

¹ Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)

имени Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

² Федеральное
государственное бюджетное
образовательное
учреждение «Научный
медицинский
исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Петрова»
(Санкт-Петербург, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Северо-
Западный государственный
медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
кафедра онкологии
(Санкт-Петербург, Россия)

⁴ Частное образовательное
учреждение высшего
образования «Санкт-
Петербургский медико-
социальный институт»

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Д.А. Барсова¹, Ф.В. Моисеенко^{1,2,3,4}

SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER

Д.А. Барсова¹

Врач-онколог.

Ф.В. Моисеенко^{1,2,3,4}

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии;
научный сотрудник научно-го отдела инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации; профессор кафедры онкологии.

D.A. Barsova¹

Medical oncologist.

F.V. Moiseenko^{1,2,3,4}

MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, Researcher;
Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation,
Professor of the Department of Oncology.

В статье представлен всесторонний обзор современных подходов к лечению метастатического колоректального рака (мКРР) с акцентом на биологическую гетерогенность заболевания и персонализированную стратегию терапии. Рассматриваются ключевые прогностические и предиктивные факторы, определяющие тактику лечения: локализация первичной опухоли, молекулярно-генетический статус (мутации *RAS/BRAF*, *MSI-H/dMMR*, *HER2*), а также паттерн метастазирования (печень, легкие, брюшина). Детально проанализированы данные крупных рандомизированных исследований, обосновывающих выбор между анти-EGFR и анти-VEGF-препаратами в первой линии в зависимости от стороны поражения, а также место иммунотерапии (ИТ) для *MSI-H/dMMR*-опухолей. Отдельно рассмотрены проблемы хирургической конверсии при погранично резектабельных метастазах, роли перитонеальной и поддерживающей терапии. В заключительной части систематизированы опции последующих линий лечения, включая рефрактерный статус, с критической оценкой эффективности и профиля токсичности трифлуридина/типирацила в комбинации с бевацизумабом, фруквинтинибом и регорафенибом. Особое внимание уделено новейшим данным клинических исследований 2025–2026 гг., определяющим будущие направления терапии.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, персонализированная терапия, молекулярно-генетический статус, таргетная терапия, иммунотерапия, хирургическая конверсия, рефрактерное заболевание.

Systemic therapy for metastatic colorectal cancer. The article provides a comprehensive overview of current approaches to treating metastatic colorectal cancer (mCRC), with a focus on the biological heterogeneity of the disease and a personalized therapy strategy. The key prognostic and predictive factors that determine treatment tactics are examined: the location of the primary tumor, the molecular-genetic status (*RAS/BRAF* mutations, *MSI-H/dMMR*, *HER2*), as well as the pattern of metastasis (liver, lungs, peritoneum). The data from large randomized studies that justify the choice between anti-EGFR and anti-VEGF drugs in the first line, depending on the side of the lesion, as well as the role of immunotherapy for *MSI-H/dMMR* tumors, have been analyzed in detail. The issues of surgical conversion in borderline resectable metastases,

as well as the role of peritoneal and maintenance therapy, are considered separately. The final part systematizes the options for subsequent lines of treatment, including refractory status, with a critical assessment of the efficacy and toxicity profile of trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab, fruquintinib, and regorafenib. Special attention is paid to the latest data from clinical trials conducted in 2025–2026, which define future therapeutic directions.

Key words: *metastatic colorectal cancer; personalized therapy; molecular-genetic status; targeted therapy; immunotherapy; surgical conversion; refractory disease.*

Введение

Колоректальный рак (КРР) остается одной из ведущих медико-социальных проблем современной онкологии, занимая третье место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и второе среди причин онкологической смертности в мире [1, 2]. По оценкам GLOBOCAN, в 2022 г. зарегистрировано более 1,9 миллиона новых случаев КРР и около 904 000 летальных исходов; при этом заболеваемость продолжает неуклонно расти: к 2040 году прогнозируется увеличение распространенности КРР до 3,2 миллиона случаев [1, 3].

Особое клиническое и биологическое значение имеют следующие данные: примерно у 25% пациентов заболевание дебютирует сразу с IV стадии, а также до 50% всех больных КРР в течение жизни сталкиваются с развитием отдаленных метастазов после радикального лечения [4, 5]. Доминирующей локализацией метастазов остается печень, будучи пораженной примерно в 80% случаев, за ней следуют легкие, брюшина и, значительно реже, кости и головной мозг [1, 6]. Этот органный тропизм определяется не только анатомией венозного дренажа, но и сложными молекулярными взаимодействиями. Локализация первичной опухоли является ключевым модулятором метастатического паттерна: вследствие системного кавального кровотока опухоли прямой кишки значительно чаще метастазируют в легкие, тогда как правосторонние опухоли ободочной кишки демонстрируют высокую склонность к перитонеальной диссеминации [2, 7]. Молекулярно-генетические драйверы, такие как мутации *KRAS*, *BRAF*, а также принадлежность к консенсусным молекулярным подтипам (CMS), дополнительно модулируют этот процесс: CMS4-опухоли, характеризующиеся мезенхимальным фенотипом и TGF- β -опосредованной иммуносупрессией, наиболее агрессивны и ассоциированы с перитонеальным распространением и наихудшим прогнозом [2, 3]. Более того, локализация метастазов определяет и ответ на системную терапию: метастазы в печени формируют толерантное, иммуносупрессивное микроокружение, ассоциированное с резистентностью к ингибиторам контрольных точек, тогда как очаги в легких характеризуются воспалительным фенотипом и лучшей иммунореактивностью [8, 9].

Современная парадигма лечения мКРР предполагает последовательное применение комбинаций цитостатиков (фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан) и таргетных препаратов, прежде всего

анти-VEGF- и анти-EGFR-агентов, стратифицированных по молекулярно-генетическому статусу опухоли (*RAS/BRAF* дикого типа, мутации в правой и левой половине ободочной кишки). Достижения последних двух десятилетий позволили существенно увеличить медиану общей выживаемости пациентов с мКРР – в ряде исследований продемонстрировано, что она превышает 30 мес, что выглядит впечатляюще на фоне исторических показателей, не превышавших 12 мес [4, 10].

Поэтому особую ценность приобретают проспективные наблюдательные исследования, отражающие реальную клиническую практику. Например, исследование PROMETCO было разработано для оценки эффективности и безопасности терапии мКРР в условиях реальной клинической практики у пациентов, прогрессирующих после двух и более линий лечения. Медиана общей выживаемости с момента установления диагноза метастатического заболевания в этом исследовании составила 36,4 мес, причем она закономерно различалась в зависимости от молекулярного статуса (40,6 мес для *RAS/BRAF* дикого типа против 26,8 мес для *BRAF*-мутантных опухолей). Выживаемость без прогрессирования (ВБП) последовательно снижалась от первой линии (9,2 мес) к третьей (2,7 мес), после чего стабилизировалась, что отражает отсутствие эффективных терапевтических опций на поздних этапах заболевания [11].

Лечебные стратегии в зависимости от локализации поражения

При формировании плана лечения пациента с мКРР в первую очередь учитывается локализация поражения (правосторонняя или левосторонняя). При левостороннем (от селезеночного изгиба до прямой кишки) мКРР с диким типом *RAS/BRAF* лечение рекомендовано начинать с анти-EGFR-препарата (цетуксимаб или панитумумаб) в комбинации с дуплетной химиотерапией в первой линии и переходом на препараты группы анти-VEGF в последующих линиях [10, 12, 13].

Такая стратегия основана на двух принципах: анти-EGFR в первой линии обеспечивает наибольший прирост общей выживаемости именно при левостороннем заболевании, а ингибитор EGFR не имеет установленного преимущества при введении во второй линии или при продолжении за пределами прогрессирования, тогда как анти-VEGF-препарат со-

храняет активность на протяжении нескольких линий терапии. Обратная стратегия (сначала анти-VEGF, затем анти-EGFR) является приемлемой альтернативой, поскольку анти-VEGF остается активным вариантом первой линии [10, 13].

Исследование PARADIGM показало, что панитумумаб в сочетании с модифицированной схемой химиотерапии mFOLFOX6 в первой линии улучшает медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с бевацизумабом, добавленным к той же схеме (37,9 против 34,3 мес), подтверждая пост-хок анализы из исследований FIRE-3 (38,3 против 28,0 мес; ОР 0,63) и CALGB/SWOG 80405 (39,3 против 32,6 мес; ОР 0,77). Важно отметить, что преимущество наблюдалось именно в ОВ, а не в ВБП, которая составила 13,1 против 11,9 мес, а кривые выживаемости расходились только через 2 года. Это может означать, что преимущество одной схемы над другой было частично опосредовано последующими событиями – например, более высокой частотой радикальных резекций и лучшим ответом на последующую терапию [13].

Метаанализ 2024 года, включавший 8 прямых сравнительных исследований (n=2 624), подтвердил, что при левостороннем заболевании с мутацией *RAS* дикого типа ингибитор EGFR в сочетании с дублетной химиотерапией в первой линии улучшает ОВ (ОР 0,80) и частоту объективных ответов (ОР 1,61) по сравнению с бевацизумабом, также примененным совместно с дублетной химиотерапией, но не обеспечивает различий в ВБП [13].

Исследование III фазы CR-SEQUENCE показывает, что последовательность FOLFOX+панитумумаб с последующим режимом FOLFIRI+бевацизумаб (SEQ1) не улучшила тридцатимесячную ВБП по сравнению с обратной последовательностью (SEQ2) – 28,6% против 22,4%, $p=0,224$; медиана ОВ 36,6 против 31,7 мес ($p=0,29$), хотя SEQ1 дала более высокую частоту объективных ответов в первой линии (81,0% против 64,3%) и более длительную ВБП (14,1 против 12,4 мес). Это подтверждает преимущество анти-EGFR в первой линии, когда приоритетом является объективный ответ [14].

Правосторонняя локализация (от слепой кишки до печеночного изгиба) одновременно является фактором плохого прогноза и отрицательным предиктором эффективности анти-EGFR-антител (цетуксимаб, панитумумаб), с медианой ОВ 16–19 мес по сравнению с 34–38 мес для левосторонних опухолей [4]. Правосторонние опухоли чаще сопряжены с молекулярными изменениями – частота MSI-H в подобных случаях выше более чем вдвое, а также выше частота *KRAS* (42% против 19%) и *BRAF V600E* (27% против 3%). Терапия при обнаружении таргетируемых мутаций в данном случае не отличается от лечения опухолевого процесса левых отделов [15].

Основой лечения является дублет фторпиримидинов (FOLFOX, CAPEOX или FOLFIRI) а для пациентов

с хорошим функциональным статусом успешно применяется триплет FOLFOXIRI в комбинации с бевацизумабом [4, 16]. Объединенный анализ и метаанализ прямых сравнительных исследований (PARADIGM, FIRE-3, CALGB/SWOG 80405, PEAK) подтверждают отсутствие преимущества по ОВ и худшую ВБП при применении анти-EGFR-терапии по сравнению с бевацизумабом при правостороннем *RAS* диком типе заболевания [13, 17].

Для пациентов с хорошим функциональным статусом и неблагоприятными прогностическими факторами (правосторонняя локализация, высокая опухолевая нагрузка или намерение достичь конверсии) FOLFOXIRI+бевацизумаб является важным интенсифицированным вариантом – исследование TRIBE показало преимущество по ОВ по сравнению с FOLFIRI и бевацизумабом, а исследование CAIRO5 показало преимущество по ВБП, частоте ответов и частоте полного локального контроля, особенно при ограниченном поражении печени с правосторонней локализацией или мутациями *RAS/BRAF* [4, 18].

Для правостороннего *RAS/RAF* дикого типа заболевания альянс ведущих онкологических центров NCCN допускает применение анти-EGFR в более поздних линиях, если они не применялись ранее, но поддержка этой стратегии слабая – анализ 2025 г., опубликованный в журнале «JAMA Network Open», показал, что продолжение анти-VEGF-терапии во второй линии давало тенденцию к улучшению выживаемости примерно на 3 мес по сравнению с переходом на анти-EGFR-терапию у пациентов с правосторонней локализацией [18].

Правосторонние опухоли резистентны к анти-EGFR-антителам, поскольку «сторона» является сурrogатным маркером особой биологии опухоли – обогащенной драйверными изменениями нисходящих путей MAPK и параллельными обходными путями, но обедненной лигандами EGFR, которые делают опухоль зависимой от EGFR-сигналинга. Цетуксимаб и панитумумаб эффективны только тогда, когда опухоль действительно «зависима» от лиганд-опосредованного EGFR-сигналинга; правосторонние опухоли в значительной степени не являются таковыми, поэтому блокада рецептора приводит лишь к незначительному эффекту [19].

Правосторонние опухоли обогащены подтипами CMS1 (иммунный/MSI) и CMS3 (метаболический), бактериями *Fusobacterium nucleatum*, статусом dMMR/MSI-H и иммуносупрессивным микроокружением, тогда как левосторонние опухоли преимущественно относятся к CMS2 (канонический) с активацией EGFR-пути, амплификацией EGFR/IRS2 и гиперэкспрессией лигандов – фенотипом, отвечающим на блокаду EGFR. Мезенхимальные опухоли (CMS4) *RAS* дикого типа демонстрируют внутреннюю резистентность в доклинических моделях [20, 21].

Иммунотерапия при колоректальном раке

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек является предпочтительным методом лечения первой линии при метастатическом колоректальном раке с MSI-H/dMMR и представляет собой основной вариант в любой линии терапии для пациентов, которые ранее не получали ИТ. Клиническую практику в данном случае определяют 2 режима: блокада PD-1 в монорежиме в первой линии (пембролизумаб, применению которого посвящено исследование KEYNOTE-177) и двойная блокада PD-1/CTLA-4 (ниволумаб+ипилимумаб; исследование CheckMate 8HW), причем оба обеспечивают длительные (иногда многолетние) ответы, недостижимые при химиотерапии в данной подгруппе пациентов, составляющей 4–7% случаев [22–24].

Обоснованию монотерапии пембролизумабом было посвящено исследование KEYNOTE-177. В этом исследовании III фазы 307 пациентов с нелеченым MSI-H/dMMR мКРР было рандомизировано на две схемы лечения: пембролизумаб 200 мг внутривенно каждые 3 недели против химиотерапии ± бевацизумаб/цетуксимаб [25]. Главными результатами стала ВБП 16,5 против 8,2 мес (ОР 0,60) [22, 25]. Медиана ОВ 77,5 против 36,7 мес (ОР 0,73) и пятилетняя ОВ 54,8% против 44,2% достигли статистической значимости только по прошествии более чем пяти лет наблюдения, что было нивелировано эффективным перекрестным переходом (62%) из группы химиотерапии на терапию PD-L1 [25]. Терапия пембролизумабом продемонстрировала значительно меньшую токсичность: нежелательные явления 3–5 степени наблюдались у 22% против 67% [22, 26].

Исследование CheckMate 8HW III фазы было предпринято с целью выяснить, может ли двойная блокада контрольных точек стать стандартным подходом к лечению мКРР; сравнивались первая линия и химиотерапия. В итоге двухлетняя ВБП при применении комбинации с ипилимумабом оказалась 72% против 14% (ОР 0,21), с разницей в ограниченном среднем времени выживаемости 10,6 мес [23, 27]. Ниволумаб+ипилимумаб против ниволумаба в монорежиме продемонстрировали превосходство по ВБП (ОР 0,62) и более высокую частоту объективных ответов с меньшей долей прогрессирования как наилучшего ответа, что подтверждает ценность добавления ипилимумаба [23]. Однако дублетная терапия связана с большей иммуноопосредованной токсичностью. В исследовании CheckMate 8HW нежелательные явления 3–4 степени, связанные с лечением, составили 22% (ниволумаб+ипилимумаб) против 14% (ниволумаб) [27].

Прямого сравнительного исследования пембролизумаба в монорежиме против ниволумаба в сочетании с ипилимумабом не проводилось, поэтому выбор

между монотерапией PD-1 и двойной блокадой основывается на сравнении более длительного контроля заболевания при дублете против его более высокой токсичности.

Для нерезектабельного метастатического заболевания с ультрагипермутированным фенотипом POLE/POLD1 (например, TMB>50 мутаций/Мб) NCCN также рекомендует применять иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в качестве первичного лечения [10]. Для тех пациентов, которым ИТ уже проводилась ранее, имеются иные варианты: химиотерапия или ипилимумаб в сочетании с ниволумабом, что дает эффект лишь в том случае, если ранее применялась только монотерапия ингибитором контрольных точек [10]. Новые данные, представленные на конгрессе ASCO 2026 года (субгрупповой анализ CheckMate 8HW), показывают, что сочетание ниволумаб+ипилимумаб обеспечивает длительную выживаемость без терапии: 82% пациентов, получавших данную комбинацию, живы и не получают лечения после терапии, в то время как после лечения ниволумабом таких оказалось только 67%. Отметим, что ВБП и ОВ улучшались независимо от количества метастатических очагов при медиане наблюдения 55,1 мес [28].

Наконец, стоит акцентировать внимание на более тщательной оценке статуса dMMR/MSI-H. Так, в исследовании CheckMate 8HW у 14% пациентов, протестированных в локальных лабораториях, при центральном тестировании была выявлена микросателлитная стабильность/pMMR [23].

Резекции печени при мКРР

Объединяющим принципом во всех руководствах, посвященных колоректальному раку, является проведение той или иной формы предоперационной терапии с целью уменьшения размеров опухолей, лечения микрометастатического заболевания и оценки биологии опухоли перед выполнением обширной резекции печени [10, 13].

Выбор режима отдается в пользу комбинаций с высокой частотой объективных ответов, поскольку вероятность выполнения резекции напрямую коррелирует с интенсивностью ответа на терапию. Алгоритмы NCCN перечисляют FOLFIRI, FOLFOX, CAPEOX или FOLFIRINOX с добавлением таргетного препарата на основе молекулярного статуса для нерезектабельных или потенциально резектабельных очагов [10].

Режим FOLFOXIRI (FOLFIRINOX) в комбинации с бевацизумабом обеспечивает один из самых высоких показателей конверсии. В объединенном анализе 11 исследований (n=889) сообщается о частоте объективного ответа 69%, общем показателе хирургической конверсии 39,1% и показателе R0-конверсии 28,1%. Ограничение заболевания только печенью и большее (около 12) количество циклов ассоциировались с более высокими показателями резектабельности [10].

Выбор биологического препарата зависит от статуса *RAS/BRAF* и локализации первичной опухоли. Анти-EGFR-препараты (цетуксимаб или панитумумаб) применяются только при диком типе *RAS/BRAF* и левосторонней первичной опухоли, анти-VEGF (бевацизумаб) является альтернативой при поражении левых отделов толстой кишки и однозначно рекомендован при правостороннем поражении. Рандомизированное исследование PRODIGE-14 не выявило значимого увеличения частоты резекций печени R0/R1 при использовании триплетной химиотерапии по сравнению с дублетной (оба в комбинации с таргетным препаратом в зависимости от статуса *RAS*): 56,9% против 48,4%, поэтому дополнительное преимущество триплета перед дублетом окончательно не установлено [29].

У пациентов с погранично резектабельными метастатическими очагами в печени применяется системная лекарственная терапия (неoadъювантная или конверсионная), совмещенная с локорегионарными методами интервенций. Термин «погранично резектабельный опухолевый очаг» не имеет общепринятого определения, но под ним обычно подразумевается заболевание с отдаленными метастатическими очагами, которые вызывают технические сложности для резекции. К таковым относятся случаи, когда требуется обширная резекция печени, эмболизация воротной вены, двухэтапное оперативное лечение или резекция вблизи магистральных сосудов для достижения R0, либо имеются неблагоприятные факторы прогноза (множественные очаги, крупный размер более 5 см, повышенный уровень РЭА/CA19-9, синхронное выявление, правосторонняя первичная опухоль). В подобных ситуациях R0-резекция достижима, но сопряжена с большим техническим или биологическим риском, нежели при явно резектабельном заболевании [29].

Оценку резектабельности во время предоперационной химиотерапии следует проводить каждые 2 месяца. Заболевание, ограниченное небольшим количеством очагов, имеет наибольшую вероятность конверсии, но при этом все исходные очаги должны быть доступны для резекции или абляции. Следует ограничивать количество циклов предоперационной терапии в связи с нежелательными явлениями, такими как гепатотоксичность (стеатогепатит, синусоидальные повреждения) и повышение риска послеоперационных осложнений [10].

Резекция печени остается методом выбора и единственным надежно контролируемым вариантом лечения метастазов – его целью является R0-резекция с сохранением адекватной функции печени, частичная же циторедуктивная операция не рекомендуется. Достижение полной эрадикации всех очагов в печени, каким бы способом она ни была достигнута (только хирургическим путем или в комбинации с абляцией), является основным фактором, определяющим общую выживаемость – даже в большей степени, чем конкретный индукционный режим. Если возникают

основания для предположений, что оставшийся после резекции объем печени может оказаться недостаточным для компенсации функций органа, NCCN рекомендует эмболизацию воротной вены, двухэтапную резекцию печени или радиоэмболизацию [10].

Термическая абляция может применяться в комбинации с резекцией для удаления и блокирования всех очагов; для небольших очагов (≤ 3 см) абляция считается эквивалентной резекции с меньшей токсичностью [10, 30].

Альянс NCCN рекомендует проводить инфузионную химиотерапию в печеночную артерию (ИХПА) с применением флоксуридина через имплантируемую помпу, что в комбинации с системной терапией повышает частоту ответов (до 85–92%), а также конверсию в резектабельность до 40–52%, включая химиорефрактерных пациентов. Однако тут имеется несколько существенных оговорок: подобная схема может быть реализована только в специализированных центрах, имеющих опыт данных манипуляций; ИХПА нельзя применять одновременно с бевацизумабом или другими ингибиторами VEG; для ее применения требуется отсутствие внепеченочных проявлений заболевания и портальной гипертензии; нужны подходящая артериальная анатомия, уровень прямого билирубина $\leq 1,5$ мг/дл и уровень щелочной фосфатазы $< 2 \times \text{ВГН}$ [31].

Радиоэмболизация с помощью иттрия-90 (Y-90) считается опцией для погранично резектабельного заболевания в тех случаях, когда требуется как уменьшение размеров опухоли, так и увеличение оставшегося объема печени. В этом отношении она рассматривается как альтернатива эмболизации воротной вены [10, 32].

Стереотаксическую лучевую терапию (СТЛТ) можно рассматривать для олигометастазов, когда резекция или абляция невозможны, но у пациентов с потенциально резектабельным заболеванием этот метод применяться не должен [10, 13].

После конверсии и R0-резекции NCCN рекомендует завершить курс общей периоперационной терапии продолжительностью до шести месяцев. Это может быть системная химиотерапия с возможным добавлением биологических (таргетных) препаратов, хотя продолжение таргетной терапии уместно только для закрепления благоприятного конверсионного ответа [10]. Это соответствует схеме исследования EORTC 40983 (EPOC), в котором периоперационная схема FOLFOX улучшила ВВП у прооперированных пациентов, хотя и без статистически значимого преимущества в общей выживаемости в популяции «intention-to-treat» [13, 33]. Рекомендации ASCO также предлагают хирургическое лечение с периоперационной химиотерапией или без нее общей продолжительностью до шести месяцев для кандидатов на радикальную резекцию и отмечают, что периоперационная химиотерапия предпочтительна при большем количестве или размерах метастазов [13].

Стратегии лечения при метастазах иных локализаций

Для погранично резектабельных или потенциально конвертируемых внепеченочных колоректальных метастазов применяется та же парадигма, что и для поражений печени – системная лекарственная терапия с последующим локальным лечением (в качестве такового предпочтительна резекция с абляцией или СТЛТ в виде альтернативы) после того, как достижимость R0-резекции всех очагов становится возможной. Основными внепеченочными локусами для метастазирования колоректального рака являются легкие и брюшина. Важно отметить, что термин «погранично резектабельный» для метастазов внепеченочных локализаций определен еще менее формально, чем для печени, поэтому тактика лечения в каждом конкретном случае определяется мультидисциплинарной оценкой технической резектабельности и биологии опухоли (*RAS/BRAF*, локализация, статус MMR), а не дискретной стадийной категорией [10].

В рекомендациях NCCN метастазы в легких и печени объединены в единый конверсионный алгоритм. Для нерезектабельного, но потенциально конвертируемого синхронного заболевания, ограниченного только легкими (или печенью и легкими), рекомендуется системная конверсионная терапия – FOLFIRI, FOLFOX, CAPEOX или FOLFIRINOX±бевацизумаб, или FOLFOX/FOLFIRI±цетуксимаб или панитумумаб (последний допустим только при диком типе *RAS/BRAF* и левосторонней первичной опухоли) с последующей повторной оценкой резектабельности каждые 2 месяца. В случае успешной конверсии выполняется синхронная или поэтапная резекция (предпочтительно) или локальная терапия, после чего проводится до шести месяцев общей периоперационной лекарственной противоопухолевой терапии [10].

Критерии резектабельности NCCN для легких имеют следующие отличия от критериев для печени: первичная опухоль должна быть удалена радикально (R0), наличие резектабельных внелегочных метастазов не является противопоказанием к резекции легкого, хирургия, термическая абляция и СТЛТ являются приемлемыми локальными методами, выбор которых определяется мультидисциплинарным обсуждением и предпочтениями пациента [10].

Что касается выбора метода локальной терапии, метастазэктомия остается «золотым стандартом», хотя СТЛТ – это альтернатива, одобренная всеми руководствами. Сравнительные данные показывают сопоставимую общую выживаемость между метастазэктомией и СТЛТ, но лучший локальный контроль и выживаемость без прогрессирования бывает при радикальном хирургическом лечении. Систематический обзор 2025 г. показал суммарную пятилетнюю ОВ 52,2% при метастазэктомии против 45,0% при СТЛТ ($p=0,21$), пятилетняя ВБП соответственно составила

35,1% против 11,7%, а локальный рецидив – 10,5% против 28,1%; оба показателя в пользу хирургии [34, 35]. Рандомизированного исследования, в котором сравнивались бы эти два метода, на настоящий момент проведено не было.

Лечение перитонеальных очагов канцероматоза мКРР проводится с помощью циторедуктивного хирургического вмешательства (ЦРХ), направленного на полную макроскопическую циторедукцию, в комбинации с системной лекарственной терапией. Роль добавления гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (HIPEC) остается дискуссионной [36].

Перитонеальное поражение само по себе обеспечивает более короткую ОВ по сравнению с изолированными метастазами в печени (19,1 мес) или легких (24,6 мес); при нерезектабельном заболевании даже применение системной терапии имеет худший результат: медиану ОВ ~16,3 мес [35]. Однако согласно данным международных исследований, перитонеальный канцероматозный индекс (PCI) и достижение полной циторедукции превышают влияние локализации и синхронного обнаружения метастатического поражения. Недавнее исследование показало, что PCI был единственным независимым предиктором трехлетней выживаемости (69% при PCI 0–10, 38% при 11–20, 0% при >20), что нивелировало влияние статуса циторедукции и применяемого агента HIPEC после учета PCI. В другой когорте независимыми неблагоприятными факторами были определены PCI более 16, периневральная инвазия и большая кровопотеря, при этом трех- и пятилетняя ОВ соответственно составила 43,6% и 32,2% [37].

Метод HIPEC стал предметом дискуссий после исследования PRODIGE 7, которое не показало преимущества в общей выживаемости от добавления к циторедуктивной хирургии HIPEC, основанной на оксалиплатине (медиана наблюдения 63,8 мес (ИКР 53,0–77,1) средняя экспертная оценка 41,7 мес (95% ДИ 36,2–53,8) в группе циторедуктивной хирургии плюс HIPEC и 41,2 мес (35,1–49,7) в группе циторедуктивной хирургии (ОР 1,00 [95,37% ДИ 0,63–1,58]; $p=0,99$) при большем количестве осложнений в группе HIPEC. Короткая высокодозная HIPEC с оксалиплатином не рекомендуется. Консенсус PSOGI 2022 г., несмотря на результаты PRODIGE 7, дает слабую положительную рекомендацию в пользу HIPEC с митомицином-С по голландскому протоколу (35 мг/м² за 90 минут) после проведения ЦРХ. Ретроспективные данные предполагают возможное преимущество HIPEC в общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования при более обширном поражении ($PCI \geq 11$) [29, 38].

Исследование CAIRO6 изучало периоперационную терапию по схемам FOLFOX/CAPEOX/FOLFIRI±бевацизумаб с HIPEC по сравнению с одной только HIPEC при резектабельном перитонеальном поражении. Как показано в данном анализе, комбина-

ция локальной и системной терапии дает наилучшие результаты. После медианы наблюдения в 41 мес (ИКР 21–62 мес) медиана общей выживаемости составила 44 мес (95% ДИ 30–54) в группе периперитонеальной системной терапии по сравнению с 39 мес (95% ДИ 31–46) в группе, где проводилась только операция (ОР 0,85, 95% ДИ 0,62–1,15; $p=0,28$) [39].

Новейшие данные, представленные на симпозиуме ASCO по раку желудочно-кишечного тракта в 2026 г., показывают, что у пациентов с изолированными синхронными перитонеальными метастазами, получавших неоадьювантную химиотерапию, достижение полной циторедукции является ключевым фактором выживаемости (медиана ОВ 44,1 мес против 22,8 мес при проведении ЦРХ и без нее; ОР 0,27; 95% ДИ 0,14–0,53), а постнеоадьювантный PCI и шкала перитонеального регрессионного градиента (PRGS) позволяют дополнительно стратифицировать прогноз (медиана ОВ 54,9 мес при PRGS 1–2 против 34,5 мес при PRGS 3–4) [40].

При олигометастатическом заболевании в иных локализациях подход заключается в проведении системной терапии в комбинации с локальной терапией, направленной на метастазы (хирургия, абляция или СТЛТ). Рандомизированное исследование SABR-COMET, включавшее и пациентов с колоректальным раком, подтвердило преимущество в ОВ при добавлении СТЛТ к стандартному лечению при олигометастатическом заболевании различных гистологических типов [10, 41]. Эти подходы при внепеченочных, а также внелегочных локализациях основываются на менее качественных доказательствах и должны применяться индивидуально на основе мультидисциплинарного обсуждения [41].

Поддерживающая терапия

После 3–6 месяцев, в течение которых обычно проходит 6 циклов индукционной терапии первой линии у пациентов с нерезектабельным мКРР, у которых заболевание контролируется, т.е. оценивается как стабильное по данным контрольных обследований, поддерживающая терапия является предпочтительной стратегией по сравнению с продолжением полнотензивной терапии до прогрессирования [10, 42, 43]. Это объясняется тем, что деэскалация сохраняет эффективность, одновременно ограничивая кумулятивную токсичность – особенно оксалиплатиновую нейропатию, – и поддерживает качество жизни. Альянс NCCN настоятельно рекомендует рассмотреть вопрос об отмене оксалиплатина через 3–4 мес (или раньше, если нейротоксичность становится неприемлемой) с продолжением других препаратов до прогрессирования. Оксалиплатин может быть позже введен повторно, но только в том случае, если он был отменен из-за нейротоксичности, а не из-за прогрессирования [10].

Сетевой метаанализ, в который вошло 12 РКИ ($n=5\,540$) не выявил преимуществ продолжения пол-

ного индукционного режима до прогрессирования по сравнению с наблюдением (ВБП: ОР 0,71; ОВ: ОР 0,95). Поддерживающая терапия улучшала ВБП по сравнению с наблюдением (ОР 0,58), но не ОВ (ОР 0,91). Фторпиримидины в монорежиме или фторпиримидины в сочетании с бевацизумабом показали наилучшие результаты как по ВБП, так и по ОВ, но по итогам метаанализа бевацизумаб в монотерапии не был оценен как приемлемая стратегия поддерживающей терапии [43].

В исследовании CAIRO3 пациенты, эффект от лечения у которых был не ниже, чем стабилизация на фоне проводимой линии терапии после шести циклов CAPOX-бевацизумаб, были рандомизированы на две группы для получения поддерживающей терапии: капецитабина и бевацизумаба или наблюдения с повторным введением CAPOX-бевацизумаба при прогрессировании. Поддерживающая терапия значительно продлила ВБП – (11,7 против 8,5 мес; ОР 0,67) без ухудшения качества жизни и дала незначительное увеличение ОВ (21,6 против 18,1 мес). Преимущество сохранялось во всех подгруппах *RAS/BRAF* и при обеих локализациях опухоли, и было наиболее выраженным при диком типе *RAS/BRAF* и опухолях с *BRAF V600E* [42].

В исследовании AIO 0207 после 24 недель индукции оксалиплатином, фторпиримидинами и бевацизумабом сравнивались фторпиримидины в сочетании с бевацизумабом, бевацизумаб в монорежиме и отсутствие лечения. Активная поддерживающая терапия по первой из схем превосходила отсутствие лечения по времени до отказа стратегии и ВБП, но ни бевацизумаб в монорежиме, ни полное прекращение лечения не показали различий по ОВ [44].

Капецитабин в монорежиме после индукции XELOX/FOLFOX значительно улучшал ВБП по сравнению с наблюдением (6,4 против 3,4 мес; ОР 0,54) с незначительной разницей в ОВ, что подтверждает, что в тех случаях, когда бевацизумаб не используется, монотерапия фторпиримидинами – это разумный вариант [45].

Для пациентов, у которых индукция проводилась по схеме FOLFOX+анти-EGFR-антитело, объединенный анализ данных отдельных пациентов из четырех рандомизированных исследований (Valentino, Rapama, MACRO-2, COIN-B; $n=518$) показал, что 5-ФУ/ЛВ+анти-EGFR обеспечивали самую длительную ВБП (9,0 мес) по сравнению с 5-ФУ/ЛВ (5,6 мес) или анти-EGFR (6,0 мес) в монорежиме, без значимой разницы в ОВ и с большей токсичностью при комбинации [46]. Важно отметить, что текущие рекомендации ESMO рекомендуют продолжать лечение по схеме FOLFIRI первой линии до прогрессирования, а не деэскалировать, поскольку поддерживающая терапия на основе FOLFIRI менее изучена [47].

Концепция поддерживающей терапии предполагает повторное введение более полного режима при прогрессировании. Рекомендации NCCN отме-

чают, что если терапия была прекращена по любым причинам, кроме прогрессирования (кумулятивная токсичность, плановый перерыв, предпочтения пациента), реинтродукция является опцией выбора при прогрессировании, однако после прогрессирования монотерапия фторпиримидином не рекомендуется [10].

Новые данные, представленные на ежегодном симпозиуме ASCO в 2026 году, показывают, что добавление ингибитора VEGFR фруквинтиниба к поддерживающей терапии капецитабином улучшает контроль заболевания: в рандомизированном исследовании II фазы сообщается о медиане ВВП с момента рандомизации 6,03 против 3,30 мес ($p=0,003$) и ВВП2 12,1 против 9,7 мес ($p=0,006$) по сравнению с одним капецитабином, но ценой большего количества случаев гипертензии и синдрома ладонно-подошвенной эритемы [48].

Не существует специальных рандомизированных исследований поддерживающей терапии для мКРП, мутантного по *BRAF V600E*, поэтому стратегия лечения в данном случае экстраполируется на основе индукционных режимов, которые в настоящее время определяют лечение этой подгруппы. Ключевым изменением последнего времени является то, что терапия первой линии больше не представляет собой химиотерапию с добавлением бевацизумаба, а основывается на таргетной комбинации, направленной на *BRAF* – энкорафениб+ (цетуксимаб или панитумумаб) в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI. Такая схема применяется на основании исследования BREAKWATER [49, 50].

Поскольку таргетные препараты (энкорафениб+ анти-EGFR) являются компонентами, обеспечивающими преимущество в выживаемости, и коль скоро они приемлемы для длительного перорального применения, рациональным подходом к поддерживающей терапии после индукции является деэскалация цитотоксического компонента (отмена оксалиплатина и фторпиримидина) с продолжением энкорафениба+анти-EGFR до прогрессирования вместо продолжения полноценной терапии FOLFOX/FOLFIRI [10, 50, 51].

Терапия второй линии при мКРП определяется в первую очередь назначениями в первой линии – был ли это оксалиплатин или иринотекан с переходом на цитотоксический дублет, который ранее не использовался, или продолжение антиангиогенного препарата (предпочтительно бевацизумаба) при смене режима. Затем по молекулярному статусу (*RAS/BRAF*, *HER2*, *MSI*) можно определить, следует ли добавлять таргетные препараты [4, 10].

Для заболевания с мутацией *RAS* и диким типом *BRAF* варианты последующей терапии идентичны, за исключением того, что анти-EGFR-препараты исключены. Бевацизумаб является предпочтительным и единственным антиангиогенным препаратом, для ко-

торого подтверждено продолжение за пределами прогрессирования, независимо от режима химиотерапии во второй линии. Исследование ECOG 3200 установило эффективность схемы FOLFOX+бевацизумаб у пациентов, ранее не получавших бевацизумаб, а исследование TML/ML18147, посвященное продолжению терапии за пределами прогрессирования, подтверждает поддержание блокады VEGF при смене химиотерапии [4, 10, 52].

Афлиберцепт и рамуцирумаб являются возможными альтернативами, но только в случае применения схемы FOLFIRI и только у пациентов, ранее не получавших такое лечение. Нет данных, подтверждающих эффективность схем FOLFIRI+афлиберцепт или FOLFIRI+рамуцирумаб после прогрессирования, наступившего после лечения по схеме FOLFIRI+бевацизумаб, и наоборот. Исследование VELOUR, посвященное применению афлиберцепта (ОВ 13,5 против 12,1 мес) и исследование RAISE, изучавшее рамуцирумаб (результат: преимущество по ОВ после первой линии бевацизумаб/оксалиплатин) показали, что каждый из данных препаратов добавляет 1–2 мес ОВ по сравнению с группой пациентов, получавших лечение по одной лишь схеме FOLFIRI. Но до сегодняшнего дня нет прямых сравнительных РКИ, посвященных этим трем препаратам. Добавим, что афлиберцепт связан с большей желудочно-кишечной токсичностью и миелотоксичностью без явного преимущества, что ограничивает его применение в США [4, 53].

Если режим на основе энкорафениба не применялся в первой линии, то при обнаружении мутации *BRAF V600E* приоритетом является схема энкорафениб+цетуксимаб или панитумумаб± химиотерапия. Рекомендации NCCN указывают, что пациенты с мутацией *BRAF V600E* должны получить в течение одной линии режим, содержащий энкорафениб. В противном случае рекомендуется смена химиотерапевтического дублета±бевацизумаб в зависимости от предшествующего применения [10].

Выявление *HER2* (ERBB2) или гиперэкспрессии/амплификации *RAS* дикого типа диктует необходимость назначения схемы пертузумаб или туказитиниб+трастузумаб, или назначение трастузумаб-дерукстекана. После предшествующего применения оксалиплатина и иринотекана при обнаружении *KRAS G12C* рекомендовано назначение адаграсиба или соторасиба в сочетании с цетуксимабом или панитумумабом [10].

Если у пациента наступило прогрессирование после приема фторпиримидинами в монорежиме, данная группа препаратов более не рекомендуется к применению. Перед началом терапии фторпиримидинами FDA настоятельно рекомендует проводить тестирование на мутации в гене *DPYD*, а иринотекан требует осторожности при синдроме Жильбера с учетом статуса *UGT1A1* [10].

Новые данные, прозвучавшие на ежегодном конгрессе ASCO 2025 года, показывают, что добавление трифлуридина-типирацила к схеме бевацизумаб+иринотекан у пациентов с мКРР, ранее получавших оксалиплатин/фторпиримидин, улучшило медиану ВБП по сравнению с бевацизумабом в сочетании со схемой FOLFIRI/XELIRI (7,7 против 4,8 мес, $p=0,022$) и обеспечило более высокую частоту объективных ответов, а также контроль заболевания, но, к сожалению, ценой большего количества случаев нейтропении более чем третьей степени (43,2%) [13].

Для рефрактерного мКРР, прогрессирование которого наступило после всех стандартных вариантов химиотерапии и таргетной терапии с учетом биомаркеров, тремя признанными режимами третьей линии (и далее) являются трифлуридин/типирацил с или без добавления бевацизумаба (предпочтительна комбинация с бевацизумабом), фруквинтиниб и регорафениб.

Схема трифлуридин/типирацил+бевацизумаб является предпочтительным выбором на основе наиболее убедительных данных по выживаемости и результатов кросс-исследований, хотя выбор врача также должен учитывать любые оставшиеся доступные для воздействия молекулярные мишени, предшествующее применение препаратов анти-VEGF/анти-EGFR, функциональный статус и профиль токсичности [10, 54, 55]. Данная схема была изучена в исследовании SUNLIGHT, которое рандомизировало 492 пациента, сменивших более двух предшествующих режимов, на трифлуридин/типирацил в сочетании с бевацизумабом против трифлуридина или типирацила в монорежиме, показав преимущество по ОВ более чем в 3 мес (10,8 против 7,5 мес, ОР 0,61) и более чем двукратное увеличение ВБП [56]. Данные, полученные в США, подтверждают это преимущество (ВБП 8,9 против 5,8 мес) [57].

Фруквинтиниб – высокоселективный пероральный ингибитор VEGFR1-3, подтвердивший эффективность в исследовании FRESCO-2 в глобальной популяции с интенсивным предшествующим лечением (73% пациентов проходило 3 и более предшествующих линий лечения, 90% ранее получали трифлуридин/типирацил, 50% – регорафениб). Исследование показало устойчивое преимущество фруквинтиниба независимо от того, какие схемы лечения применялись ранее [58, 59]. Поэтому данный препарат был одобрен FDA после терапии фторпиримидинами, оксалиплатином, иринотеканом, анти-VEGF и даже анти-EGFR (при диком типе RAS) [59, 60].

Регорафениб – первый пероральный мультикиназный ингибитор в этой области, которому были посвящены исследования CORRECT и CONCUR, но преимущество по ОВ он показал скромное (6,4 против 5,0 мес) [4, 55]. Поскольку нежелательные явления в виде ранних кожно-ладонно-подошвенных реакций и утомляемости ограничивают его переносимость,

часто используется стратегия эскалации дозы (прием начинается с 80 мг/сут, затем еженедельно повышается на 40 мг до 160 мг), которая показала преимущество перед началом с полной дозы по возможности продолжения лечения [16].

Прямых рандомизированных исследований, сравнивающих эти три режима, не проводилось. Мета-анализы на основе реконструированных данных отдельных пациентов последовательно ставят трифлуридин/типирацил с добавлением бевацизумаба на первое место как по ОВ, так и по ВБП, в то время как фруквинтиниб и регорафениб сопоставимы по ОВ между собой; фруквинтиниб показывает превосходство по ВБП над регорафенибом и самый низкий уровень нежелательных явлений 3 степени и выше среди ингибиторов тирозинкиназ [36, 54]. Отметим, что профили токсичности существенно различаются – гематологическая токсичность преобладает при режимах на основе трифлуридина/типирацила, гипертензия – при фруквинтинибе, а кожно-ладонно-подошвенная реакция – при регорафенибе, что часто определяет выбор конкретного препарата для тех или иных пациентов [54].

Среди наиболее релевантных результатов поиска для рефрактерного статуса можно выделить несколько исследований: 2 рандомизированных исследования III фазы, изучавших новые конъюгаты антител с лекарственными препаратами по сравнению со стандартным режимом трифлуридин/типирацил+бевацизумаб (исследование PROCEADE-CRC-03 с прецеттабартом тоцентеканом и исследование телизотузумаба адизутекана), рандомизированное исследование II фазы по комбинации фруквинтиниба с TAS-102 в сравнении с монотерапией фруквинтинибом (NCT06992258), а также исследование II фазы, сочетающее 5-ФУ/ЛВ с регорафенибом (NCT06887218). Также идет набор пациентов в исследования с молекулярно-направленными и иммунологическими опциями (например, зонтичное исследование INTRINSIC, ивонесцимаб, CAR-T-подходы) [10].

В 2025–2026 гг. появились данные, которые показывают, что реинтродукция химиотерапии третьей линии на основе оксалиплатина или иринотекана ассоциировалась со снижением риска смерти на 20% по сравнению со стандартной терапией третьей линии в целом (ОР 0,80), однако не показала преимущества при сравнении непосредственно с режимом трифлуридин/типирацил+бевацизумаб (ОР 1,00), что подтверждает статус этой комбинации как предпочтительного варианта в рефрактерной линии [61, 62].

Заключение

Современная терапия метастатического колоректального рака требует строго персонализированного подхода, основанного на комплексном учете молекулярно-генетических характеристик опухоли (статус RAS/BRAF, MSI/dMMR, HER2), локализации первичной

опухоли и паттерна метастазирования, что позволяет путем оптимальной последовательной стратификации таргетной, иммунной и цитотоксической терапии, а также своевременного применения локальных

методов (хирургия, абляция, СТЛТ), достигать медианы общей выживаемости, превышающей 30 мес, и обеспечивать длительный контроль заболевания даже в рефрактерных случаях.

Список литературы

1. Chen X., Tian R., Chen Z., et al. Global Burden of Colorectal Cancer From 1990 to 2021: A Systematic Analysis From the Global Burden of Disease Study 2021 // *Frontiers in Oncology*. – 2025. – Vol. 15. – P. 1676855.
2. Ciraci P., Studiale V., Taravella A., Antoniotti C., et al. Late-line options for patients with metastatic colorectal cancer: a review and evidence-based algorithm // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 22, № 1. – P. 28–45.
3. Datta J., Narayan R.R., Kemeny N.E., D'Angelica M.I. Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases // *JAMA Surgery*. – 2019. – Vol. 154, № 8. – P. 768–776.
4. Bond M.J.G., Bolhuis K., Loosveld O.J.L., et al. First-Line Systemic Treatment for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Post Hoc Analysis of the CAIRO5 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncology*. – 2025. – Vol. 11, № 1. – P. 36–45.
5. Nieuwenhuizen S., Puijk R.S., van den Bemd B., et al. Resectability and Ablatability Criteria for the Treatment of Liver Only Colorectal Metastases: Multidisciplinary Consensus Document From the COLLISION Trial Group // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1779.
6. Koopman M., Garcia-Carbonero R., Pinto C., Mitroshkin A., et al. Continuum of care and survival in patients with metastatic colorectal cancer: results of the real-world prospective, longitudinal cohort PROMETCO study // *ESMO Gastrointestinal Oncology*. – 2025. – Vol. 9. – P. 100214.
7. Guo L., Wang L., Cai L., et al. Global Distribution of Colorectal Cancer Staging at Diagnosis: An Evidence Synthesis // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2025. – Vol. 23, № 12. – P. 2088–2101.
8. Rabas N., Ferreira R.M.M., Di Blasio S., et al. Cancer-induced systemic pre-conditioning of distant organs: building a niche for metastatic cells // *Nature Reviews Cancer*. – 2024. – Vol. 24, № 12. – P. 829–849.
9. Sonbol M.B., Mountjoy L.J., Firwana B., et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer // *JAMA Oncology*. – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 194489.
10. Rossini D., Boccaccino A., Carullo M., et al. Primary Tumour Side as a Driver for Treatment Choice in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Pooled Analysis of Randomised Trials // *European Journal of Cancer*. – 2023. – Vol. 184. – P. 106–116.
11. Luo H.Y., Li Y.H., Wang W., et al. Single-Agent Capecitabine as Maintenance Therapy After Induction of XELOX (Or FOLFOX) in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27, № 6. – P. 1074–1081.
12. Prager G.W., Taieb J., Fakih M., et al. Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 388, № 18. – P. 1657–1667.
13. Quenet F., Elias D., Roca L., et al. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Cytoreductive Surgery Alone for Colorectal Peritoneal Metastases (PRODIGE 7): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 256–266.
14. Trehub Y., Malovanna A., Zemskov S. The Current State of Perioperative Chemotherapy in Resectable Colorectal Liver Metastases: A Narrative Review // *Journal of Surgical Oncology*. – 2025. – Vol. 131, № 8. – P. 1591–1600.
15. Elez E., Yoshino T., Shen L., et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer // *The New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 392, № 24. – P. 2425–2437.
16. Yoshino T., Hooda N., Younan D., et al. A Meta-Analysis of Efficacy and Safety Data From Head-to-Head First-Line Trials of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Versus Bevacizumab in Adult Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer by Sidedness // *European Journal of Cancer*. – 2024. – Vol. 202. – P. 113975.
17. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., et 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 // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 499–508.
18. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.
19. Elez E., Andre T., Lonardi S., et al. Nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) vs NIVO in microsatellite instability high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (MSI-H/dMMR mCRC): CheckMate 8HW subgroup analyses including treatment-free status and outcomes in long-term survivors // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026.
20. Eng C., Yoshino T., Ruiz-Garcia E., et al. Colorectal Cancer // *Lancet*. – 2024. – Vol. 404, № 10449. – P. 294–310.
21. Ychou M., Rivoire M., Thezenas S., et al. Chemotherapy (Doublet or Triplet) Plus Targeted Therapy by RAS Status as Conversion Therapy in Colorectal Cancer Patients With Initially Unresectable Liver-Only Metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 Randomised Clinical Trial // *British Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 126. – № 9. – P. 1264–1270.

22. Ambrosini M., Manca P., Nasca V., et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers // *Nature Reviews. Clinical Oncology*. – 2025. – Vol. 22, № 6. – P. 385–407.
23. André T., Elez E., Lenz H.J., et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab in Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate 8HW): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial // *Lancet*. – 2025. – Vol. 405, № 10476. – P. 383–395.
24. Bando H., Ohtsu A., Yoshino T. Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – Vol. 20, № 5. – P. 306–322.
25. André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: 5-Year Follow-Up From the Randomized Phase III KEYNOTE-177 Study // *Annals of Oncology*. – 2025. – Vol. 36, № 3. – P. 277–284.
26. André T., Amonkar M., Norquist J.M., et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Pembrolizumab Versus Chemotherapy (KEYNOTE-177): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 665–677.
27. NCCN. Rectal Cancer. National Comprehensive Cancer Network: [Electronic source]. – URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>. – Accessed at: 04.07.2026.
28. Gooijer S.A., Gazendam A.S.M., Torensma B., et al. Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Colorectal Lung Metastases: A Systematic Review // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2025. – Vol. 51, № 8. – P. 110056.
29. Leiphrakpam P.D., Rajappa S.J., Krishnan M., et al. Colorectal cancer: Review of signaling pathways and associated therapeutic strategies // *Journal of Surgical Oncology*. – 2023. – Vol. 127, № 8. – P. 1277–1295.
30. Runkel A., Galdonazo T., Kirov H., et al. Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data on Overall and Progression-Free Survival // *Journal of Thoracic Disease*. – 2026. – Vol. 18, № 6. – P. 642.
31. Drefs M., Schoenberg M.B., Schiergens T.S., et al. Chances, challenges and outcomes of patients with complex bilobar colorectal liver metastases approached by a combined multimodal therapy with liver resection and local ablative therapy // *Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 123, № 7. – P. 1578–1591.
32. Rovers K.P., Bakkers C., van den Heuvel T.B.M., et al. Perioperative Systemic Therapy Versus Surgery Alone for Resectable Colorectal Peritoneal-Only Metastases (CAIRO6): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial // *The Lancet Oncology*. – 2026. – Vol. 27, № 7. – P. 849–863.
33. Salazar R., Gomez M., Jimenez-Fonseca P., et al. Phase III CR-SEQUENCE trial of FOLFOX + panitumumab followed by FOLFIRI + bevacizumab (SEQ1) versus FOLFOX + bevacizumab followed by FOLFIRI + panitumumab (SEQ2) in previously untreated RAS wild-type, left-sided, unresectable metastatic colorectal cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026. – Vol. 44, Suppl. 16. – P. 3512.
34. Kaur H., Bhall G.I.S., Lauder C., et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Outcomes for Colorectal and Mesothelioma Peritoneal Metastases: A 12-Year Study // *Anticancer Research*. – 2026. – Vol. 46, № 3. – P. 1507–1515.
35. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., et al. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3, № 7. – e. 120278.
36. Kuznetsova O., Battaiotto E., Malvezzi G., et al. Anti-Egfr Rechallenge Compared With Standard of Care for Patients With ctDNA RAS/BRAF Wild-Type Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2026. – Vol. 220. – P. 105180.
37. Aggarwal M., Aggarwal A., Goel S., et al. Prognostic Factors and Long-Term Outcomes in Patients With Colorectal Peritoneal Metastases Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study From a Tertiary Care Centre in India // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2025. – Vol. 69, № 1. – P. 42–52.
38. Sonbol M.B., Benkhadra R., Wang Z., et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer // *The Oncologist*. – 2019. – Vol. 24, № 9. – P. 1174–1179.
39. Thomas A.S., Duggan E.M., Eyob B., Geller D.A. Contemporary Management of Unresectable or Borderline Operable Colorectal Cancer Liver Metastases: A Review and Modern Treatment Algorithm // *American Journal of Surgery*. – 2026. – Vol. 259. – P. 117054.
40. Fusco M.J., Casak S.J., Mushti S.L., et al. FDA Approval Summary: Fruquintinib for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer // *Clinical Cancer Research*. – 2024. – Vol. 30, № 15. – P. 3100–3104.
41. Killock D. New anti-angiogenic option for mCRC // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 20, № 9. – P. 579.
42. White M.G., Smith P.M., Bhutiani N., et al. Long-Term Cytoreduction Outcomes With or Without Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2025. – Vol. 241, № 1. – P. 28–37.
43. Yu L., Xu W. Global Trends in Gastric and Colorectal Cancer, 1990 to 2021: A Population-Based Observational Study Using GBD 2021 Data // *Medicine (Baltimore)*. – 2026. – Vol. 105, № 15. – e. 48276.
44. Kopetz S., Tabernero J., Lonardi S., et al. A Randomised Study of Encorafenib, Cetuximab, and FOLFIRI Versus FOLFIRI With or Without Bevacizumab in BRAF V600e-Mutant Colorectal Cancer: BREAKWATER Cohort 3 // *Annals of Oncology*. – 2026. – Vol. 37, № 8. – P. 1133–1143.

45. Nusrat M., Zhao R., Khan N., et al. Trifluridine–Tipiracil with and without Bevacizumab in Colorectal Cancer // NEJM Evidence. – 2026. – Vol. 5, № 3. – EVIDoA2500120.
46. Swami N., Hwang W.T., Mamtani R., O'Hara M.H., et al. Second-Line Treatment Strategies for Right-Sided, RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer // JAMA Network Open. – 2025. – Vol. 8, № 6. – e. 2515087.
47. Boursi B., Kolkey Z., Reiss K., et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin or irinotecan rechallenge vs standard third-line therapies in patients with metastatic colorectal cancer // Journal of Clinical Oncology. – 2026. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. 79.
48. Al-Toma D., Kemna R., Ali M., et al. Tumor Burden in Metastatic Colorectal Cancer Quantified Using Deep Learning Models: Prognostic Value and Maintenance Treatment Benefit in the CAIRO3 Trial // European Journal of Cancer. – 2026. – Vol. 238. – P. 116668.
49. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al. Characterisation and Classification of Oligometastatic Disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Consensus Recommendation // The Lancet Oncology. – 2020. – Vol. 21, № 1. – e18–e28.
50. Morris V.K., Kennedy E.B., Baxter N.N., et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 3. – P. 678–700.
51. Raimondi A., Nichetti F., Stabler A., et al. Optimal Maintenance Strategy Following FOLFOX Plus Anti-Egfr Induction Therapy in Patients With RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer: An Individual Patient Data Pooled Analysis of Randomised Clinical Trials // European Journal of Cancer. – 2023. – Vol. 190. – P. 112945.
52. Walker B.S., Billingsley K.G., Sutton T.L., et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy combined with systemic therapy for patients with advanced colorectal liver metastases: Outcomes in a newly established program // Journal of Surgical Oncology. – 2022. – Vol. 126, № 2. – P. 513–522.
53. NCCN. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network: [Electronic source]. – URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>. – Accessed at: 04.07.2026.
54. Abdelrahim M., Esmail A., Mustafa N., et al. Comparing the Effectiveness and Safety of Different Third-Line Management Options for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Reconstructed Individual Patient Data Meta-Analysis // Cancers (Basel). – 2026. – Vol. 18, № 14. – P. 2204.
55. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., et al. Colorectal Cancer // Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10207. – P. 1467–1480.
56. Solak H.C., Mert N., Leblebci A., et al. Could molecular variations be predictive in right and left colon cancer in different gender and age groups? // PloS One. – 2024. – Vol. 21, № 7. – e. 0351228.
57. Sandhu J., Lavingia V., Fakih M. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine // Journal of Surgical Oncology. – 2019. – Vol. 119, № 5. – P. 564–582.
58. Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J., et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer // Nature Reviews Cancer. – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 79–92.
59. Hoyek C., Naqvi S.A.A., Sabvan O., et al. Evaluating Third-Line Therapies in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Digestive and Liver Disease. – 2025. – Vol. 57, № 12. – P. 2297–2303.
60. Hegewisch-Becker S., Graeven U., Lerchenmüller C.A., et al. Maintenance Strategies After First-Line Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine Plus Bevacizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer (AIO 0207): A Randomised, Non-Inferiority, Open-Label, Phase 3 Trial // The Lancet. Oncology. – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1355–1369.
61. Chen G., Wu J., Huang S., et al. Global, Regional, and National Trends in Colorectal Cancer From 2010 to 2021: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 // Annals of Medicine. – 2025. – Vol. 57, № 1. – P. 2534098.
62. Mourad M., Al Mahmasani L., Abbas N., et al. Organ-Specific Pre-Metastatic and Metastatic Niches in Colorectal Cancer: “Discrepancy in Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Liver and Lung Metastasis” // Frontiers in Immunology. – 2026. – Vol. 17. – P. 1838169.

References

1. Chen X., Tian R., Chen Z., et al. Global Burden of Colorectal Cancer From 1990 to 2021: A Systematic Analysis From the Global Burden of Disease Study 2021. Front Oncol. 2025. 15: 1676855. Doi: 10.3389/fonc.2025.1676855.
2. Ciraci P., Studiale V., Taravella A., Antoniotti C., Cremolini C. Late-line options for patients with metastatic colorectal cancer: a review and evidence-based algorithm. Nature Reviews Clinical Oncology. 2025 Jan; 22(1): 28–45. Doi: 10.1038/s41571-024-00965-0.
3. Datta J., Narayan R.R., Kemeny N.E., D'Angelica M.I. Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. JAMA Surgery. 2019 Aug 1; 154(8): 768–776. Doi: 10.1001/jamasurg.2019.1694.
4. Bond M.J.G., Bolhuis K., Loosveld O.J.L., et al. First-Line Systemic Treatment for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Post Hoc Analysis of the CAIRO5 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. 2025 Jan 1; 11(1): 36–45. Doi: 10.1001/jamaoncol.2024.5174.
5. Nieuwenhuizen S., Puijk R.S., van den Bemd B., et al. Resectability and Ablatability Criteria for the Treatment of Liver Only Colorectal Metastases: Multidisciplinary Consensus Document From the COLLISION Trial Group. Cancers. 2020. Jul 3; 12(7): 1779. Doi: 10.3390/cancers12071779.

6. Koopman M., Garcia-Carbonero R., Pinto C., Mitroshkin A., Bodoky G., Mineur L., Bourgeois V., Mare M., Ruiz-Casado A., Fernandez Montes A., O'Connor J.M., Sullivan A., Choucair E., Chevallier B., Marti Marti F., Bachet J.B. Continuum of care and survival in patients with metastatic colorectal cancer: results of the real-world prospective, longitudinal cohort PROMETCO study. *ESMO Gastrointest Oncol.* 2025. Sep 3; 9: 100214. Doi: 10.1016/j.esmogo.2025.100214.
7. Guo L., Wang L., Cai L., et al. Global Distribution of Colorectal Cancer Staging at Diagnosis: An Evidence Synthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025. Nov; 23(12): 2088-2101. Doi: 10.1016/j.cgh.2024.11.019.
8. Rabas N., Ferreira R.M.M., Di Blasio S., et al. Cancer-induced systemic pre-conditioning of distant organs: building a niche for metastatic cells. *Nat Rev Cancer.* 2024. Dec; 24(12): 829-849. Doi: 10.1038/s41568-024-00752-0.
9. Sonbol M.B., Mountjoy L.J., Firwana B., et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncology.* 2020. Mar 1; 6(3): e194489. Doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4489.
10. Rossini D., Boccaccino A., Carullo M., et al. Primary Tumour Side as a Driver for Treatment Choice in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Pooled Analysis of Randomised Trials. *European Journal of Cancer.* 2023. May; 184: 106-116. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.02.006.
11. Luo H.Y., Li Y.H., Wang W., et al. Single-Agent Capecitabine as Maintenance Therapy After Induction of XELOX (Or FOLFOX) in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Annals of Oncology.* 2016. Jun; 27(6): 1074-1081. Doi: 10.1093/annonc/mdw101.
12. Prager G.W., Taieb J., Fakih M., et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2023. May 4; 388(18): 1657-1667. Doi: 10.1056/NEJMoa2214963.
13. Quenet F., Elias D., Roca L., et al. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Cytoreductive Surgery Alone for Colorectal Peritoneal Metastases (PRODIGE 7): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet. Oncology.* 2021. Feb; 22(2): 256-266. Doi: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.
14. Trehub Y., Malovanna A., Zemskov S. The Current State of Perioperative Chemotherapy in Resectable Colorectal Liver Metastases: A Narrative Review. *Journal of Surgical Oncology.* 2025. Jun; 131(8): 1591-1600. Doi: 10.1002/jso.28101.
15. Elez E., Yoshino T., Shen L., et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2025. Jun 26; 392(24): 2425-2437. Doi: 10.1056/NEJMoa2501912.
16. Yoshino T., Hooda N., Younan D., et al. A Meta-Analysis of Efficacy and Safety Data From Head-to-Head First-Line Trials of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Versus Bevacizumab in Adult Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer by Sidedness. *European Journal of Cancer.* 2024. May; 202: 113975. Doi: 10.1016/j.ejca.2024.113975.
17. Tabernero J., Yoshino T., Cobn A.L., et 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. *The Lancet. Oncology.* 2015. May; 16(5): 499-508. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
18. Bray F., Laversanne M., Sung H., et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2024. May-Jun; 74(3): 229-263. Doi: 10.3322/caac.21834.
19. Elez E., Andre T., Lonardi S., et al. Nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) vs NIVO in microsatellite instability high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (MSI-H/dMMR mCRC): CheckMate 8HW subgroup analyses including treatment-free status and outcomes in long-term survivors. *Journal of Clinical Oncology.* 2026.
20. Eng C., Yoshino T., Ruiz-Garcia E., et al. Colorectal Cancer. *Lancet.* 2024. Jul 20; 404(10449): 294-310. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X.
21. Ychou M., Rivoire M., Thezenas S., et al. Chemotherapy (Doublet or Triplet) Plus Targeted Therapy by RAS Status as Conversion Therapy in the Colorectal Cancer Patients With Initially Unresectable Liver-Only Metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 Randomised Clinical Trial. *British Journal of Cancer.* 2022. May; 126(9): 1264-1270. Doi: 10.1038/s41416-021-01644-y.
22. Ambrosini M., Manca P., Nasca V., et al. Epidemiology, pathogenesis, biology and evolving management of MSI-H/dMMR cancers. *Nature Reviews. Clinical Oncology.* 2025. Jun; 22(6): 385-407. Doi: 10.1038/s41571-025-01015-z.
23. André T., Elez E., Lenz H.J., et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Nivolumab in Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer (CheckMate 8HW): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2025. Feb 1; 405(10476): 383-395. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)02848-4.
24. Bando H., Ohtsu A., Yoshino T. Therapeutic landscape and future direction of metastatic colorectal cancer. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology.* 2023. May; 20(5): 306-322. Doi: 10.1038/s41575-022-00736-1.
25. André T., Shiu K.K., Kim T.W., et al. Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: 5-Year Follow-Up From the Randomized Phase III KEYNOTE-177 Study. *Annals of Oncology.* 2025. Mar; 36(3): 277-284. Doi: 10.1016/j.annonc.2024.11.012.
26. André T., Amonkar M., Norquist J.M., et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Microsatellite Instability-High or Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Pembrolizumab Versus Chemotherapy (KEYNOTE-177): An Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet. Oncology.* 2021. May; 22(5): 665-677. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4.
27. NCCN. Rectal Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Updated 2026-04-07.

28. Gooijer S.A., Gazendam A.S.M., Torensma B., et al. Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Colorectal Lung Metastases: A Systematic Review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2025. Aug; 51(8): 110056. Doi: 10.1016/j.ejso.2025.110056.
29. Leipbrakpam P.D., Rajappa S.J., Krishnan M., et al. Colorectal cancer: Review of signaling pathways and associated therapeutic strategies. *Journal of Surgical Oncology*. 2023. Jun; 127(8): 1277-1295. Doi: 10.1002/jso.27295.
30. Runkel A., Caldonazo T., Kirov H., et al. Metastasectomy Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Data on Overall and Progression-Free Survival. *Journal of Thoracic Disease*. 2026. Jun 30; 18(6): 642. Doi: 10.21037/jtd-2025-1-2674. Epub 2026 May 20.
31. Drefs M., Schoenberg M.B., Schiergens T.S., et al. Chances, challenges and outcomes of patients with complex bilobar colorectal liver metastases approached by a combined multimodal therapy with liver resection and local ablative therapy. *Journal of Surgical Oncology*. 2021. Jun; 123(7): 1578-1591. Doi: 10.1002/jso.26443.
32. Rovers K.P., Bakkers C., van den Heuvel T.B.M., et al. Perioperative Systemic Therapy Versus Surgery Alone for Resectable Colorectal Peritoneal-Only Metastases (CAIRO6): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet. Oncology*. 2026. Jul; 27(7): 849-863. Doi: 10.1016/S1470-2045(26)00085-9.
33. Salazar R., Gomez M., Jimenez-Fonseca P., et al. Phase III CR-SEQUENCE trial of FOLFOX+panitumumab followed by FOLFIRI+bevacizumab (SEQ1) versus FOLFOX + bevacizumab followed by FOLFIRI + panitumumab (SEQ2) in previously untreated RAS wild-type, left-sided, unresectable metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2026 44(16 suppl): 3512-3512.
34. Kaur H., Bhall G.I.S., Lauder C., et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Outcomes for Colorectal and Mesothelioma Peritoneal Metastases: A 12-Year Study. *Anticancer Research*. 2026. Mar; 46(3): 1507-1515. Doi: 10.21873/anticancer.18045.
35. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., et al. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncology*. 2017. Jul 13; 3(7): e170278. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.
36. Kuznetsova O., Battaiotto E., Malvezzi G., et al. Anti-Egfr Rechallenge Compared With Standard of Care for Patients With ctDNA RAS/BRAF Wild-Type Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2026. Apr; 220: 105180. Doi: 10.1016/j.critrevonc.2026.105180.
37. Aggarwal M., Aggarwal A., Goel S., et al. Prognostic Factors and Long-Term Outcomes in Patients With Colorectal Peritoneal Metastases Treated With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study From a Tertiary Care Centre in India. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2025. Jan 1; 69(1): 42-52. Doi: 10.1097/DCR.0000000000003995.
38. Sonbol M.B., Benkbadra R., Wang Z., et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Regorafenib and TAS-102 in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *The Oncologist*. 2019. Sep; 24(9): 1174-1179. Doi: 10.1634/theoncologist.2019-0189.
39. Thomas A.S., Duggan E.M., Eyob B., Geller D.A. Contemporary Management of Unresectable or Borderline Operable Colorectal Cancer Liver Metastases: A Review and Modern Treatment Algorithm. *American Journal of Surgery*. 2026. Sep; 259: 117054. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2026.117054.
40. Fusco M.J., Casak S.J., Mushti S.L., et al. FDA Approval Summary: Fruquintinib for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2024. Aug 1; 30(15): 3100-3104. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-0281.
41. Killock D. New anti-angiogenic option for mCRC. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2023. Sep; 20(9): 579. Doi: 10.1038/s41571-023-00800-y.
42. White M.G., Smith P.M., Bbutiani N., et al. Long-Term Cytoreduction Outcomes With or Without Heated Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases. *Journal of the American College of Surgeons*. 2025. 2025 Jul 1; 241(1): 28-37. Doi: 10.1097/XCS.0000000000001355.
43. Yu L., Xu W. Global Trends in Gastric and Colorectal Cancer, 1990 to 2021: A Population-Based Observational Study Using GBD 2021 Data. *Medicine*. 2026 Apr 10; 105(15): e48276. Doi: 10.1097/MD.00000000000048276.
44. Kopetz S., Tabernero J., Lonardi S., et al. A Randomised Study of Encorafenib, Cetuximab, and FOLFIRI Versus FOLFIRI With or Without Bevacizumab in BRAF V600e-Mutant Colorectal Cancer: BREAKWATER Cohort 3. *Annals of Oncology*. 2026. Aug; 37(8): 1133-1143. Doi: 10.1016/j.annonc.2026.04.017.
45. Nusrat M., Zhao R., Khan N., et al. Trifluridine-Tipiracil with and without Bevacizumab in Colorectal Cancer. *NEJM Evidence*. 2026. Mar; 5(3): EVIDo2500120. Doi: 10.1056/EVIDo2500120.
46. Swami N., Hwang W.T., Mamtani R., O'Hara M.H., Chapin W.J. Second-Line Treatment Strategies for Right-Sided, RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer. *JAMA Network Open*. 2025. Jun 2; 8(6): e2515087. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.15087.
47. Boursi B., Kolkey Z., Reiss K., et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin or irinotecan rechallenge vs standard third-line therapies in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2026. 44(2 suppl): 79. Doi: 10.1200/JCO.2026.44.2_suppl.79.
48. Al-Toma D., Kemna R., Ali M., et al. Tumor Burden in Metastatic Colorectal Cancer Quantified Using Deep Learning Models: Prognostic Value and Maintenance Treatment Benefit in the CAIRO3 Trial. *European Journal of Cancer*. 2026. 2026 May 2; 238: 116668. Doi: 10.1016/j.ejca.2026.116668.

49. Guckenberger M., Lievens Y., Bouma A.B., et al. Characterisation and Classification of Oligometastatic Disease: A European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer Consensus Recommendation. *The Lancet. Oncology*. 2020. Jan; 21(1): e18-e28. Doi: 10.1016/S1470-2045(19)30718-1.
50. Morris V.K., Kennedy E.B., Baxter N.N., et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2023. Jan 20; 41(3): 678-700. Doi: 10.1200/JCO.22.01690.
51. Raimondi A., Nichetti F., Stabler A., et al. Optimal Maintenance Strategy Following FOLFOX Plus Anti-Egfr Induction Therapy in Patients With RAS Wild Type Metastatic Colorectal Cancer: An Individual Patient Data Pooled Analysis of Randomised Clinical Trials. *European Journal of Cancer*. 2023. Sep; 190: 112945. Doi: 10.1016/j.ejca.2023.112945.
52. Walker B.S., Billingsley K.G., Sutton T.L., et al. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy combined with systemic therapy for patients with advanced colorectal liver metastases: Outcomes in a newly established program. *Journal of Surgical Oncology*. 2022. Sep; 126(3): 513-522. Doi: 10.1002/jso.26911.
53. NCCN. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Updated 2026-04-07.
54. Abdelrahim M., Esmail A., Mustafa N., et al. Comparing the Effectiveness and Safety of Different Third-Line Management Options for Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Reconstructed Individual Patient Data Meta-Analysis. *Cancers*. 2026. Jul 8; 18(14): 2204. Doi: 10.3390/cancers18142204.
55. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal Cancer. *Lancet*. 2019. Oct 19; 394(10207): 1467-1480. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
56. Solak H.C., Mert N., Leblebici A., et al. Could molecular variations be predictive in right and left colon cancer in different gender and age groups? *PloS One*. 2024. Jul 10; 21(7): e0351228. Doi: 10.1371/journal.pone.0351228.
57. Sandhu J., Lavingia V., Fakih M. Systemic treatment for metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *Journal of Surgical Oncology*. 2019. Apr; 119(5): 564-582. Doi: 10.1002/jso.25421.
58. Dienstmann R., Vermeulen L., Guinney J., et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nature Reviews. Cancer*. 2017. Feb; 17(2): 79-92. Doi: 10.1038/nrc.2016.126.
59. Hoyek C., Naqvi S.A.A., Sabvan O., et al. Evaluating Third-Line Therapies in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2025. Dec; 57(12): 2297-2303. Doi: 10.1016/j.dld.2025.09.024.
60. Hegewisch-Becker S., Graeven U., Lerchenmüller C.A., et al. Maintenance Strategies After First-Line Oxaliplatin Plus Fluoropyrimidine Plus Bevacizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer (AIO 0207): A Randomised, Non-Inferiority, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet. Oncology*. 2015. Oct; 16(13): 1355-69. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X.
61. Chen G., Wu J., Huang S., et al. Global, Regional, and National Trends in Colorectal Cancer From 2010 to 2021: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Ann Med*. 2025. Dec; 57(1): 2534098. Doi: 10.1080/07853890.2025.2534098.
62. Mourad M., Al Mahmasani L., Abbas N., et al. Organ-Specific Pre-Metastatic and Metastatic Niches in Colorectal Cancer: "Discrepancy in Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Liver and Lung Metastasis". *Front Immunol*. 2026. May 21; 17: 1838169. Doi: 10.3389/fimmu.2026.1838169.