

Необходимо ли удаление бессимптомной первичной опухоли при нерезектабельном метастатическом раке толстой кишки?

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Михаил Юрьевич Федянин fedianinmi@mail.ru

На момент постановки диагноза «рак толстой кишки» у трети пациентов выявляются отдаленные метастазы неоперабельного характера. Нередко первичная опухоль в толстой кишке имеет бессимптомное течение. Соответственно, перед хирургом и химиотерапевтом встает вопрос: удалять первичную опухоль или безотлагательно начинать химиотерапию (ХТ)? В условиях отсутствия результатов проспективных рандомизированных исследований, посвященных решению данного вопроса, необходимо рассмотреть все аргументы «за» и «против» удаления первичной опухоли: биологические особенности взаимоотношения первичной опухоли и метастазов, риск развития осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ, действует ли ХТ в равной степени на метастазы и на первичную опухоль, необходимо провести анализ ретроспективных исследований прогностического значения удаления первичной опухоли при наличии метастазов. Изучению данных аспектов и посвящен настоящий обзор литературы.

Ключевые слова: рак толстой кишки, рак прямой кишки, первичная опухоль, химиотерапия, метастазы, риск развития осложнений, бессимптомное течение, ретроспективное исследование

DOI: 10.17650/2220-3478-2015-5-3-9-14

Does asymptomatic primary tumor need to be removed in unresectable metastatic colon cancer?

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Every third colorectal cancer patient has inoperable metastatic disease upon diagnosis. And quite often the primary tumor is asymptomatic. The question stands for surgeon and medical oncologist, whether to proceed with upfront surgery or systemic chemotherapy. Considering the absence of prospective randomized clinical trials, we must discuss all potential benefits and drawbacks of both approaches, biological interactions between the primary tumor and metastases, risk of complications, associated with primary tumor during chemotherapy, relative efficacy of chemotherapy for primary tumor and metastatic nodes, we must perform a retrospective analysis of prognostic value of primary tumor resection. This review discusses all of the aforementioned questions.

Key words: colon cancer, rectal cancer, primary tumor, chemotherapy, metastases, the risk of complications, asymptomatic, retrospective study

Введение

У 20–30 % больных раком толстой кишки (РТК) уже при постановке диагноза выявляются метастазы [1]. До настоящего времени первым этапом в тактике лечения таких пациентов являлось удаление первичной опухоли, вторым — назначение системной химиотерапии (ХТ). Такой подход, с одной стороны, определялся контролем возникновения осложнений со стороны первичной опухоли [2–4], а, по данным некоторых исследований, и увеличением продолжительности жизни [5, 6]. С другой стороны, данная операция не излечивает пациента, а возникновение послеоперационных осложнений может приводить к отсрочке начала ХТ [7]. В случае бессимптомной первичной опухоли и при наличии нерезектабельных метастазов встает вопрос: удалять первичную опухоль или безотлагательно начинать ХТ? Решению данного вопроса и посвящен настоящий обзор литературы.

Биологические особенности взаимоотношения первичной опухоли и метастазов

С биологической точки зрения существуют 2 теории, определяющие взаимоотношение первичной опухоли и метастазов при РТК. По одной из них первичная опухоль выделяет хемокины (например, CCL5), которые стимулируют способность клеток к инвазии и метастазированию [8]. Поэтому удаление первичной опухоли способствует снижению скорости роста метастазов. По другой теории первичная опухоль может выделять хемокины (например, CCL25), которые усиливают пролиферацию клеток первичной опухоли, но подавляют способность клеток к инвазии и метастазированию. Таким образом, резекция первичной опухоли, наоборот, может способствовать росту уже имеющихся метастазов, ухудшая прогноз течения заболевания [9].

G.E. van der Wal и соавт. выявили высокие уровни ангиогенных факторов в первичной опухоли, в мета-

статических клетках в печени и в окружающей неизмененной печеночной паренхиме у пациентов с синхронными метастазами РТК, тогда как в опухолях с метастазами и удаленной несколько месяцев назад первичной опухоли уровень ангиогенных факторов в метастазах и окружающей паренхиме печени был статистически значимо меньше. Данный факт можно считать основанием для удаления первичной опухоли при метастатическом РТК [10]. Но это не значит, что удаление первичной опухоли при синхронных метастазах «улучшит» ангиогенный профиль метастатических очагов. Тем более, что в своих публикациях С. F. Peeters и соавт. доказывают по данным позитронно-эмиссионной томографии усиление метаболической активности в метастазах после резекции кишки у больных с синхронными метастазами. Молекулярный анализ, проведенный этой же группой ученых, выявил усиление митоза, снижение апоптоза опухолевых клеток в метастазах, усиление сосудистой плотности в метастазах и переживающей ткани печени после удаления первичной опухоли [11–15]. Таким образом, с биологической точки зрения, сохранение бессимптомной первичной опухоли при синхронных метастазах более аргументировано.

Действие химиотерапии на первичную опухоль

Другой не менее важный вопрос: оказывает ли ХТ одинаковый противоопухолевый эффект на первичный очаг и на метастазы? В проспективное рандомизированное исследование FOxTROT были включены пациенты с аденокарциномой ободочной кишки стадии Т3 или Т4 с экстрамуральной инвазией на глубину ≥ 5 мм. Больные были разделены на 2 группы: с предоперационным назначением 3 курсов ХТ по схеме FOLFOX с панитумумабом или без и операцией с последующей адъювантной ХТ (1-я группа) и операцией с последующим лечением (стандартный подход, 2-я группа). После предоперационной ХТ морфологический регресс опухоли выраженной или значительной степени был выявлен у 31 % больных, а снижение стадии заболевания достигнуто у 20 %, но данных о выживаемости пока представлено не было [16]. Интересно отметить, что аналогичные результаты по достижению лекарственного патоморфоза наблюдаются после проведенного предоперационного лечения РТК с метастазами в печень [17]. Результаты исследования FOxTROT показывают одинаковую чувствительность первичной опухоли (по крайней мере ободочной кишки) и метастазов к стандартной ХТ.

Также опубликован опыт клиники Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) по проведению предоперационной ХТ без лучевой терапии с последующим хирургическим лечением при местно-распространенном раке прямой кишки. Выполнение 6 курсов ХТ по схеме FOLFOX6 (первые 4 – с бевацизумабом) опре-

делило достижение полного патоморфологического регресса опухоли у 25 % больных [18].

В 2015 г. Y. Deng и соавт. представили предварительные результаты проспективного рандомизированного исследования по изучению самостоятельной роли ХТ в предоперационном лечении больных с II–III стадией рака прямой кишки. В группе пациентов, до операции получавших ХТ по схеме FOLFOX6, патоморфологический ответ опухоли на лечение составил 37,9 % [19]. Таким образом, независимо от места локализации опухоли в толстой кишке ХТ оказывает равноценное противоопухолевое действие как на первичный очаг, так и на метастазы.

Осложнения со стороны первичной опухоли в процессе химиотерапии

Рассматривая у больных с метастазами вопрос безопасности сохраненной первичной опухоли в отношении развития таких осложнений, как непроходимость, кровотечения, перфорация кишки, следует обратить внимание на публикацию M.G.W. Scheer и соавт. Проведенный ими метаанализ 7 рандомизированных исследований показал, что при сохранении первичной опухоли непроходимость развивается у 5,6–29,0 % больных на фоне ХТ (чаще при поражении левых отделов толстой кишки – 21 %). Кровотечения из первичной опухоли и перфорация кишки – события более редкие и не превышают 0–3,7 и 0–6,1 % соответственно. При этом в исследованиях, посвященных удалению первичной опухоли перед началом системной терапии, частота послеоперационных осложнений и смертность составили 18,8–47,0 и 0–4,6 % соответственно [20].

Изучая опыт клиники MSKCC (лечение когорты 233 больных с сохраненной первичной опухолью при метастатическом РТК), исследователи во главе с G.A. Poultsides выявили, что только у 26 (11 %) пациентов развились осложнения со стороны первичной опухоли, которые в 36 % случаев были купированы консервативно [21]. Таким образом, больным с метастатическим РТК можно отсрочить выполнение операции по поводу первичной бессимптомной опухоли, не опасаясь высокого риска возникновения осложнений с ее стороны.

Можно ли предсказать развитие осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ? В исследовании Y. Miyamoto и соавт. проведен ретроспективный анализ данных 131 пациента с нерезектабельными метастазами РТК. Больные были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю вошли 63 (48 %) пациента с сохраненной первичной опухолью, во 2-ю – 68 (52 %) пациентов с удаленной первичной опухолью. Группы сравнения статистически значимо отличались по таким факторам, как уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) перед началом лечения и число пораженных метастазами зон ≥ 2 (выше в 1-й группе:

49 % против 29 %). Тем не менее группы не различались по частоте достижения объективного ответа на ХТ (49 % против 41 %) и продолжительности жизни (30,4 мес против 24,1 мес, $p = 0,53$). В группе без резекции у 25,4 % больных отмечались осложнения со стороны первичной опухоли, всем им в дальнейшем было проведено оперативное лечение. Это исследование мы считаем интересным, потому что авторы попытались определить факторы риска возникновения осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ, и лишь распространение опухоли по всей окружности стенки кишки было ассоциировано с развитием осложнений [22]. А вот в исследовании G.A. Poultides и соавт. не было выявлено факторов, связанных с развитием осложнений со стороны первичной опухоли в процессе ХТ. В анализ включались такие показатели, как уровень РЭА, лактатдегидрогеназы, альбумина и количество органов, пораженных метастазами, но не рассматривались характеристики самой первичной опухоли [21]. Справедливости ради следует отметить, что и в исследовании N. Ballian и соавт. при проведении колоноскопии не удалось выявить признаков, ассоциированных с дальнейшим развитием осложнений со стороны первичной опухоли в процессе специфического лечения [23].

Таким образом, принимая во внимание результаты этих исследований, можно сделать вывод, что у пациентов без циркулярного поражения опухолью кишки и при поражении правых ее отделов риск развития осложнений в процессе ХТ будет минимальным.

Сравнительные исследования по изучению прогностической роли удаления первичной опухоли

При оценке прогностической роли удаления первичной опухоли в проспективно проведенных исследованиях FFCD9601 и CAIRO/CAIRO2, отмечена более высокая выживаемость пациентов с удаленной первичной опухолью [5, 6]. Это могло быть обусловлено тем, что ХТ начиналась только при условии, что пациент уже восстановился после проведенного хирургического вмешательства, если же реабилитация больного не происходила в установленные сроки, его исключали из исследования. Также в обеих работах в рандомизированный этап наблюдения включались пациенты уже после выполнения операции на толстой кишке. Тем самым нельзя исключить субъективный отбор больных только с благоприятным прогнозом в данные исследования: пациенты в группе с удалением первичной опухоли имели меньшее распространение заболевания. Кроме этого, следует отметить и неадекватность режимов ХТ, используемых в данных работах. Например, в исследовании F. Ferrand и соавт. применялась схема лейковорин + фторурацил + ралтитрексед [6].

В 2012 г. были представлены результаты анализа 4 проспективных исследований (FFCD9601, FFCD2000–05, ACCORD13 и ML16987) по влиянию удаления первич-

ной опухоли на выживаемость при метастатическом РТК. В него вошли данные 810 больных, из которых у 41 % первичная опухоль была сохранена. Авторы выявили существенное снижение риска смерти (на 40 %) у больных с резекцией первичной опухоли по сравнению с пациентами с сохраненным образованием. Однако сравниваемые группы различались по таким значимым прогностическим факторам, как уровни РЭА, щелочной фосфатазы и локализация опухоли в ободочной кишке. Чаще неблагоприятный прогноз был характерен для больных с сохраненной первичной опухолью. Тем не менее при последующем анализе было выявлено, что благоприятный эффект на выживаемость от удаления сохранялся только при уровне РЭА < 600 нг/мл. То есть авторы предложили дифференцированный подход к отбору пациентов для удаления первичной опухоли. Однако риск субъективного отбора больных в данном анализе остается высоким, и результаты могли быть случайными [24].

В крупном популяционном ретроспективном анализе эффективности ХТ, включившем 1378 больных, из которых у 31,5 % первичная опухоль была сохранена (контрольная группа), выявлены выраженные различия в показателях продолжительности жизни в пользу пациентов с удаленной первичной опухолью: 18,3 мес против 8,4 мес, $p < 0,001$. Как и в предыдущем исследовании, сравниваемые группы были крайне неоднородны, при этом в группе без удаления первичной опухоли преобладали пациенты с негативными прогностическими факторами: пожилой возраст, уровень по шкале ECOG ≥ 2 , поражение метастазами более 2 зон, нарушения биохимических показателей крови. После исключения пациентов с удаленными метастазами выживаемость в группе с удаленной первичной опухолью стала приближаться к группе контроля: 15,2 мес против 8,3 мес, $p < 0,001$. Возникает вопрос: как будут различаться показатели выживаемости при сравнении групп, сбалансированных по прогностическим факторам [25]?

S. Ishihara и соавт. в 2015 г. описали свой подход к оценке роли удаления первичной опухоли у больных с метастатическим РТК. Сравнив характеристики 1782 пациентов с удаленной первичной опухолью с 200 пациентами, которым сначала была выполнена ХТ, авторы показали улучшение общей выживаемости в группе с удаленной первичной опухолью и обнаружили дисбаланс между группами по основным прогностическим признакам. Тогда они изучили влияние удаления первичной опухоли на выживаемость в каждой анализируемой подгруппе пациентов. Благоприятный эффект от удаления первичной опухоли отсутствовал у больных в возрасте старше 65 лет, у лиц женского пола и при локализации заболевания в правой половине толстой кишки [26]. И хотя авторы нашли теоретические обоснования для каждого из факторов, в данном анализе также нельзя исключить субъективный отбор больных, потому что остаются неучтенные по-

казатели, по которым группы могут расходиться. Считаем, что необходимо с большой осторожностью подходить к результатам таких ретроспективных исследований.

Если предположить, что в популяции пациентов имеется фактор, который значимо влияет на выживаемость больных (например, удаление первичной опухоли), то изменение его встречаемости в популяции будет приводить и к изменению продолжительности жизни больных. По данным базы SEER (США), из 64 157 больных РТК IV стадии 67,4 % перед началом ХТ была удалена первичная опухоль. С.У. Ни и соавт., проанализировавшие эту базу, выявили признаки, ассоциированные с удалением первичной опухоли: молодой возраст, нахождение в браке, женский пол, высокая степень дифференцировки опухоли и локализация очага болезни в ободочной кишке. При этом за несколько десятилетий отмечено уменьшение числа случаев удаления первичной опухоли: с 74,5 % в 1988 г. до 57,4 % в 2010 г., тогда как отдаленная общая выживаемость пациентов неуклонно возрастала: с 8,6 % в 1988 г. до 17,8 % в 2009 г. [27]. Конечно, основной вклад в выживаемость таких больных вносит появление новых противоопухолевых препаратов. Однако мы видим, что вероятное прогностическое значение удаления первичной опухоли для всей популяции больных с метастатическим РТК, если оно конечно есть, является минимальным и нивелируется проведением современной ХТ.

Один из первых метаанализов, изучавших влияние удаления первичной опухоли у больных с метастатическим РТК, был проведен R. Cirocchi и соавт. в 2012 г. Ими были проанализированы 7 работ (из доступных 26). При этом данные по отдаленной выживаемости присутствовали только в 4. Из них в 2 исследованиях был отмечен благоприятный эффект на выживаемость от удаления первичной опухоли, в остальных — неблагоприятный. Следует отметить, что в метаанализ включались исследования, выполненные в конце 1990-х годов, когда режимы ХТ не были современными [28].

В 2014 г. был опубликован более крупный метаанализ исследований, посвященных прогностической роли удаления первичной опухоли у больных с метастатическим РТК. В него вошли данные уже 21 исследования, включившие суммарно 44 226 пациентов. Авторы получили статистически значимое снижение риска смерти у больных после резекции первичной опухоли (отношение рисков (ОР) 0,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,165–0,474; $p < 0,001$). Однако следует отметить, что группа пациентов с удаленной опухолью имела благоприятный прогноз и за счет других факторов: большее число больных с поражением метастазами только печени (ОР 1,551; 95 % ДИ 1,247–1,929; $p < 0,001$), меньшее число больных с поражением > 2 органов метастазами (ОР 0,653; 95 % ДИ 0,508–0,839; $p = 0,001$), меньшее число больных с локализацией первичной опухоли в прямой кишке (ОР 0,495;

95 % ДИ 0,390–0,629; $p < 0,001$). При проведении под-анализа в отдельных группах — с метастатическим поражением только печени или среди больных с поражением > 2 органов метастазами — благоприятный эффект от удаления первичной опухоли значимо уменьшался [29]. И снова повторим вопрос: что будет с ролью хирургического лечения, если продолжить уравнивать группы больных по всем прогностическим факторам?

Принимая во внимание тот факт, что в предыдущий метаанализ включались преимущественно исследования с неадекватными режимами ХТ, интересно изучить влияние удаления первичной опухоли в условиях современных схем. Так, A. Watanabe и соавт. изучили влияние удаления первичной опухоли на выживаемость у 158 больных, из которых операция не проводилась в 70,9 % случаев. Группы сравнения не различались ни по статусу ECOG, ни по возрасту, ни по локализации первичной опухоли. Как и в предыдущих исследованиях, в группе без операции у больных чаще отмечалось поражение ≥ 2 органов метастазами, чаще встречались пациенты с высоким риском прогрессирования (по индексу Kohnе). Большинству больных проводилась терапия дуплетами с бевацизумабом. Несмотря на менее благоприятный прогноз для пациентов без операции, графики выживаемости сравниваемых групп не отличались. Такой признак, как удаление первичной опухоли перед началом ХТ не влиял на продолжительность жизни при многофакторном анализе. Следует отметить, что время с момента первого визита больного к врачу до начала ХТ, было значимо дольше в группе резекции: медиана 47 дней против 17 дней. Возможно, этот фактор и определял нивелирование положительного влияния от удаления первичной опухоли на выживаемость, если оно, конечно, существует [30].

Внедрение новых препаратов в лечение больных метастатическим РТК, несомненно, увеличивает продолжительность жизни, однако пока недостаточно данных для оценки влияния ХТ (в первую очередь препаратов антиангиогенного профиля действия, увеличивающих риск кровотечений) на развитие осложнений со стороны первичной опухоли. Кроме того, интересно оценить насколько они эффективны в условиях сохранения первичного очага. F. Ghiringhelli и соавт. ретроспективно оценили действие бевацизумаба в зависимости от удаления или сохранения первичной опухоли у 233 больных. Было выявлено, что добавление бевацизумаба к ХТ оказалось в общем эффективным, однако в группе с сохраненной первичной опухолью этот эффект терялся (ОР 0,98). Исследователи не сообщили о частоте возникновения осложнений при терапии бевацизумабом со стороны первичной опухоли. Также следует отметить расхождение сравниваемых групп по ряду прогностических факторов в пользу пациентов из группы резекции [31].

Еще в одном исследовании турецкие авторы сравнивали частоту осложнений у больных, получавших ХТ в комбинации с бевацизумабом, в зависимости от удаления или сохранения бессимптомной первичной опухоли. В группе больных с сохраненной опухолью только у 4,4 % возникли осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства. При этом показатели медианы продолжительности жизни статистически не различались ($p = 0,2$). Авторы сделали вывод о безопасности назначения бевацизумаба у больных с бессимптомными опухолями толстой кишки [32].

Выводы

Таким образом, в отсутствии данных проспективных рандомизированных исследований, где основным изучаемым вопросом является прогностическое значение удаления первичной опухоли у больных с нерезектабельными метастазами РТК, невозможно дать четкие рекомендации по необходимости удаления бессимптомной опухоли. Проведенный анализ литературы показывает, что удаление бессимптомной первичной опухоли у таких пациентов не должно являться главной целью, и в некоторых случаях лечение можно начинать с ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manfredi S., Lepage C., Hatem C. et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254–9.
2. Sarela A.I., Guthrie J.A., Seymour M.T. et al. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88(10):1352–6.
3. Tebbutt N.C., Norman A.R., Cunningham D. et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52(4):568–73.
4. Costi R., di Mauro D., Veronesi L. et al. Elective palliative resection of incurable stage IV colorectal cancer: who really benefits from it? *Surg Today* 2011;41(2):222–9.
5. Venderbosch S., de Wilt J.H., Teerenstra S. et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3252–60.
6. Ferrand F., Malka D., Bourredjem A. et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: results from the multicenter, randomized trial Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9601. *Eur J Cancer* 2013;49(1):90–7.
7. Temple L.K., Hsieh L., Wong W.D. et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3475–84.
8. Cambien B., Richard-Fiardo P., Karimjee B.F. et al. CCL5 neutralization restricts cancer growth and potentiates the targeting of PDGFRb in colorectal carcinoma. *PLoS One* 2011;6:e28842.
9. Chen H.J., Edwards R., Tucci S. et al. Chemokine 25-induced signalling suppresses colon cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest* 2012;122(9):3184–96.
10. van der Wal G.E., Gouw A.S., Kamps J.A. et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Ann Surg* 2012;255(1):86–94.
11. Peeters C.F., de Waal R.M., Wobbes T., Ruers T.J. Metastatic dormancy imposed by the primary tumor: does it exist in humans? *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3308–15.
12. Peeters C.F., de Waal R.M., Wobbes T. et al. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: a shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer* 2006;119(6):1249–53.
13. Peeters C.F., Westphal J.R., de Waal R.M. et al. Vascular density in colorectal liver metastases increases after removal of the primary tumor in human cancer patients. *Int J Cancer* 2004;112(4):554–9.
14. Scheer M.G., Stollman T.H., Vogel W.V. et al. Increased metabolic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med* 2008;49(6):887–91.
15. Naumov G.N., Folkman J., Straume O., Akslen L.A. Tumor-vascular interactions and tumor dormancy. *APMIS* 2008;116(7–8):569–85.
16. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–60.
17. Chan G., Hassanain M., Chaudhury P. et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2010;12(4):277–84.
18. Schrag D., Weiser M.R., Goodman K.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513–8.
19. Deng Y., Chi P., Lan P. et al. A multi-center randomized controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): Preliminary results. *J Clin Oncol* 2015;33(suppl; abstr 3500).
20. Scheer M.G., Sloots C.E., van der Wilt G.J., Ruers T.J. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19(11):1829–35.
21. Poultides G.A., Servais E.L., Saltz L.B. et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27(10):3379–84.
22. Miyamoto Y., Watanabe M., Sakamoto Y. et al. Evaluation of the necessity of primary tumor resection for synchronous metastatic colorectal cancer. *Surg Today* 2014;44(12):2287–92.
23. Ballian N., Mahvi D.M., Kennedy G.D. Colonoscopic findings and tumor site do not predict bowel obstruction during medical treatment of stage IV colorectal cancer. *Oncologist* 2009;14(6):580–5.
24. Faron M., Bourredjem A., Pignon J.P. et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl; abstr 3507).
25. Ahmed S., Leis A., Fields A. et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: results from a large population-based cohort study. *Cancer* 2014;120(5):683–91.
26. Ishihara S., Nishikawa T., Tanaka T. et al. Benefit of primary tumor resection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a multicenter retrospective study using a propensity score analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(6):807–12.

27. Hu C.Y., Bailey C.E., You Y.N. et al. Time trend analysis of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer: less surgery, improved survival. *JAMA Surg* 2015;150(3):245–51.
28. Cirocchi R., Trastulli S., Abraha I. et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD008997.
29. Clancy C., Burke J.P., Barry M. et al. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol* 2014;21(12):3900–8.
30. Watanabe A., Yamazaki K., Kinugasa Y. et al. Influence of primary tumor resection on survival in asymptomatic patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2014;19(6):1037–42.
31. Ghiringhelli F., Bichard D., Limat S. et al. Bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer is dependent on primary tumor resection. *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1632–40.
32. Cetin B., Kaplan M.A., Berk V. et al. Bevacizumab-containing chemotherapy is safe in patients with unresectable metastatic colorectal cancer and a synchronous asymptomatic primary tumor. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(1):28–32.