастазите се потенцијално ресектабилни. Хистологијата на примарниот тумор или на метастазите секогаш е потребна пред започнувањето на хемотерапијата. За метахрони метастази треба да се добие хистопатолошка или цитолошка потврда на метастазите, ако клиничката или радиолошката презентација е атипична или е многу доцна по првичната дијагноза на примарен тумор. Кај ресектабилните метастази не треба хистолошка или цитолошка потврда пред ресекција поради мала шанса за расејување.
 - Евалуацијата на општата состојба, функцијата на органите и придружните немалигни заболувања ја одредува терапевтската стратегија за пациентите со метастатски КРК.

УТВРДУВАЊЕ НА СТРАТЕГИЈАТА ЗА ТРЕТМАН

- Оптималната стратегија за третман на пациентите со метастатски КРК треба да се дискутира во мултидисциплинарен тим.
- Со цел да се идентификува оптималната стратегија за третман на пациентите со метастатски КРК, утврдувањето на стадиумот треба да содржи најмалку клинички преглед, крвна слика, тестови за функција на црниот дроб и на бубрезите, СЕА, КТ на стомакот и на градите (алтернативно, МРИ). Општата состојба и статусот на пациентот се силни прогностички и предиктивни фактори. Познати биохемиски предиктивни фактори се: бројот на белите крвни клетки, алкалната фосфатаза, лактат дехидрогеназата, серумскиот билирубин и албумин. Дополнителни испитувања се препорачуваат пред голема абдоминална или торакална хируршка интервенција со потенцијално куративна намера. FDG-PET може да даде дополнителни информации за двосмислените лезии пред ресекција на метастатска болест или може да идентификуваат нови лезии во случај на планирана ресекција на метастазите.

ТРЕТМАН НА МЕТАСТАТСКИ КРК

- Поголемиот дел од пациентите имаат метастатска болест, која првично не е погодна за ресекција. Сепак е важно да се изберат пациентите кај кои метастазите се погодни за ресекција и оние со првично неоперабилна болест кај кои метастазите можат да станат

погодни за ресекција кога е постигнат сигнифактен одговор со комбинирана хемотерапија. Целта на третманот во последната група на пациенти поради тоа може да биде првично неоперабилниот метастатски КРК да премине во ресектабилен КРК.

НЕОПЕРАБИЛЕН МЕТАСТАТСКИ КРК

- Оптималната стратегија за третман на пациентите со јасно неоперабилен метастатски КРК сè повеќе се развива. Третманот на пациентите треба да се гледа како континуитет на грижата, во која утврдувањето на целта на третманот е важна: продолжување на преживувањето, лечењето, подобрување на тумор поврзаните симптоми, запирање на туморската прогресија и/или одржување на квалитетот на животот.
- Исходот на пациентите со метастатски КРК видливо се подобри во текот на последните години со средно преживување кое сега достигнува речиси 24 месеци.
- Столбот на прволиниската палијативна хемотерапија се состои од fluoropyrimidine [интравенски (i.v) 5-fluorouracil (5-FU) или орален fluoropyrimidin] во различни комбинации и распореди. Инфузионен тераписки режим од 5-FU/leucovorin (LV) генерално е помалку токсичен од болус режимите. Најчесто користените режими се 48-часовен болус и инфузионен режим од 5-FU/LV секои 2 недели (LV5FU2 режими). Оралниот fluoropyrimidin capecitabine и uracil-ftorafur (UFT) / LV се алтернатива на интравенозниот 5-FU/LV како монотерапија. Искуството и базите на податоци со capecitabine се посеопфатни отколку со UFT.
- Комбинираната хемотерапија со 5-FU/LV/oxaliplatin (FOLFOX) или 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) обезбедува повисока стапка на одговор, подолго преживување без прогресија на болеста (ПБП) и подобро вкупно преживување (ВП), отколку со 5-FU/LV [I, B]. FOLFOX и FOLFIRI имаат слична активност, но различен токсичен профил: повеќе алопеција и дијареја за irinotecan и повеќе полиневропатија за oxaliplatin [I, B]. И двата режими се состојат од 48 часа администрација секои 2 недели (q2weeks). Дозата на oxaliplatin во комбинациски режим со 5-FU/LV е помеѓу 85 mg/m² и 130 mg/m² q2недели. Сепак, не постои доказ дека повисоката доза е повеќе активна. Затоа обично се предлага доза од 85 2 mg/m. Две рандомизирани студии покажаа дека комбинираната хемотерапија не е супериорна во однос на секвенцијалниот третман во поглед на вкупното преживување и затоа секвенцијалната терапија, која започнува со fluoropyrimidine монотерапија, останува валидна опција кај избрани и изнемоштени пациенти [I, B]. Сепак, кога објективниот одговор е примарна цел кај одреден пациент (на пример, во поглед на хируршка ресекција на метастази или кога метастазите се симптоматски), комбинираната хемотерапија останува како преферирана опција. Меѓутоа, не постојат совршени критериуми за селекција кои утврдуваат кои пациенти однапред се кандидати за fluoropyrimidine терапија. Се проценува дека денес 15% од пациентите се третираат иницијално со fluoropyrimidine монотерапија.
- Изложеноста на сите три цитотоксични агенти (fluoropyrimidines, oxaliplatin и irinotecan) во различни секвенци, резултира со најдолго преживување.
- Комбинацијата на capecitabine со oxaliplatin (CAPOX; capecitabine 2000 mg / m² / на ден; ден 1-14 q3недели и oxaliplatin 130 mg / m² на ден 1 q3недели) е алтернатива на комбинацијата од инфузионен 5-FU и oxaliplatin [I, A] врз основа на сличната активност и безбедност. Оригиналниот 3-неделен режим на capecitabine / irinotecan (capecitabine 2000 mg / m² / на ден за 2 недели и irinotecan 250 mg / m² на ден 1 Q3 недели), се чини, дека е повеќе токсичен од 5-FU/LV/irinotecan. Овој режим е затоа помалку користен и поретко се користи во неговиот изворен облик. Режимот со намалена доза, се чини, дека е помалку токсичен, активноста е одржана (capecitabine 1600 mg / m² / на ден за 2 недели и irinotecan 200 mg / m² на ден 1 q3недели).
- Оптималното времетраење на хемотерапијата за метастатски КРК останува контроверзно. Опциите се фиксен период на третман (3-6 месеци) и третман до прогресија или токсичност. Прекин во терапијата на комбинираната хемотерапија или помалку интензивна цитотоксична терапија треба да се земе како опција ако се јави кумулативна токсичност, ако метастазите не се ресектабилни и ако контролата врз болеста е достигната. Терапија на

одржување со fluoropyrimidine самостојно го продолжува преживувањето без прогресија, во споредба со комплетен прекин на третманот, по иницијалниот период на комбинирана хемотерапија [I, B]. Реинтродукција на комбинирана хемотерапија обично е индицирана во случај на прогресија.

- Втора линија на хемотерапија треба да биде земена во предвид за пациенти со добар перформанс статус и адекватна функција на органите. Кај пациенти, рефракторни на fluoropyrimidine како монотерапија, втората линија на третман мора да се состои од комбинација на оксалиплатин или irinotecan. Кај пациенти, рефракторни на FOLFOX или CAPOX, irinotecan-базиран режим е препорака во втората линија на третман. Irinotecan монотерапија (350 mg / m² q3weeks) и FOLFIRI се во опција. Не постои силен доказ дека 5-ФУ значително ја зголемува активноста на irinotecan во оваа комбинација, но постојат јасни безбедносни предности на FOLFIRI режимот, во споредба со irinotecan како монотерапија. Кај пациенти рефракторни на FOLFIRI, FOLFOX или CAPOX се опција за втора линија на третман [I, B].
- Моноклоналните антитела против васкуларниот ендотелијален фактор на раст (VEGF) и против рецепторот на епидермалниот фактор на раст (EGFR), во комбинација со хемотерапија, треба да се разгледаат како опција кај пациенти со метастатски CRC, бидејќи тие го подобруваат резултатот од терапијата кај селектирани пациенти со метастатски КРК.
- Bevacizumab, анти-VEGF антитело, треба да се земе во предвид кај пациенти со метастатски КРК, бидејќи ја зголемува активноста на активниот цитотоксичен режим. Тој го зголемува преживувањето, преживувањето без болест и стапката на одговор во прва линија на третман во комбинација со 5-FU/LV/irinotecan и во комбинација со 5-FU/LV или capecitabine како монотерапија [I, B]. Bevacizumab го подобрува ПБП во комбинација со fluoropyrimidine плус оксалиплатин во прва линија на третман на метастатски КРК [I, B]. Bevacizumab го подобрува, исто така, преживувањето без прогресија на болеста во комбинација со FOLFOX во втора линија на третман [I, B]. Bevacizumab има специфични несакани ефекти: хипертензија, протеинурија, артериска тромбоза, мукозни крвавења, гастроинтестинална перфорација и проблеми со зараснувањето на рани. Пациенти, постари од 65 години со историја на артериска тромбоза имаат значително поголем ризик да добијат артериска тромбоза додека се лекуваат со bevacizumab.
- Нема потврдени предиктивни молекуларни маркери за bevacizumab. Не постои силен доказ за продолжување по прогресијата на болеста со bevacizumab. Bevacizumab обично се дава во комбинација со цитотоксичен агент (fluoropyrimidine самостојно +_ оксалиплатин или irinotecan) до прогресија, токсичност или додека метастазите станат ресектабилни.
- Анти-EGFR антителата cetuximab и panitumumab се активни како самостојни агенси кај хеморефракторен метастатски КРК. Активноста на анти-EGFR антитела е ограничена за KRAS див тип тумори [I, B].
- Се покажа дека cetuximab го подобрува преживувањето кај хеморефракторните пациенти, во споредба со најдобрата супортивна нега (BSC) [I, B]. Panitumumab го подобрува ПБП, во споредба со најдобрата супортивна нега кај хеморефракторен метастатски KRAS див тип на КРК [I, B]. Студиите со panitumumab не покажуваат разлика во преживувањето. Тоа се должи на cross-over дизајнот на студијата. Комбинацијата на cetuximab со irinotecan е поактивна од cetuximab како монотерапија кај хеморефракторните пациенти [II, A]. Комбинацијата на cetuximab и irinotecan стана референтен третман за хеморефракторни KRAS див тип метастатски пациенти со КРК, кои имаат добра општа состојба.
- Анти-EGFR антителата, исто така, ја зголемуваат активноста на основната цитотоксична терапија во претходните линии на третман кај KRAS див тип на метастатски КРК.
- Cetuximab ја зголемува активноста на цитотоксичниот дублет во прва линија на третман кај KRAS див тип на пациенти. Докажана е предност кај ВП, ПБП и стапката на одговор за комбинацијата FOLFIRI/cetuximab, во споредба со FOLFIRI самостојно во прва линија на третман на KRAS див тип пациенти [I, B]. Забележана е подобрена стапка на одговор и подобрување на ПБП за комбинацијата на FOLFOX и cetuximab кај KRAS див тип пациенти, но не е конзистентно докажана во прва линија на третман. ПБП и стапката на одговор биле подобри кај комбинација cetuximab/irinotecan, во споредба со irinotecan

самостојно во втора линија на третман на метастатски КПК [I, B]. Студиите со panitumumab во прва и втора линија на третман кај KRAS див тип метастатски КПК, исто така, покажаа зголемено ПБП за panitumumab кога се комбинира со FOLFOX во прва линија на третман и зголемена стапка на одговор и ПБП кога се комбинира со FOLFIRI во втора линија на третман. Нема предност кај ВП во овие студии. [I, B].

- Не постојат резултати од фаза III студии за споредба на активноста на bevacizumab и cetuximab или panitumumab во KRAS див тип на тумори. Анти-EGFR антителата не треба да се комбинираат со bevacizumab [I, B].
- Активноста на анти-EGFR антителата е ограничена на KRAS див тип тумори и тие не треба да се користат кај KRAS мутантен КПК [I, B]. Околу 40% од метастатските КПК-ми се KRAS мутантни, 5% -10% од КПК се BRAF мутантни. KRAS мутациите и BRAF мутациите обично меѓусебно се исклучуваат. Активноста на анти-EGFR антителата кај хеморефракторен КПК веројатно е ограничена на BRAF див тип КПК. BRAF мутациите имаат силна прогностичка вредност во раните линии на третман. Предиктивната вредност на BRAF мутацијата за анти-EGFR антителата, во комбинација со цитотоксини, не можеше да се докаже сè досега за раните линии на третман. Другите нови маркери (на пр. лигандите амфи и епирегулин) се испитуваат, но прогностичката и предвидиктивната улога на овие маркери треба да се валидира.
- Анти-EGFR антитела предизвикуваат кај повеќето третирани пациенти акниформен осип. Хипомагнезијемја е исто така несакан ефект. Cetuximab е химерично антитело кое дава почести алергиски реакции од хуманото моноклонално антитело panitumumab.
- Кај пациенти со синхрон примарен рак на дебелото црево и метастази и кои страдаат од симптоми на примарниот тумор (на пр. оклузија, крвавење), ресекција на примарниот тумор треба да се земе како опција пред да се започне со хемотерапијата. Кај пациенти со метастатски ректален карцином со симптоми на примарниот тумор, зрачење (во комбинација со хемотерапија) на примарниот тумор треба да се разгледа по консултација со радиотерапевт, со цел да се добие оптимална контрола на симптомите од примарниот тумор.

РЕСЕКЦИЈА НА МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

- Хируршката ресекција треба да се земе предвид за солитарни или ограничени метастази на црниот дроб, бидејќи им ја нуди на пациентите со метастатски КПК најдобрата шанса за долгорочно преживување со 5-годишна стапка на преживување (по хепатална ресекција) од 30% -35% до > 50% во некои одредени серии. За жал, 60% -75% од овие пациенти ќе страдаат од релапс по ресекцијата на хепаталните метастази [II, A].
- Делумната палијативна ресекција на метастазите нема значење. Радиофреквенциска аблација, во комбинација со системски третман, се испитува како алтернатива или дополнување на хируршката ресекција на црнодробните метастази во случаи кога тоа не е можно или не е целосно.
- Кај пациентите со ресектабилни метастази на црниот дроб, периперативната комбинирана хемотерапија со FOLFOX режим го подобрува ПБП за 7% -8% на 3 години [I, B]. Периперативната хемотерапија се дава 3 месеци (шест циклуси) пред и 3 месеци по хируршката ресекција на метастазите. Во случај кога предоперативната хемотерапија не може да биде или не е администрирана, постоперативна адјувантна терапија со FOLFOX треба да се земе како опција. Нема докази дека додавањето на биолошки лекови на цитотоксичниот дублет го подобрува исходот кај ресектабилните метастази, во споредба со цитотоксичен дублет самостојно во комбинација со ресекција на метастазите.
- Ресекција на ресектабилни метастази на белите дробови нуди исто така 25% -35% 5-годишна стапка на преживување кај внимателно селектирани пациенти.
- Првично неоперабилни метастази на црниот дроб може да станат ресектабилни по нивното намалување со хемотерапија и, ако е така, ресекцијата треба да се земе предвид со мултидисциплинарни консултации. За пациенти со првично неоперабилни метастази на црниот дроб, докажана е силна корелација помеѓу стапката на одговор и ресекционата стапка кај неoadјувантниот третман на метастатски КПК. Патолошкиот одговор, се чини,

дека е сурогат за предвидување на исходот. Така, стратегијата при третман на пациенти со првично неоперабилна болест е да се обиде да се постигне висока стапка на одговор, со цел да ги конвертира неоперабилните метастази во ресектабилни метастази. Намалувањето на метастазите само во број не треба да се земе предвид, бидејќи повеќето од метастазите по целосна радиолошка ремисија сепак содржат микроскопски туморски клетки. Кај пациенти кај кои метастазите се исчезнати на стандардните слики, микроскопска болест често е сè уште присутна и треба да се одржи мултидисциплинарна дискусија за оптималната стратегија. Стандардните комбинирани хемотераписки режими кои се состојат од 5-FU/LV во комбинација со irinotecan, обично FOLFIRI или оксалиплатин (FOLFOX), покажале олеснување на ресекцијата за 7% - 40% кај пациентите со првично неоперабилни метастази, во зависност од првичната селекција на пациентите. Сепак, 75% -80% од овие пациенти ќе доживеат релапс во рок од 2 години од ресекцијата. Податоците кои произлегуваат од рандомизирани испитувања укажуваат на тоа дека додавањето на таргет агентите (bevacizumab или cetuximab) и малку податоци од фаза II испитувања за комбинацијата со трет цитотоксичен агенс плус или минус таргет агенс, би можеле да бидат уште поефикасни, иако постои ограничување на употребата на тројна цитотоксична терапија кај селектирани случаи заради токсичноста. Комбинацијата на дублет на цитотоксични

- агенси плус cetuximab доведе до повисоки ресекциони стапки (иако сè уште на ниско ниво во апсолутни бројки) кај пациентите со хепатално ограничен неоперабилен метастатски КРК со KRAS од див тип. Комбинацијата на FOLFOX/cetuximab и FOLFIRI/cetuximab доведе до слични стапки на одговор и стапки на ресекција кај KRAS див тип на тумори. Комбинацијата на fluoropyrimidine / оксалиплатин / bevacizumab доведе до незначаен тренд за зголемување на ресекционата стапка, во споредба со цитотоксичната основа како самостојна, иако зголемување на стапката на одговор не беше прикажан. Нема податоци од рандомизирани студии за споредба на активноста на дублет на цитотоксични агенси плус bevacizumab со дублет плус cetuximab.
- Операцијата може да се изврши безбедно по 4 недели од последниот циклус на хемотерапија плус или минус cetuximab и 5-8 недели по хемотерапијата плус bevacizumab.
- Ресекцијата на метастазите треба да се изврши веднаш штом метастазите се ресектабилни, бидејќи непотребно пролонгираната администрација на хемотерапијата може да доведе до повисок постоперативен морбидитет. Постоперативниот морбидитет повеќе е поврзан со времетраењето на хемотерапијата, отколку со видот на хемотерапијата која се администрира, иако оксалиплатин и irinotecan може да предизвикаат различни хистолошки промени во црнодробниот паренхим: оксалиплатин е поврзан со синусоидални лезии на црниот дроб, а irinotecan со стеатохепатитис.
- Критериумите за ресектабилност на метастазите на црниот дроб не се стандардизирани и се развиваат во текот на изминатите години и се јасно поврзани со искуството на хирургот и од мултидисциплинарниот тим. Мултипли ресекции, исто така, може да се вршат, доколку постои доволен остаточен дел од црниот дроб (> 30%) и хирургијата не е премногу ризична поради локацијата. Други фактори кои мора да се земат предвид се присуството на евентуална ресектабилна екстрахепатична болест и слабата биологија.

ЗАКЛУЧОК ЗА СТРАТЕГИЈАТА НА ТРЕТМАН НА МЕТАСТАТСКИ КРК

- Во изборот на оптималните опции за третман за пациентите со метастатски CRC, определувањето на третманските цели и стратегијата се од суштинско значење. Можноста за ресекција на црнодробните (или белодробните) метастази треба да се земе како опција. Со оглед на тоа и, исто така, заради повисоката активност, мултимедикаментозната комбинација се предлага за многу пациенти, иако за подгрупа на пациенти со неоперабилни метастази без симптоми или ризик од брзо влошување и со коморбидитети секвенцијалниот пристап може да биде оправдан. Кај пациенти кои се кандидати за комбинирана терапија, определувањето на KRAS статусот на туморот може јасно да го одреди изборот на најдобрата комбинација на терапија.

ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ

- Историски, вклучувајќи ја проценката на општата состојба, несаканите ефекти од хемотерапијата и влијанието врз квалитетот на животот на пациентот, физичкиот преглед, СЕА ако е првично покачен и КТ скен на инволвираните региони се препорачува по 2-3 месеци во текот на палијативната хемотерапија. Се препорачува пациентот да се ре-евалуира на секои 2-3 месеци, ако се продолжи со хемотерапијата.

ЗАБЕЛЕШКА

- Ниво на докази [I-V] и степен на препораките [A-D] кои се користат од страна на Американското друштво за клиничка онкологија се дадени во квадратните загради. Изјави без степен се сметаат за оправдан стандард на клиничка пракса од страна на експерти и факултетот на ESMO.

Табела 2. Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I. Доказ, добиен од мета-анализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III. Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV. Доказ, кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V. Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.

ГРАДУСИ НА ПРЕПОРАКИ

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни.
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни.
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.

РЕФЕРЕНЦИ

1. 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.
2. de Gramont A, Figuer 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.
3. 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.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

4. Grothey A, Sargent D, Goldberg R, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209–1214.
5. 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. *Brit J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
6. 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.
7. Seymour M, Maughan T, Ledermann J et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143–152.
8. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
9. Chibaudel B, Maindrault-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.
10. 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.
11. 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.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
13. Saltz LB, Clarke S, Di´az-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.
14. 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.
15. Jonker D, O’Callaghan C, Karapetis C et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048.
16. 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.
17. 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.
18. Wong SL, Mangu PB, Choti MA et al. Clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 493–508[Oct 19 2009 Epub ahead of print].
19. 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.
20. Saltz LB, Clarke S, Di´az-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.
21. Cassidy J, Clarke S, Di´az-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.
22. 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.
23. 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.

24. Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 563–572.
25. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037–2045.
26. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985–992.
27. Schmoll HJ, Sargent D. Single agent fluorouracil for first-line treatment of advanced colorectal cancer as standard? *Lancet* 2007; 370: 105–107.

1. **Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Maj 2010.**
www.esmo.org
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до 2015 година.**