

ФГБУ «НИИ онкологии»  
СО РАМН, г. Томск

## ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ (НУЖНО ЛИ УДАЛЯТЬ ПЕРВИЧНУЮ ОПУХОЛЬ? ГДЕ ПРЕДЕЛ РАЗУМНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ?)

С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев

*Удаление первичной опухоли одновременно или последовательно с отдаленными метастатическими очагами не только создает более благоприятные условия для последующей цитостатической и/или таргетной терапии за счет уменьшения объема опухолевых клеток, но и предотвращает развитие тяжелых паратуморальных осложнений, таких как обтурационная толстокишечная непроходимость, распад опухоли с перфорацией или кровотечением, которые потенциально могут привести к гибели больного раньше, чем произойдет фатальное прогрессирование метастатического поражения.*

В настоящее время термин «циторедуктивная операция» перестали связывать исключительно с лечением рака яичников. Подобные операции активно применяются у больных с различными локализациями злокачественных новообразований. Однако отвечая на вопросы, заданные в названии статьи, мы попытались рассмотреть эту проблему лишь с позиций абдоминального хирурга-онколога. В первую очередь, мы остановились на возможностях лечения больных с диссеминированным колоректальным раком (КРР), при котором хирургические технологии прочно вошли в арсенал методов. Преимущество такого подхода доказаны во многих многоцентровых рандомизированных исследованиях [15, 22, 29, 41, 48]. Удаление первичной опухоли одновременно или последовательно с отдаленными метастатическими очагами не только создает более благоприятные условия для последующей цитостатической и/или таргетной терапии за счет уменьшения объема опухолевых клеток, но и предотвращает развитие тяжелых паратуморальных осложнений, таких как обтурационная толстокишечная непроходимость, распад опухоли с перфорацией или кровотечением, которые потенциально могут привести к гибели больного раньше, чем произойдет фатальное прогрессирование метастатического поражения.

### Метастатический колоректальный рак

Считается, что от 20 до 50% больных КРР на момент первичного обращения могут иметь отдаленные метастазы [42]. В Российской Федерации в 2012 году доля пациентов с IV стадией рака ободочной кишки составила 27,5% в общей структуре больных со злокачественным поражением этого органа, удельный вес впервые выявленного запущенного рака прямой кишки и ректосигмоидного перехода равнялся 23,3% [4]. В большинстве случаев диссеминированного КРР (до 75-80%) диагностируется метастатическое поражение печени, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями органа, который является «первым фильтром» для опухолевых эмболов, попадающих в систему воротной вены. При этом почти у каждого четвертого больного с диссеминированным раком, наряду с метастазами в печень, выявляется поражение и других органов, прежде всего легких. Изолированные экстрапеченочные метастазы наблюдаются значительно реже, диссеминаты КРР в легких выявляются примерно в 10%, поражение забрюшинных лимфатических узлов или канцероматоз брюшины – в 6-8% случаев. К сожалению, не более чем у 15-20% больных отдаленные метастазы в печень являются резектабельными, при очаговом поражении легочной ткани этот показатель на порядок меньше, он не превышает 3-5% [12, 22, 41, 48].

Тем не менее, активная хирургическая тактика, подразумевающая оперативное вмешательство, как на первичном очаге, так и на органах, пораженных отдаленными метастазами, обеспечивает значимый прирост показателей выживаемости у данной категории больных, вплоть до 5- и даже 10-летних результатов [11]. В зависимости от способа дополнительного лекарственного лечения и факторов прогноза уровень 5-летней выживаемости, по данным разных авторов, колеблется от 25 до 58%. Действительно, назначение адъювантной химиотерапии после резекции печени обеспечивает повышение общей и безрецидивной 5-летней выживаемости до 51,1-33,5%, по сравнению с больными, не получившими цитос-

татической терапии после аналогичных операций, у которых 5-летние результаты равнялись 41,1-26,7%, соответственно [21, 29].

При сравнительном анализе отдаленной эффективности различных хирургических подходов показано, что при резекции печени по поводу метастатического поражения КРР медиана выживаемости достигает 30-43,2 мес., тогда как при резектабельных очагах у неоперированных пациентов ее значения не превышают 14,2 мес., а при нерезектабельных метастазах – 6,9 мес. Аналогичные данные получены у больных с метастатическим КРР, перенесших удаление только первичной опухоли (паллиативные резекции), в этом случае медиана продолжительности жизни достигает 15-18 мес. После симптоматических операций (колостомия, обходные анастомозы) при сопоставимых по распространенности диссеминированных опухолях медиана выживаемости не превышает 6-7 мес., что фактически равняется продолжительности жизни больных, которые не получали специального противоопухолевого лечения [18, 22].

Таким образом, при метастатическом КРР с поражением печеночной паренхимы необходимо стремиться к максимально радикальному удалению опухолевой ткани. В случае синхронных метастазов предпочтительнее выполнение одновременных вмешательств, как на первичном опухолевом очаге, так и на отдаленных метастазах. Непосредственные и отдаленные результаты лечения подобных операций лучше, чем при разнесенных по времени резекции кишки и удалении метастатических очагов [15, 21]. Критерии нерезектабельности печеночных метастазов также достаточно четко определены, хирургическое вмешательство, помимо соматических противопоказаний, не показано в следующих случаях [41]:

- поражение 6 и более сегментов и/или 70% паренхимы печени;
- инвазия устьев 3-х основных печеночных вен;
- низкие функциональные резервы органа (класс В или С по классификации Child-Pugh);
- неоперабельные экстрапеченочные метастазы.

До конца не решенным вопросом остается целесообразность выполнения расширенной (латеральной) лимфодиссекции (ЛД) при циторедуктивных операциях по поводу диссеминированного рака прямой кишки (РПК). Ряд авторов предлагают использовать эту методику для обеспечения максимальной циторедукции, что является профилактикой местных рецидивов лимфогенного происхождения. Большой опыт накоплен при латеральных лимфодиссекциях у больных с местнораспространенным РПК. Действительно, при поражении этих лимфоколлекторов отмечается снижение уровня 3-летней общей и безрецидивной выживаемости до 60,3% ( $p=0,048$ ) и 31,4% ( $p=0,009$ ) по сравнению с группой больных без лимфогенных метастазов в этой зоне – 90,3% и 70,5% [26, 31]. Однако, необходимость выполнения расширенной лимфодиссекции вызывает возражения многих, прежде всего, западных исследователей [37, 41], их аргументы основаны на том, что частота поражения лимфоузлов III по-

рядка не превышает 8-13%, а расширение объема вмешательства приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений. Поэтому в повседневной практике при циторедуктивных операциях по поводу метастатического колоректального рака можно ограничиться выполнением лимфодиссекции в стандартном объеме. Для определения показаний к выполнению расширенных ЛД необходимо проведение рандомизированных исследований.

Оперативные вмешательства по поводу метастазов колоректального рака в легкие получили меньшее распространение, и, в целом, прогноз у таких больных хуже, чем при метастатическом поражении печени. Однако это не свидетельствует о полной неэффективности хирургического лечения, напротив, по данным International Registry of Lung Metastases, в селективной группе больных КРР с поражением легких 5-летняя выживаемость после R0-резекций составляет 36%, при медиане выживаемости – 35 мес., при «нерадикальных» резекциях легкого эти показатели закономерно снижаются до 13% и 15 мес. соответственно [36]. В качестве благоприятных критериев называются морфологическая характеристика опухоли, продолжительность безрецидивного интервала  $\geq 36$  мес., наличие единичного или солитарных (менее 4 очагов) метастазов, возможность выполнения «радикальной» резекции легкого. В метаанализе, опубликованном в 2012 г., выделены дополнительные негативные факторы [12]. Его авторы на основании анализа результатов 24 исследований, в каждое из которых было включено не менее 40 больных КРР с метастазами в легких (всего 2925 наблюдений), показали, что плохой прогноз имеют пациенты не только с коротким безрецидивным периодом и множественными очагами, но и с поражением лимфоузлов, как ворот печени (25% пациентов на первом этапе выполнены резекции печени по поводу метастазов), так и средостения, а также при повышении уровня РЭА накануне торакотомии. Однако в целом отдаленные результаты у оперированных больных с легочными метастазами КРР оказались вполне благоприятными, показатели 5-летней выживаемости составили от 27 до 68%.

Виды операций, выполняемых по поводу метастатического поражения легких при КРР, существенно разнятся: от пневмонэктомии до атипичных резекций легких, в том числе и двухсторонних. Показано, что уменьшение объема удаляемой легочной паренхимы не оказывает негативного влияния на «радикальность» циторедуктивных операций. С учетом этого, а также тенденций в современной хирургии, направленных на внедрение малоинвазивных технологий, все большее предпочтение отдается торакоскопическим вмешательствам. Естественно, что подобные операции уменьшают продолжительность послеоперационного периода, что гарантирует раннее начало адьювантной терапии, снижают риск развития послеоперационных осложнений, способствуют более адекватной социальной реабилитации, улучшают качество жизни оперированных пациентов [12, 18].

Итогом накопления подобных результатов явилось изменение стандартов лечения колоректального рака с синхронными метастазами в легкие и/или печень, которые были опубликованы в 2012 г. в руководстве ESMO по лечению КРР (Consensus Guideline) [41]. Выделяют 4 группы больных, из них к «хирургическим» относятся группы 0 и 1. В первом случае для пациентов с резектабельными метастатическими очагами методом выбора является либо хирургическое вмешательство с R0-резекцией первичной опухоли и всех отдаленных метастазов с последующей адъювантной химиотерапией FOLFOX в течение 6 мес., либо операция с периоперационной химиотерапией по той же схеме (группа 0). У больных, отнесенных в группу 1, возможность хирургического лечения рассматривается лишь после максимально активной цитостатической терапии и только в случае перехода потенциально резектабельных метастазов в резектабельное состояние. При этом предусматривается необходимость продолжения химиотерапии в аналогичном режиме общей продолжительностью 6 месяцев с учетом длительности предоперационной терапии. В группах 2 и 3, при нерезектабельных метастазах, основным методом лечения является химиотерапия, показанием для проведения паллиативных вмешательств является развитие хирургических осложнений со стороны первичной опухоли (стенозы, кровотечения, перфорации, паратуморальные абсцессы).

Имеются ли пределы для выполнения циторедуктивных операций при метастатическом КРР? В настоящее время предметом изучения остается оценка эффективности циторедуктивных вмешательств при перитонеальной диссеминации колоректального рака, роль и место подобных операций в сочетании с другими методами противоопухолевого воздействия [45, 49]. При таком варианте прогрессирования опухолевого процесса предлагается выполнение максимально «радикальной» перитонеумэктомии с интраоперационной гипертермической химиотерапией (ИГХТ), обычно для перифузии используется раствор цисплатина. Методика находится на этапе накопления клинических результатов, является высокотехнологичным и довольно дорогостоящим приемом. Исследователи, имеющие опыт применения ИГХТ, положительно оценивают ее результаты [38, 39, 47]. В 2010 г. были опубликованы данные французского исследования, которое носило ретроспективный характер [20]. Из 615 пациентов с перитонеальным канцероматозом, получавших лечение в 23 центрах, были отобраны сведения о 440 больных, которые перенесли полную хирургическую циторедукцию в сочетании с ИГХТ. Большинство случаев были представлены раком ободочной кишки (n=341), рак прямой кишки наблюдался у 27 больных, аденокарцинома червеобразного отростка – у 41, тонкой кишки – у 31 пациента. Больные с аппендикулярной псевдомиксомой из анализа исключались. Частота послеоперационных осложнений и летальность не зависели от локализации первичной опухоли, эти показатели составили 31% и 3,9%, соответственно. При сроке динамического

наблюдения, равного 60 мес., показатели общей 5-летней выживаемости оказались более чем удовлетворительными для такой тяжелой и прогностически неблагоприятной когорты больных. При этом значимых различий в отдаленных результатах для большинства локализаций получено не было, так при раке ободочной кишки 5-летняя выживаемость составила 29,7%, при раке прямой кишки – 37,9%, тонкой кишки – 33,8%. Исключением оказались пациенты с аденокарциномой аппендикса, у которых общая 5-летняя выживаемость достигала 63,2% (p=0,01).

С учетом несомненных успехов, полученных при лечении больных с диссеминированным колоректальным раком с использованием хирургических технологий, возникает следующий вопрос: можно ли экстраполировать подобную агрессивную тактику на случаи диссеминированных аденокарцином, поражающих другие органы брюшной полости?

Следует отметить, что для таких локализаций злокачественных опухолей, как рак поджелудочной железы (ПЖ), новообразования желчевыводящих путей, первичный рак печени, целесообразность выполнения «радикальных» циторедуктивных операций, по крайней мере, в настоящее время, представляется сомнительной. Дело в том, что у таких больных, даже при радикальных вмешательствах по поводу локализованных процессов, отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными. В частности, различные варианты билиарного рака характеризуются высокой частотой возникновения местных рецидивов, при этом уровень 5-летней выживаемости не превышает 20-40% [27, 52]. Ситуация с лечением рака поджелудочной железы несколько не лучше: резектабельность составляет 5-20%, а пятилетняя выживаемость у радикально прооперированных больных – 0-5-8%, ее значения существенно зависят от локализации опухолевого процесса в органе, при поражении дистальных отделов поджелудочной железы результаты хуже, чем при раке головки ПЖ. Серьезным фактором, сдерживающим применение циторедуктивных вмешательств при опухолях холангио-панкреато-дуоденальной зоны, является то обстоятельство, что такие операции отличаются крайней степенью хирургической агрессии и тяжелым течением послеоперационного периода [7]. Поэтому паллиативная хирургия при неоперабельных формах рака поджелудочной железы в основном направлена на устранение обтурационной желтухи и непроходимости двенадцатиперстной кишки, выбор делается в пользу дренирующих билиодигестивных операций или установки стентов. При первичном гепатоцеллюлярном раке печени (ГЦР) алгоритм лечения достаточно четко определен, согласно Барселонской классификации (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC) в редакции 2008 г., хирургические вмешательства показаны лишь при раннем ГЦР по BCLC (стадии O-A), что соответствует одиночному очагу или наличию 3 узлов диаметром до 3 см. При более распространенном ГЦР (стадии B и C по BCLC) показано паллиативное или симптоматическое лечение [14, 33].

Таким образом, в качестве второй модели, помимо КРР, для анализа эффективности циторедуктивных операций в абдоминальной онкологии пока можно рассматривать только распространенный рак желудка.

### Рак желудка

Рак желудка (РЖ) остается одним из основных жизнеугрожающих онкологических заболеваний человека в XXI веке [42]. В России РЖ в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями занимает 4-е место (7,3%) и 2-е место (11,5%) среди причин смертности. Необходимо отметить, что, несмотря на развитие и совершенствование диагностических мероприятий, РЖ на территории нашей страны в 60–90% случаев выявляют в III–IV стадии [4]. Борьба за продление жизни этих пациентов является важной задачей современной онкологии.

Основным и практически единственным методом радикального лечения РЖ на сегодняшний день является хирургическое лечение. Однако, несмотря на совершенствование хирургической техники, прогноз течения распространенных форм заболевания при использовании только оперативного метода лечения остается неудовлетворительным [2, 10, 28]. Действительно, при диссеминированном РЖ 5-летняя выживаемость после хирургического лечения не превышает 3–4%. Неутешительные результаты хирургического лечения распространенного РЖ определили тенденцию к расширению показаний в пользу паллиативных резекций и гастрэктомий, направленных на максимально полное удаление первичной опухоли и ее метастазов.

За последние несколько десятилетий взгляды на целесообразность и возможные объемы паллиативных операций претерпели значительные изменения. Еще в середине XX века резекция желудка или гастрэктомия считались противопоказанными при местнораспространенном раке и наличии отдаленных метастазов. Исключение составляло выполнение резекции желудка как вынужденной меры при кровотечении, распаде опухоли и перфорации. Паллиативная гастрэктомия и проксимальная субтотальная резекция считались операциями с неоправданно высоким риском, и в течение длительного времени опыт их выполнения ограничивался единичными наблюдениями [5].

В настоящее время частота выполнения паллиативных резекций, по сведениям различных авторов, составляет от 5 до 20%, что свидетельствует об отсутствии единого мнения в этом вопросе. Нередко причиной отказа от резекции желудка или гастрэктомии служат единичные метастазы в печень, забрюшинные лимфатические узлы, брыжейку поперечной ободочной кишки, в другие органы брюшной полости, ограниченная диссеминация по брюшине [2, 10].

Неизученным остается вопрос о целесообразности лимфодиссекции при местнораспространенном и диссеминированном РЖ. В исследованиях Н. Baba et al. [13] было показано, что лимфодиссекция в объеме D2/D3 при отсутствии метастазов в печень и обширной диссемина-

ции по брюшине достоверно увеличивает продолжительность жизни больных в среднем до 23,6 мес. по сравнению с 11,0 мес. после лимфодиссекции D1. В случае резектабельного РЖ с метастазами в печень и диссеминацией по брюшине расширенная лимфодиссекция не увеличивает продолжительность жизни [19, 30]. В случае поражения метастазами печени средняя продолжительность жизни больных составляет в среднем 1,8–6,1 мес. Если при гастрэктомии с удалением солитарных метастазов в печень удастся достигнуть 5-летней выживаемости у 3–9% больных, то при множественных метастазах лишь немногие больные переживают 10 мес. [12, 17]. Наиболее сложным представляется лечение больных РЖ с диссеминацией по брюшине [Hagiwara, 1998; Cheong, 2007]. В основном, больные с перитонеальными метастазами имеют самую короткую продолжительность жизни: в среднем 1,2–4,5 мес. [16, 24].

Материалы IV международного конгресса по РЖ (Нью-Йорк, США, 2001) позволяют с высокой степенью достоверности отметить обоснованность выполнения циторедуктивных вмешательств при диссеминированном процессе [35]. Причем, даже при внутрибрюшной диссеминации некоторые авторы считают обоснованным удаление не только первичной опухоли и зон регионарного лимфогенного метастазирования, но и визуально определяемых опухолевых отсеков по брюшине. Подобные операции продлевают жизнь больным, а также предотвращают такие фатальные осложнения, как кровотечение из опухоли, перфорация и стеноз. В результате ликвидации дисфагии и болевого синдрома происходит повышение качества жизни пациентов. Кроме того, паллиативные резекции, являясь по сути циторедуктивными операциями, создают благоприятные условия для проведения адьювантного лечения. Необходимо отметить, что послеоперационная летальность после выполнения паллиативных операций существенным образом не отличается от показателей при радикальных оперативных вмешательствах (R0) и колеблется в пределах 1,5–13% [1, 9].

Опыт, основанный на результатах большого числа паллиативных резекций желудка, гастрэктомий и комбинированных операций, позволяет однозначно высказаться в пользу активного хирургического подхода [25, 34, 44, 50]. По данным ГУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург) после выполнения паллиативных резекций (R1–2) была достигнута 3-летняя выживаемость на уровне 4,3%, ни один больной не прожил более 4 лет, медиана выживаемости составила 12 мес. [6]. При этом наглядно было показано улучшение выживаемости больных после паллиативных хирургических вмешательств по сравнению с эксплоративными и симптоматическими операциями.

Принимая во внимание системный характер опухолевого поражения при РЖ IV стадии, становится очевидным, что при помощи только одного хирургического метода невозможно кардинально изменить существующие результаты лечения, что делает актуальным поиск новых подходов к лечению данного заболевания,

связывая его с развитием комбинированного метода лечения.

По данным ряда крупных исследований [16, 32, 46], продолжительность жизни больных, перенесших циторедуктивную операцию, можно улучшить за счет применения адьювантной химиотерапии. Одним из аргументов в пользу комбинации агрессивного хирургического вмешательства и адьювантной химиотерапии может служить модель Norton-Simon, согласно которой предполагается, что по мере уменьшения объема опухоли количество опухолевых клеток, делящихся в данный момент времени, соответственно возрастает [43]. Как известно, практически все химиотерапевтические препараты действуют на «работающую» клетку и не действуют на неактивную фазу или фазу покоя клетки, именуемую G0. Следовательно, устойчивость опухоли к химиотерапии, в первую очередь, определяется числом клеток, находящихся в фазе G0. В результате циторедуктивных операций происходит уменьшение размеров опухоли и в активную фазу деления вовлекаются клетки, находящиеся в фазе G0. Таким образом, учитывая, что чем интенсивнее клетки растут и делятся, тем чувствительнее они к химиотерапии; выполнение циторедуктивной операции целесообразно дополнять проведением послеоперационной химиотерапии.

Спектр цитостатиков, включаемых в различные режимы химиотерапии РЖ, состоит из препаратов платины (цисплатин, оксалиплатин, параплатин), фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин), таксанов (доцетаксел, паклитаксел), антрациклиновых антибиотиков (эпирубицин) и т. д. Необходимо отметить, что на сегодняшнем этапе противоопухолевой терапии РЖ «золотого стандарта» лечения нет. В связи с этим цитостатическая терапия формируется в зависимости от приоритетов клинициста и общего состояния больного.

В МНИОИ им. П.А. Герцена проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 200 больных резектабельным РЖ IV стадии, из них у 132 (66%) в сочетании с адьювантной химиотерапией [10]. Послеоперационные осложнения развились у 78 (39%) больных, умерло 20 пациентов (10%). В целом показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составили 52%, 14,6% и 11,1%.

По данным Р.А. Хвастунова с соавт. (2012) [9], у 284 больных распространенным и диссеминированным РЖ были проведены паллиативные резекции и гастрэктомии, из них у 101 больного в послеоперационном периоде использовалась адьювантная химиотерапия (48 больных – комбинация FАС (фторурацил, адриамицин, платина) и 53 больных – монотерапия капецитабином). После паллиативных операций 1 год пережило 46,8% больных, 2 года – 13,1% и 3 года – 5,7%, при средней продолжительности жизни 11,5 мес. ( $p < 0,05$ ). Полученные отдаленные результаты авторы сравнили с исходами пробных операций, при которых средняя продолжительность жизни составила 4,2 мес. Потенциал адьювантной химиотерапии позволил увеличить 1-годовалую выживаемость в группе комбинированного лечения до 67,2%, 2-летнюю

до 22,3% и 3-летнюю до 8,9%. При этом средняя продолжительность жизни на терапии FАР составила 13,6 мес., на терапии капецитабином 22,6 мес. ( $p < 0,05$ ).

В ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (г. Томск) разработан способ комбинированного лечения РЖ IV стадии, состоящий из циторедуктивной операции и послеоперационной химиотерапии капецитабин/цисплатин [8]. После циторедуктивных вмешательств частота послеоперационных осложнений и летальность составила 19,4% и 4,8%, соответственно. Показано, что циторедуктивные операции и адьювантная химиотерапия позволяют значительно улучшить показатели 1- и 2-летней выживаемости до 89,1% и 16,9% в сравнении с только хирургическим лечением – 15,7% и 0%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Авторы делают вывод о том, что циторедуктивные операции с последующей химиотерапией обеспечивают более выраженный и длительный противоопухолевый эффект и достоверно улучшают показатели качества жизни больных РЖ IV стадии в сравнении с только хирургическим лечением.

При диссеминации опухолевого процесса по брюшине наиболее перспективным методом комбинированного лечения является выполнение расширенных вмешательств с перитонеумэктомией в сочетании с гипертермической интраоперационной интраперитонеальной химиотерапией [3, 40], что позволяет увеличить медиану продолжительности жизни до 12 мес., а общую 5-летнюю выживаемость до 11–20% [45].

В связи с недостаточной эффективностью цитостатической терапии идет активный поиск молекулярных мишеней для проведения таргетной терапии в сочетании с химиотерапией (экспрессия HER2 new, K-ras-мутация, BRAF-мутация, BRCA-мутация и др.) [51]. Так, например, выявлено, что около 20% больных РЖ имеют высокую экспрессию гена HER2 new, и в некоторых рекомендациях по лечению метастатического РЖ введены схемы химиотерапии в сочетании с моноклональным антителом трастузумабом (герцептин). В нашей стране также зарегистрировано показание по использованию трастузумаба при лечении метастатического РЖ с высокой экспрессией HER2 new в сочетании с химиотерапией. Кроме того, предметом рандомизированных исследований при РЖ является использование ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб и др.), блокаторов m-tor (афинитор) и других моноклональных антител (бевацизумаб, цитуксимаб, панитумумаб).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что выявление РЖ в запущенной стадии далеко не всегда предопределяет печальный исход. Современная лечебная тактика в отношении диссеминированного РЖ должна базироваться на активной хирургической позиции. Анализ литературы последних лет позволяет с высокой степенью достоверности признать обоснованность выполнения паллиативных вмешательств у данной категории больных. Если по итогам комплексного обследования отсутствуют данные о нерезектабельности первич-

ной опухоли, нет абсолютных функциональных противопоказаний к оперативному вмешательству, то следует ставить вопрос о выполнении паллиативной резекции или гастрэктомии. В случае обнаружения отдалённых метастазов в брюшной полости необходимо стремиться к максимально полному их удалению за счёт расширения вмешательства на путях лимфооттока, резекции органов и иссечения перитонеальных диссеминатов. Пал-

лиативные резекции способны не только бороться с жизнеугрожающими осложнениями опухолевого процесса и повышать качество жизни больных, но и позволяют максимально сократить опухолевую массу в организме больного и создать наиболее благоприятные условия для последующего лекарственного лечения, что способствует повышению 5-летней выживаемости больных резектабельным РЖ IV стадии.

## Литература

1. Ганцев Ш.Х., Арыбжанов Д.Т., Кулакеев О.К., Юнусметов И.Р. Результаты лечения больных раком желудка IV стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 2 (32). – С. 67–69.
2. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. и др. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка // Анн. хир. – 2002. – № 2. – С. 33–41.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В. и др. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21. – № 1. – С. 11–20.
4. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 232 с.
5. Злокачественные опухоли: клиническое руководство / Под ред. Н.Н. Петрова, С.А. Холдина. – Л.: Медгиз, 1952. – Т. 2. – С. 573–577.
6. Карачун А.М. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных хирургических вмешательств по поводу местнораспространенного рака желудка // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 1 (43). – С. 51–55.
7. Коханенко Н.Ю., Игнатов А.М., Лисочкин Б.Г., Саврасов В.М. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 37–43.
8. Попов Д.Н. Комбинированное лечение рака желудка IV стадии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2005. – 18 с.
9. Хвастунов Р.А., Иванов А.И., Девятченко Т.Ф. Кселода в комбинации с циторедуктивной хирургией в лечении распространенного рака желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 3. – С. 11–15.
10. Чиссов В.И., Ваишмадзе Л.А., Бутенко А.В. и др. Пути улучшения результатов лечения больных раком желудка IV стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 2 (14). – С. 3–7.
11. Abbas S., Lam V., Hollands M. Ten-year survival after liver resection for colorectal metastases: systematic review and meta-analysis //
12. Aoyagi K., Koufuji K., Yano W.I. et al. Long-term survival after gastric cancer with liver metastases: a report of two cases // Kurume Med. J. – 2001. – Vol. 48 (4). – P. 335–338.
13. Baba H., Maehara Y., Inutsuka S. et al. Effectiveness of extended lymphadenectomy in noncurative gastrectomy // Am. J. Surg. – 1995. – Vol. 169. – № 2. – P. 261–265.
14. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma // Liver. Transpl. – 2004. – Vol. 10. – P. S115–S120.
15. Chen J., Li Q., Wang C. et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis // Int. J. Colorectal Dis. – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 191–199.
16. Cheong J.H., Shen J.Y., Song C.S. et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 14 (1). – P. 61–68.
17. Chow L.W., Lim B.H., Leung S.Y., et al. Gastric carcinoma with synchronous liver metastases: palliative gastrectomy or not? // Aust. N. Z. J. Surg. – 1995. – Vol. 65 (10). – P. 719–723.
18. De Haas R.J., Wicherts D.A., Flores E. et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is still contraindication to surgery? // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 248. (4). – P. 626–637.
19. Doglietto G., Pacelli K., Caprino P. et al. Palliative surgery for far-advanced gastric cancer: a retrospective study on 305 consecutive patients // The Am. Surgeon. – 1999. – Vol. 65 (4). – P. 352–355.
20. Elias D., Glehen O., Pocard M. et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix // Ann. Surg. – 2010. – Vol. 251 (5). – P. 896–901.
21. 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, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601 // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49 (1). – P. 90–97.
22. Folprecht G., Bechstein W.O. Neoadjuvant therapy concepts for liver metastases // Chirurg. – 2011. – Vol. 82 (11). – P. 989–994.

23. Gonzalez M., Poncet A., Combescure C. et al. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20 (2). – P. 572–579.
24. Hagiwara A., Sawai K., Sakakura C. et al. Complete omentectomy and extensive lymphadenectomy with gastrectomy improves the survival of gastric cancer patients with metastases in the adjacent peritoneum // *Hepatogastroenterology.* – 1998. – Vol. 45 (23). – P. 1922–1929.
25. Ikeguchi M., Kader A., Takaya S. et al. Treatment of patients with stage IV gastric cancer // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2013. – Vol. 44 (2). – P. 199–202.
26. Ishimoto T., Nakanishi M., Konishi H. et al. Laparoscopic lateral lymph node dissection technique and short-term results in our hospital // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2013. – Vol. 40 (12). – P. 1924–1926.
27. Jarnagin WR., Fong Y., DeMatteo R.P. et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma // *Ann. of Surg.* – 2001. – Vol. 234. – P. 507–517.
28. Karpeh M.S. Jr. Palliative treatment and the role of surgical resection in gastric cancer // *Dig. Surg.* – 2013. – Vol. 30 (2). – P. 174–180.
29. Kato T., Yasui K., Hirai T. et al. Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference of effectiveness of hepatectomy: analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions // *Dis. Col. Rec.* – 2003. – Vol. 46. – P. 22–31.
30. Lee J.H., Nob S.H., Lab K.H. et al. The prognosis of stage IV gastric carcinoma after curative resection // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48 (42). – P. 1802–1805.
31. Lim S.B., Yu C.S., Kim C.W. et al. Clinical implication of additional selective lateral lymph node excision in patients with locally advanced rectal cancer who underwent preoperative chemoradiotherapy // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2013. – Vol. 28 (12). – P. 1667–1674.
32. Lin SZ., Tong H.F., You T. et al. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 134 (2). – P. 187–192.
33. Llovet J.M., DiBisceglie A.M., Bruix J. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma // *J. Natl Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100 (10). – P. 698–711.
34. Lupaescu C., Andronic D., Ursulescu C. et al. Palliative gastrectomy in patients with stage IV gastric cancer – our recent experience // *Chirurgia (Bucur.)* – 2010. – Vol. 105 (4). – P. 473–476.
35. Malheiros C.A., Salgueiro L.T., Ilias E.J. et al. Palliative gastrectomy: is it worth it? // 4<sup>th</sup> Intern. Gastric Cancer Congress. – New-York, USA, 2001.
36. Mongil Poce R., Pagtis Navarrete C., Ruiz Navarrete J.A. et al. Survival analysis of resection of lung metastases from colorectal cancer // *Arch. Bronconeumol.* – 2009. – Vol. 45 (5). – P. 235–239.
37. Moriya Y. Differences in rectal cancer surgery: East versus West // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10 (11). – P. 1026–1027.
38. Nomura E., Niki M., Fujii K. et al. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemotherapy and left upper abdomen evisceration for advanced gastric cancer // *Gastric Cancer.* – 2001. – Vol. 4. – P. 75–82.
39. Rivard J.D., McConnell Y.J., Temple W.J., Mack L.A. Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 109 (2). – P. 104–109.
40. Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M. et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intra-peritoneal-chemotherapy: A single western center experience // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 34 (11). – P. 1246–1252.
41. Schmoll H.J., Van Cutsem E., Stein A. et al. ESMO Consensus Guidelines for anagement of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23 (10). – P. 2479–2516.
42. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* – 2012. – Vol. 62. – P. 10–29.
43. Simon R., Norton L. The Norton-Simon hypothesis: designing more effective and less toxic chemotherapeutic regimens // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2006. – Vol. 3 (8). – P. 406–407.
44. Sougioultzis S., Syrios J., Xynos I.D., et al. Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: a retrospective analysis // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37 (4). – P. 312–318.
45. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal surface malignancy using intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2009. – Vol. 10 (12). – P. 1965–1977.
46. Van Cutsem E., Dicato M., Geva R. et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO / World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010 // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22, Suppl. 5. – V. 1–9.
47. Votanopoulos K.I., Swett K., Blackham A.U. et al. Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Carcinomatosis from Rectal Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 20 (4). – P. 1088–1092.
48. Wieser M., Sauerland S., Arnold D. et al. Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials // *BMC Cancer.* – 2010. – Vol. 21 (10). – P. 309.

49. Yonemura Y, Fujinura T, Fushida S. et al. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46. – P. 601–609.
50. Zhang JZ, Lu HS, Huang CM. et al. Outcome of palliative total gastrectomy for stage IV proximal gastric cancer // *Am. J. Surg.* – 2011. – Vol. 202 (1). – P. 91–96.
51. Zhang XL, Yang YS, Xu DP. et al. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33 (10). – P. 2112–2118.
52. Zbu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma // *Oncologist*. – 2010. – Vol. 15. – P. 168–181.