

Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга

В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков, А.В. Николаев, Р.И. Тамразов, З.З. Мамедли, А.О. Атрощенко, Д.В. Кузьмичев
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Вячеслав Афандиевич Алиев afandi@inbox.ru

В статье показана целесообразность выполнения циторедуктивных операций у больных колоректальным раком даже с множественным билобарным поражением печени. Это не только улучшает качество жизни пациентов, избавляя их от тяжелых осложнений опухоли, но и обеспечивает возможность проведения системной химиотерапии. Выполнение симптоматических операций (колостомии и обходные анастомозы) не улучшает отдаленные результаты лечения этих больных независимо от дополнительного лечения. Анализ результатов нашего исследования показал эффективность проведения химиотерапевтического лечения комбинацией 2 и более препаратов после удаления первичного очага, что позволяет значительно продлить сроки жизни этих больных. В работе обосновано использование предоперационной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, рак прямой кишки, циторедуктивные операции, полихимиотерапия, неoadъювантное лечение, RO-резекции

Colorectal cancer with synchronous distant metastases: rationale for cytoreductive surgery and its perspectives – a surgeons view

V.A. Aliyev, Yu.A. Barsukov, A.V. Nikolayev, R.I. Tamrazov, Z.Z. Mamedli, A.O. Atroshchenko, D.V. Kuzmichev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A rationale for cytoreductive surgery in colorectal cancer patients with multiple liver metastases is discussed in the article. Not only does it improve their quality of life and prevent life-threatening complications, but also facilitates further systemic treatment. Symptomatic surgery (colostomies and bypass surgery) does not improve treatment outcome independent from additional treatment. Our results demonstrate that chemotherapy with 2 or more active drugs after cytoreductive surgery significantly improves treatment results. Rationale for the use of chemoradiotherapy in rectal cancer patients with synchronous distant metastases is demonstrated in the article.

Key words: metastatic colorectal cancer, rectal cancer, cytoreductive surgery, chemotherapy, neoadjuvant treatment, R0 resection

В структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак (КРР) занимает в мире одно из первых мест, а удельный вес в общей структуре заболеваемости составляет от 4,5 до 15 %. Ежегодно на нашей планете регистрируется около 1 000 000 вновь заболевших. В 2009 г. в России зарегистрировано 32 334 новых случая рака ободочной кишки и 25 029 новых случаев рака прямой кишки (РПК). Прирост абсолютного числа заболевших с 2004 по 2009 г. составил 21,3 % [1]. Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается довольно высокой – до 50 % пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3–5 лет после радикальной операции. Несмотря на то, что в большинстве случаев рак ободочной и прямой кишки имеет многочисленные симптомы, все же до 80 % больных поступают в клинику с III и IV стадией заболевания, а у каждого 3-го больного из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы. Более половины пациентов с данной патологией поступают в экстренные, скоромощные больницы с клиникой осложненного течения опухолевого процесса (кишечная непроходимость, кровотечение из опухоли).

Установлено, что от 20 до 50 % больных КРР при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют отдаленные метастазы. Одной из наиболее часто встречающихся локализаций метастазов, по современным данным, является печень, что обусловлено, в первую очередь, анатомо-физиологическими особенностями этого органа. Метастазирование в печень происходит по системе воротной вены, обеспечивающей перенос опухолевых эмболов прямым путем в капиллярную сеть печени, которая при данном типе метастазирования служит первым фильтром. К сожалению, лишь 10–15 % отдаленных метастазов в печени резектабельны.

В исследовании, проведенном в отделении онкопроктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2007 г. [2], среди всех диссеминированных больных синхронное метастатическое поражение печени диагностировано у 75 %. Метастазирование в другие органы зарегистрировано значительно реже: в легкие – у 9,7 % пациентов, поражение забрюшинных лимфатических узлов – у 6,8 %, канцероматоз брюшины – у 5,9 %, а у 25 % наряду с поражением

печени диагностировано метастатическое поражение и других органов

Лечение больных КРР с метастатическим поражением печени является трудной задачей и имеет комбинированный характер, включающий хирургический подход, химиотерапию (ХТ), иммунотерапию. Метод лечения выбирается в зависимости от общего состояния больного, клинического течения первичной опухоли, гистологической характеристики первичной опухоли, размеров, анатомической локализации первичной опухоли и отдаленных метастазов, взаимосвязи с соседними органами, количества опухолевых узлов в паренхиме печени, а также количества пораженных метастазами органов. По международной TNM-классификации (Tumor, Nodules, Metastases) UICC, 2009 – символ M1 обозначает наличие отдаленных метастазов, M1a – метастазы в одном органе, M1b – метастазы более чем в одном органе или по брюшине. Оценивая прогноз лечения, выделяют ряд факторов, влияющих на продолжительность жизни: стадия первичной опухоли, количество печеночных метастазов, интервал между временем удаления первичной опухоли и появлением метастазов, количество метастатических узлов, типы резекций, расстояние от края резекции до опухоли, стадия метастатического поражения печени и т. д.

Немаловажным фактором, определяющим прогноз лечения, является символ R (residual tumor), который соответствует визуализации остаточной опухоли после выполнения циторедуктивной операции (ЦРО) (R2a – макроскопически локально определяется остаточная опухоль; R2b – макроскопически в отдаленных органах определяется остаточная опухоль; R2c – макроскопически определяется остаточная опухоль с обеих сторон). Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением печени без специфического лечения менее 1 года, а при синхронном метастазировании – 4,5 мес с момента установления диагноза. При наличии макроскопически определяемой остаточной опухоли (R2) 5-летняя выживаемость составляет лишь 0–5 % [3].

Еще в конце прошлого века хирургические вмешательства носили симптоматическую направленность и, как правило, сопровождалась (до 80 %) формированием разгрузочных колостом или обходных межкишечных анастомозов [4].

Резерв химиотерапевтических препаратов для лечения аденокарциномы толстой кишки невелик. В течение длительного времени единственными препаратами, активными при этой форме опухолей, оставались антитаболиты из группы фторпроизводных пиримидина – 5-фторурацил (5-ФУ), вошедший в практику еще в 60-е годы прошлого века, и его производные (тегафур, капецитабин). Биохимическая модуляция этих препаратов с помощью фолината кальция (лейковорин) позволила увеличить их противоопухолевую активность.

За последние 10–15 лет значительно изменилось отношение к пациентам с диссеминированными формами КРР. Это стало возможным благодаря как прогрессу в хирургическом лечении метастатических поражений печени, так и появлению новых лекарственных препаратов. В начале XXI в. арсенал лекарственных препаратов для лечения метастатического КРР (мКРР) незначительно расширен. В основном используются 2 препарата: 1) производные платины 3-го поколения – оксалиплатин; 2) иринотекан – представляет собой полусинтетический водорастворимый дериват камптотецина (по механизму действия относится к ингибиторам топоизомеразы I [5]. Появились их различные комбинации (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI), а также таргетные препараты (цетуксимаб, бевацизумаб, панититумаб).

С появлением новых химиопрепаратов открываются возможности их применения в различных вариантах, после проведения ЦРО по поводу КРР. Однако подходы российской и западной школ к лечению принципиально отличаются друг от друга. На сегодняшний день остается много нерешенных вопросов. Например, начинать ли лечение диссеминированных больных с хирургического этапа, и если да, то какого вида должна быть операция: симптоматическая или циторедуктивная; какого объема должна быть операция (полная циторедукция или неполная); когда необходимо выполнять хирургические вмешательства на первичных опухолях и когда на отдаленных метастазах? В настоящее время в мировой литературе нет разногласий о целесообразности выполнения резекций печени по поводу метастазов КРР [6]; постоянно обсуждается целесообразность только лекарственного лечения, особенно лечения больных мКРР с бессимптомным клиническим течением первичной опухоли. Если начинать терапию с химиопрепаратов, то каких именно: агрессивных (полихимиотерапия) либо более щадящих (монокимиотерапия); какова должна быть тактика лечения больных с канцероматозом; каков должен быть подход к лечению метастатического рака прямой и ободочной кишки?

В Европе и США онкологи стараются сократить количество оперативных вмешательств у данной группы пациентов, мотивируя это тем, что ЦРО обеспечивают минимальную паллиативную выгоду, могут увеличить послеоперационные осложнения и летальность [7–9]. По их мнению, жизнеугрожающие осложнения первичной опухоли – обтурационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение – развиваются не более чем у 20 % пациентов, а малоэффективное нерадикальное хирургическое лечение значительно откладывает сроки начала проведения лекарственной терапии, которая является, по их мнению, единственным методом, позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни у больных этой группы. Однако медиана выживаемос-

ти в результате консервативного лечения не превышает 18 мес [10–16].

При анализе данных зарубежной литературы встречаются сторонники выполнения на первом этапе хирургического вмешательства на первичном очаге. Исследователи доказали, что после проведения ХТ у 22,2 % пациентов возникают осложнения со стороны тонкой кишки, в 7,3 % случаев повышается количество осложнений со стороны первичной опухоли; большая часть осложнений – это кишечная непроходимость (88 %), а 18,3 % пациентов в дальнейшем требуется оперативное лечение. Кроме того, почти все осложнения приводят к экстренным формированиям обходных анастомозов и стом [11]. Необходимо отметить, что при выполнении ЦРО уменьшается объем опухолевой массы для повышения эффективности лекарственной терапии. С удалением первичного очага при локализации ее в прямой кишке предотвращается развитие осложнений опухолевого процесса (перфорация, кровотечение, непроходимость), это позволяет избежать экстренных операций, при этом снижается частота периоперационных осложнений. Данная концепция совпадает с отечественной идеологией лечения диссеминированного КРР, целью которой является максимальное удаление опухоли, т. е. выполнение ЦРО [17]. Выполнение подобных вмешательств на 1-м этапе предотвращает развитие патогномичных симптомов (потеря веса; боли; анемия), в результате чего можно получить лучший ответ на лекарственную терапию. При выполнении лапаротомии возможно более точное стадирование, что может предопределять прогноз лечения, например при канцероматозе брюшины. На Европейском мультидисциплинарном конгрессе по лечению колоректального рака в Ницце в 2010 г. также были доложены отдаленные результаты лечения больных мКРР, где представлены данные в зависимости от локализации первичной опухоли (ретроспективное исследование, за период 1988–2000 гг. прослежено 26 754 пациента). Было показано, что пациенты с резецированной первичной опухолью имели лучшую медиану и лучшие показатели 1-летней выживаемости по сравнению с теми, кому проведена только лекарственная терапия. Так при поражении ободочной кишки: 1-летняя выживаемость составила 59 %, медиана – 11 мес против 2 мес без удаления первичной опухоли, а при поражении прямой кишки 1-летняя выживаемость составила 25 %, медиана – 16 мес [18, 19].

В России поводом для повышенного интереса к лечению данной патологии является, с одной стороны, неуклонный рост заболеваемости, а с другой – высокая частота запущенности опухолевого процесса и отсутствие улучшения отдаленных результатов. Совершенствование хирургической техники, уменьшение послеоперационных осложнений и летальности, успехи реаниматологии и анестезиологии, появление мощ-

ных антибактериальных препаратов, достижения ХТ (появление новых препаратов и схем лечения) позволили расширить показания к оперативным вмешательствам при диссеминированных формах КРР. Нельзя не отметить, что понятие «циторедуктивная хирургия» изначально использовалось отечественными учеными в онкогинекологии, когда после удаления первичных опухолей яичников и последующего проведения ХТ удавалось достичь значительного увеличения общей выживаемости больных [20]. Среди российских хирургов основной приоритет в лечении пациентов с мКРР отдается профилактике жизнеугрожающих осложнений от первичного опухолевого очага, в первую очередь механической толстокишечной непроходимости и перфорации кишки.

В клинике онкопроктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН мы располагаем результатами ретроспективного исследования с использованием комбинированного лечения у 236 больных с диссеминированными формами КРР. Большинству пациентов (79 %) выполнены паллиативные оперативные вмешательства циторедуктивного характера в объеме удаления первичной опухоли (ЦРО), остальным симптоматические операции (СО) (21 %), при которых формировались обходные анастомозы или искусственный задний проход. У 62 (33 %) больных, подвергшихся ЦРО, отмечены осложнения, связанные с первичной опухолью (табл. 1).

Таблица 1. Частота осложненных форм рака толстой кишки у больных со множественными метастазами в печень

Осложненные формы	Число больных	
	n	%
Кишечная непроходимость	41	66,2
Токсико-анемический синдром	10	16,1
Кровотечение из опухоли	2	3,2
Перифокальное воспаление	8	12,9
Перфорация опухоли	1	1,6
Всего	62	100

В результате анализа данных исследования нашей клиники четко обоснована целесообразность выполнения ЦРО в объеме удаления первичного очага даже у больных с множественными метастазами в печень и/или другие органы.

Изучение отдаленных результатов показало, что при выполнении ЦРО от 1 до 2 лет прожили $18,2 \pm 4,6$ % пациентов, при медиане выживаемости 9,9 мес по сравнению с выполнением СО – $4,7 \pm 4,6$ % (медиана – 5,4 мес). Данные статистически достоверны ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, при диссеминированном опухолевом процессе удаление первичного очага в 3,9 раза увеличивает 2-летнюю выживаемость. Следует отметить, что 5-летний срок наблюдения без дополнительной лекарственной терапии не пережил ни один из пациентов при выполнении как ЦРО, так и СО. При удалении первичного очага открываются возможности для других методов специфического лечения: от различного вида резекций отдаленных органов, пораженных метастазами, до малоинвазивных высокотехнологических деструкций (термоабляции, эндоскопические резекции), что в свою очередь создает благоприятные условия для проведения дополнительной ХТ (2-й и 3-й линий). Проведение послеоперационной полихимиотерапии после ЦРО позволило улучшить 2-летние результаты до $52,7 \pm 13,4 \%$ и получить 5-летнюю выживаемость у $17,9 \pm 8,0 \%$ пациентов (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2. Динамика общей 5-летней выживаемости больных в зависимости от метода лечения и вида операции ($\chi^2 = 19,96702$, $df = 3$ ($p = 0,00017$))

Интервал наблюдения	I гр. ЦРО + ХТ n = 77	II гр. ЦРО n = 105	III гр. СО + ХТ n = 10	IV гр. СО n = 37
До 1 года	$62,0 \pm 6,1 \%$	$38,6 \pm 5,6 \%$	$33,3 \pm 19,2 \%$	$9,5 \pm 6,4 \%$
2 года	$34,2 \pm 7,5 \%$	$18,2 \pm 4,6 \%$	$16,6 \pm 15,2 \%$	$4,7 \pm 4,6 \%$
3 года	$17,9 \pm 8,0 \%$	$4,9 \pm 2,7 \%$	0,0	0,0
4 года	$17,9 \pm 8,0 \%$	$3,3 \pm 2,2 \%$		
5 лет	$17,9 \pm 8,0 \%$	0,0		

Медиана выживаемости составила 23,4 мес при $p < 0,05$ (log-rank test 0,00192). При этом частота послеоперационных осложнений и летальности не превышает таковых при выполнении радикальных вмешательств, что составило 18 и 3 % соответственно. Это крайне важно при выборе паллиативного вмешательства.

Хирургические вмешательства по поводу первичной опухоли необходимо выполнять в специализированном учреждении с соблюдением принципов онкологической абластики в зависимости от анатомической локализации опухоли без риска возможных послеоперационных осложнений и летальности. Тенденция к расширению показаний к удалению резектабельных метастазов в печени при резектабельной первичной опухоли поддерживается большинством школ онкохирургов после публикации первых успешных результатов такого метода лечения [6, 21–23]. Выполнение оперативных вмешательств, как на первичном очаге, так и на отдаленных метастазах в программе комбинированного лечения только при условии R0-резекций увеличивает продолжительность жизни и позволяет получить 5-летнюю выживаемость [22, 24–26].

В настоящее время отмечена тенденция к расширению показаний для хирургического лечения диссеминированного КРР при наличии потенциально резектабельных отдаленных метастазов с одной стороны и к снижению количества операций по поводу неоперабельных диссеминированных опухолей с другой. Крайне важен выбор метода хирургического вмешательства, причем риск хирургической операции при наличии отдаленных метастазов не должен превышать

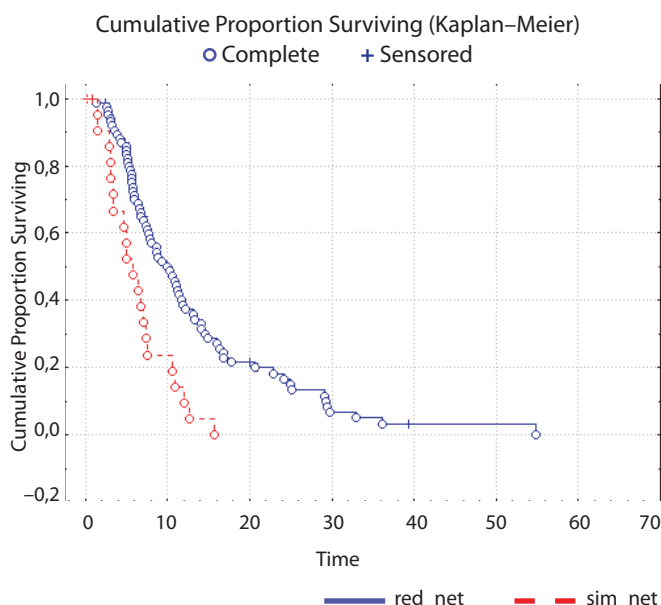


Рис. 1. Показатели общей выживаемости в зависимости от объема хирургического вмешательства без лекарственной терапии. Синяя линия — ЦРО, красная линия — СО

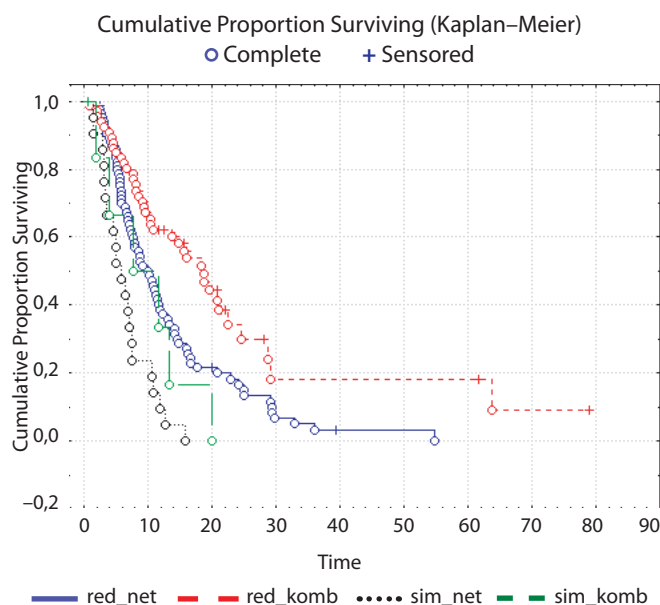


Рис. 2. Показатели общей выживаемости больных при различных методах лечения. Красная линия — ЦРО + ХТ, синяя линия — ЦРО, зеленая линия — СО + ХТ, черная линия — только СО

риск радикального лечения. Особенно часто возникает вопрос, каким пациентам с синхронными отдаленными метастазами и когда целесообразно выполнять СО или ЦРО при распространении первичной опухоли за пределы органа (T4).

До сих пор лечение РПК с синхронными отдаленными метастазами не имеет единых выбранных стандартов, и, к сожалению, не разработана унифицированная тактика. В современной литературе недостаточно полно, а порой и противоречиво, отражены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения у больных с диссеминированным РПК. Метастатический РПК (мРПК), на наш взгляд, — это болезнь, требующая своих лечебных подходов, что обусловлено одновременно высоким риском как прогрессирования системного заболевания, так и развития местного рецидива опухоли.

При выборе тактики лечения больных мРПК условно можно разделить на 3 группы прогноза.

Больные с *хорошим прогнозом*, подразумевающим хорошее состояние (ECOG 1, 2), молодой возраст, наличие только метастазов в печени (+/- легкие), которым возможно выполнить резекцию. Целью лечения этих пациентов является уменьшение размеров опухоли и выполнение «радикальной» операции (R0).

Пациенты со *средним прогнозом* — это хорошее состояние (ECOG 1, 2), наличие множественных метастазов, быстрый рост первичной опухоли и наличие опухоль-ассоциированных симптомов. В данной группе необходимо добиваться контроля над болезнью (симптомами), уменьшения размеров опухоли и prolongации жизни.

К 3-й группе (*плохого прогноза*), самой неблагоприятной, можно отнести больных в тяжелом общем состоянии, с множественными метастазами (в 2 и более отдаленных органах), которым невозможно выполнить резекцию, наличие канцероматоза, нет выраженных симптомов опухоли и высокого риска прогрессирования. Данной категории больных необходим только контроль прогрессирования болезни, предупреждение токсичности лечения и prolongация жизни.

Понятно, что при осложненном течении опухолевого процесса прямой кишки с отдаленными метастазами необходимо начинать лечение с ЦРО, однако при местном распространении (T4) вопрос остается открытым и мы задумываемся о принципах так называемой рациональной циторедукции. Кроме того, мы считаем, наряду с наличием синхронных отдаленных метастазов огромное прогностическое значение в плане улучшения отдаленных результатов лечения имеет местное

распространение первичной опухоли. Необходимо отметить тот факт, что при хирургическом лечении локализованных форм РПК (без отдаленных метастазов) частота возникновения локорегионарных рецидивов в первые 2–3 года после операции остается высокой (при поражении регионарных лимфатических узлов до 35 %). Использование неоадьювантной лучевой и химиолучевой терапии позволило уменьшить частоту местных рецидивов практически до минимума (1–5 %), увеличить частоту лечебного патоморфоза и снизить частоту отдаленного метастазирования [18]. Как говорилось выше, выполняя ЦРО на этапах комбинированного лечения, можно достичь 3-, 4- и даже 5-летней выживаемости. Это те сроки, когда, как правило, возникают локальные рецидивы, при наличии которых и уже имеющихся отдаленных метастазов надеяться на эффективное лечение практически невозможно.

Таким образом, возникает вопрос о целесообразности и необходимости лимфогенной профилактики локальных рецидивов даже при мРПК, особенно при локализации первичной опухоли в дистальных отделах. Наиболее обоснованным использование неоадьювантной лучевой терапии вместе с современными схемами ХТ (FOLFOX, XELOX) может рассматриваться в отношении лечения прогностически «благоприятных» групп диссеминированных больных (например, при солитарных и единичных метастазах), которым можно выполнить операции в «радикальном» объеме и увеличить частоту сфинктеросохраняющих операций, улучшая качество жизни. Встречаются лишь единичные работы, где отражены основные аспекты комплексного лечения с использованием неоадьювантной химиолучевой терапии при РПК с синхронными отдаленными метастазами [19, 27]. Основные цели данных исследований — повышение резектабельности при местно-распространенной первичной опухоли мРПК и уменьшение частоты возникновения локорегионарных рецидивов при операбельных первичных опухолях, однако результаты остаются удручающими.

Таким образом, выполнение оптимальной и рациональной циторедукции на различных этапах комбинированного и комплексного лечения мРПК, без сомнений, оправданно и целесообразно. Отсутствие большого количества публикаций при РПК с отдаленными метастазами требует тщательной оценки данной проблемы, а создание и реализация современных комплексных программ и схем лечения позволит улучшить не только выживаемость, но качество жизни у этой тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22:3(85) (прил. 1).
2. Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Черкес В.Л. и др. Циторедуктивные операции при метастатическом колоректальном раке. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;3:15–7.
3. Wittekind C., Compton C., Quirke P. et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009;115(15):3483–8. doi: 10.1002/cncr.24320
4. Кныш В.И. Рак прямой и ободочной кишки. М.: Медицина, 1997. С. 5, 259–263.
5. Переводчикова Н.И. Химиотерапия диссеминированного колоректального рака. Человек и здоровье. М., 2000.
6. Патютко Ю.И., Чучуев Е.С., Подлужный Д.В. и др. Хирургическая тактика в лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Онкологическая колопроктология 2011;2:13–19.
7. Tebbutt N.C., Norman A.R., Cunningham D. et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Ann Surg Oncol* 2003;52(4):568–73;
8. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H. et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):766–70.
9. Scheer M.G.W., Sloots C.E.J., van der Wilt G.J. et al. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann of Oncol* 2008. Advance Access published July 28.
10. Scoggins C.R., Meszoely I.M., Blanke C.D. et al. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6(7):651–7.
11. Naredi P. Databases of hepatic resection for metastatic colorectal cancer—useful aids for clinical decision-making. *Surg Oncol* 2008 Jul;17(1):15–6. Epub 2008 Jan 9.
12. Nash G.M., Saltz L.B., Kemeny N.E. et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 2002 Dec;9(10):954–60.
13. Ruo L., DeMatteo R.P., Blumgart L.H. The role of adjuvant therapy after liver resection for colorectal cancer metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2001 Nov;1(3):154–66; discussion 167–8.
14. Galizia G., Lieto E., Oritura M. et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg* 2008 Apr;143(4):352–8; discussion 358.
15. Tveit K.M., Guren T., Glimelius B. et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012 May 20; 30(15):1755–62. Epub 2012 Apr 2.
16. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011 Jun 18;377(9783):2103–14. Epub 2011 Jun 5.
17. Савина И.А., Моисеенко В.М., Васильев С.В., Симонов Н.Н. Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами после операций различного объема. Вопросы онкологии 2003;49(3):340–5.
18. van Dijk T.H. et al. Short-course radiation therapy, neoadjuvant bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin, and radical resection of primary tumour and metastases in primary stage IV rectal cancer. *Ann of Oncol* 2010;21(suppl 1) post 98, p. 51.
19. Suarez J. et al. Chemotherapy vs chemoradiotherapy as neoadjuvant treatment for metastatic rectal cancer: a study of local control. *Ann of Oncol* 2010;21(suppl 1) post 85, p. 46.
20. Бохман Я.В., Лившиц М.А., Винокуров В.Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака. СПб.: Гиппократ, 1993. С. 18.
21. Adam R. The importance of visceral metastasectomy in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11:29–36.
22. Poston G. Overview of colorectal cancer with synchronous liver metastases: what order of treatment. 14th Congress of the ESSO Hague, Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2008;9(poster 175):1040.
23. Секачева М.И., Полищук Л.О., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Результаты хирургического лечения метастатического колоректального рака после проведения лекарственной терапии с добавлением бевацизумаба. Современная онкология 2012;2(14):38.
24. Вашакмадзе Л.А., Сидоров Д.В., Трахтенберг А.Х. и др. Циторедуктивные операции в лечении метастатического колоректального рака. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону, 2005. С. 279–280.
25. Симонов Н.Н. Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов. Практическая онкология 2002;2(3):130–3.
26. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В. и др. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. Методические рекомендации. М.: Изд. группа РОНЦ, 2011.
27. Бердов Б.А., Почуев Т.П. Роль лучевой терапии в лечении первичной опухоли у больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень. Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008. С. 503.