

Отделение  
колопроктологии  
с хирургией тазового дна;  
ФГБУ Российский научный  
центр хирургии им. акад.  
Б.В. Петровского РАМН

*Резекция первичной  
опухоли при  
метастатическом КРР  
является фактором,  
увеличивающим  
продолжительность  
жизни и устраняющим  
вероятность осложнений  
со стороны первичной  
опухоли...*

## СТРАТЕГИЯ «СНАЧАЛА УДАЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ» В ЛЕЧЕНИИ СИНХРОННОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

П.В. Царьков, А.Ю. Кравченко, И.А. Тулина, С.С. Миракян

### Актуальность

Неблагоприятный прогноз исхода заболевания больных с первичной злокачественной опухолью толстой кишки и синхронными метастазами в отдаленные органы обусловлен возможностью развития осложнений как первичного опухолевого процесса (обтурационная кишечная непроходимость, перфорация опухоли, анемия, кахексия), так и прогрессией метастатического поражения (печечно-клеточная недостаточность, асцит, дыхательная недостаточность и др.). Значительному числу таких больных отказывают в выполнении операций по поводу первичной опухоли в связи с наличием «некурабельных» в понимании хирургов метастатических очагов. Единственным средством борьбы с опухолью у этих пациентов остается химиотерапия [1]. Это приводит к тому, что эффективность лечения больных с метастатическим колоректальным раком остается крайне низкой и 5-летний рубеж переживают менее 10% больных.

С появлением высокоэффективной химиотерапии пациенты с колоректальным раком IV стадии все чаще имеют шансы не только на трансформацию метастазов в резектабельное состояние, но и на их полную регрессию [5]. По данным разных авторов, применение современных схем позволяет добиться того, что более 20% пациентов после диагностики нерезектабельных метастазов переживут 3-летний рубеж [6-9].

Среди специалистов отмечается огромный интерес к использованию максимально агрессивной тактики в отношении метастатического поражения отдаленных органов. В то же время, вопросы, касающиеся выбора вида оперативного вмешательства на толстой кишке и объема лимфодиссекции в условиях широкого использования современных схем химиотерапии, еще далеки от окончательного разрешения.

Теоретически можно предположить, что у пациентов с метастатическим колоректальным раком после резекции толстой кишки одним из основных условий успешности последующего лечения метастатического поражения внутренних органов является полное отсутствие опухолевых клеток в зоне удаления первичной опухоли. Возникновение местного рецидива рака толстой кишки, в том числе лимфогенного происхождения, у больных с метастатическим поражением отдаленных органов значительно ухудшает прогноз заболевания. Активно применяемые в настоящее время препараты для химиотерапии оказывают лишь минимальное влияние на метастазы опухоли в регионарных лимфатических узлах. Это заставляет по-новому взглянуть на необходимость эффективного радикального удаления регионарных лимфатических коллекторов в зоне первичной опухоли даже у больных раком толстой кишки с синхронными метастазами.

Максимальное циторедуктивное удаление первичной опухоли с расширенной лимфодиссекцией до настоящего момента не рассматривалось в качестве одной из составляющих комплексного лечения больных метастатическим колоректальным раком. Изучение безопасности и эффективности различных вариантов вмешательств на первичной опухолевом очаге у таких пациентов позволит сформулировать новые алгоритмы их лечения и улучшить отдаленные результаты.

### Цель исследования

Целью исследования стало определение безопасности и эффективности расширенных циторедуктивных операций при колоректальном раке с отдаленными синхронными гематогенными метастазами.

## Материалы и методы

Исследование было проведено на базе отделения колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН и носило проспективный, когортный, нерандомизированный, контролируемый характер.

Все включённые в исследование больные имели гистологически верифицированный аденогенный рак толстой кишки, установленный в предоперационном периоде. Под локализацией опухоли в ободочной кишке понимали её расположение на участке толстой кишки от илеоцекального перехода до ректосигмоидного отдела. Локализацию опухоли в прямой кишке определяли по расположению нижнего полюса образования в том или ином отделе прямой кишки, измеряемого от края анального канала по тубусу ректоскопа.

Соматический статус пациентов и тяжесть сопутствующих заболеваний перед операцией оценивались с использованием шкалы, разработанной Американским обществом анестезиологов (шкала ASA), согласно которой выделяют шесть степеней физического статуса больного. Течение опухолевого процесса, не имеющее таких проявлений, как кровотечение, нарушение пассажа содержимого через зону опухоли или перифокального воспаления, относили к разряду бессимптомных. Непосредственным послеоперационным периодом считали промежуток времени от момента выполнения операции до истечения 30-х суток. Период времени с 31-х суток после операции вплоть до последнего визита больного в клинику или его смерти рассматривался как отдаленный послеоперационный период. Послеоперационные осложнения были разделены на две группы: осложнения, купированные применением консервативной терапии, и осложнения, потребовавшие повторного хирургического вмешательства.

Под локорегионарным возвратом рака прямой кишки понимали обнаружение с помощью различных диагностических методов признаков опухолевого роста в полости таза, проекции лимфатических узлов парааортальной зоны и запираемых пространств таза. Диагноз локорегионарного возврата злокачественного новообразования ободочной кишки устанавливали в случае обнаружения факта наличия опухолевого роста в области ранее выполненной операции или в месте расположения сосудистых пучков, ответственных за кровоснабжение резецируемой части кишечника. Под общей выживаемостью понимали часть больных, включенных в исследование, доживших до определенного периода времени. Безрецидивная выживаемость – параметр, обозначающий вероятность для оперированных пациентов пережить определенный период без признаков местного рецидивирования опухоли.

Исследование было проведено на базе отделения колопроктологии с хирургией тазового дна Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН путем ретроспективного анализа проспективно собираемой базы данных больных метастатическим раком толстой кишки, оперированных за период с апреля

2006 г. по ноябрь 2011 г. Критериями включения были морфологическое подтверждение аденогенного характера опухолевого процесса, наличие отдаленных метастазов по данным предоперационного исследования, подтвержденное морфологически интраоперационно и выполнение оперативного вмешательства на толстой кишке. Критериями исключения являлись первично – множественный характер опухолевого поражения и наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Аналізу подвергнуты следующие данные, полученные из проспективно-формируемой базы данных, истории болезни и амбулаторных карт пациентов: демографические показатели; ИМТ; информация о проведенном комбинированном неoadъювантном лечении: лучевая терапия, химиотерапия, химиолучевая терапия; оценка общесоматического состояния больного перед операцией по шкале ASA; результаты дополнительных методов обследования. С целью определения характера гематогенного метастатического поражения применялась диагностическая программа, включающая в себя полипозиционную рентгенографию грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При наличии подозрений на метастатическое поражение выполнялись КТ с внутривенным контрастированием для поражения печени и легких и в отдельных случаях исследование дополнялось МРТ печени с внутривенным контрастированием. Аналізу были подвергнуты следующие показатели интраоперационного периода: объем оперативного вмешательства, длительность операции; объем интраоперационной кровопотери; вид лимфаденэктомии; степень опухолевого распространения. Изучались глубина инвазии опухоли, количество исследованных регионарных лимфатических узлов и их поражение. В качестве параметров раннего послеоперационного периода оценивались: осложнения, необходимость повторных хирургических вмешательств, послеоперационная летальность и ее причины, длительность послеоперационного койко-дня. В качестве конечных точек онкологической эффективности хирургических вмешательств с расширенной ЛАЭ были оценены: частота местного возврата заболевания; выживаемость, факторный анализ и расчёт критерия Hazard Ratio для определения факторов, влияющих на выживаемость.

За исследуемый период времени в отделении колопроктологии с хирургией тазового дна РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН было пролечено 204 больных метастатическим колоректальным раком. Из этой когорты были исключены 13 больных по причине диагностирования у них первично-множественных опухолей. Таким образом, в исследуемую группу вошел 191 пациент; среди них было 85 женщин и 106 мужчин. Средний возраст больных составил  $60,5 \pm 10,9$  лет (возрастной диапазон 29-95 лет).

Общее соматическое состояние подавляющего большинства больных было оценено как P1-2 – 56,4% (n=108) по шкале ASA, P3 – 34,5% (n=66), P4-8,9% (n=17). Наряду с опухолевым процессом сопутствующие заболевания в

стадии компенсации (заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной систем) были диагностированы у 139 пациентов (72,7%). Было проанализировано распределение больных по ИМТ. Отмечено, что доля больных с ожирением (ИМТ $\geq$ 30) составила 39 человек (20,4%), в то время как дефицит массы тела (ИМТ $<$ 25) был зарегистрирован в 74 наблюдениях (38,7%) (табл.2).

Характеристика метастатического поражения выглядела следующим образом. Изолированное поражение одного органа имело место в 62,8% (n=120), при этом изолированное поражение печени было диагностировано у 99 больных (51,8%), легких – 21 (11,0%). Солитарные очаги отсева опухоли были обнаружены у 33 (17,3%) пациентов: печень – 23 (12,1%); легкие – 10 (5,3%). Биллобарный характер поражения печени по данным дооперационного обследования имел место в 49 (25,6%) наблюдениях, а двустороннее поражение легких в 9 (4,7%). Сочетанное метастатическое поражение легких и печени имело место у 39 (20,4%) пациентов.

Мультиорганное метастатическое поражение имело место у 39 больных. Кроме того, у 12 больных были диагностированы солитарные метастазы более редкой локализации: в почки (n=2), головной мозг (n=1), надпочечник (n=3), яичник (n=3), позвоночник (n=2) и подвздошную кость (n=1). Оценивая локализацию опухоли, стоит отметить, что более чем у половины больных – 53,9% (103) – новообразование было расположено в прямой кишке, на долю правой половины ободочной кишки приходилось 15,2% (n=29), левой – 30,9% (n=59). Среди больных раком прямой кишки пациенты с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе составили 28,2% (n=29), в средне- и нижнеампулярном отделах 45,6 и 26,2% соответственно (n=47; n=27). Сфинктеросохраняющие вмешательства при раке прямой кишки (передняя и низкая передняя, а также брюшно-анальная резекции прямой кишки) были выполнены в 90,3% наблюдений (n=93). При расположении опухоли прямой кишки в нижнеампулярном отделе и вовлечении в процесс элементов сфинк-

терного аппарата 10 больным была выполнена экстра-леваторная брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. В случае локализации опухоли в бассейне ВБА 24 больным была произведена ППКЭ. Расположение опухоли в левой половине ободочной кишки было основанием для выполнения следующих видов оперативных вмешательств: левосторонняя гемиколэктомия – 11, резекция левых отделов – 6, резекция сигмовидной кишки – 20.

Распределение пациентов в зависимости от глубины инвазии опухоли по данным дооперационного обследования выглядело следующим образом: T1-2 – 3,1% (n=6); T3 – 52,9% (n= 101); T4 – 44,0% (n= 84).

Резекция первичной опухоли была выполнена 165 пациентам, в большинстве наблюдений (n=159, 96,3%) удаление первичного опухолевого очага сопровождалось расширенной регионарной лимфаденэктомией. Дальнейшему анализу подвергнута когорта больных после удаления первичной опухоли с расширенной ЛАЭ.

Парааортальная лимфодиссекция выполнялась при расположении опухоли в левой половине ободочной кишки и прямой кишке, удаление лимфатического коллектора, расположенного вдоль ВБА, – в случае расположения опухоли в части толстой кишки, кровоснабжаемой ветвями верхней брыжеечной артерии. Части больных раком прямой кишки дополнительно производили латеральную лимфодиссекцию: унилатерально 8, билатерально 12. Показаниями для выполнения ЛЛАЭ являлись наличие пораженных запирающих лимфатических коллекторов по данным МРТ или данные о поражении лимфоузлов мезоректальной клетчатки при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки.

У 16 пациентов были выполнены симульгантные операции на органах, имевших отсева опухоли, – совместно с резекцией первичной опухоли 15 больных перенесли вмешательства на печени (перевязка правой ветви воротной вены – 5, атипичная резекция и/или абляция –

Таблица 1

Показатель	Ободочная кишка		Прямая кишка		Всего	
	Абс.	(%)	Абс.	(%)	Абс.	(%)
<b>Степень дифференциации аденокарциномы</b>						
высокая	15	21,4	10	11,2	25	15,7
средняя	47	67,1	59	66,3	106	66,7
низкая	8	11,5	20	22,5	28	17,6
Выраженное слизееобразование	10	14,3	17	19,1	27	16,9
Воспалительная реакция	23	32,9	16	18	39	24,5
Некрот опухоли	22	31,4	49	55	71	44,7
Лимфоваскулярная инвазия	14	20	36	40,4	50	31,4
<b>Стадия Т</b>						
T1-T2	5	7,1	9	10,1	14	8,8
T3	48	68,6	63	70,8	111	69,2
T4	17	24,3	17	19,1	34	21,4
<b>Стадия N</b>						
N0	29	41,4	26	29,2	55	34,6
N1	21	30	19	21,3	40	25,2
N2	20	28,6	44	49,5	64	40,2

10), кроме того, одному пациенту, имеющему солитарный метастаз в нижней доле правого легкого, была выполнена трансдиафрагмальная резекция легкого.

## Результаты

Патоморфологическому исследованию с оценкой основных гистологических характеристик опухоли были подвергнуты 165 удаленных препаратов, 6 из них – после удаления опухоли без ЛАЭ. У всех этих больных опухоль была представлена аденокарциномой. Степень дифференцировки выглядела следующим образом: низкодифференцированная – 2 наблюдения, умеренная степень дифференцировки имела место у 4 больных. Количество исследованных лимфатических узлов в когорте больных, которым выполнено удаление опухоли без ЛАЭ, в 5 из 6 наблюдений не превысило 3 и лишь у одного больного составило 8. Необходимо заметить, что во всех 6 наблюдениях имело место поражение лимфатических узлов опухолевыми клетками. В дальнейший анализ были включены препараты только после операций с расширенной лимфаденэктомией. У всех больных в группе после расширенной ЛАЭ (n=159) опухоль была представлена аденокарциномой. Гистологическая характеристика новообразований представлена в табл. 1.

В 34 (21,4%) наблюдениях патоморфологическая стадия, определяющая глубину инвазии, была определена как pT4. Истинное прорастание в близлежащие органы было подтверждено у 25 больных (73,5% от всех больных со стадией pT4), еще у 9 пациентов основанием для установки стадии pT4 явился выход опухоли на брюшину, покрывающую кишку.

Среднее количество исследованных лимфоузлов составило  $17,3 \pm 13,3$ . Среднее число исследованных лимфоузлов в зависимости от локализации опухоли представлено в табл. 2.

У 20 больных, которым была выполнена латеральная ЛАЭ, при гистологическом исследовании были получены следующие результаты: среднее число удаленных с одной стороны лимфоузлов составило  $3,5 \pm 1,8$ ; у всех 8 больных после унилатеральной ЛАЭ имело место поражение лимфатических узлов. Из 12 пациентов после билатераль-

ной ЛАЭ также у всех 12 были диагностированы пораженные лимфоузлы, при этом в 9 наблюдениях поражение лимфоузлов было двусторонним.

Оценивая частоту выявления позитивных лимфатических узлов, обращает на себя внимание крайне высокая частота поражения лимфатического аппарата при метастатическом колоректальном раке. При отдельном исследовании лимфоузлов различных групп получены следующие данные: вероятность поражения лимфоузлов в общей когорте составляет 65,4%. Частота поражения лимфоузлов в общей когорте первого и второго порядков имела место в 46,2 и 27,7% (73 и 44) случаев соответственно. 18 больных (11,3%) имели поражение парааортальных лимфоузлов. Интересным моментом является наличие скуп-метастазирования у 4 из 18 больных с поражением парааортальной группы лимфоузлов.

При анализе больных с наличием пораженных лимфатических узлов (n=104) средний индекс метастазирования в общей группе составил  $0,33 \pm 0,29$ ; при среднем числе исследованных лимфоузлов в исследуемой выборке, равном  $17,2 \pm 12,6$ , среднее число пораженных узлов  $5,36 \pm 4,98$ . В зависимости от локализации опухоли в том или ином отделе толстой кишки средний индекс метастазирования составил  $0,37 \pm 0,28$  и  $0,4 \pm 0,29$  соответственно при локализации опухоли в ободочной кишке и прямой кишке.

Анализ продолжительности операции у больных, перенесших оперативные вмешательства, сочетающиеся с расширенной ЛАЭ (n=159), показал, что для подобных операций требуется в среднем  $230 \pm 96,7$  мин. Объем интраоперационной кровопотери в этой группе составил  $395,3 \pm 286,9$  мл.

Осложнения раннего послеоперационного периода развились у 29 (18,2%) из 159 пациентов, которым были выполнены расширенные вмешательства, 20 (12,6%) из них потребовали повторного оперативного вмешательства. Структура осложнений, по поводу которых больные были реоперированы, представлена следующим образом: несостоятельность швов мочевого пузыря (n=2), эвентрация (n=3), несостоятельность анастомоза (n=12), кровотечение (n=3). Источниками кровотечения являлись:

Таблица 2.  
Характеристика удаленных лимфатических узлов

Параметры	Ободочная кишка	Прямая кишка	Всего
Среднее число удаленных лимфатических узлов	$13,9 \pm 12,4$	$19,4 \pm 13,4$	$17,2 \pm 13,3$
из них I порядка	$8,2 \pm 5,2$	$9,8 \pm 6,7$	$9,4 \pm 6,5$
из них II порядка	$5,1 \pm 4,3$	$8,5 \pm 7,6$	$8,2 \pm 6,4$
из них III порядка	$3,1 \pm 2,5$	$2,3 \pm 3,1$	$2,9 \pm 2,3$
Частота поражения лимфатических узлов			
Частота поражения удаленных лимфатических узлов	58,6%	69,7%	65,4%
Лимфоузлы I порядка	32,4%	47,2%	46,2%
Лимфоузлы II порядка	24,6%	31,5%	27,7%
Лимфоузлы III порядка	10%	12,4%	11,3%

культя правой ободочной артерии, подвздошно-ободочная вена, надрыв капсулы селезенки. Среди осложнений, купированных консервативными мероприятиями, можно выделить следующие: инфекционно-воспалительные ( $n=6$ ), дисфункция стомы ( $n=2$ ), пиелонефрит ( $n=1$ ). Тридцатидневная летальность в исследуемой группе больных составила 0,6% (1 из 159), причиной смерти этого пациента стало автодорожное происшествие.

Прослежены 157 пациентов (98,7%), данные о состоянии 2 больных недоступны по причине потери связи с больными из-за смены места жительства. Медиана прослеженности составила  $45,2 \pm 17,4$  мес. (максимальный срок прослеженности – 78 месяцев, минимальный – 9,9 месяцев после операции). За исследуемый период в группе больных отмечено 106 (66,7%) летальных исходов: в 99 наблюдениях смерть наступала вследствие онкологической прогрессии, и только семь человек умерли от причин, не связанных с наличием онкологического заболевания.

В группе пациентов с выполненной расширенной ЛАЭ нами установлено, что только у 3 (2,8%) из 106 умерших пациентов имело место развитие местного рецидива. Рецидивы возникли в сроки после операции (7, 8 и 21 мес). Средний срок до наступления летального исхода у пациентов, подвергнутых расширенным вмешательствам, связанного с прогрессией опухолевого процесса, составил  $20 \pm 13,4$  мес. Следует отметить, что еще у 4 пациентов, подвергнутых расширенным вмешательствам, в настоящее время диагностировано наличие локорегионального рецидива. Таким образом, общая частота местного возврата заболевания составила 4,4%.

При оценке выживаемости двухлетняя кумулятивная выживаемость в группе с расширенными вмешательствами составила 47,5%. Нами было выполнено сравнение кривых выживаемости с применением логорифмического критерия в зависимости от признаков, которые предположительно влияют на выживаемость: факт поражения лимфоузлов, поражение лимфоузлов третьего порядка, степень дифференцировки опухоли и слизееобразование, местнораспространенный характер опухоли, проведение неоадьювантной химиотерапии – ни в одном из этих сравнений значимых отличий кривых выживаемости получено не было.

С целью определения факторов, влияющих на выживаемость был проведен анализ 40 вероятных факторов с применением hazard ratio. Факторами, достоверно влияющими на выживаемость, являются множественный и мультиорганный характер метастатического поражения, в том числе и двухстороннее поражение легких.

## Заключение

Колоректальный рак, находясь на третьем месте среди причин смертности от онкологических заболеваний, является очень важной проблемой. Особенная неудовлетворенность результатами лечения наблюдается в группе больных с синхронным метастатическим злокачественным поражением толстой кишки [10, 11]. Проблема зак-

лючается в отсутствии четких протоколов обследования и лечения столь тяжелой с тактической точки зрения когорты больных. Неопределенными являются очередность и этапность лечения, место химиотерапии и агрессивной хирургии с расширенной лимфаденэктомией в этой группе больных. Отсутствие национальных рекомендаций по лечению бессимптомно протекающего синхронного метастатического колоректального рака является причиной разрозненных данных о результативности той или иной программы лечения. При анализе литературы обращает на себя внимание наличие большого количества работ, демонстрирующих эффективность агрессивной хирургической позиции на продолжительность жизни больных с IV стадией колоректального рака [6, 12-15]. Однако, все опубликованные работы носят сугубо ретроспективный характер и в подавляющем большинстве в своем начале имеют серьезные погрешности в дизайне исследования, следствием чего является сравнение нерепрезентативных выборок пациентов. Актуальность проблемы подчеркивается отсутствием рандомизированных исследований по вопросам лечения синхронного метастатического колоректального рака. Дискуссия современной онкологической общественности сосредоточена не столько на определении значения расширенной лимфаденэктомии, сколько на оценке эффективности традиционной хирургии в качестве первой линии многокомпонентной терапии асимптомного колоректального рака [15-17]. Общепринятой концепцией считается хирургическое лечение осложненного первичного опухолевого процесса с минимальным объемом удаления опухоли кишки [16, 18]. В качестве объяснения многими авторами формулируется необходимость свести к минимуму риски хирургических осложнений, дабы обеспечить максимально раннее начало химиотерапевтического лечения. Таким образом, клиническая медицина стоит перед выбором оптимальной стратегии лечения больных синхронным метастатическим раком толстой кишки.

В заключение стоит отметить, что предлагаемая технология хирургического лечения опухолей толстой кишки позволяет удалить лимфатический коллектор пораженного сегмента толстой кишки. Выполнение расширенной ЛАЭ является необходимым условием лечения метастатического колоректального рака, что подтверждено крайне высокой вероятностью поражения лимфатического аппарата – более 65% пациентов. Частота поражения лимфоузлов первого, второго и третьего порядков составляет 46,2; 27,7 и 11,3% соответственно. Кроме того, во всех 20 случаях выполнения ЛЛАЭ нами были обнаружены пораженные лимфоузлы, что подтверждает наличие и значение латерального пути лимфогенного распространения рака прямой кишки. Столь высокая вероятность поражения удаленных от первичной опухоли лимфатических узлов является обоснованием выполнения расширенной лимфаденэктомии в лечении метастатического колоректального рака. Выполнение оперативных вмешательств с применением расширенной лимфа-

денэктомии не сопровождается увеличением осложнений по сравнению со стандартной хирургией. Кроме того, в группе с расширенными вмешательствами 30-дневная летальность не превышает 1%, а частота послеоперационных осложнений – 12,6%, что свидетельствует о безопасности данного рода экстенсивных хирургических операций.

Резекция первичной опухоли при метастатическом КРР является фактором, увеличивающим продолжительность жизни и устраняющим вероятность осложнений со стороны первичной опухоли, что в свою очередь создает оптимальные условия для проведения химиотерапевтического лечения. В то же время, удаление только первичной

опухоли без выполнения ЛАЭ приводит к оставлению лимфоузлов, риск поражения которых превышает 65%, что является вероятным источником локорегионарного возврата заболевания и в последующем закрывает путь к эффективному использованию системной ХТ для лечения гематогенных метастазов. Предложенная стратегия удаления опухоли в комбинации с расширенной ЛАЭ обеспечивает низкий уровень местного рецидивирования и не увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность, а соответственно открывает новые горизонты лечения перед клиническими онкологами, химиотерапевтами и хирургами, занимающимися лечением гематогенных метастазов колоректального рака.

## Список литературы

1. *Gennari L. et al.* [Study on diagnostic and therapeutic behavior in tumors of the medial-lower third of the rectum in 2 Italian regions] // *Ann. Ital. Chir.* – 1996. – Vol.67(5). – P.653-657; discussion 657-659.
2. *Тарасов В.А., Виноградова М.В., Шаров Ю.К., Ставровиевский В.В.* Хирургическое лечение больных колоректальным раком. – 2005.
3. *Ваиахмадзе Л.А., Трахтенберг А.Х., Хомяков В.М., Сидоров Д.В., Пикин О.В.* Результаты циторедуктивных операций при колоректальном раке с отделенными метастазами // *Российский онкологический журнал.* – 2007.
4. *Manfredi S. et al.* Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol.244(2). – P.254-259.
5. *Bretagne J.F., Manfredi S., Heresbach D.* [Colorectal cancer mass screening: present and future] // *Presse Med.* – 2007. – Vol.36(7-8). – P.1054-1063.
6. *Hurwitz H.* New combinations in metastatic colorectal cancer: what are our expectations? // *Oncologist.* – 2005. – Vol.10(5). – P.320-322.
7. *Saltz L.B. et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.343(13). – P.905-914.
8. *Simmonds P.C. et al.* Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies // *Brit. J. Cancer.* – 2006. – Vol.94(7). – P.982-999.
9. *Cunningham D. et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.351(4). – P.337-345.
10. *Saito Y. et al.* Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* – 2002. – Vol.124(5). – P.1007-1013.
11. *Kobayashi K., Kawamura M., Ishibara T.* Surgical treatment for both pulmonary and hepatic metastases from colorectal cancer // *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* – 1999. – Vol.118(6). – P.1090-1096.
12. *Ike H. et al.* Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer // *Brit. J. Surg.* – 2002. – Vol.89(9). – P.1164-1168.
13. *Jayne D.G. et al.* Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer // *Brit. J. Surg.* – 2002. – Vol.89(12). – P. 1545-1550.
14. *Elias D. et al.* Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease // *Ann. Surg. Oncol.* – 2004. – Vol.11(3). – P.274-280.
15. *Bismuth H. et al.* Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy // *Ann Surg.* – 1996. – Vol.224(4). – P.509-520; discussion 520-522.
16. *Rosen S.A. et al.* Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol.135(5). – P.530-534; discussion 534-535.
17. *Fong Y. et al.* Liver resection for colorectal metastases // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15(3). – P. 938-946.
18. *McCarter, M.D. and Y. Fong.* Role for surgical cytoreduction in multimodality treatments for cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2001. – Vol.8(1). – P.38-43.
19. *Choti M.A. et al.* Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol.235(6). – P.759-766.
20. *Carcinoma, J.c.o.c., Japanese Society for of the Colon and Rectum: General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus.* Kanehara Shuppan. – 2006. – P.83.