

Результаты добавления панитумумаба к конверсионной терапии колоректального рака с метастазами в печень

М.И. Секачева, Е.М. Пальцева, Н.Н. Багмет, А.Л. Беджаниян, Л.О. Полищук, О.Г. Скипенко
ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» РАМН, Москва

Контакты: Марина Игоревна Секачева sekach_rab@mail.ru

Доказано, что панитумумаб увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у пациентов с метастазами колоректального рака (КРР) в печень.

Целью нашего исследования стала оценка безопасности и эффективности добавления панитумумаба к лечению пациентов с потенциально резектабельными метастазами.

Методы. В когортное проспективное исследование были включены 11 пациентов (дикий тип KRAS) с метастазами КРР в печень, расцененные исходно как «потенциально резектабельные» и получившие в качестве конверсионной предоперационной терапии панитумумаб в сочетании с химиотерапией на основе оксалиплатина в отделении хирургии печени, поджелудочной железы и желчных путей ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН. К исследуемым параметрам относились частота и процент объективного ответа по критериям RECIST 1.1, оценка частоты выполнения резекции в объеме R0, интраоперационные и послеоперационные показатели, такие как кровопотеря во время операции, продолжительность операции, длительность пребывания в стационаре, осложнения, 30-дневная и 90-дневная летальность. Также изучалась экспрессия лигандов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) – трансформирующего фактора роста и амфигрегулина, а также E-кадгерина.

Результаты. После в среднем 6 курсов лечения частичный объективный ответ был зарегистрирован в 73 % случаев. Радикальную резекцию печени с удалением в среднем 3 сегментов удалось выполнить в один этап у 6 (55 %) пациентов. Два пациента успешно завершили двухэтапное лечение (1 – эмболизация воротной вены и 1 – перевязка правой воротной вены с сегментарной левосторонней резекцией). У 2 пациентов была зафиксирована прогрессия на фоне лечения. Корреляция между степенью выраженности кожной токсичности и объективным ответом отсутствовала. Медиана кровопотери составила 250 мл. Предоперационная терапия панитумумабом сопровождалась повышенным риском послеоперационных инфекционных осложнений (57,1 %).

Выводы. По нашим данным, это первое исследование, в котором изучалось добавление панитумумаба к конверсионной терапии метастатического КРР до резекции печени. Режим лечения с использованием панитумумаба и оксалиплатина может увеличить частоту успешных резекций печени и влиять на адгезивные и пролиферативные свойства опухолевых клеток. Необходимо уделять внимание возможности развития послеоперационных инфекционных осложнений.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печень, панитумумаб, резекция печени, иммуногистохимия

Results of panitumumab addition to conversion therapy for colorectal cancer liver metastases

M.I. Sekacheva, E.M. Paltseva, N.N. Bagmet, A.L. Bedzhanyan, L.O. Polishchuk, O.G. Skipenko

Acad. B.V. Petrovsky Russian Surgery Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Panitumumab has been shown to increase progression free and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer.

Our purpose was to evaluate whether panitumumab is effective and safe in patients with potentially resectable colorectal liver metastases (CRLM).

Methods. Consecutive analysis of data from 11 patients (KRAS wild) receiving oxaliplatin-based chemotherapy and panitumumab as converse preoperative treatment for potentially resectable CRLM. At the moment of presentation R0-liver resection was not possible due to technical reasons (small remnant volume, large liver vessels involvement etc.). We studied objective response rate, surgical characteristics, skin toxicity profile, and perioperative course. Also expression of EGFR-ligands (transforming growth factor- and amphiregulin) and expression of E-cadherin were studied.

Results. After median 6 courses of treatment, metastatic liver tumors were reduced considerably (PR) in 8 pts (73 %). Radical liver resection (R0) with 3 median number of removed segments was done in 6 (55 %) patients. Two pts underwent successfully the two-stage surgery (1 – portal vein embolization and 1 – portal vein ligation with partial left resection). Two patients progressed on chemotherapy (18 %). There was no correlation between skin toxicity and response. Mean blood loss was 250 ml. Preoperative administration of panitumumab was associated with higher risk of postoperative infection complication (57.1 %).

Conclusions. To the best of our knowledge this is the first report about using panitumumab as conversion therapy before liver resection. The panitumumab and oxaliplatin-based regimen may increase the resection rate of liver metastases and influence on adhesive and proliferative activity of cancer cells. It is necessary to focus on postoperative infection complications.

Key words: colorectal cancer, liver metastases, panitumumab, liver resection, immunohistochemistry

Введение

Метастатический колоректальный рак (КРР), представляя серьезную проблему для человечества, особенно в развитых странах, благодаря уникальности биологической природы метастазов в печень и успехам противоопухолевой терапии стал предметом особого внимания и подхода. Ежегодно в мире от КРР умирает более 600 тыс. человек. Более половины больных КРР либо исходно, либо в процессе прогрессирования заболевания сталкиваются с проблемой развития метастазов в печень. Основная цель лечения пациентов с метастатическим поражением печени – достижение резектабельности этих метастазов [1]. В связи с этим появилась необходимость в новой системе стадирования данного заболевания, которая бы позволяла учитывать хирургические возможности современной гепатологии и вклад новейших противоопухолевых препаратов в перевод исходно нерезектабельных метастазов в резектабельное состояние [2]. Одним из показателей нового подхода к лечению метастатического поражения при КРР стало обновление в 2010 г. классификации TNM с разделением стадии M1 на 2 подгруппы: M1a (метастазы только в одном органе) и M1b (метастазы более чем в одном органе) [3].

Одним из важнейших моментов становится подбор максимально эффективного противоопухолевого предоперационного лечения, учитывая важность достижения резектабельности при метастатическом КРР печени. Его основной целью становится достижение частоты объективного ответа, т. е. уменьшение размеров очагов, что принципиально отличается от подхода, принятого в рандомизированных исследованиях, где основными конечными точками, как правило, становятся выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Появление в распоряжении онкологов новых таргетных препаратов требует оценки их эффективности именно в целях достижения резектабельности, чему и посвящена данная работа.

Также нами проведено исследование некоторых молекулярно-биологических маркеров в метастазах КРР в печени, которые могут служить показателями эффективности противоопухолевого предоперационного лечения. Для изучения действия анти-EGFR-препаратов, блокирующих связывание лигандов со своим рецептором, мы определяли экспрессию лигандов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) – трансформирующего фактора роста α и амфигулина, участвующих в прогрессировании КРР. С целью оценки воздействия комбинации цитостатиков и анти-EGFR-препаратов на адгезивные свойства опухолевых клеток изучалась экспрессия молекулы межклеточной адгезии E-кадгерина.

Материалы и методы

Пациенты. В когортное проспективное исследование были включены все пациенты ($n = 11$) с 02.2012 по

06.2013 с метастазами КРР в печень, расцененные исходно как «потенциально резектабельные» и получившие в качестве конверсионной предоперационной терапии панитумумаб в сочетании с химиотерапией (ХТ) на основе оксалиплатина в отделении хирургии печени, поджелудочной железы и желчных путей ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН.

Всем пациентам перед началом противоопухолевой терапии была выполнена компьютерная томография (КТ) грудной клетки и КТ и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости и малого таза с контрастированием, на основании результатов которой в ходе мультидисциплинарного обсуждения пациенты расценивались как потенциально резектабельные. У всех пациентов в опухоли был обнаружен ген *KRAS* дикого типа. Больным, которые на основании контрольной КТ и/или МРТ по окончании противоопухолевой терапии были расценены как резектабельные, выполнялась попытка резекции печени. Операционный материал направлялся на гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

Анализировали общие характеристики, такие как возраст, пол, время возникновения метастатического поражения, объем поражения и причины нерезектабельности, число и максимальный размер метастатических очагов.

Исследуемые параметры. К исследуемым параметрам относились частота и процент объективного ответа по критериям RECIST 1.1, оценка частоты выполнения резекции в объеме R0, интраоперационные и послеоперационные показатели, такие как кровопотеря во время операции, продолжительность операции, длительность пребывания в стационаре, осложнения, 30-дневная и 90-дневная летальность.

ИГХ-исследование выполнено на операционном материале метастазов в печени 9 больных (мужчины – 7, женщины – 2), получавших анти-EGFR-терапию, и которым выполнялось оперативное вмешательство. Группу сравнения составили 30 пациентов с метастазами в печени (мужчины – 19, женщины – 11), которым ХТ не проводилась. ИГХ-исследование проводилось на срезах с парафиновых блоков по стандартному протоколу в автоматическом режиме в анализаторе для ИГХ Bond-Max, Leica. Были использованы первичные антитела к трансформирующему фактору роста α (ТФР α) (Santa Cruz Biotechnology, клон D-6; разведение 1:150), амфигулину (Santa Cruz Biotechnology, клон G-4; разведение 1:150) и E-кадгерину (DakoCytomation, клон NCH-38; разведение 1:30). Препараты исследовали с помощью световой микроскопии. Интенсивность окрашивания при иммунопероксидазной реакции оценивали полуколичественным методом.

Статистическая обработка. Полученные данные проанализированы с использованием программы Statistica 8.0. Сравнительный анализ выполнялся

методом Пирсона χ^2 , точным методом Фишера. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

Результаты

В анализ было включено 11 «потенциально резектабельных» пациентов с метастазами КРР в печень, которым в рамках предоперационного лечения проводилась терапия на основе оксалиплатина в сочетании с панитумумабом. Были проанализированы данные 7 мужчин и 4 женщин, медиана возраста пациентов составила 52 года (от 27 до 75 лет).

У всех пациентов первичная опухоль была удалена до начала исследования. У 2 больных метастатические очаги в печени появились метакронно, в 1 случае речь шла о рецидиве в культе печени после радикальной резекции 25 мес назад, у остальных пациентов метастазы были обнаружены одновременно с диагностикой первичной опухоли. В 5 наблюдениях поражение было билобарным, у 1 пациента локализовалось в левой доле (рецидив), в остальных случаях была поражена правая доля. Основной причиной нерезектабельности являлись: локализация и размеры очагов (малый объем планируемого пострезекционного остатка печени, близость к центральным сосудам печени). Медиана количества очагов составила 4 (от 1 до 6), а медиана размера – 40 мм (от 15 мм до 75 мм). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Все пациенты получали предоперационную ХТ в качестве 1-й линии в режиме FOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил (5-ФУ) болюсно 400 мг/м² с последующей 46-часовой инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м²) каждые 2 нед в сочетании с введением в 1-й день паниутумаба в дозе 6 мг/кг. В среднем пациенты прошли 6 курсов (медиана).

Токсические реакции в большинстве случаев имели I–II степень выраженности. Только в 1 случае потребовалась отсрочка введения и в последующем редукция дозы панитумумаба до 75 % в связи с выраженной кожной токсичностью в виде папуло-пустулезной сыпи. Ни у одного пациента токсические реакции не привели к отсрочке оперативного вмешательства.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов из исследуемой группы

Показатель	n
Пол	
мужской	7
женский	4
Возраст медиана (пределы), годы	52 года (от 27 до 75 лет)
Время появления метастазов в печень	
метакронные	2
синхронные	8
рецидив в культе после резекции	1
Объем поражения	
правая доля	5
билобарное	5
левая доля (культя)	1
Медиана количества очагов (пределы)	4 (1 до 6)
Медиана размера (пределы)	40 мм (от 15 до 75 мм)

Контрольная КТ и/или МРТ с контрастированием проводилась после 6 курсов терапии. Дальнейшая частота выполнения контрольных исследований зависела от степени выраженности объективного ответа при первом контрольном исследовании. При оценке контрольной КТ у 8 (73 %) пациентов из 11 достигнут частичный регресс, у 1 – стабилизация и у 2 (18 %) – прогрессия заболевания. Медиана достигнутого регресса – 40,4 %. Частота и выраженность ответа не зависели от степени кожной токсичности (рис. 1).

Радикальную резекцию печени в объеме R0 одноэтапно удалось выполнить у 6 (55 %) пациентов. Еще 2 больным хирургическое вмешательство выполнено в 2 этапа (1 пациенту выполнена эмболизация правой воротной вены, 1 – перевязка правой воротной вены с санацией левой доли печени) (рис. 2). В дальнейшем

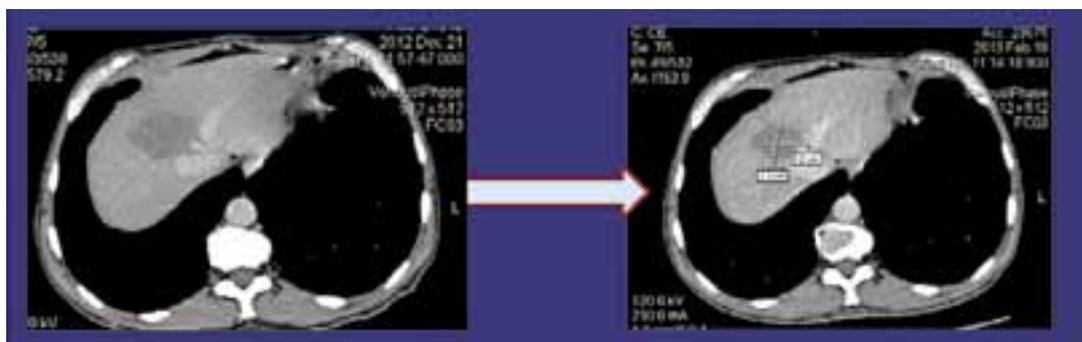


Рис. 1. Пациент П., 75 лет. Метастазы (синхронные) рака сигмовидной кишки в печень. Состояние после резекции сигмовидной кишки по типу Гартмана (10.07.12) по поводу рака дистальной трети сигмовидной кишки T4N2M1, IV стадия, осложненного обтурационной толстокишечной непроходимостью. KRAS диккий тип. FOLFOX6 + панитумумаб 6 курсов

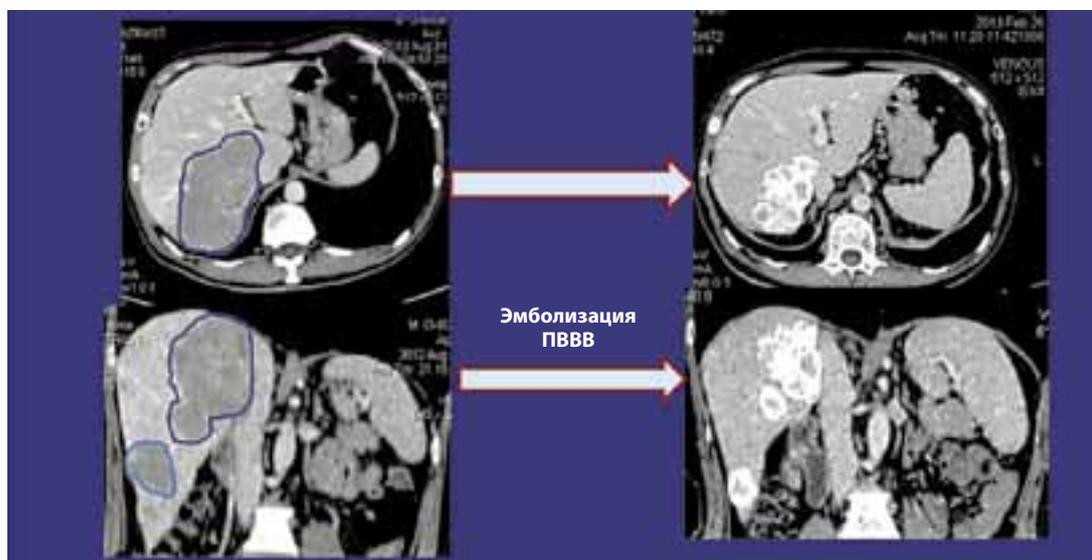


Рис. 2. Пациент Д., 45 лет. Метастазы рака прямой кишки в печень. Состояние после операции Гартмана с формированием забрюшинной колостомы (09. 2012) по поводу рака прямой кишки Т3N2M1. KRAS диккий тип. FOLFOX6 + панитумумаб 6 курсов

обоим пациентам выполнен радикальный 2-й этап хирургического лечения. Таким образом, в целом в группе больных частота выполнения резекции в объеме R0 составила 73 %. Медиана кровопотери – 250 мл. Оценка профиля послеоперационных осложнений свидетельствовала о повышенной частоте инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (нагноение раны, пневмония, инфицированная билома), сопровождавшихся фебрильной лихорадкой (57,1 %).

При медиане наблюдения 5 мес все пациенты, которым была произведена резекция печени, живы. Учитывая непродолжительный период с начала применения в РФ панитумумаба и, соответственно, краткость сроков наблюдения (от 1 до 16 мес), оценку безрецидивной и общей выживаемости не проводили.

При ИГХ-исследовании лигандов EGFR ТФР α и амфигулина выявлено, что для первого наиболее ха-

рактерно отсутствие экспрессии как в метастазах в печени пациентов, получавших анти-EGFR-терапию, так и не проходивших лечение (78 и 70 % соответственно). Анализ экспрессии амфигулина показал тенденцию к отличию между 2 группами (разница не достоверна, $p = 0,11$): в группе леченых пациентов превалировало отсутствие/слабая экспрессия (68 % больных), в то время как в контрольной группе – умеренная/выраженная экспрессия (63 % больных) (табл. 2).

Сравнение содержания молекулы межклеточной адгезии Е-кадгерина показало достоверное отличие между 2 группами ($p = 0,0041$). В группе пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение, чаще всего встречалась мембранная локализация данного маркера (78 % случаев). В группе сравнения преобладала аномальная мембранно-цитоплазматическая локализация Е-кадгерина (74 % случаев) (табл. 2).

Таблица 2. Экспрессия трансформирующего фактора роста α , амфигулина и Е-кадгерина в метастазах КРР в печени пациентов, получавших анти-EGFR-терапию, и в контрольной группе

Маркер	Выраженность экспрессии	Группа леченых больных, абс. ч. (%)	Контрольная группа, абс. ч. (%)	
ТФР α	–	7 (78)	21 (70)	$p = 0,5$
	+, +++	2 (22)	9 (30)	
Амфигулин	–, +	6 (68)	11 (37)	$p = 0,11$
	++, +++	3 (33)	19 (63)	
Е-кадгерин	мембранная	7 (78)	6 (20)*	$p = 0,0041$
	мембранно-цитоплазматическая	2 (22)	22 (74)*	

Примечание: «–» – отсутствие иммунопероксидазного окрашивания, «+» – слабая интенсивность иммунопероксидазного окрашивания, «+++» – умеренная интенсивность иммунопероксидазного окрашивания, «++++» – выраженная интенсивность иммунопероксидазного окрашивания; * – в группе сравнения из анализа результатов были исключены 1 пациент с отсутствием экспрессии Е-кадгерина и 1 пациент с цитоплазматической экспрессией.

Таблица 3. Частота резекций в крупных проспективных исследованиях III фазы, посвященных оценке эффективности новых комбинаций терапии при метастатическом КРР

Исследование	Режим	Частота объективного ответа (%)	Частота R0-резекций (%)
CRYSTAL	FOLFIRI (n = 350) vs	40	2
	цетуксимаб + FOLFIRI (n = 316)	57	5
OPUS	FOLFOX4 (n = 73) vs	37	4
	цетуксимаб + FOLFOX4 (n = 61)	61	12
COIN	FOLFOX6 (n = 367) vs	57	НД
	цетуксимаб + FOLFOX6 (n = 362)	64	НД
PRIME	FOLFOX4 (n = 331) vs	48	7
	панитумумаб + FOLFOX4 (n = 325)	57	8
AVF2107g	IFL (n = 67) vs	37	НД
	бевацизумаб + IFL (n = 85)	60	НД
NO16966	FOLFOX4/XELOX (n = 701) vs	38	5
	бевацизумаб + FOLFOX4/XELOX (n = 699)	38	9

Примечание: НД – нет данных, IFL – иринотекан + 5-ФУ + лейковорин, XELOX – капецитабин + оксалиплатин.

Обсуждение

Резекция печени без предварительной ХТ возможна лишь в 10–30 % случаев. При невозможности выполнения резекции прогноз больных с метастазами КРР в печень неблагоприятен. Цель конверсионной ХТ заключается в достижении резектабельности. Концептуально необходимо стремиться к проведению максимального краткого курса терапии с выполнением резекции печени в тот момент, как только это станет возможно с хирургической точки зрения [4].

До 2000 г. единственной химиотерапевтической опцией был 5-ФУ. Начиная с 2000 г. в арсенал вошли оксалиплатин и иринотекан, и двойные комбинации цитотоксических препаратов стали стандартом лечения. При рандомизированном сравнении FOLFOX6 и FOLFIRI (лейковорин + 5-ФУ + иринотекан) у больных с метастазами КРР режимы были сопоставимы по эффективности: частота ответа была 54 и 56 % соответственно [5].

Применение тройных комбинаций с включением и иринотекана, и оксалиплатина (FOLFOXIRI) сопровождалось повышением частоты объективного ответа и частоты резекций, по крайней мере, в одном рандомизированном исследовании [6]. При изучении тройной комбинации цитотоксических препаратов (FOLFOXIRI) в популяции пациентов с потенциально резектабельными метастазами в печень, легкие и лимфатические узлы [7] частота ответа достигла 70,4 %, в 19 % случаев удалось выполнить резекцию, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 29 %. Группа

ученых из Франции в рамках исследования II фазы с участием пациентов с изолированным метастатическим поражением печени изучала режим со стандартными дозами оксалиплатина (85 мг/м²), иринотекана (180 мг/м²) и 5-ФУ. Частота ответа достигла 71 % (95 % CI: 53–85 %), в 27 % случаев удалось выполнить резекцию печени в объеме R0 [8], однако нельзя не упомянуть о более высокой токсичности данной схемы.

Несмотря на результаты вышеперечисленных исследований, достаточно сложно оценить процент исходно нерезектабельных случаев, переведенных в радикально резектабельную ситуацию. В исследовании G. Folprecht et al. была продемонстрирована взаимосвязь между частотой объективного ответа на ХТ и частотой выполняемых резекций [9]. Тем не менее, исходя из данных крупных проспективных контролируемых рандомизированных исследований III фазы, оценивавших эффективность новых комбинаций, частота резекций у пациентов с метастатическим КРР все еще остается очень низкой и колеблется от 2 до 12 % (табл. 3).

Правда, необходимо помнить, что основные конечные точки этих исследований – оценка выживаемости и безопасности, и в них включались пациенты и с внепеченочным поражением в том числе.

Наше исследование позволяет высказать обоснованное предположение о важности добавления панитумумаба в рамках предоперационной терапии у больных с диким типом KRAS. Достижение в 78 % случаев выраженного частичного ответа с медианой уменьше-

ния размеров таргетных очагов 40,4 % – один из лучших результатов конверсионной терапии. Вполне понятно, что небольшое число пациентов и отсутствие группы контроля в нашем исследовании является важным ограничением в интерпретации данных. Вместе с тем именно небольшие когортные исследования становятся основой и мотивацией для разработки крупных рандомизированных проектов. Особенностью нашего подхода стало выделение из общей популяции пациентов с метастатическим КРР пациентов с «условно резектабельными» метастазами в печени, именно этим мы объясняем высокую частоту (73 %) выполнения радикальной операции на печени. Обсуждение клинической ситуации в рамках мультидисциплинарного подхода с обязательным участием хирурга-гепатолога позволяет, на наш взгляд, максимально эффективно выбирать схему противоопухолевой терапии и добиваться столь высоких результатов.

Эффективность ХТ объясняется изменением биологии опухоли под воздействием тех или иных препаратов. В нашем исследовании мы проанализировали изменение экспрессии 2 лигандов EGFR – трансформирующего фактора роста α и амфигулина, играющих значительную роль в пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток [10, 11]. Анализ экспрессии ТФР α не выявил различий между группой пациентов, получавших анти-EGFR-терапию, и группой сравнения, возможно, вследствие недостаточного числа пациентов в первой группе. Более низкая экспрессия амфигулина у пациентов, получавших таргетную терапию, по сравнению с нелечеными пациентами может свидетельствовать об уменьшении его продукции под действием препарата и, как результат, ингибировании роста опухолевых клеток [11, 12].

Межклеточная адгезивная молекула E-кадгерин в опухолях теряет свою мембранную локализацию и приобретает аномальную мембранно-цитоплазматическую или цитоплазматическую, нарушая, таким образом, контакты между эпителиальными клетками и играя значительную роль в прогрессии и метастазировании опухолей [13]. В нашем исследовании в метастатических очагах пациентов, получавших предоперационное химиотерапевтическое лечение, отмечается появление нормальной мембранной экспрессии E-кадгерина в отличие от патологической экспрессии у нелеченых пациентов, что свидетельствует о положительном влиянии терапии FOLFOX6 в сочетании с панитумумабом на адгезивные свойства опухолевых клеток.

Интраоперационное течение при использовании сочетания FOLFOX6 с панитумумабом не отличалось от стандартного по величине кровопотери. Отсутствие влияния ингибиторов EGFR на интраоперационные хирургические показатели подтверждается и данными рандомизированного исследования [14].

Вызывает определенную настороженность увеличение частоты фебрильных инфекционных осложнений после резекции печени и противоопухолевой терапии в сочетании с панитумумабом. По нашим данным, частота инфекционных осложнений после резекции печени и предоперационной ХТ составляет 13,8 %, в то время как в группе добавления панитумумаба она превысила 50 %. Моноклональные антитела к EGFR характеризуются очень частым поражением кожи, что объясняется значением данного фактора роста для нормального функционирования кожи. EGFR экспрессируется в базальном слое эпидермиса и играет роль в стимуляции эпидермального роста, подавлении дифференцировки и ускорении заживления раны. Блокада EGFR приводит к нарушению роста и миграции кератиноцитов и выделению этими клетками медиаторов воспаления. Приток воспалительных клеток и последующее повреждение кожи вызывает папуло-пустулезную сыпь, ксероз и нарушения роста волос. Возможно, постоянная воспалительная кожная реакция с присоединением бактериальной инфекции вносит свой вклад в развитие инфекционных послеоперационных осложнений.

Заключение

Развитие противоопухолевой терапии метастатического КРР и совершенствование хирургических методов лечения дает все большему числу пациентов шанс на выполнение радикальной операции на печени. Добавление панитумумаба к «конверсионной терапии» в нашем исследовании сопровождалось достижением частичного регресса в 73 % случаев, радикальную резекцию удалось выполнить также у 73 % пациентов. ИГХ-исследование показало положительное влияние такой сочетанной терапии на адгезивные свойства опухолевых клеток, а также эффективное воздействие анти-EGFR-лечения на опухолевые клетки, заключающееся в ингибировании их роста. Эти результаты заставляют продолжить дальнейшее изучение панитумумаба в рамках предоперационной терапии метастатического КРР печени. Последующее наблюдение за этими пациентами позволит проанализировать показатели отдаленной выживаемости.

1. Aloia T.A., Adam R., Azoulay D. et al. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: The Paul Brousse Hospital experience. *HPB (Oxford)* 2006;8:100–5.
2. Poston G.J., Figueras J., Giuliante F. et al. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4828–33.
3. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*, 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009.
4. Nordlinger B., Vauthey J.N., Poston G. et al. The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2010;9:212–8.
5. 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;22:229–37.
6. Falcone A., Ricci S., Brunetti I. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;13:1670–6.
7. Masi G., Loupakis F., Pollina L. et al. Longterm outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249(3):420–5.
8. Ychou M., Viret F., Kramar A. et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62(2):195–201.
9. Folprecht G., Gruenberger T., Bechstein W.O. et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;1:38–47.
10. Chang M.H., Ahn H.K., Lee J. et al. Clinical impact of amphiregulin expression in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) wild-type nonsmall cell lung cancer treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2011;117:143–51.
11. Yamada M., Ichikawa Y., Yamagishi S. et al. Amphiregulin is a promising prognostic marker for liver metastases of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2351–56.
12. Yonesaka K., Zejnullahu K., Lindeman N. et al. Autocrine production of amphiregulin predicts sensitivity to both Gefitinib and Cetuximab in EGFR wild-type cancers. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):6963–73.
13. Tsanou E., Peschos D., Batistatou A. et al. The E-cadherin adhesion molecule and colorectal cancer. A global literature approach. *Anticancer Res* 2008;28:3815–26.
14. 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;27:663–71.