

Современные хирургические стратегии лечения метастатического колоректального рака (обзор литературы)

О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина[✉], В. Е. Колесников, О. К. Бондаренко, А. В. Дашков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ snv-rnioi@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Метастатическое поражение составляет около 50–60 % всех случаев колоректального рака (КРР). В настоящее время прогноз в отношении метастатического КРР значительно улучшился в связи с появлением эффективной лекарственной терапии и расширением возможностей хирургического лечения. В связи с этим особый интерес представляет изучение современных направлений лечения метастатического КРР.

В данном исследовании был проведен анализ данных литературы (использовались базы данных PubMed, Scopus, eLIBRARY) и собственных результатов лечения больных метастатическим колоректальным раком в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В настоящее время при планировании терапии пациентов с метастатическим КРР следует учитывать многие факторы: характеристики самой опухоли (биология и локализация опухоли, tumour burden, мутационный статус RAS, BRAF), пациента (возраст, performance status, функциональное состояние органов и систем, коморбидность, отношение пациента к различным методам лечения, ожидания и предпочтения) и самого лечения (токсичность, гибкость программы лечения, социально-экономические факторы, качество жизни). При резектабельном процессе хирургическое лечение с адъювантной или периоперационной химиотерапией, а при потенциально резектабельных метастазах в печень, при массивной распространенности, неблагоприятном прогнозе – проводить максимально активную лекарственную терапию с учетом мутационного статуса опухоли с целью перевода процесса в резектабельный. При распространенном КРР последовательно проводят линии лекарственной терапии, выбор которой основывается на целях терапии, виде и времени первичной терапии, мутационном профиле опухоли, токсичности препаратов.

Пациенты с метастатическим поражением печени и/или легких должны рассматриваться через призму оперативного лечения, поскольку именно хирургическое вмешательство способно значительно улучшить результаты лечения пациентов. Поэтому пациенты с потенциально резектабельными метастазами должны получать максимально эффективное лечение и оперироваться, как только процесс станет резектабельным. При этом современная химиотерапия и таргетная терапия являются неотъемлемой частью лечения больных метастатическим КРР.

Ключевые слова: обзор, метастатический колоректальный рак, резекция печени, химиотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Бондаренко О. К., Дашков А. В. Современные хирургические стратегии лечения метастатического колоректального рака (обзор литературы). Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(3):102-110. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-9>, <https://elibrary.ru/lxyray>

Для корреспонденции: Солдаткина Наталья Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: snv-rnioi@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>

SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046, Scopus Author ID: 23499757500

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Кит О. И., Солдаткина Н. В. являются членами редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 06.06.2023; одобрена после рецензирования 01.06.2024; принята к публикации 19.06.2024

© Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Бондаренко О. К., Дашков А. В., 2024

Modern strategy of metastatic colorectal cancer treatment (literature review)

O. I. Kit, Yu. A. Gevorkyan, N. V. Soldatkina[✉], V. E. Kolesnikov, O. K. Bondarenko, A. V. Dashkov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ snv-rnioi@yandex.ru

ABSTRACT

Metastatic lesions account for about 50–60 % of all cases of colorectal cancer (CRC). Currently, the prognosis for metastatic CRC has significantly improved due to the advent of effective drug therapy and the expansion of surgical treatment options. In this regard, the study of modern directions of treatment of metastatic CRC is of particular interest.

In this study, both literature data and obtained treatment results of patients with metastatic colorectal cancer have been analyzed (PubMed, Scopus, eLibrary databases were used) at the National Medical Research Centre for Oncology.

Currently, many factors should be taken into account when planning therapy for patients with metastatic CRC: the characteristics of the tumor itself (biology and localization of the tumor, tumor burden, RAS, BRAF mutational status), the patient (age, performance status, functional state of organs and systems, comorbidity, patient attitude, expectations and preferences) and the treatment itself (toxicity, flexibility of the treatment program, socio-economic factors, quality of life). With a resectable process, surgical treatment with adjuvant or perioperative chemotherapy, and with potentially resectable liver metastases, with massive prevalence, unfavorable prognosis – to carry out the most active drug therapy taking into account the mutational status of the tumor in order to transfer the process to a resectable one. In case of widespread colorectal cancer, drug therapy lines are consistently carried out, the selection of which is based on the goals of therapy, the type and time of primary therapy, the mutation profile of the tumor, and the toxicity of drugs.

Patients with metastatic liver and/or lung lesions should be considered through the prism of surgical treatment, since it is surgical intervention that can significantly improve the results of treatment of patients. Therefore, patients with potentially resectable metastases should receive the most effective treatment and be operated on as soon as the process becomes resectable. At the same time, modern chemotherapy and targeted therapy are an integral part of the treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

Keywords: review, metastatic colorectal cancer, liver resection, chemotherapy, targeted therapy

For citation: Kit O. I., Gevorkyan Yu. A., Soldatkina N. V., Kolesnikov V. E., Bondarenko O. K., Dashkov A. V. Modern strategy of metastatic colorectal cancer treatment (literature review). South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(3): 102-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-3-9>, <https://elibrary.ru/lxyray>

For correspondence: Natalya V. Soldatkina – Dr. Sci. (Med.), MD, leading researcher of the Department of General Oncology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: snv-rnioi@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>

SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046, Scopus Author ID: 23499757500

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Kit O. I. and Soldatkina N. V., have been the members of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019, however they have no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted by the journal. The authors did not declare any other conflict of interest

The article was submitted 06.06.2023; approved after reviewing 01.06.2024; accepted for publication 19.06.2024

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности видом злокачественного новообразования во всем мире и второй по значимости причиной смерти от рака [1, 2]. В России заболеваемость КРР на 2022 г. составила 124 на 100 тыс. населения [3]. Метастатическое поражение наблюдается в 50–60 % всех случаев КРР, при этом метастазы встречаются у 20–50 %, а на синхронные метастазы приходится 15–30 % случаев, а также существует взаимосвязь последних с худшим прогнозом [4, 5]. Наиболее частой локализацией метастазов являются печень, затем легкие, брюшина и отдаленные лимфатические узлы.

При этом наиболее часто наблюдаются метастазы, возникающие после лечения (40 %), на синхронные метастазы приходится 25 % случаев и ассоциация с худшим прогнозом. У 30 % пациентов метастатическое поражение ограничено только печенью с первично резектабельным процессом у 1/3 этих пациентов. У 70 % пациентов с метастатическим КРР поражение печени является первично нерезектабельным или имеются экстрапеченочные метастазы [6, 7]. Эти данные свидетельствуют о том, что основная часть пациентов КРР рано или поздно будет иметь отдаленные метастазы, и, в основном, это будут метастазы в печень.

Тем не менее, в настоящее время ситуация не является столь трагичной, поскольку прогноз в отношении метастатического КРР значительно улучшился в связи появлением эффективной лекарственной терапии и расширением возможностей хирургического лечения [8, 9].

Цель исследования: изучение современных направлений лечения метастатического КРР.

Лекарственная терапия метастатического колоректального рака

Выбору лекарственной терапии при метастатическом КРР посвящено много исследований. Существуют современные схемы химиотерапии и иммунотерапии (таргетные препараты, ингибиторы контрольных иммунных точек), а также методы локального воздействия (радиочастотная термоабляция, химиоэмболизация).

Отдаленные результаты применения схем FOLFOX и FOLFIRI оказались сопоставимы, но выявлены преимущества схемы FOLFOX в 1 линии по частоте резекций печени [10]. Ретроспективное исследова-

ние PRIME, которое проводилось в Англии среди 512 пациентов, показало, что добавление к схемам химиотерапии ингибиторов EGFR на 60 % увеличивает частоту R0 резекций печени у больных с нерезектабельными метастазами, и эти пациенты могут быть излечены [11]. Этот вывод был подтвержден и метаанализом, проведенным F. Petrelli и соавт. [12]. Исследование FIRE-3, проводившееся среди 353 пациентов, сравнивало применение разных схем терапии при метастатическом КРР и установило, что наилучший ответ достигался в группе пациентов, получавших цетуксимаб и FOLFIRI через 3,5 месяца лечения [13]. Проведенный метаанализ также подтвердил, что для больных метастатическим КРР с диким типом RAS лучшей стратегией лечения в 1 линии терапии является химиотерапия + цетуксимаб [14]. При диком типе RAS/BRAF и левосторонней локализации первичной опухоли следует использовать антиEGFR, при правосторонней – бевацизумаб [15]. Достижение резектабельности метастазов в печени повышает 5-летнюю выживаемость с 9 до 42 % [16].

Хирургическая тактика при метастатическом поражении печени колоректальным раком

Необходимость резекции печени при метастазах КРР в настоящее время не вызывает сомнений и была доказана данными LiverMetSurvey International Registry, согласно которым из 23 тыс. пациентов 5-летняя выживаемость при наличии резекции печени составила 42 %, без резекции – 9 %. В обзоре P. C. Simmonds и соавт. [17] на основании анализа 30 исследований было установлено, что 5-летняя выживаемость больных КРР с метастазами в печень при резекции печени R0/R1 составила 30–32 %, при резекции R2 – 7 %, без резекции печени – 0 %. Метаанализ, проведенный G. P. Kanas и соавт. [18] показал, что 5-летняя выживаемость пациентов метастатическим КРР, подвергшихся резекции печени, составила 38 %. Следовательно, хирургия должна быть целью для основного числа данных пациентов [6].

Критерии резектабельности метастазов в печень были определены R. Adam и разделены на технические и онкологические [19]. Техническими абсолютными критериями являются невозможность R0 резекции с менее или 30 % остающейся тканью печени, а также наличие нерезектабельных экстрапеченочных метастазов. Техническими относительными критериями являются возможность R0 резекции только с применением других процедур,

а также R1 резекции. Онкологическими критериями являются нерезектабельные экстрапеченочные метастазы, 5 и более метастазов в печени, опухоль левая прогрессия.

Прогностически неблагоприятными факторами после резекции печени по поводу метастазов КРР являются: R1 резекция, экстрапеченочные метастазы, более 1 метастаза, размер более 5 см, РЭА выше 200 нг/мл, метастазы в лимфоузлах первичной опухоли, бессобытийный интервал менее 12 мес., билатеральное поражение печени [16, 19], мутация BRAF [20].

При выборе тактики лечения исходно резектабельных метастазов в печени учитываются онкологические и хирургические критерии. При отсутствии хирургических сложностей и благоприятных онкологических прогностических факторах рекомендуется хирургическое лечение без предоперационной химиотерапии (возможна адъювантная терапия). При неблагоприятных онкологических факторах необходима пред- или периоперационная химиотерапия. При хирургических сложностях вне зависимости от онкологических факторов рекомендуется системная химиотерапия [21].

R. Adam предлагает определять тактику лечения КРР с метастазами в печень в зависимости от наличия симптомов первичной опухоли: при асимптомной опухоли с резектабельными метастазами возможна одномоментная резекция печени и первичного очага, однако если имеются факторы риска, то сначала проводится химиотерапия, затем – резекция печени, а только затем выполняют резекцию первичного очага; при симптомной опухоли с резектабельными метастазами выполняется резекция первичного очага, затем химиотерапия с последующей резекцией печени. При асимптомной опухоли с нерезектабельными метастазами рекомендуется проведение химиотерапии с последующей поэтапной резекцией печени и первичного очага при переводе процесса в резектабельный. При симптомной опухоли с нерезектабельными метастазами выполняется резекция первичного очага, химиотерапия с последующей резекцией печени при переводе процесса в резектабельный [7].

F. Aigner и соавт. вносят свои корректировки в схему лечения метастатического КРР: при асимптомном резектабельном процессе с наличием факторов риска после неoadъювантной химиотерапии следует выполнять не двухэтапные, а симулированные оперативные вмешательства [22].

Взгляды онкологов в настоящее время привлекает группа асимптомных опухолей с условно резектабельными метастазами в печень, которой рекомендуют проведение наиболее активной неoadъювантной химиотерапии с максимальной частотой объективного ответа (дуплеты, триплеты) с применением таргетных препаратов (в зависимости от статуса RAS) с оценкой эффекта каждые два месяца [11, 23].

При этом пациентам с условно резектабельными метастазами в печень, которым проводится лекарственная терапия, оперативное вмешательство необходимо выполнять сразу при достижении резектабельности, не дожидаясь полного ответа. Эта позиция обусловлена несколькими факторами. Во-первых, 83 % исчезнувших на фоне химиотерапии метастазов будут являться причиной прогрессирования заболевания, во-вторых, существует также опасность гепатотоксичности [18, 22], для уменьшения развития которой рекомендуется ограничить предоперационную терапию 2–3 месяцами [24].

Кроме того, от числа проведенных курсов терапии напрямую зависит и частота послеоперационных осложнений: 13,6 % – без химиотерапии, 19 % – после 5 курсов терапии, 45,4 % – после 6–9 курсов терапии, 61,5 % – после 10 и более курсов терапии [25, 26]. При этом раннее уменьшение опухоли (≥ 20 % или ≤ 30 %) на 6–8 неделях терапии является индикатором чувствительности к лечению и ассоциируется с высокой частотой резекций печени и увеличением общей выживаемости пациентов [11, 27].

Объем оперативного вмешательства на печени по поводу метастазов колоректального рака

Вопрос об адекватном объеме оперативного вмешательства на печени по поводу метастазов КРР является предметом дискуссий. Здесь возможны варианты анатомических и атипичных резекций. Ранее преимущество отдавалось обширным резекциям печени с большим отступом от края метастаза в связи с лучшими результатами обширных вмешательств. Однако наступившая эра высокоэффективной лекарственной терапии позволила уравнивать выживаемость пациентов при анатомических и неанатомических резекциях печени по поводу метастазов КРР [28].

В 2019 г. опубликован метаанализ 18 исследований, включающий 7081 пациента, сравнивающий паренхимосохраняющие и обширные резекции

печени [29]. Оказалось, что общая и безрецидивная выживаемость в этих группах пациентов была сопоставима, что позволило авторам прийти к выводу, что паренхимосохраняющая хирургия является адекватным методом лечения метастатического КРР. С теми же результатами сравнивались паренхимосохраняющие и анатомические резекции печени по поводу метастазов в 12 исследованиях, включающих 2505 пациентов [30].

В настоящее время изменилось отношение и к негативному краю резекции печени. Так, N. Kokudo [31] обнаружил микрометастазы КРР в паренхиме печени только у 2 % больных в пределах 5 мм и более от макроскопической границы опухоли. Дальнейшие исследования показали, что не существует достоверной разницы в выживаемости пациентов при расстоянии от линии резекции меньше и больше 1 см. Даже клиренс 1 мм не увеличил время до появления рецидива метастаза в печени, а 5-летняя общая выживаемость при этом составила 33 % [31]. Кроме того, при современной химиотерапии даже резекция R1 не имеет прогностического значения для выживаемости больных [32].

Паренхимосохраняющие резекции печени открыли и широкие возможности для успешного применения лапароскопической техники при метастазах КРР [33–35].

Повторные резекции печени при метастатическом колоректальном раке

Смысл сохранения паренхимы печени заключается не только в возможности проведения химиотерапии, но и повторных резекций печени при возникновении новых метастазов. Целесообразность повторных резекций печени была доказана в исследованиях, в частности, в работе T. Schmidt [36], в которой при анализе данных 578 больных установлено, что без повторных резекций печени при рецидиве метастатического поражения 5-летняя общая выживаемость составила 36,7 %, при повторных резекциях печени – 56,6 %, при резекциях в третий раз – 53,2 %.

При этом установленные прогностические факторы при повторных резекциях не применимы, имеют значение только рТ-стадия первичной опухоли и метастатическое поражение [37]. Метаанализ 7200 пациентов из 27 исследований показал, что от повторных операций получают преимущество пациенты с большим безрецидивным периодом при солитарном, небольшом, унилобарном пораже-

нии и отсутствии экстрапеченочных метастазов [36]. Следовательно, пациенты для повторных резекций печени должны быть тщательно отобраны.

В случаях невозможности резекции или РЧТА метастатического поражения печени возможно применение других методов локального воздействия, таких как регионарные внутриаартериальные химиоинфузии, эмболизационная терапия, которые позволяют достичь медианы общей выживаемости 45,6 месяцев по сравнению с 40,5 месяцами при проведении только системной терапии [38].

Метастатическое поражение легких и яичников при колоректальном раке

Метастатическое поражение легких – вторая излюбленная локализация отдаленного метастазирования КРР. Важность активной хирургической тактики при этом была продемонстрирована в исследовании M. W. Onaitis и соавт. [39], в котором торакальное вмешательство позволило достичь 28 % 3-летней безрецидивной и 78 % общей выживаемости при анализе данных 378 пациентов. Факторами негативного прогноза при метастазах в легкие являются: короткий безрецидивный интервал, метастатическое поражение лимфоузлов, наличие более 1 метастатического очага в легких, высокий уровень РЭА, резекция легкого R1, большие размеры метастазов, метастазы в печени в анамнезе [39, 40].

Клинические рекомендации для лечения метастатического поражения печени при КРР применимы и для метастатического поражения легких [39]. Возможны комбинированные и последовательные резекции печени и легких с обнадеживающими результатами у отобранной группы пациентов с солитарным метастатическим поражением [41].

Метастатическое поражение яичников возникает нередко у женщин, при этом чаще они выявляются с поражением других органов, одиночное поражение возникает только у 24 % женщин. Прогноз при метастазах в яичники хуже, чем в печени, а медиана выживаемости составляет лишь 23 месяца [42].

Выбор тактики лечения метастатического колоректального рака

Консенсус ESMO-ASIA 2019 г. по лечению метастатического КРР подытожил современные представления и рекомендовал при резектабельном процессе хирургическое лечение с адъювантной или периоперационной химиотерапией, а при по-

тенциально резектабельных метастазах в печень, при массивной распространенности, неблагоприятном прогнозе – проводить максимально активную лекарственную терапию с учетом мутационного статуса опухоли с целью перевода процесса в резектабельный [21]. При нерезектабельном КРР последовательно проводят линии лекарственной терапии, выбор которой основывается на целях, виде и времени первичной терапии, мутационном профиле опухоли, токсичности препаратов. В исследованиях обнаружена корреляция между увеличением медианы выживаемости метастатического КРР и применением всех трех основных цитотоксических агентов (фторурацил/лейковарин, оксалиплатин, иринотекан) на протяжении терапии [43].

При этом в настоящее время при планировании терапии пациентов с метастатическим КРР следует учитывать многие факторы. Это и характеристики самой опухоли (биология и локализация опухоли, tumour burden, мутации RAS, BRAF), пациента (возраст, функциональное состояние органов и систем, коморбидность, отношение пациента, ожидания

и предпочтения) и лечения (токсичность, гибкость программы лечения, социоэкономические факторы, качество жизни) [21]. То есть необходим баланс между рисками и пользой терапии метастатического КРР, и этому вопросу было уделено большое внимание на ASCO 2020.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, больные КРР с метастатическим поражением печени и/или легких должны рассматриваться через призму оперативного лечения, поскольку именно хирургическое вмешательство способно значительно улучшить результаты лечения пациентов. Поэтому пациенты с потенциально резектабельными метастазами должны получать максимально эффективное лечение и оперироваться, как только процесс станет резектабельным. При этом современная химиотерапия и таргетная терапия в зависимости от мутационного статуса и локализации опухоли являются неотъемлемой частью лечения больных метастатическим КРР.

Список источников

1. World Health Organization: international agency for research on cancer [Internet]. Доступно по: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=population&cancers=41>, Дата обращения 21.05.2024.
2. Старостин Р. А., Гатауллин Б. И., Валитов Б. Р., Гатауллин И. Г. Кооректальный рак: Эпидемиология и факторы риска. Поволжский онкологический вестник. 2021;12(4(48)):52–59. EDN: CMPKOS
3. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой, И. В. Лисичниковой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023, 275 с.
4. Максимова П. Е., Голубинская Е. П., Сеферов Б. Д., Зяблицкая Е. Ю. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор). Колопроктология. 2023;22(2(84)):160–171. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-2-160-171>, EDN: TWZBRV
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с.
6. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer. 2006 Sep;42(14):2212–2221. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.04.012>
7. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. 2015 Nov;41(9):729–741. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>
8. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol. 2009 Aug 1;27(22):3677–3683. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5278>
9. Водолажский Д. И., Антоненко А. В., Двадненко К. В., Владимирова Л. Ю., Геворкян Ю. А., Касаткин В. Ф. и др. Связь мутаций гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. Международный журнал экспериментального образования. 2014;(1-1):65–68. EDN: RTFGVV

10. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:191–202. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.024>
11. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386–1422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
12. Bendell JC, Tournigand C, Swieboda-Sadlej A, Barone C, Wainberg ZA, Kim JG, et al. Axitinib or bevacizumab plus FOLFIRI or modified FOLFOX-6 after failure of first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomized phase II study. *Clin Colorectal Cancer*. 2013 Dec;12(4):239–247. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.09.001>
13. Petrelli F, Barni S. Anti-EGFR agents for liver metastases. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Aug;27(8):997–1004. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1438-2>
14. Modest DP, Denecke T, Pratschke J, Ricard I, Lang H, Bemelmans M, et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;88:77–86. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.028>
15. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, et al. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 May;125:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.003>
16. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309–318. <https://doi.org/10.1097/0000658-199909000-00004>
17. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982–999. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603033>
18. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S34285>
19. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225–1239. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0121>
20. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 Jan;3(1):50–56. <https://doi.org/10.1002/ags3.12227>
21. Tie J, Desai J. Targeting BRAF mutant metastatic colorectal cancer: clinical implications and emerging therapeutic strategies. *Target Oncol*. 2015 Jun;10(2):179–188. <https://doi.org/10.1007/s11523-014-0330-0>
22. Aigner F, Pratschke J, Schmelzle M. Oligometastatic Disease in Colorectal Cancer - How to Proceed? *Visc Med*. 2017 Mar;33(1):23–28. <https://doi.org/10.1159/000454688>
23. Douillard JY, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey JH, Tabernero J. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1231–1242. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.026>
24. Van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010 Nov;14(11):1691–1700. <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1348-y>
25. Choti MA. Chemotherapy-associated hepatotoxicity: do we need to be concerned? *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2391–2394. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0512-7>
26. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):644–658. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6>
27. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):1–7. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3>

28. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1065–1075. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4)
29. Sui CJ, Cao L, Li B, Yang JM, Wang SJ, Su X, et al. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Jul;27(7):939–946. <https://doi.org/10.1007/s00384-011-1403-5>
30. Deng G, Li H, Jia GQ, Fang D, Tang YY, Xie J, et al. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2019 Oct;8(14):6165–6175. <https://doi.org/10.1002/cam4.2515>
31. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.* 2002 Jul;137(7):833–840. <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.7.833>
32. Hamady ZZR, Lodge JPA, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg.* 2014 Mar;259(3):543–548. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182902b6e>
33. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AMM, Ijzermans JNM, de Jonge J, van Montfort K, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012 May;19(5):1618–1627. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2114-4>
34. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Харагезов Д. А. Лапароскопические комбинированные оперативные вмешательства при метастатическом колоректальном раке. *Колопроктология.* 2015;(4(54)):19–23. EDN: UQCUTH
35. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Харагезов Д. А., Дашков А. В. и др. Малоинвазивные технологии в комплексном лечении колоректального рака с метастазами в печень. *Колопроктология.* 2014;(S3(49)):65–66. EDN: UAUMQB
36. Schmidt T, Nienhüser H, Kuna C, Klose J, Strowitzki MJ, Büchler MW, et al. Prognostic indicators lose their value with repeated resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Oct;44(10):1610–1618. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.051>
37. Кит О. И., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Колесников В. Е. Лапароскопическая хирургия колоректального рака. *Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского.* 2015;10(2):810–811. EDN: YPRAWC
38. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Sep;40(9):1036–1048. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.012>
39. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1684–1688. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.03.034>
40. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb;20(2):572–579. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2726-3>
41. Zabaleta J, Iida T, Falcoz PE, Salah S, Jarabo JR, Correa AM, et al. Individual data meta-analysis for the study of survival after pulmonary metastasectomy in colorectal cancer patients: A history of resected liver metastases worsens the prognosis. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Jul;44(7):1006–1012. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.03.011>
42. Wiegering A, Riegel J, Wagner J, Kunzmann V, Baur J, Walles T, et al. The impact of pulmonary metastasectomy in patients with previously resected colorectal cancer liver metastases. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173933>
43. Ganesh K, Shah RH, Vakiani E, Nash GM, Skottowe HP, Yaeger R, et al. Clinical and genetic determinants of ovarian metastases from colorectal cancer. *Cancer.* 2017 Apr 1;123(7):1134–1143. <https://doi.org/10.1002/cncr.30424>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

Солдаткина Наталья Васильевна ✉ – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0118-4935>, SPIN: 8392-6679, AuthorID: 440046, Scopus Author ID: 23499757500

Колесников Владимир Евгеньевич – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9979-4095>, SPIN: 9915-0578, AuthorID: 705852

Бондаренко Ольга Константиновна – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9543-4551>, SPIN: 7411-8638, AuthorID: 1223821

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Вклад авторов:

Кит О. И. – концепция и дизайн исследования;

Геворкян Ю. А. – редактирование;

Солдаткина Н. В., Колесников В. Е., Бондаренко О. К., Дашков А. В. – сбор и обработка материалов;

Солдаткина Н. В. – статистическая обработка, написание текста.