

Молекулярне профілювання пухлини та віддалених метастазів при метастатичному колоректальному раку

(огляд літератури)

О.О. Колеснік, А.А. Бурлака, А.В. Лукашенко

Національний інститут раку

Вступ. Захворюваність на колоректальний рак (КРР) впродовж останніх 10 років стійко зростає. ВООЗ щорічно реєструє понад 940 тис. нових випадків захворювання та близько 500 тис. смертей від КРР^[1]. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні КРР посідає 3–4 місця в структурі смертності від злоякісних новоутворень^[2].

Найчастіше органами-мішенями метастатичного ураження при колоректальному раку (мКРР) є печінка та легені. В 50% хворих на КРР виявляють метастази в печінці, в 1/3 випадків метастази в печінку є синхронними з первинною пухлиною (смКРР)^[3]. Згідно даних світових статистичних відомств, 80-90% хворих із IV стадією КРР мають нерезектабельні форми метастатичного ураження печінки^[4]. Медіана виживаності у таких хворих без хірургічного лікування перебуває в межах 6 - 12 місяців, а застосування сучасної поліхіміотерапії (ПХТ) як самостійного методу лікування може підвищити виживаність таких хворих до 19 місяців^[5].

Вибір тактики лікування хворих на КРР залежить від ряду факторів та чинників, зокрема стадії захворювання, морфометричних даних, рецепторного статусу, супутньої патології хворого, тощо. Біологія пухлин КРР дозволяє застосовувати на певних етапах захворювання широкий арсенал існуючих методів лікування (хірургія, хіміо- та променева терапія, таргетна терапія) і діагностики, однак оптимальна послідовність їх використання досі залишається приводом для дискусій.

За останні 2 десятиліття терапевтичні можливості при колоректальному раку значно покращились. Застосування оксаліплатину та іринотекану у поєднанні із тривалими інфузіями 5-фторурацилу (FOLFOX та FOLFIRI) значно покращили віддалені результати лікування хворих на мКРР у порівнянні із монотерапією 5-фторурацилом^[6]. Таргетна терапія сигнальних шляхів EGFR (цетуксимаб/панітумумаб), VEGF терапія бевацизумабом і зів-афліберцефтом (anti-VEGF) чи раміцирумабом (anti-VEGFR2) також покращили віддалені результати лікування^[7]. Інгібітор мультикіназ регорафеніб покращив виживаність хворих на мКРР, на фоні значної токсичності^[8]. Застосування вищеписаних схем хіміо- та таргетної терапії покращило медіану виживаності при мКРР до 2,5 років^[9].

В той же час, активний розвиток гепатобілярної хірургії дозволив суттєво розширити показання до хірургічного лікування хворих мКРР. На сьогодні такі критерії як кількість метастазів в печінці, наявність позапеченкового ураження, необхідність резекції крупних судин та суміжних органів є відносними обмеженнями в плануванні хірургічного лікування. Основною проблемою хірургії печінки є дефіцит залишкового об'єму при резекціях печінки з приводу білобарних метастазів. Гостра печінкова недостатність залишається однією із найбільших ризиків розвитку ускладнення та смертності в ранньому післяопераційному періоді при розширених (“великих”) гемігепатектоміях ^[10]. Однак, певні хірургічні успіхи були досягнуті і в даній категорії хворих шляхом впровадження методик двоетапних резекцій печінки, а також застосування методів прискорення гіпертрофії залишкової паренхіми печінки. У такої когорти пацієнтів системна терапія почала відігравати як ніколи важливу роль, метою якої стало досягнення ефекту “downsizing\downstaging” за умови мінімальних побічних незворотніх змін в органах та системах. З метою подальшого покращення віддалених результатів лікування хворих на мКРР в тому числі і із синхронним ураженням печінки, необхідно проводити пошук нових терапевтичних можливостей.

Особливу роль в персоніфікації відіграє діагностика яка вже виходить за рамки виявлення конкретної мішені для таргетної терапії, річ в визначенні комплексу молекулярних маркерів та мутації генів шляхом секвенування ДНК. За останнє десятиріччя активно вивчалась можливість покращення віддалених результатів лікування пацієнтів із резектабельними формами мКРР шляхом застосування нових режимів ПХТ. А вивчення можливостей прогнозування відповіді первинної пухлини та її метастазів на ПХТ та таргетні препарати відкрила нові можливості для планування персоніфікованої комплексної терапії.

Хіміотерапія та її ефективність. Нами проведений 10-річний аналіз наукових праць по застосуванню ПХТ та таргетної терапії при мКРР. Так, авторами досліджувались результати лікування пацієнтів із резектабельними формами мКРР в тому числі із синхронним ураженням печінки/легень після проведення неoad'ювартної поліхіміотерапії (нПХТ). Проаналізовано 28 досліджень, які носили ретроспективний чи проспективний характер. Із них, одне дослідження носило характер мультимодального, мультицентрового рандомізованого в якому автори порівнювали ефективність нПХТ в комбінації із наступним хірургічним втручанням. Групу порівняння склали хворі, які отримували лише самостійну резекцію печінки ^[11]. Результати 2-х рандомізованих досліджень з вивчення ефективності застосування схеми нПХТ на основі 5-фторурацилу приведено в роботі від Е. Mirty та ін. ^[12].

Співробітники EORTC Intergroup опублікували результати клінічних досліджень в які включено 364 хворих на смКРР, рандомізованих в 2 групи. Хворим першої групи виконували тільки резекції печінки з приводу метастатичної хвороби, а хворим другої - комбіноване лікування із використанням нПХТ та резекції печінки ^[13]. Автори зареєстрували кращу 3-річну безрецидивну виживаність хворих в групі комбінованого лікування із застосуванням нПХТ (35,4% та 28,1% відповідно). У групі хворих із застосуванням нПХТ, медіана безрецидивного періоду склала 18,7 міс. та 11 міс. у групі лікованих хірургічним методом ($p = 0,025$) ^[13]. Близькі результати отримані в 2-ма науковими групами, які виявили статистично значущу різницю за безрецидивною виживаністю в групах хворих, яким виконали резекцію та провели нПХТ. Різниця за показником загальної 5-річної виживаності складала 8,1% ^[14]. Крім того, у групі хворих на смКРР ($n=303$), яким виконували повторні резекції печінки і проводили нПХТ також зареєстрували статистично кращі показники 3-річної безрецидивної виживаності на 9,2% (95% ДІ 0,55–0,97, $p=0,025$). Використовуючи отримані дані, автори зробили висновок, що нПХТ в режимі FOLFOX4 знижує ризики прогресування у хворих із резектабельними формами смКРР ^[15].

Mitry та співавтори ^[16] провели порівняльний аналіз результатів двох досліджень (FFCD Trial 9002 ^[17] та ENG Trial ^[18]), у яких були однакові критерії включення пацієнтів із смКРР, (≤ 4 метастатичних вогнища унілобарно (FFCD Trial) чи легень (ENG Trial)). Також критерієм включення була можливість виконання R0-резекції. Хворі отримували 6 циклів нПХТ з інтервалом в 28 діб, схема включала 5-фторурацил та лейковорин. Загалом в дослідження було включено 278 пацієнтів, результати якого не показали значущої різниці між групами комбінованого лікування із застосуванням нПХТ та самостійного хірургічного. Медіана безрецидивної виживаності склала 27,9 місяців у групі резекцій із застосуванням неoad'ювантної хіміотерапії та 18,8 міс. у групі хворих де виконували лише резекції (95% ДІ 1–1,76; $p=0,058$). У групі хворих, яких лікували із застосуванням нПХТ, медіана загальної виживаності склала 62,2 міс. у порівнянні із 47,3 міс. пацієнтів, які отримали лише резекції (95% ДІ 0,95–1,82; $p=0,095$). Також не виявлено відмінностей за рівнем 3-річної виживаності (69,4% та 71%) відповідно у групі комбінованого та самостійного хірургічного лікування так і за 5-річною загальною виживаністю - 52,8% та 39,6% відповідно. Таким чином, автори продемонстрували ефективність застосування схем ад'ювантної хіміотерапії, на основі фторпіримідинів, після R0-резекції первинної пухлини та печінки. Такі висновки, були зроблені через вищий ризик розвитку прогресування

захворювання (HR = 1.39; p = 0,026) та смерті (HR = 1,39; p = 0,046) у групі хворих, що лікувались лише хірургічним методом.

Аналіз нерандомізованих досліджень продемонстрував значну гетерогенність режимів хіміотерапії за кількістю циклів, та терміном їх призначення. Нами проаналізовано наукові праці, які порівнювали ефективність неoad'ювантної хіміотерапії із подальшою резекцією метастазів в печінці та лише резекцію у хворих на рак прямої кишки із синхронним метастатичним ураженням печінки. Більшість досліджень вказують на те, що рівень резектабельності віддалених метастазів в печінці не перевищує 80% ^[19]. Дослідження рівня післяопераційних ускладнень за результатами більш ніж 20 наукових робіт, продемонстрував результати цього показника в діапазоні від 0% до 54% ^[19]. Статистично значуща різниця результатів хірургічного лікування була виявлена лише в одному із досліджень, - Karoui та ін. ^[20] вказували вищі рівні післяопераційних ускладнень в групі хворих після комбінованого лікування із застосуванням нПХТ у порівнянні із самостійним підходом (38% та 13,5% відповідно, p=0,03). Рівень післяопераційної смертності не перевищував 5% у всіх дослідженнях.

На момент проведення нами аналізу, в 9 наукових працях були зареєстровані дані щодо пошкодження паренхіми печінки хімотерапевтичними препаратами в неoad'ювантному режимі використання ^[21]. Було показано, що застосування схем на основі іринотекану асоціювалось із розвитком у хворих стеатогепатиту, а оксаліплатин викликав синусоїдальну обструкцію кровотоку в паренхімі печінки. За результатами проведених досліджень не можна достовірно стверджувати про наявність прямої кореляції між призначенням нПХТ та зростанням рівня післяопераційних ускладнень чи смертності. Однак деякі автори стверджують, що нПХТ на основі оксаліплатини чи іринотераку достовірно впливає на рівень післяопераційної смертності^[22], а в одному дослідженні було виявлено зв'язком між призначенням іринотекану на високим рівнем післяопераційних ускладнень ^[23]. В двох проаналізованих дослідженнях ^[24,25] автори не виявили зростання рівня ускладнень та смертності після застосування нПХТ. При дослідженні впливу таргетної терапії в неoad'ювантному (бевацизумабу), автори не виявили проявів гепатотоксичності, асоційованої при комбінації бевацизумабу із схемами нПХТ. Не було зареєстровано зростання рівня післяопераційної смертності та ускладнень за даними дослідження Reddy та ін. ^[26], де бевацизумаб призначався впродовж 8 тижнів до резекції печінки, але такий підхід підвищив кількість післяопераційних ускладнень.

Згідно даних літератури, біля 1/3 хворих на нерезектабельні форми смКРР після проведення нПХТ переносять резекцію завдяки досягненню ефекту

“downsize” [27]. Згідно даних мета-аналізу, загальна 5- та 10-річна виживаність у такої групи хворих складає 33% та 23% відповідно [28]. Деякі автори виявили закономірність між застосуванням нПХТ при резектабельних формах мКРР та збереженням більшого об’єму паренхіми печінки і числом виконаних R0-резекцій, що відбувається за умови досягнення ефекту “downsize” [29]. Аргументами противників нПХТ при резектабельних формах смКРР є факт зростання ймовірності прогресування захворювання та його переходу в нерезектабельну форму на фоні проведеного лікування. Крім того існує висока вірогідність токсичного пошкодження здорової тканини печінки, зокрема оксаліплатин вмісними режимами, що в свою чергу може підвищувати ризики виникнення гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді. На сьогоднішній день відсутні достовірні дані в підтвердження чи спростування цієї проблеми. Тому вважається важливим проведення досліджень з розкриття механізмів розвитку пошкодження печінки внаслідок токсичного впливу хіміотерапевтичних агентів та пошук препаратів її мінімалізації.

Вплив токсичних хіміотерапевтичних агентів на результати резекцій печінки. У 2004 р. Rubbia-Brandt et al. першими опублікували клінічні дані про ССО, який розвинувся після нПХТ у хворих на мКРР [30]. Автори запропонували класифікацію ССО (0 – зміни відсутні; 1 – легкий ступінь, центральна доля уражена до 1/3 поверхні; 2 – помірний ступінь, центральна доля уражена до 2/3 її поверхні; 3 – виражені зміни, повне ураження долі). За даними цього дослідження, у 34 із 43 хворих (79,1 %), яким призначали оксаліплатин, діагностували ССО. У дослідженнях виявлено наявність кореляційного зв’язку між ССО та призначенням схем хіміотерапії на основі оксаліплатини та 5-фторурацилу: у 8,3–51,6 % випадків розвивається асоційований з хіміотерапією ССО 2–3 ступеня. Досліджуючи залежність ступеня ССО від тривалості призначення оксаліплатини. Kishi et al. встановили, що пошкодження синусоїдів печінки відбувається у 46 із 79 пацієнтів (46 %) та у 22 із 38 хворих (58 %) після відповідно короткої (1–8 циклів) та тривалої (39 циклів) хіміотерапії [31]. Nakano et al. стверджують, що тільки ≥ 6 циклів ХТ на основі оксаліплатини може призводити до вираженого ССО у хворих на смКРР [32].

При ретроспективному аналізі 153 зразків тканини печінки хворих на мКРР встановлено кореляційний зв’язок між неад’ювантною хіміотерапією на основі оксаліплатини та пошкодженням синусоїди печінки, а саме дилатація, фіброз та венозна оклюзія. Такі зміни в паренхімі печінки виявили у 78 % хворих, тоді як у групі контролю (застосовувалось тільки хірургічне лікування) такої патології не було виявлено. В 6 дослідженнях вивчали зв’язок між розвитком пошкодження синусоїдів печінки та післяопераційними

ускладненнями. Авторам не вдалось продемонструвати зростання рівня післяопераційної летальності, а рівень післяопераційних ускладнень незначно підвищився в групах хворих, яким призначали короткі курси нПХТ [33].

У проспективному дослідженні від European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) в якому 159 хворих на сМ-КРР лікували із нПХТ в режимі FOLFOX-6. В результаті тільки у 1 пацієнта не вдалось виконати хірургічне втручання через нерезектабельність у зв'язку з вираженим пошкодження паренхіми печінки хіміотерапевтичними агентами [34]. Автори стверджують, що тривалі курси хіміотерапії асоціюються із підвищеним рівнем ускладнень в післяопераційному періоді при резекціях печінки у хворих на сМКРР [36]. А проведення ≥ 6 циклів хіміотерапії на основі оксаліплатини є незалежним фактором, що корелює з розвитком синусоїдальної обструкції [35]. Інші автори також продемонстрували зростання рівня післяопераційних ускладнень у групі хворих, які перенесли ≥ 6 циклів нПХТ на основі оксаліплатини – 38 % в дослідній групі та 14 % – у групі контролю. Основною причиною ускладнень стала гостра печінкова недостатність в групі призначення ХТ (11 та 0 % відповідно) [36].

Вираженість гострої печінкової недостатності в післяопераційному періоді перебуває в кореляційній залежності від кількості курсів проведеної неоад'ювантної хіміотерапії, а післяопераційні, ускладнення пов'язані з дисфункцією печінки, більш характерні для групи хворих із вже наявними захворюваннями печінки [38]. В дослідженнях від Vauthey et al. [37] підтверджено той факт, що пошкодження синусоїдів печінки більш характерне при ПХТ на основі оксаліплатини. За їхніми даними, режими хіміотерапії на основі цисплатини асоціювались із 5-кратним підвищенням рівня пошкодження синусоїдів печінки порівняно з групою хворих, які отримували іринотекан (19 та 4 % відповідно). Ризик розвитку синдрому синусоїдальної обструкції підвищувався при більш тривалому лікуванні, однак слід врахувати, що в цьому дослідженні пацієнтам призначали відносно короткий курс хіміотерапії – 3–4 міс. Важливим є те, що дослідження підтвердило факт вище наведених авторів, що короткий курс ПХТ на основі оксаліплатини не асоціюється з ростом ранніх післяопераційних ускладнень.

Встановлено, що часовий проміжок між останнім курсом нПХТ та хірургічним лікуванням може впливати на безпосередні результати резекції печінки. У дослідженні, яке включало 750 хворих на сМКРР після резекції печінки, у 245 пацієнтів проводилась нПХТ (50 % на основі оксаліплатини, 22 % – 5-фторурацилу чи капецитабіну, 7 % – іринотекану та ін.), було показано, що найвищий рівень післяопераційних ускладнень виявлено у пацієнтів, яким оперували печінку менше, ніж через 5 тижнів після завершення

останнього циклу нПХТ. Крім того рівень післяопераційних ускладнень знижувався відповідно з кожним додатковим місяцем перерви між нПХТ та виконанням резекцій [38].

Публікації з описом клінічних випадків розвитку гострої печінкової недостатності на фоні вираженого стеатогепатиту після виконання резекцій печінки у пацієнтів із мКРР призвели до активного вивчення можливого впливу нПХТ на розвиток стеатогепатиту [39]. Для цього було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження [40], в якому вивчали наявність зв'язку між типом хіміотерапії та пошкодженням паренхіми печінки. Результатами досліджень допомогли виявити наявність специфічної кореляції між розвитком стеатогепатиту та призначенням нПХТ. Також у цих хворих виявлено підвищений рівень післяопераційних ускладнень, із 406 хворих, у 248 випадках призначали нПХТ за схемами: 16% - 5-фторурацил; 23% - іринотекан; 20% - оксаліплатин. За результатами дослідження паренхіми печінки, у 22,7% пацієнтів виявили патологічні зміни, із них у 8,4% пацієнтів діагностували стеатогепатит згідно шкали NASH. Призначення іринотекану асоціювалось із розвитком стеатогепатиту (20% хворих в групі призначення іринотекану виявили стеатогепатит, тоді як в групі без нПХТ цей показник складав 4,4%, $p = 0,0001$). Слід підкреслити, що в даному аналізі 5-фторурацил та оксаліплатина не асоціювались із розвитком стеатогепатиту. Деякі автори реєстрували значний вплив стеатогепатиту на безпосередні результати хірургічного лікування хворих на смКРР. В окремих працях автори довели кореляційний зв'язок між стеатогепатитом та підвищенням рівня летальності в післяопераційному періоді (впродовж 90 діб). Співвідношення шансів склало 10,5 між групами із наявністю чи відсутністю стеатогепатиту, $p = 0,001$.

Крім того, така патологія призводить до розвитку печінкової недостатності, яка в свою чергу підвищує ризик загибелі хворих на смКРР в післяопераційному періоді (співвідношення шансів 7,7 між групами із наявністю стеатогепатиту та його відсутністю, $p = 0,001$) [150]. Слід відмітити, що ризики виникнення іринотекан-асоційованого стеатогепатиту подвоюються при умові наявності у хворого стеатозу, особливо серед хворих на смКРР, яким виконували резекцію печінки після попереднього лікування іринотеканом; встановлено, що у 12% пацієнтів стеатогепатит виявився при індексі маси тіла (ІМТ) $\leq 25\%$ і у 25% із ІМТ $\geq 25\%$ [150].

Оцінка резектабельності. В умовах активної розробки сучасних протипухлинних хіміопрепаратів, рентгенологи реєструють повну регресію метастатичних вогнищ колоректального раку в печінці. Тому виникає питання стосовно вибору об'єму резекції паренхіми печінки у таких клінічних випадках. Деякі автори вважають, що на етапах обстеження хворого встановити повну

патологічну відповідь пухлини на хіміотерапію в сучасних умовах неможливо, тому цей термін є дискусійним. Відомо два дослідження, які вивчали повну регресію метастатичних вогнищ на фоні проведення нПХТ з використанням “follow-up” із застосуванням СКТ/МРТ чи гістологічне дослідження раніше вражених зон в макропрепаратах. Інші автори з метою оцінки терапевтичної відповіді на хіміотерапію у хворих на смКРР використовували метод позитронноемісійної томографії (ПЕТ) після стандартного обстеження. Результати були практично однаковими: 83% повних регресій за даними СКТ та 81% за даними ПЕТ ^[41].

Згідно останніх даних літератури, регресія метастатичних вогнищ КРР після проведеної нПХТ вважається потужним прогностичним фактором “задовільного” ефекту від хірургічного лікування. Доведено, що не тільки радіологічна регресія метастатичних вогнищ, але і патологічна відповідь корелюють із задовільними віддаленими результатами лікування хворих на смКРР. Дослідження наявності кореляційного зв'язку відповіді метастазів КРР в печінці на нПХТ показали, що прогресування ≥ 4 метастатичних вогнищ на фоні проведення хіміотерапії є фактором “незадовільних” віддалених результатів лікування ^[42]. Та навпаки, стабілізація росту метастазів в печінці, як правило, корелює із хорошими показниками виживаності хворих на смКРР^[43].

Відповідь метастазів смКРР на проведення нПХТ може слугувати фактором відбору кандидатів для хірургічного лікування. В одному із досліджень цей фактор був обраний як показання до відбору хворих в групу проведення резекції множинних білобарних метастазів смКРР в печінці (медіана кількості метастатичних вогнищ складала 7). Автори стверджують, що такий підхід забезпечив винятковий позитивний результат^[44]. Проспективне рандомізоване дослідження III фази ^[45], в якому хворим на смКРР, призначали самостійне хірургічне чи хірургічне лікування в поєднанні із ПХТ в режимі FOLFOX в перед-/післяопераційному періодах (по 6 курсів), продемонструвало нові критерії для відбору хворих із смКРР для резекції печінки після нПХТ. Перший висновок авторів стосується того, що проведення нПХТ призводить до втрати можливості виконання резекції печінки. Так, автори показали, що із 182 пацієнтів, які були рандомізовані в групу комбінованого лікування, 151 хворому було виконано резекцією печінки, тоді як в групі самостійного хірургічного лікування із 182 пацієнтів, резекції печінки були виконані у 152 випадках. Цікаво, що тільки в 7% зареєстровано прогресування на фоні проведення нПХТ, в 35% випадків відмічено стабілізацію захворювання та в 44% часткову регресію ^[166]. Другий висновок стосується точки зору, що застосування нПХТ може призводити до зниження кількості хворих для проведення резекції печінки вснаслідок токсичного впливу на паренхіму

печінки. За даними цього дослідження, в групі комбінованого лікування, із 182 хворих, тільки в 1 клінічному випадку резекція не була виконана внаслідок супутньої патології печінки. Слід відмітити, що в даному дослідженні реєструвались високі показники післяопераційних ускладнень в групі комбінованого лікування – 25% та 16% в групі самостійного хірургічного методу лікування. Цей факт можна пояснити коротким проміжком часу (3 тижні), між завершенням нПХТ та хірургічним етапом лікування. Представлені післяопераційні результати можна співставити із результатами виконання великих гемігепатектомій у хворих на смКРР.

В опрацьованих 2 наукових роботах, які присвячені вивченню патологічної відповіді метастазів КРР в печінці на ПХТ. R. Adam та співавтори [46] встановили, що із 767 хворих на мКРР, які отримували нПХТ із подальшою резекцією печінки тільки в 4% було встановлено повну патологічну відповідь тканини пухлини. Важливо, що жоден із досліджуваних клінічних випадків повної рентгенологічної відповіді не був підтверджений патоморфологічним дослідженням та навпаки. Мультиваріаційний аналіз факторів прогнозу, проведений в даній роботі встановив, що рівень раковомембронального антигену (PEA) ≤ 5 нг/мл, максимальний діаметр метастатичного вогнища < 3 см та комбінація фторпіримідинів та оксаліплатини із Бв є незалежними факторами задовільної патологічної відповіді метастатичних вогнищ смКРР в печінці на лікування.

Молекулярне профілювання колоректального раку. За останні декілька років передові онкологічні центри опублікували результати призначення сучасних хімотерапевтичних агентів та препаратів таргетної терапії на основі емпіричних показань, а із урахування біології пухлини шляхом багатоплатформного профілювання кожної первинної пухлини/віддалених метастазів. Системна терапія колоректального раку з урахуванням молекулярного профілювання пухлини хворого продемонструвала переваги при поширених та метастатичних формах захворювання. В широкомасштабному дослідженні Wafik S. El-Deiry та ін. автори використали багатофільне молекулярне профілювання (БМП) з метою виявлення змін, які дозволять покращити терапевтичні результати при мКРР [47]. Автори проаналізували 6892 клінічних випадки мКРР, в рамках БМП Caris Life Sciences включаючи секвенування (Sanger/NGS), імуногістохімічне дослідження (ІГХ) та in-situ гібридизацію (ISH). Такий підхід дозволив отримати достовірно кращі віддалені результати лікування у порівнянні із традиційними алгоритмами призначення ПХТ [48]. Автори використали комплексний підхід для узагальнення частоти та інтенсивності вираженості біомаркерів, що реєструють

у великій групі пацієнтів на мКРР, з метою аналізу ефективності потенційних хіміотерапевтичних та таргетних препаратів.

Порівняння біомаркерних профілів у великій вибірці хворих на мКРР включало визначення експресії у первинних пухлинах та 8 різних сайтах, уражених віддаленими метастазами. Результатом такого наукового та експериментального підходів стало відкриття нових терапевтичних впливів існуючих хіміопрепаратів та таргетної терапії на клітини первинної пухлини та віддалених метастазів в печінці, легенях, мозку. Так рівень ампліфікації HER2/neu був нижчим в досліджуваній авторами когорті хворих у порівнянні із літературними даними, цікаво, що різні рівні ампліфікації були виявлені в тканині первинних пухлин мКРР та метастазів в легенях (1,8% і 4% відповідно). У дослідженні Ramanathan та співавт. хворі із мКРР та позитивним статусом HER2/neu отримували трастузумаб (герцептин та іринотекан). Із 138 скринінгових хворих надмірна експресія HER2/neu була виявлена лише у 11(8%) клінічних випадках із них 2+ із 5 та 3+ із 6 хворих відповідно, що призвело до передчасного припинення дослідження [49]. Однак на сьогодні ми маємо дані, що >5% хворих на рак ободової кишки мають надмірну експресію HER2, як в первинній пухлині, так і в метастатичній, а отже терапія трастузумабом все ще є актуальною для >60 тис. хворих в усьому світі [50]. Надекспресія HER2 не продемонструвала впливу на прогноз перебігу захворювання, проте її слід враховувати у хворих із потенційною резистентністю до EGFR інгібіторів (цетуксимаб, панітумумаб) [51]. Автори також стверджують про часту присутність ампліфікації HER2/neu у пухлинах мКРР із диким типом KRAS. Терапія направлена на HER2/neu в тому числі і трастузумаб продемонструвала хороші результати при раку молочних залози та раку шлунка, проте до цього часу не було опубліковано позитивних результатів такої терапії при мКРР. На сьогодні проходить II фаза рандомізованого дослідження HERACLES яке передбачає вивчення ефективності подвійної таргетної терапії при надекспресії HER2/neu (лапатініб та трастузумаб) [52]. Більшість клінічних досліджень акцентують свою увагу на розробці схем терапії HER2-позитивним хворим із метастазами в легенях та диким типом KRAS.

Відомо, що перитонеальний канцероматоз при мКРР традиційно є складно керованим та таким що слабо піддається лікуванню підтипом [53]. Сучасні стандарти включають системну хіміотерапію, циторедуктивну хірургію та HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) [54]. Попередні дослідження висвітлювали вкрай незадовільні результати лікування цієї групи хворих та пропонували застосовувати системну хіміотерапію на основі оксаліплатину без проведення селекції [55]. Відкриття, яке зробили автори з

вивчення профілювання пухлин мКРР – це присутність експресії білків ТОРО1 та ERCC1 в клітинах перитонеальних метастазів. Тому дослідження з оцінки ефективності іринотекану при вищеописаних даних експресії пухлинних клітин мКРР потребують перегляду [56]. Змінення поглядів на способи лікування перитонеальних метастазів при мКРР спонукало ряд авторів почати застосовувати терапію на основі іринотекану при надекспресії ТОРО1. Крім того раніше було опубліковано дані, що підвищена експресія ERCC1 в тканині перитонеальних метастазів мКРР є незалежним фактором резистентності до оксаліплатину. Вищеописані дані дають можливість стверджувати про можливість вибіркового застосування схем хіміотерапії на основі іринотекану чи цисплатину в залежності від результатів тестування клітин мКРР на рівень експресії ERCC1/ТОРО1.

Цікавий факт, що зниження рівня експресії білку RRM1 в перитонеальних метастазах дозволяє отримувати хороший терапевтичний ефект завдяки застосуванню гемцитабіну, що зазвичай не застосовується при КРР. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) є членом сімейства внутрішньоклітинних глікопротеїнів, чия функція полягає у моделюванні клітинного матриксу та функції клітин. Його функція при КРР вперше вивчалась в ролі фактору оцінки перебігу захворювання 292 хворих. Було встановлено, що хворі із зниженим рівнем експресії SPARC мали гірший прогноз, ніж із підвищеним (56.79% та 75.83% 5-річна виживаність, $p = 0.0014$) [57]. Автори виявили, що високі рівні експресії білків SPARC у перитонеальних метастазах мКРР є потенційним маркером чутливості пухлинних клітин до ХТ (Nab-паклітаксел)[58].

За результатами деяких досліджень було виявлено високу експресію с-MET в метастазах КРР в печінку. Zeng та ін. виявили ампліфікації с-MET в метастазах в печінці (9%), що свідчить про погані результати виживаності. Проводиться ряд клінічних рандомізованих досліджень з вивчення інгібітору с-MET у хворих на мКРР із ураженням печінки (NCT00788957, NCT01892557). У більшості пацієнтів на мКРР із метастатичним ураженням яєчників не вдалось виявити специфічних молекулярних маркерів, проте було виявлено зниження рівня мутацій РІК3СА у порівнянні із первинними пухлинами. Проте це не може бути поясненням низької ефективності системної терапії при метастатичному ураженні КРР придатків матки, тому до цього часу хірургічний метод залишається основним в таких клінічних випадках [59]. Високий рівень експресії Сох-2 в метастазах КРР в кістки є фактором хорошої відповіді на хіміотерапію у поєднанні із таргетними препаратами. Мутації CRAS в клітинах мКРР сприяють метастазуванню в головний мозок і в наднирники, що потрібно враховувати при виборі EGFR спрямованої таргетної терапії.

Метастази КРР в печінці, мозку, яєчниках чи легенях продемонстрували різні результати за рівнем експресії маркерів ТРОР1 (52%), та\чи RRM1 (57%), TS (71%) та MGMT (39%), що свідчить про вірогідну користь при застосуванні іринотекану, гемцитабіну, 5-фторурацилу/капецитабіну та метозоломиду відповідно. Метастази в легені містили вищі рівні експресії білка Her2 ніж первинні пухлини товстого кишечника (4% та 1,8% $p = 0,028$). А метастази КРР в мозку та легенях мали вищі рівні мутації KRAS, ніж інші локалізації (65%, 59% та 47% відповідно, $p = 0.07, < 0.01$), що свідчить про поганий терапевтичний ефект від анти-EGFR терапії.

Клітини мКРР із мутаціями BRAF ($n = 455$) мали високі рівні експресії білків RRM1 (56%), TS (53%) та низькі PDGFR (22%). Тоді як KRAS-мутації мКРР мали вищі рівні експресії c-MET (47% та 36%) і низькі MGMT (56% та 63%), що дозволяє застосовувати у цій групі c-MET інгібітори та темозоломід. KRAS-мutowані клітини пухлин мКРР також містили високі рівні TUBB3 (42% та 33%) та низькі рівні Her2 при ІГХ (0,5%) та Her2 при FISH (3%, $p < 0.05$). Первинні пухлини КРР мали низьку вираженість мутації PIK3CA та BRAF первинних пухлин раку прямої кишки у порівнянні із раком ободової кишки (10% та 3.3% відповідно).

Персоніфікація в лікуванні хворих на мКРР це вже не майбутнє, а сьогодні як з кожним новим днем відкриває для нас нові знання про різноманіття молекулярних структур, генетичну та фенотипічну неоднорідність клітин в межах однієї пухлини. Профілювання набуває все більшого значення в Україні завдяки компанії Амакса Україна яка є офіційним представником лабораторії Caris Life Sciences.

Ми віримо, що подальші дослідження створять раціональний підхід до застосування системної терапії при мКРР. Крім того, раціоналізація досліджень в сфері вивчення різноманіття біомаркерів мКРР дозволить розробити та впровадити новітні малотоксичні препарати із селективною дією на ту чи іншу популяцію пухлинних клітин. Важливим є те, що молекулярна гетерогенність при мКРР повинна вивчатись у всіх хворих без виключення, що дозволить створювати дизайн персоніфікованої терапії.

Список використаних літературних джерел:

- ¹ National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. National Health Interview Survey Public Use Data File 2015. Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, MD., 2016.
- ² Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / О.О. Колеснік [та ін.] // Бюл. Національного канцер-реєстру України. – К., 2015. – № 17. – 124 с.
- ³ Jang K.U., Kim C.W., Kim K.H. et al. Prognostic Factors in Terms of the Number of Metastatic Nodules in Patients With Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Coloproctol.* 2016 Jun;32(3):92-100.
- ⁴ World Health Organization, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000.
- ⁵ Nuh N. Rahbari, MD, a O. JamesGarden, MD,bRobertPadbury et. al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2015;149: 713-24.
- ⁶ Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2):229–37.
- ⁷ Taberero J, Takayuki Y, Cohn AL. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (5):499–508.
- ⁸ Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013; 381 (9863):303–12; PMID:23177514.
- ⁹ Seo AN, Kwak Y, Kim DW, Kang SB, Choe G, Kim WH, Lee HS. HER2 Status in colorectal cancer: its clinical significance and the relationship between HER2 gene amplification and expression. *PLoS One* 2014; 9(5):e98528; PMID:24879338.
- ¹⁰ Morris-Stiff G, Marangoni G, Hakeem A, et al., Redefining major hepatic resection for colorectal liver metastases: Analysis of 1111 liver resections. *Int J Surg.* 2016 Jan;25:172-7.
- ¹¹ B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius 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*, 371 (2008), pp. 1007–1016
- ¹² E. Mitry, A.L. Fields, H. Bleiberg et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials *J Clin Oncol*, 26 (2008), pp. 4906–4911
- ¹³ Mentha G, Majno P, Terraz S et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* (2007) 2:S76–S83
- ¹⁴ Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A, Viganò L, Capussotti L. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? *Ann Surg Oncol* (2012) 19:1310–1315.
- ¹⁵ B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius 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*, 371 (2008), pp. 1007–1016
- ¹⁶ E. Mitry, A.L. Fields, H. Bleiberg et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials *J Clin Oncol*, 26 (2008), pp. 4906–4911
- ¹⁷ G. Portier, D. Elias, O. Bouche. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFOCD ACHBTH AURC 9002 trial *J Clin Oncol*, 24 (2006), pp. 4976–4982
- ¹⁸ B. Langer, H. Blienberg, R. Labianca et al. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomized trial *Proc Am Soc Clin Oncol*, 21 (2002) abstr
- ¹⁹ D. Jaeck, H. Nakano, P. Bachellier et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol*, 9 (2002), pp. 430–438.
- ²⁰ Viganò L, Karoui M, Ferrero A, Tayar C, Cherqui D, Capussotti L (2011) Locally advanced mid/low rectal cancer with synchronous liver metastases. *World J Surg* 35:2788–2795
- ²¹ Khoo E1, O'Neill S, Brown E et al., Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2016 Jun;18(6):485-93.
- ²² A. Brouquet, S. Benoist, C. Julie et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: a multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery*, 145 (2009), pp. 362–371
- ²³ J.C. Hewes, S. Dighe, R.W. Morris et al. Preoperative chemotherapy and the outcome of liver resection for colorectal metastases *World J Surg*, 31 (2007), pp. 353–364
- ²⁴ A. Sahajpal, C.M. Vollmer Jr., E. Dixon et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes *J Surg Oncol*, 95 (2007), pp. 22–27
- ²⁵ M.N. Mehta, R. Ravikumar, C.A. Coldham et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases *Eur J Surg Oncol*, 34 (2008), pp. 782–786
- ²⁶ S.K. Reddy, M.A. Morse, H.I. Hurwitz et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases *J Am Coll Surg*, 206 (2008), pp. 96–106
- ²⁷ Nahas SC, Rizkallah Nahas CS, Sparapan Marques CF et al., Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned From a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016 Apr;59(4):255-63. Pathologic Complete Response in Rectal Cancer: Can We Detect It? Lessons Learned From a Proposed Randomized Trial of Watch-and-Wait Treatment of Rectal Cancer.
- ²⁸ Adam R, de Gramont A, Figueras J et al., Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):729-41.
- ²⁹ 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 Apr;26(4):702-8.
- ³⁰ Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartorelli P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460–6.
- ³¹ D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung KY, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kemeny N, Blumgart LH, Saltz LB: Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 759–765.
- ³² Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008; 247: 118–24.
- ³³ Fan CQ, Crawford JM et al., Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol.* 2014 Dec;4(4):332-46.
- ³⁴ Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D: Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1635–1641.
- ³⁵ Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B: Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1–7.
- ³⁶ Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H: Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052–1061.

- ³⁷ Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065–2072.
- ³⁸ Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M: Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96: 1037–1042.
- ³⁹ Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM: Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845–853
- ⁴⁰ Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK: Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065–2072.
- ⁴¹ Tan MC, Linehan DC, Hawkins WG, Siegel BA, Strasberg SM: Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1112–1119.
- ⁴² Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, Levi F, Bismuth H: Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052–1061.
- ⁴³ Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D: Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1635–1641.
- ⁴⁴ Levi F, Zidani R, Misset JL: Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International organization for cancer chronotherapy. *Lancet* 1997; 350: 681–686.
- ⁴⁵ Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T: 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.
- ⁴⁶ Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D: Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1635–1641.
- ⁴⁷ Molecular profiling of 6,892 colorectal cancer samples suggests different possible treatment options specific to metastatic sites Wafik S. El-Deiry1,3,*; Namrata Vijayvergiar1, Joanne Xiu2, Angeliq Scicchitano3, Bora Lim3,4, Nelson S. Yee3, Harold A. Harvey3, Zoran Gatalica2, and Sandeep Reddy2 1Fox Chase Cancer Center; Philadelphia, PA, 19111, USA; 2Caris Life Sciences; Phoenix, AZ, 85040, USA; 3Penn State Hershey Cancer Institute; Hershey, PA, 17033, USA; 4MD Anderson Cancer Center; Houston, TX, 77030, USA
- ⁴⁸ Von Hoff DD, Stephenson JJ Jr, Rosen P, Loesch DM, Borad MJ, Anthony S, Jameson G, Brown S, Cantafio N, Richards DA, et al. Pilot study using molecular profiling of patients' tumors to find potential targets and select treatments for their refractory cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28:4877–83; PMID:20921468
- ⁴⁹ Ramanathan RK, Hwang JJ, Zamboni WC, Sinicrope FA, Safran H, Wong MK, Earle M, Brufsky A, Evans T, Troetschel M, et al. Low overexpression of HER-2/ neu in advanced colorectal cancer limits the usefulness of trastuzumab (Herceptin) and irinotecan as therapy. A phase II trial. *Cancer Invest* 2004; 22(6):858–65; PMID:15641483; <http://dx.doi.org/10.1081/CNV-200039645>
- ⁵⁰ Blok EJ, Kuppen PJ, van Leeuwen JE, Sier CF. Cytoplasmic Overexpression of HER2: a Key Factor in Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2013;7:41–51; PMID:23471238; <http://dx.doi.org/10.4137/CMO.S10811>
- ⁵¹ Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C, Cora D, Di Nicolantonio F, Buscarino M, Petti C, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatients”) identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximabresistant colorectal cancer. *Cancer Disc* 2011; 1(6):508–23; PMID:22586653; <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0109>
- ⁵² Siena S et al. Therapeutic dual inhibition of HER2 pathway for metastatic colorectal cancer (mCRC): The HERACLES trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr 565)
- ⁵³ Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, Rutten HJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol* 2011; 22(10):2250–6; PMID:21345939; <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq762>
- ⁵⁴ Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, Levine EA. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(2):178–86; PMID:14761921; <http://dx.doi.org/10.1245/ASO.2004.05.009>
- ⁵⁵ Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: A pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012; 30(3):263–7; PMID:22162570; <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.37.1039>
- ⁵⁶ Li P, Fang YJ, Li F, Ou QJ, Chen G, Ma G. ERCC1, defective mismatch repair status as predictive biomarkers of survival for stage III colon cancer patients receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2013; 108(6):1238–44; PMID:23481186; <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.83>
- ⁵⁷ Yang E, Kang HJ, Koh KH, Rhee H, Kim NK, Kim H. Frequent inactivation of SPARC by promoter hyper-methylation in colon cancers. *Int J Cancer* 2007; 121 (3):567–75; PMID:17397030; <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22706>
- ⁵⁸ Hidalgo M, Plaza C, Musteanu M, Illei P, Brachmann CB, Heise C, Pierce D, Lopez-Casas PP, Menendez C, Tabernero J, et al. SPARC expression did not predict efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine or gemcitabine alone for metastatic pancreatic cancer in an exploratory analysis of the phase III MPACT trial. *Clin Cancer Res* 2015; <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3222>
- ⁵⁹ Goere D, Daveau C, Elias D, Boige V, Tomasic G, Bonnet S, Pocard M, Dromain C, Ducreux M, Lasser P, et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *Euro J Surg Oncol (EJSO)* 2008; 34(12):1335–9; PMID:18455357; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2008.03.010>