

*Санкт-Петербургский  
клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)*

# **ПАЛЛИАТИВНЫЕ РЕЗЕКЦИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: КОМУ И КОГДА? ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

**И.И. Алиев, Д.А. Ивлев, А.Ю. Бердинских, Е.Ю. Климов**

## **PALLIATIVE RESECTIONS IN METASTATIC COLORECTAL CANCER: TO WHOM AND WHEN? LITERATURE REVIEW**

**И.И. Алиев**

*Кандидат медицинских наук, врач-онколог,  
заведующий отделением,  
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.  
E-mail: doctoraliev@mail.ru.*

**Д.А. Ивлев**

*Врач-онколог,  
онкологическое хирургических методов лечения  
(колопроктологическое) отделение.  
E-mail: drferz@mail.ru.*

**А.Ю. Бердинских**

*Врач-онколог,  
онкологическое хирургических методов лечения  
(колопроктологическое) отделение.  
E-mail: antonberdinskikh@gmail.com.*

**Е.Ю. Климов**

*Врач-онколог,  
онкологическое хирургических методов лечения  
(колопроктологическое) отделение.  
E-mail: klimentij@yandex.ru.*

**I.I. Aliev**

*Candidate of Medicine, Oncologist,  
Head of Coloproctological Department,  
St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types of Medical Care  
(Oncological),  
197758, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya ul., 68A, Lit. A.  
E-mail: doctoraliev@mail.ru.*

**D.A. Ivlev**

*Oncologist, Coloproctological Department.  
E-mail: drferz@mail.ru.*

**A.Y. Berdinskikh**

*Oncologist, Coloproctological Department.  
E-mail: antonberdinskikh@gmail.com.*

**E.Y. Klimov**

*Oncologist, Coloproctological Department.  
E-mail: klimentij@yandex.ru.*

Заболеваемость и смертность от колоректального рака остается высокой во всем мире, несмотря на несомненный успех в лечении данной патологии за последние годы. Основной причиной смерти является прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения. В данной клинической группе невозможно применить стандартизованный подход к лечению ввиду множества вариантов течения патологического процесса, что и требует постоянного поиска решения проблемы и подбора алгоритмов лечения. Целью данного обзора было изучить вопрос целесообразности выполнения паллиативных операций при раке прямой и ободочной кишки и их влияние на общую выживаемость и эффективность лечения. Несомненным остается факт необходимости проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований на эту тему.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы в печени, паллиативные операции, общая выживаемость.

Morbidity and mortality from colorectal cancer remains high in the world, despite the undoubted success in the treatment of this pathology in recent years. The main cause of death is the progression of the disease in form of metastatic process. In this clinical group it is impossible to apply a standardized approach to treatment due to many different options for the course of the pathological process, which requires a constant search for a solution to the problem and selection of effective treatment options. The aim of this review was to investigate the feasibility of performing palliative surgery for rectal and colon cancer and their impact on overall survival and treatment efficacy. There is no doubt that there is a need for large RCTs.

**Keywords:** colorectal cancer, hepatic metastases, palliative surgery, overall survival.

## Введение

Заболеваемость колоректальным раком (КРР) неуклонно растет среди обоих полов во всем мире, занимая третью строчку в рейтинге распространенности онкологической патологии, а в США в 2020 году ставшей второй причиной смерти после опухолей легких и бронхов [1]. В Российской Федерации складывается аналогичная картина, первичный диагноз КРР устанавливается у более чем 60 тыс. человек ежегодно [2]. Несмотря на обширное введение скрининговых программ в развитых странах, частота встречаемости распространенных форм остается высокой и составляет порядка 30%, а медиана выживаемости этих пациентов не превышает 14 месяцев [3].

Согласно данным англоязычной литературы, от 20% до 34% больных с впервые выявленным КРР уже имеют отдаленные метастазы в печени [4, 5], большая часть из которых (около 80%) признаются нерезектабельными [6]. Еще примерно у стольких же пациентов будут выявлены метакронные очаги в процессе лечения [7], что, исходя из ряда исследований, является относительно благоприятным прогностическим фактором нежели синхронные вторичные очаги [8]. В этом контексте возникает несколько вопросов. Оперативно ли метастатическое заболевание? Если да, то должна ли быть резекция синхронной или этапной и в каком порядке она должна выполняться? Если генерализованный процесс нерезектабелен, то должна ли производиться резекция первичной опухоли? Эти и другие вопросы являются предметом серьезных дискуссий, отражающих сложность лечения метастатического КРР.

Исторически, пациенты с метастатическим КРР (МКРР) были оперированы в объеме резекции первичной опухоли только лишь в случае развития опухоль-ассоциированных осложнений (острая кишечная непроходимость, перфорация, распад, массивное кровотечение и т.д.) или их угрозы. Изначально кон-

цепция паллиативных резекций при метастатической болезни зародилась для почечно-клеточного рака [9–11]. Полученные данные в дальнейшем послужили основой для большого количества ретроспективных анализов и рандомизированных клинических исследований по поводу солидных опухолей других локализаций, но результаты последних иногда были столь противоречивы, что сформулировать однозначный вывод было невозможно [12, 13]. В настоящее время плановое хирургическое лечение первичной опухоли у пациентов с 4-ой стадией заболевания обусловлено резектабельностью метастатических очагов. Так как наиболее частым путем метастазирования колоректального рака является печень, у большинства пациентов с 4-ой стадией заболевания с локализацией очагов в одной из долей, хирургическое лечение повышает шансы на радикальную резекцию [14]. В пограничных случаях ряд авторов описывают случаи проведения предоперационной химиотерапии с последующими резецирующими вмешательствами на печени и синхронными резекциями первичной опухоли. В 2005 году Европейская ассоциация гепатологов предложила измененную систему стадирования на этапе отдаленных метастазов:

- IVa – метастазы в печени легко удалимы;
- IVb – метастазы в печени практически удалимы;
- IVc – метастазы в печени, которые могут быть удалены после уменьшения их размеров;
- IVd – метастазы в печени практически неудаимы;
- Va – метастазы внепеченочной локализации, которые могут быть удалены;
- Vb – метастазы внепеченочной локализации, которые не могут быть удалены.

Таким образом, имеется три категории пациентов с метастатическим поражением печени, которые подходят под критерии резектабельности: 1 – метастазы в печени являются явно резектабельными; 2 – мета-

стазы в печени неудаляемы на момент их выявления, однако могут стать таковыми при проведении индукционной ХТ; 3 – метастазы в печени нерезектабельны на момент их выявления, и с малой долей вероятности станут такими после системного лечения.

Считается, что выполнение любого резекционного вмешательства, вне зависимости от соблюдения принципов абластики и антиабластики, использования малоинвазивных хирургических технологий может приводить к молниеносному прогрессированию за счет супрессии противоопухолевого иммунитета и выхода большого количества злокачественных клеток в кровоток, что в свою очередь будет нивелировать потенциальный положительный эффект от циторедуктивной операции [15]. В этой статье проводится обзор опубликованной литературы с целью разработки научно обоснованного подхода к ведению различных клинических сценариев, связанных с метастатическим колоректальным поражением.

## Материалы и методы

Наглядным образом проспективное рандомизированное исследование «EORTC CLOCC trial» демонстрирует улучшение общей выживаемости в группе, где проводились резецирующие вмешательства и системная химиотерапия чем в группе пациентов, которым была проведена лишь лекарственная терапия [16]. В группе пациентов, которым проводилось комбинированное лечение 8-летняя выживаемость составила 36%, в сравнении с группой, пациентам которой проведена только химиотерапия – 9%. Выживаемость без прогрессирования составила 16,8 и 9,9 месяцев соответственно.

Исторически сложилась определенная последовательность в лечении метастатических опухолей ободочной кишки, в которой первым этапом проводилась химиотерапия, затем резекция первичной опухоли, и завершающим этапом проведение хирургического вмешательства на печени. Во многом такой подход продиктован тяжестью состояния пациентов с 4 стадией заболевания, нарушением гомеостаза, тяжестью течения послеоперационного периода [17, 18].

Ввиду наличия успехов в развитии современной хирургии и анестезиологии, все больше авторов рекомендуют использовать одновременный подход к хирургическому лечению метастатического колоректального рака [19, 20].

Сообщается, что показатели общей выживаемости в течение 1 года и 5 лет имеют схожие данные с группой пациентов, в лечении которых был использован этапный подход (через 1 год 90,5% и 92,6%, соответственно, и через 5 лет 38,8% и 38,9%, соответственно). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 25,3% в группе с одновременным хирургическим лечением и 24,3% в контрольной группе [21, 22].

В 1999 году Scoggins опубликовал данные своего ретроспективного исследования, отметив, что только

у двух из 89 пациентов (8,7%) развились осложнения со стороны первичной опухоли, требовавшие экстренного хирургического вмешательства в процессе химиотерапии. В группе больных, которым были выполнены резекционные вмешательства, констатировали высокий процент послеоперационных осложнений (более 30%), а послеоперационная летальность составила 4,6%. Медиана выживаемости в группе резекций составила 14,5 месяцев, против 16,6 месяцев в группе сравнения, однако, различия были признаны статистически незначимыми [23].

В дальнейшем Cook с соавторами в 2005 году опубликовал результаты крупного ретроспективного исследования (n=26,754), в которых отметил высокую частоту (до 66%) выполнения паллиативных резекций, но сформулировать достоверные критерии отбора пациентов для хирургического лечения не удалось в связи с неоднородностью представленных данных [24]. Исходя из данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database, USA), практика выполнения циторедуктивных операций уменьшалась с 2000-х годов, однако по-прежнему оставалась широко распространенной [25, 26]. По мнению авторов, тенденция к этому кроется в повсеместном внедрении в указанный временной период современных химиотерапевтических и таргетных препаратов, что в свою очередь позволило улучшить результаты лечения. Китайские специалисты сделали вывод, что взаимосвязь между увеличением выживаемости и удалением первичной опухоли у пациентов с генерализованным КРР, имеет место быть только лишь при применении современных химиотерапевтических агентов [27]. В других исследованиях отмечалось, что частота «кишечных» осложнений при проведении системного лечения не зависит от факта выполнения профилактической резекции у бессимптомных опухолей [28, 29].

Как ранее уже было сказано, польза от резекции первичной опухоли при метастатическом процессе была широко изучена во многих ретроспективных исследованиях, систематических обзорах и мета-анализах [30, 31]. Большинство из этих исследований предполагают потенциальный выигрыш от циторедуктивной операции в онкологических результатах, но эти выводы считаются недостоверными в связи с наличием так называемой системной ошибки выборки (bias). Это объясняется тем, что пациенты, перенесшие резекционные вмешательства, часто имеют лучшие функциональные результаты и меньшую распространенность онкологического процесса, чем больные, получившие симптоматические вмешательства или же неоперированные вовсе. Так, например, Clancy с коллегами в своем мета-анализе 21 исследования (19 ретроспективных, 2 когортных) продемонстрировали увеличение общей выживаемости на 6,4 месяца у пациентов, перенесших паллиативную резекцию, при этом отметив наличие системной ошибки выборки в ряде наблюдений, заключающейся

в том, что пациенты, которым удалили первичную опухоль, имели меньшее число вторичных изменений в печени и других органах и локализацию опухоли не в прямой кишке [32].

Относительно недавно Европейскими коллегами был проведен анализ базы данных ARCAD, включающей 8 РКИ с выборкой 3 423 пациентов, получающих системную терапию с добавлением таргетных препаратов [33]. Примерно половине из них были выполнены циторедуктивные операции, что подтверждает широкую распространенность этой процедуры в настоящее время. Авторы показали, что больные из группы без резекции и с синхронно выявленными отдаленными метастазами имели значительно худшую медиану выживаемости без прогрессирования заболевания и общую выживаемость по сравнению с пациентами, получившими паллиативное вмешательство или же с метастазным прогрессированием заболевания. Тем не менее, эти результаты так же не исключают предвзятости отбора (bias), поскольку причины для (не)резекции не были предоставлены.

С внедрением антиангиогенной терапии в стандарты лечения мКРР, в литературе стали появляться заметки об увеличившемся количестве осложнений со стороны первичной опухоли, а именно некрозе и распаде на фоне лечения. Так McCahill с коллегами в своей работе, посвященной анализу II фазы клинического исследования NSABP Trial C-10 (n=86), отметили 14% частоту осложнений на фоне FOLFOX + бевацизумаб, зарегистрировав при этом два случая летального исхода именно от перфорации первичной опухоли и разлитого перитонита [34].

Среди онкологов одной из главных тем для обсуждения является прогностическая значимость локализации первичной опухоли, как для локализованного, так и для генерализованного процесса. Считается, что прогностически менее благоприятно протекают правосторонние локализации в связи с их большей устойчивостью к анти-EGFR терапии, особенностью клинического течения и метастазирования [35]. В 2017 году Чанг в своей ретроспективной работе (n=194) пришел к выводу о том, что пациенты с левосторонним КРР IV стадии имели больший прирост ОБ при выполнении паллиативной резекции, чем пациенты с правосторонней опухолью (P=0,009). Не было обнаружено статистически значимой разницы между паллиативной хирургической резекцией первичной опухоли и химиотерапией у бессимптомных пациентов с мКРР, однако паллиативная резекция может увеличить ОБ у пациентов с левосторонней локализацией более чем на 8 месяцев [36].

Одним из факторов, определяющих выгоду от выполнения циторедуктивной операции, мог бы стать мутационный статус опухоли. Высказываются предположения о влиянии мутации гена KRAS на увеличение медианы ОБ при выполнении паллиативной резекции. Kodaz с коллегами постановил двухкратный

прирост ОБ у пациентов с мутацией KRAS, однако данные были признаны недостоверными (P=0,002) и требуют проведения более крупных проспективных клинических исследований [37].

За последнее время среди онкологов были попытки разработки прогностических шкал для определения целесообразности выполнения паллиативной резекции, основанные на компиляции ряда лабораторных показателей. В работе китайских коллег этими биомаркерами являлись уровни ракового эмбрионального антигена (РЭА), СА 19-9, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС). Все пациенты были разделены на 3 группы: высокого, промежуточного и низкого риска. Достоверно польза от паллиативной резекции была доказана только в группе низкого индекса [38]. В другом китайском ретроспективном исследовании, датированном 2016 годом, сравнивали показатели ОБ и времени до прогрессирования после первой линии химиотерапии у двух групп пациентов с и без паллиативной резекции. Учеными был произведен мультифакторный анализ с акцентом на показатели уровня ЛДГ и РЭА. В заключении авторы показали, что паллиативная резекция достоверно увеличивает ОБ и время до прогрессирования, а также может уменьшить количество вовлеченных в метастатический процесс органов. Несмотря на отсутствие серьезных хирургических осложнений, авторы рекомендуют вмешательство только пациентам с нормальным уровнем ЛДГ и РЭА менее 70 нг/мл [39]. Другие же исследователи закономерно отмечают увеличение числа послеоперационных осложнений у пациентов, имеющих массивное опухолевое поражение печени, которое, как правило, напрямую коррелирует с биохимическими показателями сыворотки [40].

Кроме преимущества в увеличении общей выживаемости, одним из основных аргументов в пользу плановых паллиативных резекций при бессимптомно текущем мКРР, является снижение риска послеоперационных осложнений относительно больных прооперированных по ургентным показаниям на фоне химио-индуцированной миелосупрессии [18]. Однако, сама по себе плановая операция не исключает риска послеоперационных осложнений (кровотечение, несостоятельность анастомоза, кишечная непроходимость и др.), которые могут потребовать повторной интервенции, что в конечном итоге приведет к отсрочке на неопределенный период или же вовсе исключит возможность проведения системного лечения. Так Temple в своей работе указывает на разницу во времени почти в 3 недели до начала химиотерапии – 38 против 58 дней после постановки диагноза между группой без резекции и группой резекции соответственно [41]. Но благодаря совершенствованию хирургических технологий этот временной интервал может быть редуцирован за счет

использований малоинвазивных (лапароскопических, робот-ассистированных) процедур, уменьшения объема лимфодиссекции и сохранением сосудов, питающих кишечную стенку [42].

При наличии субкомпенсированных нарушений толстокишечной проходимости в ряде случаев показана эндоскопическая установка саморасширяющихся стентов. Преимуществом стентирования перед хирургическим вмешательством, будь то формирование разгрузочной стомы или же обструктивной резекцией, являются кратчайшие сроки пребывания пациента в стационаре, раннее начало специализированного лечения и низкий процент послеоперационных осложнений [43]. В противовес этому были представлены результаты исследований, указывающих на сомнительную долгосрочную перспективу и безопасность процедуры стентирования [44]. Таким образом стентирование предпочтительно у пациентов с низким функциональным статусом и короткой ожидаемой продолжительностью жизни. Так же следует отметить, что ряд авторов в своих ретроспективных работах отмечал повышенный риск перфорации кишечной стенки металлической конструкцией на фоне терапии бевацизумабом [45].

Еще одним аргументом в пользу паллиативных резекций при IV стадии КРР является более точное стадирование, особенно в отношении карциноматоза брюшины, путем прямой визуализации брюшной полости.

## Заключение

Потенциальная польза от выполнения циторедуктивных операций является предметом непрекращающихся дискуссий на протяжении длительного времени. Если для первичных опухолей, проявляющихся какими-либо жизнеугрожающими осложнениями (токсико-анемический синдром, кишечная непро-

ходимость, перфорация и распад) принятие решений о лечебной тактике не представляет сложности, то для бессимптомно текущих опухолей вопрос паллиативной резекции остается открытым до сих пор, и стратегия ведения должна приниматься мультидисциплинарной командой индивидуально для каждого больного. Несмотря на то, что современные западные и восточный гайдлайны (NCCN, ESMO, JSCCR [46]) не рекомендуют выполнение паллиативных резекций у бессимптомных пациентов, этот тип вмешательства представляет собой обычную практику даже в эру таргетной и иммунотерапии. Российская идеология лечения мКРР больше акцентирована на стремлении выполнения циторедуктивных операций на первом этапе с последующим системным воздействием на вторичные очаги. Ретроспективные исследования подтверждают тезис о том, что удаление первичной опухоли может привести к улучшению показателей общей выживаемости, но молекулярные механизмы, лежащие в основе этого явления, недостаточно изучены и нуждаются в дальнейшем уточнении.

На сегодняшний день опубликовано несколько прогностических шкал, которые коррелируют клинические и лабораторные переменные, риски исходов оперативных вмешательств, но их достоверность является сомнительной и вряд ли может помочь в работе клинициста. В настоящее время проводятся РКИ, которые должны поставить точку в этом насущном вопросе. До тех пор, пока результаты крупных РКИ не будут опубликованы, решение о необходимости циторедуктивной операции должно приниматься в составе мультидисциплинарной команды, учитывая не только факторы со стороны опухоли (ее локализацию, распространенность метастатического процесса, мутационный статус), но и пациента (функциональное состояние, возможность выполнения малоинвазивных процедур, желание больного).

## Список литературы

1. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. – [Электронный ресурс] – URL: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?ga=2.161757564.1511676854.1597397038-1181596019.1597397038#!/>.
2. Капрын А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) // МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М., 2019. – 249 с.
3. Siegel R., DeSantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics // A Cancer Journal for Clinicians. – 2014. – Vol. 64(2). – P. 104–117.
4. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H., Amisano M., Massucco P., Sperti E., Capussotti L. Asymptomatic Colorectal Cancer with Unresectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? // Annals of Surgical Oncology – 2006 – Vol. 14(2). – P. 766–770.
5. Hayashi M., Inoue Y., Komeda K., Shimizu T., Asakuma M., Hirokawa F., Tanigawa N. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis // BMC Surgery. – 2010. – Vol. 10(1).
6. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.-H., Pozzo C., Poston G., Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases // European Journal of Cancer. – 2006. – Vol. 42(14). – P. 2212–2221.
7. Kemeny N., Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma // J Hepatobiliary Pancreat Surg. – 1999. – Vol. 6(1). – P. 39–49.

8. Tsai M.-S., Su Y.-H., Ho M.-C., Liang J.-T., Chen T.-P., Lai H.-S., Lee P.-H. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – Vol. 14(2). – P. 786–794.
9. Heng D.Y.C., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.-L., Knox J.J., Choueiri T.K. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium // *European Urology*. – 2014. – Vol. 66(4). – P. 704–710.
10. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis // *The Journal of Urology*. – 2004. – Vol. 171(3). – P. 1071–1076.
11. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., Heng D.Y.C. The Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy // *The Journal of Urology*. – 2011. – Vol. 185(1). – P. 60–66.
12. Steuber T., Berg K.D., Røder M.A., Brasso K., Iversen P., Huland H., Mandel P. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study // *European Urology Focus*. – 2017. – Vol. 3(6). – P. 646–649.
13. Dittmar Y., Rauchfuss F., Goetz M., Jandt K., Scheuerlein H., Heise M., Settmacher U. Non-curative gastric resection for patients with stage 4 gastric cancer – a single center experience and current review of literature // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2012. – Vol. 397(5). – P. 745–753.
14. Leporrier J., Maurel J., Chiche L., Bara S., Segol P., Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer // *British Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 93(4). – P. 465–474.
15. Tobme S., Simmons R.L., Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases // *Cancer Research*. – 2017. – Vol. 77(7). – P. 1548–1552.
16. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P.E.N., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004) // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23(10). – P. 2619–2626.
17. Kimura F., Miyazaki M., Suwa T., Kakizaki S., Itoh H., Kaibo T., Shimizu H. Reduced hepatic acute-phase response after simultaneous resection for gastrointestinal cancer with synchronous liver metastases // *British Journal of Surgery*. – 1996. – Vol. 83(7). – P. 1002–1006.
18. Lam V.W.T., Laurence J.M., Pang T., Johnston E., Hollands M.J., Pleass H.C.C., Richardson A.J. A systematic review of a liver – first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases // *HPB*. – 2014. – Vol. 16(2). – P. 101–108.
19. Martin R., Paty P., Fong Y., Grace A., Coben A., DeMatteo R., Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2003. – Vol. 197(2). – P. 233–241.
20. Luo Y., Wang L., Chen C., Chen D., Huang M., Huang Y., Wang J. Simultaneous Liver and Colorectal Resections Are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastases // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – Vol. 14(12). – P. 1974–1980.
21. Silberbumer G.R., Paty P.B., Denton B., Guillem J., Gonen M., Araujo R.L.C., Fong Y. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer // *Surgery*. – 2016. – Vol. 160(1). – P. 67–73.
22. Mayo S.C., Pulitano C., Marques H., Lamelas J., Wolfgang C.L., de Saussure W., Pawlik T.M. (2013). Surgical Management of Patients with Synchronous Colorectal Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2013. – Vol. 216(4). – P. 707–716.
23. Scoggins C.R., Meszoely I.M., Blanke C.D., Beauchamp R.D., Leach S.D. Nonoperative Management of Primary Colorectal Cancer in Patients With Stage IV Disease // *Annals of Surgical Oncology*. – 1999. – Vol. 6(7). – P. 651–657.
24. Cook A.D., Single R., McCabill L.E. Surgical Resection of Primary Tumors in Patients Who Present With Stage IV Colorectal Cancer: An Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1988 to 2000 // *Annals of Surgical Oncology*. – 2005. – Vol. 12(8). – P. 637–645.
25. Shapiro M., Rashid N.U., Whang E.E., Boosalis V.A., Huang Q., Yoon C., Gold J.S. Trends and predictors of resection of the primary tumor for patients with stage IV colorectal cancer // *Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 111(7). – P. 911–916.
26. Stillwell A.P., Buettner P.G., Ho Y.-H. Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone // *World Journal of Surgery*. – 2010. – Vol. 34(4). – P. 797–807.
27. Hu C.-Y., Bailey C.E., You Y.N., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A., Feig B.W., Chang G.J. Time Trend Analysis of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer // *JAMA Surgery*. – 2015. – Vol. 150(3). – P. 245.
28. Tebbutt N.C. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases // *Gut*. – 2003. – Vol. 52(4). – P. 568–573.
29. Seo G.J., Park J.W., Yoo S.B., Kim S.Y., Choi H.S., Chang H.J., Oh J.H. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer // *Journal of Surgical Oncology*. – 2010. – Vol. 102(1). – P. 94–99.

30. Anwar S., Peter M.B., Dent J., Scott N.A. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review // *Colorectal Disease*. – 2012. – Vol. 14(8). – P. 920–930.
31. Eisenberger A., Whelan R.L., Neugut A.I. Survival and symptomatic benefit from palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2008. – Vol. 23(6). – P. 559–568.
32. Clancy C., Burke J.P., Barry M., Kalady M.F., Calvin C.J. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival // *Annals of Surgical Oncology*. – 2014. – Vol. 21(12). – P. 3900–3908.
33. Van Rooijen K.L., Shi Q., Goey K.K.H., Meyers J., Heinemann V., Diaz-Rubio E., Koopman M. Prognostic value of primary tumour resection in synchronous metastatic colorectal cancer: Individual patient data analysis of first-line randomised trials from the ARCAD database // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 91. – P. 99–106.
34. McCabill L.E., Yothers G., Sharif S., Petrelli N.J., Lai L.L., Bechar N., Wolmark N. Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30(26). – P. 3223–3228.
35. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 70. – P. 87–98.
36. Zhang et al. Primary tumor location as a predictor of the benefit of palliative resection for colorectal cancer with unresectable metastasis // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2017. – Vol. 15. – P. 138.
37. Kodaz H., Erdogan B., Hacibekiroglu I., Turkmen E., Tozkiir H., Albayrak D., et al. Primary tumor resection offers higher survival advantage in KRAS mutant metastatic colorectal Cancer patients // *Hepatogastroenterology*. – 2015. – Vol. 62(140). – P. 876–879.
38. Cao G., Zhou W., Chen E., Wang F., Chen L., Chen M., Song Z. A novel scoring system predicting survival benefits of palliative primary tumor resection for patients with unresectable metastatic colorectal cancer // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98(37). – P. 171–178.
39. He W.-Z., Rong Y.-M., Jiang C., Liao F.-X., Yin C.-X., Guo G.-F., Xia L.-P. Palliative primary tumor resection provides survival benefits for the patients with metastatic colorectal cancer and low circulating levels of dehydrogenase and carcinoembryonic antigen // *Chinese Journal of Cancer*. – 2016. – Vol. 35(1).
40. Kleespies A., Füessl K.E., Seeliger H., Eichborn M.E., Müller M.H., Rentsch M., Jauch K.-W. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2009. – Vol. 24(9). – P. 1097–1109.
41. Temple L.K.F., Hsieh L., Wong W.D., Saltz L., Schrag D. Use of Surgery Among Elderly Patients With Stage IV Colorectal Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22(17). – P. 3475–3484.
42. Nitsche U., Stöß C., Stecher L., Wilhelm D., Friess H., Ceyhan G.O. Meta-analysis of outcomes following resection of the primary tumour in patients presenting with metastatic colorectal cancer // *British Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 105(7). – P. 784–796.
43. Ahn H.J., Kim S.W., Lee S.W., Lee S.W., Lim C.-H., Kim J.S., Choi M.-G. Long-term outcomes of palliation for unresectable colorectal cancer obstruction in patients with good performance status: endoscopic stent versus surgery // *Surgical Endoscopy*. – 2016. – Vol. 30(11). – P. 4765–4775.
44. Van den Berg M.W., Ledebroer M., Dijkgraaf M.G.W., Fockens P., ter Borg F., van Hooft J.E. Long-term results of palliative stent placement for acute malignant colonic obstruction // *Surgical Endoscopy*. – 2014. – Vol. 29(6). – P. 1580–1585.
45. Van Halsema E.E., van Hooft J.E., Small A.J., Baron T.H., Garcia-Cano J., Cheon J.H., Repici A. Perforation in colorectal stenting: a meta-analysis and a search for risk factors // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2014. – Vol. 79(6). – P. 970–982.
46. Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., Ajioka Y., Sugibara K. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2019.

## References

1. American Cancer Society. Cancer Statistics Center. Available at: [https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?\\_ga=2.161757564.1511676854.1597397038-1181596019.1597397038#!/](https://cancerstatisticscenter.cancer.org/?_ga=2.161757564.1511676854.1597397038-1181596019.1597397038#!/). Accessed at: 13.11.2020.
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). P.A. Herzen MNIIO – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia. 2019. (in Russ)
3. Siegel R., DeSantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2014; 64(2): 104–117. doi: 10.3322/caac.21220.
4. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H., Amisano M., Massucco P., Sperti E., Capussotti L. Asymptomatic Colorectal Cancer with Unresectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? *Annals of Surgical Oncology*. 2006; 14(2): 766–770. doi: 10.1245/s10434-006-9146-1.

5. Hayashi M., Inoue Y., Komeda K., Shimizu T., Asakuma M., Hirokawa F., Tanigawa N. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surgery*. 2010; 10(1). doi: 10.1186/1471-2482-10-27.
6. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.-H., Pozzo C., Poston G., Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer*. 2006; 42(14): 2212-2221. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
7. Kemeny N., Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999; 6(1): 39-49.
8. Tsai M.-S., Su Y.-H., Ho M.-C., Liang J.-T., Chen T.-P., Lai H.-S., Lee P.-H. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Annals of Surgical Oncology*. 2006; 14(2): 786-794. doi: 10.1245/s10434-006-9215-5.
9. Heng D.Y.C., Wells J.C., Rini B.I., Beuselinck B., Lee J.-L., Knox J.J., Choueiri T.K. Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Urology*. 2014; 66(4): 704-710. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.034.
10. Flanigan R.C., Mickisch G., Sylvester R., Tangen C., van Poppel H., Crawford E.D. Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis. *The Journal of Urology*. 2004; 171(3): 1071-1076. doi: 10.1097/01.ju.0000110610.61545.ae.
11. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G., Heng D.Y.C. The Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy. *The Journal of Urology*. 2011; 185(1): 60-66. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.
12. Steuber T., Berg K.D., Røder M.A., Brasso K., Iversen P., Huland H., Mandel P. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low-volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *European Urology Focus*. 2017; 3(6): 646-649. doi: 10.1016/j.euf.2017.06.016.
13. Dittmar Y., Rauchfuss F., Goetz M., Jandt K., Scheuerlein H., Heise M., Settmacher U. Non-curative gastric resection for patients with stage 4 gastric cancer – a single center experience and current review of literature. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2012; 397(5): 745-753. doi: 10.1007/s00423-012-0902-3.
14. Leporrier J., Maurel J., Chiche L., Bara S., Segol P., Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2006; 93(4): 465-474. doi: 10.1002/bjs.5278.
15. Tobme S., Simmons R.L., Tsung A. Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases. *Cancer Research*. 2017; 77(7): 1548-1552. doi: 10.1158/0008-5472.can-16-1536.
16. Ruers T., Punt C., Van Coevorden F., Pierie J.P.E.N., Borel-Rinkes I., Ledermann J.A., Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Annals of Oncology*. 2012; 23(10): 2619-2626. doi: 10.1093/annonc/mds053.
17. Kimura F., Miyazaki M., Suwa T., Kakizaki S., Itob H., Kaiho T., Shimizu H. Reduced hepatic acute-phase response after simultaneous resection for gastrointestinal cancer with synchronous liver metastases. *British Journal of Surgery*. 1996; 83(7): 1002-1006. doi: 10.1002/bjs.1800830738.
18. Lam V.W.T., Laurence J.M., Pang T., Johnston E., Hollands M.J., Pleass H.C.C., Richardson A.J. A systematic review of a liver – first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB*. 2014; 16(2): 101-108. doi: 10.1111/hpb.12083.
19. Martin R., Paty P., Fong Y., Grace A., Cohen A., DeMatteo R., Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003; 197(2): 233-241. doi: 10.1016/s1072-7515(03)00390-9.
20. Luo Y., Wang L., Chen C., Chen D., Huang M., Huang Y., Wang J. Simultaneous Liver and Colorectal Resections Are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastases. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2010; 14(12): 1974-1980. doi: 10.1007/s11605-010-1284-x.
21. Silberhumer G.R., Paty P.B., Denton B., Guillem J., Gonen M., Araujo R.L.C., Fong Y. Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. *Surgery*. 2016; 160(1): 67-73. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.029.
22. Mayo S.C., Pulitano C., Marques H., Lamelas J., Wolfgang C.L., de Saussure W., Pawlik T.M. Surgical Management of Patients with Synchronous Colorectal Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013; 216(4): 707-716. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.029.
23. Scoggins C.R., Meszoely I.M., Blanke C.D., Beauchamp R.D., Leach S.D. Nonoperative Management of Primary Colorectal Cancer in Patients With Stage IV Disease. *Annals of Surgical Oncology*. 1999; 6(7): 651-657. doi: 10.1007/s10434-999-0651-x.
24. Cook A.D., Single R., McCabill L.E. Surgical Resection of Primary Tumors in Patients Who Present With Stage IV Colorectal Cancer: An Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1988 to 2000. *Annals of Surgical Oncology*. 2005; 12(8): 637-645. doi: 10.1245/aso.2005.06.012.
25. Shapiro M., Rashid N.U., Whang E.E., Boosalis V.A., Huang Q., Yoon C., Gold J.S. Trends and predictors of resection of the primary tumor for patients with stage IV colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2015; 111(7): 911-916. doi: 10.1002/jso.23906.

26. Stillwell A.P., Buettner P.G., Ho Y.-H. Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone. *World Journal of Surgery*. 2010; 34(4): 797-807. doi: 10.1007/s00268-009-0366-y.
27. Hu C.-Y., Bailey C.E., You Y.N., Skibber J.M., Rodriguez-Bigas M.A., Feig B.W., Chang G.J. Time Trend Analysis of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer. *JAMA Surgery*. 2015; 150(3): 245. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2253.
28. Tebbutt N.C. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut*, 2003; 52(4): 568-573. doi: 10.1136/gut.52.4.568.
29. Seo G.J., Park J.W., Yoo S.B., Kim S.Y., Choi H.S., Chang H.J., Oh J.H. Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 2010; 102(1): 94-99. doi: 10.1002/jso.21577.
30. Anwar S., Peter M.B., Dent J., Scott N.A. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Disease*. 2012; 14(8): 920-930. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02817.x.
31. Eisenberger A., Whelan R.L., Neugut A.I. Survival and symptomatic benefit from palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review. *International Journal of Colorectal Disease*. 2008; 23(6): 559-568. doi: 10.1007/s00384-008-0456-6.
32. Clancy C., Burke J.P., Barry M., Kalady M.F., Calvin C.J. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival. *Annals of Surgical Oncology*. 2014; 21(12): 3900-3908. doi: 10.1245/s10434-014-3805-4.
33. Van Rooijen K.L., Sbi Q., Goey K.K.H., Meyers J., Heinemann V., Diaz-Rubio E., Koopman M. Prognostic value of primary tumour resection in synchronous metastatic colorectal cancer: Individual patient data analysis of first-line randomised trials from the ARCAD database. *European Journal of Cancer*. 2018; 91: 99-106. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.014.
34. McCabill L.E., Yothers G., Sharif S., Petrelli N.J., Lai L.L., Bechar N., Wolmark N. Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(26): 3223-3228. doi: 10.1200/jco.2012.42.4044.
35. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *European Journal of Cancer*. 2017; 70: 87-98. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.
36. Zhang et al. Primary tumor location as a predictor of the benefit of palliative resection for colorectal cancer with unresectable metastasis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2017; 15: 138. doi: 10.1186/s12957-017-1198-0.
37. Kodaz H., Erdogan B., Hacibekiroglu I., Turkmen E., Tozgir H., Albayrak D., et al. Primary tumor resection offers higher survival advantage in KRAS mutant metastatic colorectal Cancer patients. *Hepatogastroenterology*. 2015; 62(140): 876-879.
38. Cao G., Zhou W., Chen E., Wang F., Chen L., Chen M., Song Z. A novel scoring system predicting survival benefits of palliative primary tumor resection for patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *Medicine*. 2019; 98(37): 171-178. doi: 10.1097/md.00000000000017178.
39. He W.-Z., Rong Y.-M., Jiang C., Liao F.-X., Yin C.-X., Guo G.-F., Xia L.-P. Palliative primary tumor resection provides survival benefits for the patients with metastatic colorectal cancer and low circulating levels of dehydrogenase and carcinoembryonic antigen. *Chinese Journal of Cancer*. 2016; 35(1). doi: 10.1186/s40880-016-0120-4.
40. Kleespies A., Fuessl K.E., Seeliger H., Eichborn M.E., Müller M.H., Rentsch M., Jauch K.-W. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2009; 24(9): 1097-1109. doi: 10.1007/s00384-009-0734-y.
41. Temple L.K.F., Hsieh L., Wong W.D., Saltz L., Schrag D. Use of Surgery Among Elderly Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(17): 3475-3484. doi: 10.1200/jco.2004.10.218.
42. Nitsche U., Stöß C., Stecher L., Wilhelm D., Friess H., Ceyban G.O. Meta-analysis of outcomes following resection of the primary tumour in patients presenting with metastatic colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2017; 105(7): 784-796. doi: 10.1002/bjs.10682.
43. Ahn H.J., Kim S.W., Lee S.W., Lee S.W., Lim C.-H., Kim J.S., Choi M.-G. Long-term outcomes of palliation for unresectable colorectal cancer obstruction in patients with good performance status: endoscopic stent versus surgery. *Surgical Endoscopy*. 2016; 30(11): 4765-4775. doi: 10.1007/s00464-016-4804-2.
44. Van den Berg M.W., Ledebor M., Dijkgraaf M.G.W., Fockens P., ter Borg F., van Hooft J.E. Long-term results of palliative stent placement for acute malignant colonic obstruction. *Surgical Endoscopy*. 2014; 29(6): 1580-1585. doi: 10.1007/s00464-014-3845-7.
45. Van Halsema E.E., van Hooft J.E., Small A.J., Baron T.H., Garcia-Cano J., Cheon J.H., Repici A. Perforation in colorectal stenting: a meta-analysis and a search for risk factors. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014; 79(6): 970-982. e7. doi: 10.1016/j.gie.2013.11.038.
46. Hasbiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., Ajioka Y., Sugibara K. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*.